

Rīgas Stradiņa Universitāte

Rezidentūras studiju fakultāte

Onkoloģija ķīmijterapija

**PARP INHIBITORU TERAPIJAS EFEKTIVITĀTES
IZVĒRTĒŠANA PACIENTĒM AR BRCA1/2 POZITĪVO OLNĪCU
VĒZI**

Darba autore: Tamara Rustamova, stud. apliecības nr. 19-016888

Darba vadītāja: Dr. Signe Plāte, RAKUS Latvijas Onkoloģijas Centrs

Rīga, 2024

Anotācija

Olnīcu vēzis ir viens no vadošajiem vēža izraisītas nāves cēloņiem sievietēm. Ķirurģiska citoredukcija ar sekojošu platīnu saturošu ķīmijterapiju tiek uzskatīta par standarta terapiju jau 20 gadus, taču lielākai daļai pacientu slimība atgriežas pirmajos trīs gados pēc terapijas pabeigšanas. Ar Poli (ADP-ribozes) polimerāzes (PARP) inhibitoru parādīšanos klīniskajā praksē, tika ievērojami uzlabojusies izplatīta olnīcu vēža ārstēšana un nozīmīgi pagarināti izdzīvošanas rādītāji. PARP inhibitori ir pieejami uzturošā terapijā gan 1.līnijā, gan platīna jutīga olnīcu vēža recidīva gadījumā. Lai arī pastāv izteiktas panesamības atšķirības starp PARP inhibitoriem, kopumā tie ir labi tolerējami un lielāka daļa blakusefektu tiek vadīta ar devas modificēšanu.

Darba mērķis. Pētījuma mērķis bija izpētīt klīniskos faktorus, kuri ietekmē PARP inhibitoru uzturošas terapijas efektivitāti Latvijas Onkoloģijas Centrā ārstētām pacientēm ar pirmreizēji diagnosticētu un platīna jutīgu recidivējošu BRCA1/2 pozitīvu olnīcu vēzi.

Darba metodes. Pētījumā tika iekļauta 41 olnīcu vēža paciente ar BRCA1/2 mutāciju, kuras ārstējās Rīgas Austrumu Klīniskās Universitātes Slimnīcas stacionārā “Latvijas Onkoloģijas Centrs” un uzturošā terapijā saņēma PARP inhibitoru pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas pabeigšanas laika posmā no 2018.gada oktobra līdz 2024.gada februārim. Pētījumā tika analizēti pacienšu klīniskie un demogrāfiskie dati (vecums, slimības stadija, ķīmijterapijas līnija, seruma CA-125 līmenis pirms PARP inhibitora uzsākšanas, radioloģiska atbildes reakcija uz platīnu saturošu ķīmijterapiju) un to ietekme uz bezprogresijas izdzīvotību.

Rezultāti. Pētījuma rezultāti apstiprināja PARP inhibitoru efektivitāti un klīnisko ieguvumu olnīcu vēža pacientēm gan pirmajā līnijā, gan vēlīnajās terapijas līnijās. Pilna atbildes reakcija uz platīnu saturošu ķīmijterapiju un seruma CA-125 <10 U/ml bija neatkarīgi klīniskie faktori, kas pagarināja bezprogresijas izdzīvotību ($p=0,001$ un $0,011$). Citi faktori neietekmēja izdzīvotības rādītājus ($p>0,153$).

Secinājumi. Pētījuma rezultāti demonstrēja, ka minētie klīniskie faktori var būt izmantoti PARP inhibitoru terapijas efektivitātes prognozēšanai.

Atslēgvārdi. Olnīcu vēzis, BRCA mutācija, PARP inhibitors, platīnu saturoša ķīmijterapija, bezprogresijas izdzīvotība.

Annotation

Ovarian cancer is one of the leading causes of death from cancer among women worldwide. Surgical cytoreduction followed by platinum-based chemotherapy have been established as a standard of care for the past 20 years. However, majority of patients relapse within the first three years of therapy. The development of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors have transformed the treatment landscape and significantly improved survival in patients with advanced ovarian cancer. Maintenance therapy with PARP inhibitors is approved both in the first line and relapsed platinum-sensitive ovarian cancer setting. Although distinct differences in tolerability profile were observed between PARP inhibitors, they were generally well tolerated and majority of adverse effects can be managed by dose modification.

The aim of the study was to explore clinical factors which have an impact on prolonged therapeutic efficacy of PARP inhibitors in patients with newly diagnosed and relapsed BRCA mutated ovarian cancer who were treated in Latvian Oncology Centre.

Methods. Forty-one ovarian cancer patients with BRCA1/2 mutation who received maintenance therapy with PARP inhibitor after platinum-based chemotherapy between October 2018 and February 2024 in Riga East Clinical University Hospital Latvian Oncology Centre were included in retrospective study. Clinical factors (patient age, FIGO stage, line of treatment, serum CA-125 level before the start of therapy with PARP inhibitor, radiological treatment response) and their impact on progression-free survival were analysed.

The results of the study confirmed the efficacy and clinical benefit of PARP inhibitors both in first line and subsequent line therapy settings. Complete response to platinum-based chemotherapy and serum CA-125 <10 U/ml were independent clinical factors which prolonged progression-free survival ($p=0,001$ and $p=0,011$). Other factors did not influence survival ($p>0,153$).

Conclusion. Clinical factors such as complete response to platinum-based chemotherapy and low (<10 U/ml) serum CA-125 level may be used to predict the treatment efficacy of PARP inhibitors.

Keywords. Ovarian cancer, BRCA mutation, PARP inhibitor, platinum-based chemotherapy, progression-free survival.

Satura rādītājs

Darbā lietotie saīsinājumi	6
Ievads.....	8
Tēmas aktualitāte.....	8
Darba mērķis	9
Darba uzdevumi.....	9
Darba hipotēze.....	9
1. Literatūras apskats	10
1.1. Olnīcu vēža epidemioloģija un incidence	10
1.2. Riska faktori.....	11
1.3. Olnīcu vēža patoģenēze	13
1.4. Histoloģiskie apakštipi	14
1.5. BRCA asociēts olnīcu vēzis	16
1.6. PARP inhibitoru nozīme olnīcu vēža ārstēšanā	19
1.7. Olnīcu vēža terapijas efektivitātes rādītāji	26
2. Materiāls un metodes.....	27
3. Rezultāti	29
4. Diskusija	35
Secinājumi	38
Izmantotā literatūra.....	39
Pielikumi	46

Darbā lietotie saīsinājumi

AKT – (*serine/threonine protein kinase*) serīna-treonīna kināze

AML – (*acute myeloid leukemia*) akūta mieloleikoze

ASV – Amerikas Savienotās Valstis

BRAF – (*B-Raf protooncogene*) B-Raf protoonkogēns

BRCA – (*breast cancer gene*) krūts vēža gēns

CA-125 – (*cancer antigen 125*) audzēja antigēns 125

CDK12 – (*cyclin-dependent kinase 12*) ciklīna atkarīgā kināze 12

CI – (*confidence interval*) konfidences intervāls

CTNBB1 – (*catenin beta 1*) beta katenīns 1

EMA – (*European medicines agency*) Eiropas zāļu aģentūra

FDA – (*food and drug administration*) ASV pārtikas un zāļu pārvalde

FIGO – (*the international federation of gynaecology and obstetrics*) starptautiskā ginekoloģijas un dzemdību federācija

GABRA6 (*gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit alpha 6*) gamma aminosviestskābes A tipa receptora apakšvienība alfa 6

HER2/ERBB2 – (*human epidermal growth factor receptor 2*) cilvēka epidermas augšanas faktora receptors 2

HR – (*hazard ratio*) riska attiecība

HRD – (*homologous recombination deficiency*) homologās rekombinācijas deficīts

KRAS – (*kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) Kirstena žurku sarkomas onkogēna homologs

MDS – (*myelodysplastic syndrome*) mielodisplastisks sindroms

MMR – (*mismatch repair*) gēnu kļūdu labošana

mPFS – (*median progression free survival*) vidējā bezprogresijas izdzīvotība

NF1 – (*neurofibromatosis type 1*) 1.tipa neurofibromatoze

NRAS – (*neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*) neuroblastomas RAS onkogēna homologs

OS – (*overall survival*) kopējā izdzīvotība

P – (*p value*) p vērtība

PALB2 – (*partner and localizer of BRCA2*) BRCA2 partneris un lokalizators

PARP – (*poly (ADP-ribose) polymerase*) poli (ADP-ribozes) polimerāze

PFS – (*progression free survival*) bezprogresijas izdzīvotība

PIK3CA – (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*) fosfatidilinozitola bifosfāta kināzes katalītiskā apakšvienība alfa

PTEN – (*phosphatase and tensin homolog*) fosfatāzes un tenzīna homologs

PVO – Pasaules Veselības Organizācija

RAD51 – (*DNA repair protein RAD51 homolog 1*) DNS labotājproteīna RAD51 homologs 1

RB1 – (*retinoblastoma protein 1*) retinoblastomas proteīns 1 (gēns)

RR – relatīvais risks

TIC – (*tubal intraepithelial carcinoma*) tubāla (olvadu) intraepiteliālā karcinoma

TP53 – (*tumor protein P53*) audzēja proteīns P53

VEGF – (*vascular endothelial growth factor*) vaskulārais endotēliāls augšanas faktors

WT – (*wild type*) neizmainīts gēns

Ievads

Tēmas aktualitāte

Olnīcu vēzis ir astotais visbiežāk sastopamais ļaundabīgais audzējs sievietēm. No visiem vēžiem tas ieņem astoņpadsmito vietu izplatības ziņā. Olnīcu vēzis ir viens no vadošajiem vēža izraisītas nāves cēloņiem sievietēm. Visā pasaulē katru gadu vidēji tiek diagnosticēti 324 000 jauni olnīcu vēža gadījumi un 207 000 sievietes nomirst šīs saslimšanas dēļ.

Olnīcu ļaundabīgos audzējus histoloģiski iedala divās lielās apakšgrupās – epiteliālos un ne epiteliālos. Ne epiteliālas izcelsmes audzēji ir reti sastopami un tos visbiežāk atklāj jaunām sievietēm pirms 20 gadu vecuma. Lielākā daļa (~90%) olnīcu vēžu ir epiteliālas izcelsmes un tos lielākoties sastop pēc 50 gadu vecuma. Epiteliālos olnīcu vēžus sīkāk iedala piecos apakštipos (augstas pakāpes seroza karcinoma, endometroīda karcinoma, zemas pakāpes seroza karcinoma, gaišsūnu karcinoma un mucinoza karcinoma). Katram epiteliālo audzēju apakštipam ir atšķirīga izcelsme, patogēnēze, klīniskas īpašības, atbildes reakcija uz sistēmisku terapiju un prognoze.

Galvenie olnīcu vēža attīstības riska faktori ir asociēti ar sievietes reproduktīvo anamnēzi un iedzimtību. Dzimumsūnu mutācija BRCA1/2 gēnos ir spēcīgākais zināmais ģenētiskais riska faktors epiteliāla olnīcu vēža attīstībā, ko sastop 10-15% sieviešu ar olnīcu vēzi. Olnīcu ļaundabīgais audzējs bieži tiek diagnosticēts vēlīnajā stadijā un ir asociēts ar sliktu prognozi. Platīnu saturoša ķīmijterapija tiek uzskatīta par standarta sistēmisku ārstēšanu jau vairākus gadus, taču neskatoties uz paaugstinātu jutību uz šo pretvēža terapiju 1.līnijā, sevišķi BRCA gēnu mutācijas gadījumā, lielākā daļa pacientu recidivē pirmajos trīs gados pēc terapijas pabeigšanas.

Ar Poli (ADP-ribozes) polimerāzes (PARP) inhibitoru ieviešanu klīniskajā praksē ir uzlaboti ārstēšanas rezultāti un nozīmīgi pagarināti izdzīvotības rādītāji. Ņemot vērā tēmas aktualitāti un pieaugušo interesi par šo medikamentu grupu pēdējos gados, īpaši svarīgi ir atlasīt olnīcu vēža pacienšu grupas Latvijas kompensējamo zāļu saraksta ietvaros, lai izvērtētu PARP inhibitoru terapijas efektivitāti arī otrajā un tālākās terapijas līnijās.

Darba mērķis

Izpētīt klīniskos faktorus, kuri ietekmē PARP inhibitoru terapijas efektivitāti Latvijas Onkoloģijas Centrā ārstētām pacientēm ar pirmreizēji diagnosticētu un recidivējošu BRCA1/2 pozitīvu olnīcu vēzi.

Darba uzdevumi

1. Noteikt bezprogresijas izdzīvotību (Progression Free Survival, PFS) pacientēm, kuras saņem PARP inhibitoru uzturošā terapijā 1.līnijā un ≥ 2 .līnijā.
2. Salīdzināt pētījumā iegūtos PFS rādītājus ar publicēto klīnisko pētījumu datiem.
3. Analizēt faktorus, kas ietekmē bezprogresijas izdzīvotību BRCA pozitīvo olnīcu vēža pacientēm, kuras ārstējās Rīgas Austrumu Klīniskās Universitātes Slimnīcas stacionārā “Latvijas Onkoloģijas Centrs”.
4. Apstiprināt, ka šī pētījuma klīniskos faktorus varētu izmantot kā PARP inhibitoru terapijas efektivitātes prediktīvus faktorus atbilstoši publicēto klīnisko pētījumu rezultātiem.

Darba hipotēze

PARP inhibitoru terapijas efektivitāti pamatā nosaka pacientes klīniskie faktori. BRCA pozitīvo olnīcu vēža pacientēm ar radioloģiski pilnu atbildes reakciju uz platīnu saturošu ķīmijterapiju un zemu seruma CA-125 līmeni pirms terapijas uzsākšanas ar PARP inhibitoru ir garāka bezprogresijas izdzīvotība.

1. Literatūras apskats

1.1. Olnīcu vēža epidemioloģija un incidence

Pasaules statistika

Pasaulē olnīcu vēzis ir astotais visbiežāk sastopamais ļaundabīgais audzējs sievietēm. No visiem vēžiem tas ieņem astoņpadsmito vietu izplatības ziņā (GLOBOCAN, 2022). Vidējais vecums, kad tiek atklāts olnīcu vēzis ir 63 gadi.

Pēc GLOBOCAN datiem 2022.gadā tika diagnosticēti 324 603 jauni olnīcu vēža gadījumi un nomira 206 956 pacientes. Augstākais saslimstības biežums ir Dienvidaustrumāzijā, Eiropā (sevišķi Austrumeiropā un Centrāleiropā) un Kanādā.

Eiropā 2022.gadā bija 69 472 jauni olnīcu vēža saslimšanas gadījumi un 46 232 nāves gadījumi. Mirstība no olnīcu vēža Eiropas valstīs pēdējos 30 gados ir samazinājusies par 5,9% no 2010.-2014.gada līdz 2015.-2019.gadam, sasniedzot biežumu 4,66 uz 100 000 iedzīvotāju/gadā (GLOBOCAN, 2022). Uzlabojoties diagnostikai, ārstēšanai, kā arī menopauzes hormonālas aizstājterapijas lietošanas samazinājumam ir nozīmīga loma mirstības rādītāju kritumam.

Saslimstība ar olnīcu vēzi Amerikas Savienotās Valstīs (ASV) pēdējos 30 gados ir nedaudz samazinājusies – incidences biežums ir samazinājies par 1-2%/gadā no 1990.gada līdz 2015.gadam un gandrīz par 3%/gadā no 2015. līdz 2019.gadam. 2023.gadā ASV tika reģistrēti 19 710 jauni olnīcu vēža gadījumi un 13 270 pacientes nomira šīs saslimšanas dēļ. Mirstība no olnīcu vēža samazinās, jo uzlabojas ārstēšana. Kopš 1975.gada ASV mirstības biežums samazinājies par 40% (Cancer.gov).

Aptuveni pusei (55%) no pirmreizēji diagnosticētām olnīcu vēža pacientēm diagnozes brīdī ir distālas metastāzes un tikai 18% ir lokalizēta slimība. To varētu skaidrot ar sākotnēji asimptomātisku slimības gaitu vai nespecifiskām sūdzībām, kādēļ pacientes pie ārsta vēršas novēloti. ASV piecu gadu dzīvildze visām stadijām kopā 2013-2019.gadā bija aptuveni 50.8%, bet pacientēm ar IV stadiju – 31,5% (Cancer.gov).

Latvijas statistika

Latvijā saslimstība ar olnīcu vēzi pēdējo 40 gadu laikā ir būtiski palielinājusies – 1983. gadā saslimšanas biežums bija 10,3, bet 2017. gadā – 26,6 uz 100 000 iedzīvotāju gadā. Olnīcu vēzis 2017. gadā tika diagnosticēts 279 sievietēm, bet nomira 197 patientes, no kurām 59% saslimušo un 68% mirušo bija vecākas par 60 gadiem (SPKC, 2017).

Pēc GLOBOCAN datiem, Latvijā 2022. gadā olnīcu vēzis bija ceturtais biežāk sastopamais ļaundabīgais audzējs sievietēm, tika reģistrēti 298 saslimšanas gadījumi (5,4% no visiem audzējiem sievietēm).

Piecu gadu dzīvildze Latvijas pacientēm ar olnīcu vēzi paliek praktiski nemainīga – 40,0% 2005.-2010. gadā un 43,9% 2012.-2017. gadā. Tas ir skaidrojams ar augstu olnīcu vēža diagnostikas īpatsvaru izplatītajā stadijā. Piecu gadu dzīvildze pacientēm ar IV stadijas olnīcu vēzi 2012.-2017. gadā bija tikai 13,8%. Visu stadiju pirmā gada letalitāte 2017. gadā bija 35,9%, bet IV stadijas – 64,3% (SPKC, 2017).

1.2. Riska faktori

Olnīcu vēža attīstības risku galvenokārt nosaka sievietes reproduktīvā anamnēze un ģenētiskie faktori. Daži modificējamie riska faktori kā adipozitāte, smēķēšana ir asociēti ar palielinātu risku, bet nav pierādīti kā predisponējošie faktori (NCCN vadlīnijas, 2024).

Reproduktīvā anamnēze

Lielāks menstruālo ciklu skaits dzīves laikā ir asociēts ar augstāko olnīcu vēža attīstības risku, kas liecina par ovulācijas lomu olnīcu onkoģenēzē. Faktori, kas samazina ovulāciju, ieskaitot vienu vai vairākas grūtniecības/dzemdības, orālās kontracepcijas lietošanu, laktāciju, samazina olnīcu vēža risku, savukārt, nullparitāte ir asociēta ar palielinātu risku (Flaum N et al., 2019).

Dzīvesveida riska faktori

Adipozitāte palielina vairāku ļaundabīgo audzēju attīstības risku. Ellwanger et al. (2022) apkopoja un analizēja 42 pētījumus, kuri demonstrēja, ka olnīcu vēža gadījumā sievietēm ar

virssvaru risks palielinās tikai par 6%, savukārt, adipozām pacientēm risks palielinās par 19%. Attiecībā uz dzīves posmiem, meta analīzes rezultāti norāda uz palielinātu risku sievietēm reproduktīvajā vecumā jeb premenopauzē, turklāt pacientēm, kam ir iestājusies menopauze, liekais svars un adipozitāte minimāli ietekmē olnīcu vēža risku. Tas norāda uz to, ka adipozitāte no jaunības var novest pie ilgstošas onkogēnu negatīvas ietekmes uz olnīcu funkciju, kas pēc gadiem rezultējās ļaundabīgā audzēja transformācijā.

Tāpat ir atrasta asociācija starp adipozitāti un palielinātu mucinozas un gaiššūnu karcinomu risku, taču nav datu un stingru pierādījumu attiecībā uz citiem apakštipiem, ieskaitot endometroīdu karcinomu (Ellwanger et al., 2022). Nepieciešami turpmāki pētījumi par adipozitāti un dažādu olnīcu vēža histoloģisku apakštipu attīstības risku.

Beral et al. (2012) analizēja 51 epidemioloģisku pētījumu par smēķēšanas ietekmi uz olnīca vēža attīstības risku. Rezultāti norāda, ka palielināta saslimstība ar olnīcu vēzi vairāk ir vērojama aktīviem smēķētājiem [relatīvais risks, RR 1,06], un, galvenokārt, mucinozas karcinomas apakštipam [RR 1,79], taču augsta incidence bija pārsvarā konstatēta robežvariantam. Attiecībā uz citiem histoloģiskiem apakštipiem, endometroīdas un gaiššūnu karcinomas risks ir zemāks smēķētājiem, turklāt nav atrasta nozīmīga asociācija starp smēķēšanu un serozas karcinomas apakštipu.

Ģimenes anamnēze un ģenētiskie riska faktori

Vairāk nekā piektdaļa (23%) olnīcu ļaundabīgo audzēju tiek saistīta ar iedzimtiem stāvokļiem, no kuriem 65-85% gadījumos ģenētiskas izmaiņas ir BRCA gēnos (Toss et al., 2015). Sievietēm, kurām ir pirmās pakāpes radiniece ar olnīcu vēzi, saslimšanas risks palielinās trīskārt. Relatīvais risks ir augstāks, ja pirmas pakāpes radiniecei slimība tika diagnosticēta pirms 50 gadiem nekā tai, kurai slimību atklāja pēc 50 g. [RR 4,7 vs 2,5, $p=0,0052$]. Serozas karcinomas apakštipam ir augstāks RR nekā citiem apakštipiem [RR 3,6 vs 2,3, $p=0,023$] (Flaum et al., 2019). BRCA1 mutācijas nesējiem saslimšanas risks dzīves laikā ir 40-60%, bet BRCA2 – 10-30%. Līdz šim ir zināmi vismaz 16 gēni, kuri ir iesaistīti iedzimtā olnīcu vēža onkoģenēzes mehānismā, ieskaitot gēnu kļūdu labošanu (Mismatch repair, MMR), TP53, RAD51, PALB2 u.c (Engel et al., 2012).

1.3. Olnīcu vēža patoģenēze

Līdz šim literatūrā nav aprakstīta pasaulē plaši pieņemta patoģenēze. Viena no lielākajām problēmām ir olnīcu vēža heterogēna daba, kas ietver sevī dažādus histoloģiskus apakštīpus ar dažādu uzvedību un bioloģiskām īpašībām.

Nepārtrauktas ovulācijas teorija

1971.gadā Fathalla izvirzīja hipotēzi par iespējamo saikni starp olnīcu virsmas epitēlija (mezotēlija) iesaisti ovulācijas procesā un epiteliālo olnīcu ļaundabīgu audzēju attīstības biežumu. Hipotēze ir balstīta uz epidemioloģiskiem datiem, kur ovulācijas ciklu skaits ir asociēts ar olnīcu vēža risku. Ovulācijas laikā olnīcu virsmas epitēlija šūnas piedzīvo fizisku traumu, kas uzreiz tiek atjaunotas. Sievietei dzīves laikā atkārtoti notiekot ovulācijai, atkārtoti tiek bojāts epitēlijs, kas, savukārt, noved pie DNS bojājuma. Bojātas epitēlija šūnas ir ļoti jutīgas pret dažādām pārmaiņām, veidojoties kortikālām ieslēguma cistām, kuras ar laiku transformējās ļaundabīgajās šūnās (Kurman et al., 2010).

Šai teorijai ir vājas puses – tā nevar izskaidrot dažādu olnīcu vēža histoloģisku apakštīpu patoģenēzi un atšķirības prognozē (Koshiyama et al., 2014). Histoloģiski olnīcu virsmas mezotēlija šūnām nav līdzības ar serozo, endometrioīdo, mucinozo, gaiššūnu vai tranzitorio šūnām (Kurman et al., 2010). Tāpat, šī teorija iet pretrunā ar faktu, ka policistisko olnīcu sindroma pacientēm, kurām raksturīgs mazāks ovulāciju ciklu skaits dzīves laikā, ir lielāks olnīcu vēža attīstības risks (Budiana et al., 2019).

Ol vadu teorija

Agrāk tika uzskatīts, ka olnīcu vēzis rodas no olnīcu šūnām. Taču vēlāk pētījumos atklāja epitēlija displāzijas augstu incidenci olvados pacientēm ar BRCA1/2 gēnu mutācijām, kurām veikta profilaktiska salpingooforektomija. Epitēlija displāzijai, kuru dēvē par olvadu (tubālu) intraepiteliālu karcinomu (TIC), bija līdzīgas īpašības ar augstas pakāpes olnīcu serozu karcinomu (Kurman et al., 2010). Citi pētījumi atrada līdzīgas histoloģiskas īpatnības starp olnīcu vēzi un serozu peritoneālu karcinomu neatkarīgi no BRCA statusa.

Gandrīz visas tubālas intraepiteliālas karcinomas (70-90%) tiek atrastas fimbrijās, kas ir olvadu distālā daļa. Ņemot vērā, ka anatomiski fimbrijas atrodas ļoti tuvu olnīcām, tās tiek pakļautas tādiem pašiem vides stresoriem kā olnīcas. Fimbrijās ir daudz asinsvadu, kas veicina hematogēnu metastazēšanos uz olnīcām (Kurman et al., 2010).

Divu ceļu teorija

Šīs teorijas pamatlicēji ir Kurman un Shih (2004), kas pētīja olnīcu vēža histoloģiskas, klīniskas un ģenētiskas īpašības. Viņi iedalīja olnīcu ļaundabīgo audzējus divos tipos – I un II tips. Pie I tipa olnīcu vēžiem pieder zemas pakāpes serozu, endometroīdu, mucinozu, gaiššūnu un tranzitoru šūnu karcinomu histoloģiskie apakštipi. Pie II tipa zinātnieki pieskaitīja augstas pakāpes serozas, nediferencētas karcinomas un karcinosarkomas.

I tipa olnīcu vēža prekursora izcelsmes vieta, domājams, bija olnīcā. Šie audzēji aug lēni, bieži ir labdabīgi, diagnozes brīdī parasti tiek skarta tikai olnīca un tie ir ģenētiski stabili (Koshiyama et al., 2014). Šī tipa patoģenēze iziet tradicionālu ceļu: olnīcu virsmas mezotēlija ieslēguma cistas saņem proliferācijas stimulāciju no apkārtējas vides un ar laiku pārvēršas ļaundabīgajās šūnās. Biežākās ģenētiskas pārmaiņas I tipa vēžiem ir KRAS un BRAF mutācijas (Kurman et al., 2010).

Atšķirībā no I tipa, II tipa olnīcu vēža prekursora izcelsmes vieta atrodas ārpus olnīcas – olvadā. Šī tipa audzēji ir agresīvi, ģenētiski nestabili un parasti tiek diagnosticēti izplatītājā stadijā. Lielākai daļai ir TP53 gēna mutācijas (50-80%), pārmērīga HER2/neu ekspresija (10-20%), AKT (12-18%) un gandrīz pusei ir BRCA1/2 gēnu mutācijas. TP53 mutācijas ir asociētas ar mazāku dzemdību skaitu, kādēļ, ovulācija bija uzskatīta kā TP53 gēna mutācijas riska faktors (Koshiyama et al., 2014; Kurman et al., 2010). Tiek uzskatīts, ka šī teorija vislabāk izskaidro olnīcu vēža patoģenēzi salīdzinot ar citām teorijām.

1.4. Histoloģiskie apakštipi

Lielākā daļa (90%) olnīcu ļaundabīgo audzēju ir epiteliālas izcelsmes. Pēc Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) klasifikācijas, balstoties uz histoloģiju, imūnhistoķīmiju un molekulāru bioloģiju, epiteliālos audzējus iedala piecos apakštipos: augstas pakāpes seroza karcinoma (sastop 70% gadījumos), endometroīda karcinoma (10%), gaiššūnu karcinoma (6%-10%), zemas pakāpes seroza karcinoma (5%) un mucinoza karcinoma (3%-4%). Citi, retāk sastopami epiteliālo olnīcu vēža apakštipi ir jaukti epiteliāli audzēji, Brennera audzēji, karcinosarkomas un nediferencētas karcinomas (ESMO vadlīnijas, 2023). Katram epiteliālo

audzēju apakštipam ir atšķirīga izcelsme, patoģenēze, klīniskas īpašības, atbildes reakcija uz sistēmisku terapiju un prognoze.

Augstas pakāpes seroza karcinoma

Visbiežāk sastopamais olnīcu vēža histoloģiskais apakštips. Lielākā daļa šo audzēju attīstās no olvadu fimbriju epitēlija, no kurienes nāk termins tuboovariāla karcinoma. Augstas pakāpes serozām karcinomām ir raksturīgas TP53 mutācijas – sastop 96% gadījumos, $\leq 30\%$ atrod BRCA1 un BRCA2 mutācijas (dzimumšūnu un somatiskas) u.c. retāk sastopamas mutācijas - CSMD3 (6%), NF1 (4%), CDK12 (3%), GABRA6 (2%), RB1 (2%). Šī histoloģiska apakštipa audzēji parasti tiek diagnosticēti vēlīnajā stadijā ar diseminētu slimību, turklāt tiem bieži ir laba atbildes reakcija uz platīnu saturošu ķīmijterapiju un mērķa terapiju ar poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitoru (ESMO vadlīnijas, 2023).

Zemas pakāpes seroza karcinoma

Šie audzēji bieži ir asociēti ar serozo robežvariantu, no kurienes, domājams, tie ir atvasināti. Atšķirībā no augstas pakāpes serozas karcinomas, pacientēm ar šo histoloģisko apakštipu reti ir pozitīva ģimenes anamnēze. Zemas pakāpes serozām karcinomām tika atrasti patogēnie somatiskie varianti KRAS, NRAS, BRAF, PTEN, ERBB2 un PIK3CA gēnos. Šie audzēji tiek atklāti izplatītājā stadijā, slikti reaģē uz ķīmijterapiju un bieži ir ar sliktāku iznākumu (ESMO vadlīnijas, 2023).

Endometrioīda karcinoma

Šie audzēji bieži ir asociēti ar endometriozi. Tiešu pāreju no atipiskas endometriozes karcinomā atbalsta dati par abu veidojumu kopējām molekulārajām īpašībām. Mikroskopiski endometrioīdas karcinomas ir līdzīgas endometrija vēzim un lielākā daļa ir augstu diferencētas. Šiem audzējiem samērā bieži sastop CTNNB1 mutācijas (43%), kuras nosaka labu prognozi. Citas šim apakštipam raksturīgas mutācijas ietver ARID1A, PTEN, KRAS, SOX8 un TP53. Mikrosatelītu nestabilitāti (MSI) sastop 10-20% Linča sindroma dēļ vai somatiskām izmaiņām DNS kļūdu labotājkēnos (MMR). Puse no endometrioīdām karcinomām tiek diagnosticēta agrīnā stadijā, kādēļ šim histoloģiskam apakštipam ir laba vispārēja prognoze, taču izplatītājā stadijā iznākumi ir sliktāki (ESMO vadlīnijas, 2023).

Gaiššūnu karcinoma

Šis histoloģiskais apakštips var būt asociēts ar endometriozi, tiek diagnosticēts jaunāka gada gājuma sievietēm un ar augstāku incidenci Āzijas izcelsmes indivīdiem. Pacientēm, kurām slimība atklāta agrīnā stadijā, ir ļoti laba prognoze, taču atbildes reakcija uz terapiju un izdzīvošana izplatītas stadijas audzējiem ir slikta. Biežāk sastopamie patogēnie varianti gaiššūnu karcinomām ir ARID1A, PIK3CA, PTEN, CTNNB1 un PP2R1A gēnos. Mutācijas ARID1A gēnos sastop aptuveni 50% gadījumos un PIK3CA – 36%. Neliela daļa (<10%) ir asociēta ar Linča sindromu un/vai izmaiņām MMR gēnos (ESMO vadlīnijas, 2023).

Mucinoza karcinoma

Reti sastopams olnīcu vēža apakštips. Šajā gadījumā vienmēr ir jāizslēdz metastāzes no citām lokalizācijām. Mucinozām karcinomām ir daudz kopīgu molekulāro īpašību ar gastrointestināliem vēžiem, tās ir jādiferencē no augstas pakāpes serozas karcinomas un kolorektāla vēža, izmantojot imūnhistoķīmisku krāsošanu uz CK7 un CK20. Lielāka daļa (>80%) ir labdabīgi veidojumi vai robežvariants ar pāreju no robežvarianta prekursora uz zemu diferencētu invazīvu mucinozu karcinomu. Šiem audzējiem var būt divi augšanas veidi: ekspanšila un infiltratīva; ekspanšila augšana ir asociēta ar labāku prognozi. Mucinozām karcinomām ir raksturīgas mutācijas CDKN2A (76%), KRAS, TP53 un ERBB2/HER2 amplifikācijas (26%) (ESMO vadlīnijas, 2023).

1.5. BRCA asociēts olnīcu vēzis

BRCA1 un BRCA2 gēnu loma pārmantota krūts un olnīcu vēža sindroma attīstībā pirmo reizi bija aprakstīta 1994.gadā (Mick et al.) un 1995.gadā (Wooster et al.). Vēlāk tika atklāts, ka specifiskas dzimumšūnu mutācijas šajos gēnos ir saistītas ar palielinātu citu ļaundabīgu audzēju attīstības risku, kā piemēram, priekšdziedzera, aizkuņģa dziedzera, kolorektāla vēža risku (1.tabula).

BRCA1 un BRCA2 ir divi atsevišķi gēni, kas atrodas dažādās hromosomās - 17q21 un 13q12.3. Šos gēnus sauc par tumoru supresoriem jeb audzēju nomācošiem, jo tie kontrolē šūnu augšanu un uztur genoma stabilitāti (Gorodetska et al., 2019; Oncologypro.esmo.org). BRCA1 un BRCA2 gēnu proteīniem ir izšķiroša loma DNS dubultspirāles pārrāvumu labošanā, kas notiek caur homologo rekombinācijas ceļu. Šo gēnu mutācijas rezultātā netiek veikta pareiza

DNS labošana, kas var novest pie genoma nestabilitātes un ar laiku, normālu šūnu transformāciju ļaundabīgajās (Oncologypro.esmo.org).

BRCA1 un BRCA2 patogēnie varianti ir pārmantoti autosomāli dominantā ceļā, turklāt parasti tikai viena mutantā alēle tiek pārmantota tiešā ceļā. BRCA1/2 gēnu mutācijas ir asociētas ar kumulatīvu risku dzīves laikā saslimt ar epiteliālu olnīcu vēzi – 40-50% BRCA1 mutācijas nesējiem un 20-25% – BRCA2 mutācijas nesējiem. Dzimumšūnu mutācijas šajos gēnos tika novērotas 14% pacientu ar ne mucinozu olnīcu vēzi, ieskaitot 17% pacientu ar augstas pakāpes serozas karcinomas histoloģisko apakštipu, 44% no kuriem ģimenes anamnēzē ir krūts vai olnīcu vēzis, savukārt, somatiskas mutācijas tika atrastas 6% pacientu ar augstas pakāpes epiteliālo olnīcu vēzi (Oncologypro.esmo.org).

1.tabula

Ar BRCA1 un BRCA2 mutāciju asociētie vēži (adaptēts no ESMO, OncologyPro sadaļas “Factsheets on Biomarkers”)

Vēža lokalizācija	Risks vispārējā populācijā	BRCA1 mutācija	BRCA2 mutācija
Krūts	12%	50-80%	40-70%
Otrā krūts	3,5% 5 gadu laikā - līdz 11%	27% 5 gadu laikā	12% 5 gadu laikā – 40-50% 20 gados
Olnīcas	1-2%	24-40%	11-18%
Krūts (vīriešiem)	0,1%	1-2%	5-10%
Prostata	15% (ziemeļeiropiešu izcelsmes), 18% (afroamerikāņi)	<30%	<39%
Aizkuņģa dziedzeris	0,5%	1-3%	2-7%

Ar BRCA1 un BRCA2 mutāciju asociēto vēžu prognoze ir atkarīga no stadijas diagnozes brīdī un mutācijas veida. Literatūrā ir pierādījumi, ka BRCA mutantām olnīcu vēža pacientēm ir uzlabota prognoze un viņām ir labāka kopēja izdzīvotība salīdzinot ar sporādiskiem gadījumiem. Bolton et al. (2012) analizēja 26 observācijas pētījumus par BRCA mutantu olnīcu vēža pacientu

izdzīvotību salīdzinot ar sporādiskiem gadījumiem. Piecu gadu izdzīvotība bija labāka olnīcu vēža pacientēm ar BRCA patogēno variantu (HR 0,78 BRCA1 un HR 0,61 BRCA2, $p < 0,001$). Boyd et al. (2000) salīdzināja klīniski patoloģiskas īpašības BRCA asociētiem un sporādiskiem olnīcu vēžiem. Pacientēm ar iedzimtu olnīcu vēzi bija garāks bezslimības intervāls pēc 1.līnijas ķīmijterapijas saņemšanas ($p < 0,001$), kā arī garāka kopējā izdzīvotība ($p = 0,004$). Uzlabotie iznākumi šai populāciju grupai var būt saistāmi ar palielinātu jutību uz platīnu saturošu ķīmijterapiju.

Riska mazināšana un sijājošā diagnostika

Iedzimts krūts un olnīcu vēža sindroms var būt klīnisks – pozitīvas ģimenes anamnēzes gadījumā un molekulārs – tiek atrastas šim sindromam raksturīgas ģenētiskas mutācijas. Klīniski un molekulāri krūts un olnīcu vēža sindromi bieži pārklājas sava starpā, t.i. indivīdiem ir gan pozitīva ģimenes anamnēze, gan mutācijas kādā no gēniem. Turklāt, aptuveni 50% no pacientiem ar pozitīvu ģimenes anamnēzi nav mutāciju gēnos, tāpat, pusei no mutāciju nesējiem nav pozitīvas ģimenes anamnēzes (ESMO vadlīnijas, 2023). Eiropas un ASV vadlīnijas rekomendē ģenētisku testēšanu visām sievietēm, ieskaitot tos ar negatīvu ģimenes anamnēzi, kurām ir augstas pakāpes seroza karcinoma – histoloģiskais apakštips, ko visbiežāk sastop BRCA1/2 mutāciju nesējiem, kā arī olvadu un primāras peritoneālas karcinomas gadījumā.

Olnīcu sijājošai diagnostikai nav skaidra ieguvuma, taču to var apsvērt BRCA1 un BRCA2 mutāciju nesējiem vecumā, kad rekomendē veikt profilaktisku operāciju. Sijājošā diagnostika ietver transvaginālu ultrasonogrāfiju (US) ik 6 mēnešus un seruma CA-125 noteikšanu sākot no 35 gadu vecuma BRCA1 mutācijas nesējiem un no 40 gadu vecuma – BRCA2 mutācijas nesējiem līdz tiek veikta profilaktiska operācija (ESMO vadlīnijas, 2023).

Profilaktiska operācija – risku mazinoša bilaterāla salpingooforektomija ir visefektīvākais veids olnīcu un olvadu vēža riska novēršanā. BRCA1/2 mutāciju nesējiem tā samazina olnīcu, olvadu vēža vai primāras peritoneālas karcinomas risku līdz 80-90% un nāves risku – līdz 77% (Domchek et al., 2010). Profilaktisku operāciju rekomendē veikt vecumā, kad sieviete vairs neplāno grūtniecību – vecumā no 35 līdz 40 gadiem (BRCA1) un 40-45 gadu vecumā (BRCA2). Sijājošā diagnostika pēc profilaktiskas operācijas nav rekomendēta (ESMO vadlīnijas, 2023).

1.6. PARP inhibitoru nozīme olnīcu vēža ārstēšanā

Olnīcu vēzis bieži tiek diagnosticēts vēlīnajā stadijā un ir asociēts ar sliktu prognozi. Neskatoties uz paaugstinātu jutību uz platīnu saturošu ķīmijterapiju 1.līnijā, lielākā daļa pacientu recidivē pirmajos 3 gados pēc terapijas pabeigšanas. Ar mērķa terapijas ieviešanu tika uzlabota olnīcu vēža ārstēšana un nozīmīgi pagarināti izdzīvotības rādītāji. Monoklonāla antivielas Bevacizumab, kas bloķē vaskulāru endotēlija augšanas faktoru (Vascular endothelial growth factor, VEGF), bija pirmais mērķa terapijas līdzeklis, kas tika apstiprināts Eiropā – (Eiropas zāļu aģentūra, *European Medicines Agency*, EMA) 2011.gadā un ASV (Pārtikas un zāļu pārvalde, *Food and Drug Administration*, FDA) 2018.gadā, III un IV stadijas olnīcu vēža ārstēšanā kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju. Vairākos III fāzes pētījumos Bevacizumab demonstrēja statistiski nozīmīgus uzlabotus bezprogresijas izdzīvotības rādītājus (*Progression free survival*, PFS) ($p < 0,0001$) pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu (Burger et al., 2011; Perren et al., 2011; Oza et al., 2015), platīna jutīgu recidivējošu olnīcu vēzi (Aghajanian et al., 2012; Aghajanian et al., 2015; Coleman et al., 2017) un platīna rezistentu recidivējošu olnīcu vēzi (Pujade et al., 2014). Balstoties uz medikamenta pierādītu efektivitāti šajās pacientu grupās, vadlīnijas rekomendē Bevacizumab kombinācijā ar ķīmijterapiju 1.līnijā, vēlīnu līniju shēmās, kā arī uzturošā terapijā III un IV stadijas olnīcu vēža ārstēšanā (ESMO vadlīnijas, 2023; NCCN vadlīnijas, 2024).

Pirms desmit gadiem tika ieviesta jauna mērķa terapijas medikamentu klase – poli (ADP-riboze) polimerāzes inhibitori (poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors (PARPis). Poli (ADP-riboze) polimerāze jeb PARP ir enzīms, kas ir iesaistīts DNS labošanā. Šī enzīma bloķēšana normālajās šūnās nekaitē, jo organisms pārslēdzas uz homologo labošanu jeb homologo rekombināciju. BRCA gēnu mutācijas gadījumā šis mehānisms nedarbojas, netiek veikta DNS labošana, kas, savukārt, noved pie šūnu apoptozes. Aptuveni 50% augstas pakāpes serozo olnīcu vēžu ir homologās rekombinācijas traucējumi, kas padara to par mērķīgu terapeitisku mērķi. PARP inhibitori ir pirmie medikamenti, kas selektīvi iedarbojas uz BRCA1/2 signālceļiem (Hockings et al., 2023).

Olaparib bija pirmais PARP inhibitors, kas pētījumos demonstrēja klīnisko efektivitāti. Tas pirmo reizi tika apstiprināts ASV kā monoterapija iepriekš ārstētiem pacientiem ar BRCA1/2 pozitīvo olnīcu vēzi. Study 19 pētījumā (Ledermann et al., 2012) iepriekš ārstētiem pacientiem ar

platīna jutīgu recidivējošu augstas pakāpes serozu olnīcu vēzi Olaparib statistiski nozīmīgi uzlaboja bezprogresijas izdzīvotības rādītājus salīdzinot ar placebo (8,4 vs 4,8 mēneši, HR 0,35, $p < 0,0001$), izteikts ieguvums bija vērojams BRCA 1/2 pozitīvo olnīcu vēža apakšgrupā (11,2 vs 4,3 mēneši; HR 0,18, $p < 0,0001$). SOLO-2 pētījums (Pujade et al., 2017) demonstrēja statistiski nozīmīgu bezprogresijas izdzīvotības pagarinājumu iepriekš ārstētiem olnīcu vēža pacientiem, kuri saņēma Olaparib salīdzinājumā ar placebo – vidējais PFS bija 19,1 vs 5,5 mēneši (HR 0,30, $p < 0,0001$). Balstoties uz Study 19 un SOLO-2 pētījumu rezultātiem, 2017.gadā FDA apstiprināja Olaparib uzturošā terapijā pacientiem ar platīna jutīgu recidivējošu BRCA pozitīvu epiteliālu olnīcu vēzi, olvadū vēzi vai primāru peritoneālu karcinomu pēc atbildes reakcijas (pilnas vai daļējas) uz platīnu saturošu ķīmijterapiju. Eiropā šī indikācija tika apstiprināta 2018.gadā.

Randomizētā III fāzes NOVA pētījumā (Mirza et al., 2016) ar platīna jutīgu recidivējošu olnīcu vēža pacientiem, Niraparib demonstrēja statistiski nozīmīgus uzlabotus PFS rādītājus BRCA1/2 mutācijas apakšgrupā salīdzinājumā ar placebo (21,0 vs 5,5 mēneši, HR 0,27). Tāpat, pagarināti PFS rādītāji bija vērojami pacientiem ar negatīvu testu uz homologo rekombinācijas deficītu (*Homologous Recombination Deficiency*, HRD) – 6,9 vs 3,8 mēneši (HR 0,58). NOVA pētījuma rezultāti sekmēja Niraparib apstiprinājumu FDA (2017.gada marts) un EMA (2017.gada septembris) uzturošā terapijā pacientiem ar recidivējošo epiteliāla olnīcu vēzi, olvadū vēzi vai primāru peritoneālu karcinomu, kuriem ir atbildes reakcija uz platīnu saturošu ķīmijterapiju. Līdzīgi rezultāti bija novēroti ARIEL3 pētījumā (Coleman et al., 2017), kur Rucaparib uzturošā terapijā nozīmīgi uzlaboja PFS rādītājus pacientiem ar platīna jutīgu olnīcu vēzi pēc atbildes reakcijas uz platīnu saturošu ķīmijterapiju (HR 0,23, $p < 0,0001$).

Vēlāk klīniskie pētījumi sāka koncentrēties uz PARP inhibitoru efektivitātes izvērtēšanu uzturošā terapijā 1.līnijā, SOLO-1, PRIMA un PAOLA-1 pētījumi demonstrēja izteiktu klīnisku ieguvumu no PARP inhibitoriem visiem pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz 1.līnijas platīnu saturošu ķīmijterapiju. SOLO-1 pētījumā (Moore et al., 2018) pacientiem ar BRCA1/2 mutācijām, kuri saņēma Olaparib, bija statistiski nozīmīgs vidējas bezprogresijas izdzīvotības pagarinājums salīdzinājumā ar placebo – 56,0 vs 13,0 mēneši (HR 0,30). Šī pētījuma rezultāti noveda pie Olaparib apstiprinājuma ASV (2018.gadā) un Eiropā (2019.gadā) uzturošā terapijā pacientiem ar BRCA pozitīvo izplatītu olnīcu vēzi, olvada vēzi vai primāru peritoneālu karcinomu, pēc atbildes reakcijas uz 1.līnijas platīnu saturošu ķīmijterapiju.

Līdzīgi NOVA pētījumam, PRIMA pētījumā (Gonzalez-Martin et al., 2019) ieguvums no terapijas ar Niraparib bija vērojams balstoties uz HRD testu; vislielākais ieguvums bija BRCA 1/2 mutantiem olnīcu vēžiem salīdzinājumā ar placebo – vidējais bezprogresijas intervāls 22,1 vs 10,9 mēneši (HR 0,40, $p < 0,001$), taču uzlabotie PFS rādītāji bija vērojami gan BRCA1/2 “wild type” HRD pozitīvā audzēja apakšgrupā (19,6 vs 8,2 mēneši), gan HRD negatīvā audzēja apakšgrupas pacientiem (8,1 vs 5,4 mēneši). Niraparib tika apstiprināts ASV (2020.gada aprīlī) un Eiropā (2020.gada oktobrī) uzturošā terapijā pacientiem ar izplatītu olnīcu vēzi, olvada vēzi vai primāru peritoneālu karcinomu pēc atbildes reakcijas uz 1.līnijas platīnu saturošu ķīmijterapiju neatkarīgi no HRD statusa.

Randomizēts III fāzes pētījums PAOLA-1 (Ray-Coquard et al., 2019) izvērtēja divu mērķterapijas medikamentu – Olaparib + Bevacizumab efektivitāti iepriekš neārstētiem pacientiem ar III-IV stadijas olnīcu vēzi, kuriem ir pilna vai daļēja atbildes reakcija uz 1.līnijas platīnu saturošu ķīmijterapiju, neatkarīgi no HRD statusa. Medikamentu kombinācija nozīmīgi pagarināja vidēju bezprogresijas intervālu salīdzinājumā ar placebo + Bevacizumab (22,1 vs 16,6 mēneši, HR 0,59, $p < 0,001$). Lielākais ieguvums no divu medikamentu kombinācijas bija vērojams BRCA1/2 mutanta vēža (37,2 vs 17,7 mēneši; HR 0,33) un BRCA1/2 “wild type” HRD pozitīva audzēja apakšgrupās (28,1 vs 16,6 mēneši; HR 0,43), taču HRD negatīvas apakšgrupas pacientiem nebija ieguvuma no Olaparib pievienošanas uzturošā terapijā. Turklāt, ir jāpiemin, ka šajā pētījumā nebija izvērtēta tikai Olaparib terapiju saņēmušo apakšgrupa, kādēļ nav skaidrs kāds ir papildus ieguvums no Bevacizumab pievienošanas Olaparibam šajā kontekstā, sevišķi BRCA pozitīvām olnīcu vēža pacientēm, kurām ir izteikts ieguvums no PARP inhibitoriem monoterapijā. Olaparib + Bevacizumab kombinācija tika apstiprināta ASV 2020.gadā.

Niraparib un Bevacizumab tika izvērtēti AVANOVA2 II fāzes pētījumā (Mirza et al., 2019), salīdzinot abu medikamentu kombināciju ar Niraparib monoterapijā platīnu jutīgu recidivējošu olnīcu vēža pacientiem. Kombinācijas grupa uzrādīja nozīmīgi uzlabotus PFS rādītājus salīdzinot ar monoterapijas grupu (vidējais PFS: 11,9 vs 5,5 mēneši, HR 0,35). Šī pētījuma rezultāti noveda pie Niraparib + Bevacizumab kombinācijas izvērtēšanas 1.līnijā OVARIO II fāzes pētījumā (Hardesty et al., 2022). Vidējais PFS bija 19,6 mēneši vispārējā populācijā, HRD pozitīvo audzēju apakšgrupā – 28,3 mēneši un HR negatīvo audzēju apakšgrupā – 14,2 mēneši. Šim pētījumam nebija kontroles (salīdzinājuma) grupas. Ņemot vērā, ka PRIMA pētījumā Niraparib monoterapijas PFS rādītāji bija 13,8 (vispārēja populācija), 21,9

(HRD vēža apakšgrupa) un 8,1 mēneši (HR negatīvā audzēja apakšgrupa), OVARIO rezultāti norāda uz minimālu ieguvumu no Bevacizumab pievienošanas Niraparib terapijai.

Zemāk (2.tabula) ir apkopoti nozīmīgi klīniskie pētījumi, kuri sekmēja PARP inhibitoru apstiprinājumu lietošanai klīniskajā praksē.

2.tabula

PARP inhibitoru nozīmīgo klīnisko pētījumu apkopojums (adaptēts no ESMO epiteliāla olnīcu vēža vadlīnijām, 2023)

PARP inhibitors	Terapijas līnija	Pētījums	Kontroles grupa	Absolūtais izdzīvotības ieguvums	HR (95% CI)
Olaparib (BRCA1/2 +)	Pirmā	SOLO-1 III fāze	Placebo Vidējais PFS: 13,8 mēneši	PFS ieguvums: 42,2 mēneši	PFS: 0,33 (0,25-0,43) OS: nav sasniegts
Niraparib (Visi pacienti)	Pirmā	PRIMA III fāze	Placebo Vidējais PFS: 8,2 mēneši	PFS ieguvums: 5,6 mēneši	PFS: 0,62 (0,50-0,76) OS: nav sasniegts
Niraparib (HRD +)	Pirmā	PRIMA III fāze	Placebo Vidējais PFS: 10,4 mēneši	PFS ieguvums: 11,5 mēneši	PFS: 0,43 (0,31-0,59) OS: nav sasniegts
Olaparib-Bevacizumab (BRCA1/2 +)	Pirmā	PAOLA-1 III fāze	Placebo-Bevacizumab Vidējais PFS: 21,7 mēneši	PFS ieguvums: 15,5 mēneši	PFS: 0,31 (0,20-0,47)

Olaparib- Bevacizumab (HRD+, BRCA1/2 +)	Pirmā	PAOLA-1 III fāze	Placebo- Bevacizumab Vidējais PFS: 17,7 mēneši	PFS ieguvums: 19,5 mēneši	PFS: 0,33 (0,25-0,45)
Olaparib- Bevacizumab (HRD+, BRCA1/2 wt)	Pirmā	PAOLA-1 III fāze	Placebo- Bevacizumab Vidējais PFS: 16,6 mēneši	PFS ieguvums: 11,5 mēneši	PFS: 0,43 (0,28-0,66)
Olaparib (BRCA1/2 +)	Otrā	SOLO-2 III fāze	Placebo Vidējais PFS: 5,5 mēneši Vidējais OS: 38,8 mēneši	PFS ieguvums: 13,6 mēneši OS ieguvums: 12,9 mēneši	PFS: 0,30 (0,22-0,41) OS: 0,74 (0,54-1,00)
Niraparib (BRCA 1/2 wt)	Otrā	NOVA III fāze	Placebo Vidējais PFS: 3,9 mēneši	PFS ieguvums: 5,4 mēneši	PFS: 0,45 (0,34-0,61)
Niraparib (BRCA 1/2 +)	Otrā	NOVA III fāze	Placebo Vidējais PFS: 5,5 mēneši	PFS ieguvums: 15,5 mēneši	PFS: 0,27 (0,17-0,41)
Olaparib (BRCA 1/2 +)	Otrā	Study 19 II fāze	Placebo Vidējais PFS: 4,3 mēneši Vidējais OS: 30,2 mēneši	PFS ieguvums: 6,9 mēneši OS ieguvums: 4,7 mēneši	PFS: 0,18 (0,10-0,31) OS: 0,62 (0,42-0,93)

Rucaparib (Visi pacienti)	Otrā	ARIEL3 III fāze	Placebo Vidējais PFS: 5,4 mēneši	PFS ieguvums: 5,4 mēneši	PFS: 0,36 (0,30-0,45)
Rucaparib (BRCA 1/2 +)	Otrā	ARIEL3 III fāze	Placebo Vidējais PFS: 5,4 mēneši	PFS ieguvums: 11,2 mēneši	PFS: 0,23 (0,16-0,34)
Rucaparib (HRD +)	Otrā	ARIEL3 III fāze	Placebo Vidējais PFS: 5,4 mēneši	PFS ieguvums: 8,2 mēneši	PFS: 0,32 (0,24-0,42)

PARP inhibitoru toksicitāte

Visiem apstiprinātiem PARP inhibitoriem ir līdzīgs drošuma profils. Biežāk ziņotas blakusparādības ir slikta dūša/vemšana, mielosupresija, diareja, nogurums, samazināta ēstgriba. Klīniskajos pētījumos anēmija ir viena no visbiežāk novērotām blakusparādībām pacientiem saņemot Olaparib, Niraparib vai Rucaparib (DiSilvestro et al., 2023; Kristeleit et al., 2022; Ledermann et al., 2020; Poveda et al., 2021).

Trombocitopēnija ir raksturīga visiem PARP inhibitoriem, taču palielināts trombocitopēnijas risks ir novērots saņemot Niraparib: PRIMA pētījumā (Gonzalez-Martin et al., 2022) 66% Niraparib grupā vs 5% placebo grupā un 61% vs 6% NOVA pētījumā (Mirza et al., 2016), ≥ 3 . pakāpes trombocitopēnija bija novērota 39% vs $<1\%$ (PRIMA) un 34% vs 1% (NOVA). Hematoloģisko blakusefektu incidence pacientiem saņemot Niraparib ar laiku samazinās. NOVA pētījumā ≥ 3 . pakāpes trombocitopēnijas incidence samazinājas no 34% 1. gadā uz 3% 2.-3. gadā (Matulonis et al., 2021).

Zema mielodisplastisku sindromu/akūtas mieloleikozes (MDS/AML) incidence tika ziņota SOLO-1 pētījumā pacientiem saņemot Olaparib uzturošā terapijā – 1% (vs 0% placebo) bezprogresijas izdzīvotības primārajā analīzē (Moore et al., 2018) un 2% (vs 1% placebo) ilgtermiņa novērošanas laikā (DiSilvestro et al., 2023). PAOLA-1 pētījumā MDS/AML/aplastiska anēmija tika ziņota 1% pacientiem saņemot Olaparib-Bevacizumab

kombināciju uzturošā terapijā (vs 0,4% placebo) PFS primārajā analīzē (Ray-Coquard et al., 2019) un 2% (vs 2% placebo) beigu kopējās izdzīvotības analīzē (Ray-Coquard et al., 2022). Recidivējoša olnīcu vēža gadījumā SOLO-2 pētījumā no Olaparib saņemušajiem 2% bija MDS/AML (vs 4% placebo) PFS primārajā analīzē (Pujade et al., 2017) un 8% (vs 4% placebo) beigu OS analīzē (Poveda et al., 2021).

Niraparib saņemušo vidū PRIMA pētījumā konstatēts viens MDS/AML gadījums (vs 0 placebo) primāras PFS analīzē (Gonzalez-Martin et al., 2019) un 1,2% (vs 1,2% placebo) ilgtermiņa novērošanas laikā (Gonzalez-Martin et al., 2022). NOVA pētījumā MDS/AML incidence bija 1% Niraparib grupā un 1% placebo grupā primāras PFS analīzē (Mirza et al., 2016) un 4% vs 2% beigu OS analīzē (Matulonis et al., 2021).

Jebkuram pacientam ar apstiprinātu MDS/AML ir jāpārtrauc terapija ar PARP inhibitoriem (Lynparzahcp.com; Rubracahcp.com; Zejulahcp.com).

Citas, biežāk ziņotas PARP inhibitoru blakusparādības ir gastrointestinālas – slikta dūša, vemšana, diareja, aizcietējumi, sāpes vēderā, samazināta ēstgriba. Pacientiem, kuri saņema Rucaparib ARIEL3 (Ledermann et al., 2020), ARIEL4 pētījumos (Kristeleit et al., 2022), novēroja paaugstinātus aknu transferāžu rādītājus. Aknu rādītāju kāpums bija terapijas pirmajās nedēļās un tie bija atgriezeniski, reti asociēti ar bilirubīna līmeņa pieaugumu un nebija klīniski nozīmīgi (Coleman et al., 2017; Kristeleit et al., 2019). Viegls-vidēji smags nogurums bieži bija novērots saņemot Olaparib, Niraparib vai Rucaparib.

Hipertensija bija novērota 17% pacientu saņemot Niraparib un 7% placebo grupā PRIMA pētījumā (Gonzalez-Martin et al., 2019) un 19% vs 4% NOVA pētījumā (Mirza et al., 2016). Hipertensija bieži ir asociēta ar Bevacizumab. PAOLA-1 pētījumā hipertensijas incidence bija zemāka Olaparib-Bevacizumab grupā salīdzinājumā ar Bevacizumab (40% vs 60%) (Gonzalez-Martin et al., 2022).

PARP inhibitoru blakusparādību vadīšana ir atbalsta terapija atbilstoši pacienta sūdzībām (antiemētiski, antidiarejas līdzekļi, laksatīvi, diētas modifikācijas utt.), devu modificēšana, ieskaitot terapijas pārtraukšanu un devas mazināšanu.

1.7. Olnīcu vēža terapijas efektivitātes rādītāji

Audzēja marķieri

Audzēja antigēns 125 (angl. *cancer antigen 125*, CA-125) ir glikoproteīns, kas atrodas uz olnīcu audzēju šūnu virsmām un tiek izmantots olnīcu vēža terapijas efektivitātes monitorēšanā, recidīva vai slimības progresijas atklāšanā. Šis marķieris nav specifisks olnīcu audzējiem, to ekspresē arī olvadu, endometrija, endocervikālas šūnas, pleiras, perikarda un vēderplēves mezotēlija šūnas. Iemesls paaugstinātam seruma CA-125 var būt arī fizioloģiski stāvokļi (grūtniecība, menstruācijas), vai labdabīgi veidojumi (endometrioze, olnīcu cistas). Paaugstināti CA-125 rādītāji ir konstatēti >90% sieviešu ar izplatītu olnīcu vēzi un tikai 50% - I stadijas olnīcu vēžiem (Meyer et al., 2000). Vairāki pētījumi apstiprinājuši CA-125 lietderību slimības progresijas monitorēšanā. Peristējošs CA-125 līmeņa pieaugums var parādīties ~3 mēnešus pirms klīniskām izpausmēm (Rustin et al., 1996). Seruma CA-125 kāpums vai samazinājums nosaka slimības progresiju vai regresiju 90% gadījumos. Audzēja marķiera līmenis zem 35 U/ml pēc 1.līnijas ķīmijterapijas ir asociēts ar uzlabotiem kopējās izdzīvotības un bezslimības izdzīvotības rādītājiem (Santillan et al., 2005). Audzēja marķiera dubultošanās norāda uz slimības recidīvu (Wilder et al., 2003).

Tjokrowidjaja et al. (2024) pētīja konkordanci starp CA-125 līmeni un radioloģisku progresiju platīna jutīgo olnīcu vēža pacientēm. Pētījuma rezultāti norādīja uz vāju konkordanci – gandrīz pusei pacienšu ar radioloģisku slimības progresiju seruma CA-125 bija normas robežās ($p < 0,001$). Minētā atrade ļauj secināt, ka audzēja marķieris viens pats nevar kalpot kā slimības progresijas rādītājs, bet ir jāvērtē kopā ar radioloģiskiem izmeklējumiem.

Radioloģiskie izmeklējumi

Datortomogrāfija tiek uzskatīta par “zelta standartu” terapijas efektivitātes izvērtēšanā olnīcu vēža pacientēm. Mūsdienās klīnisko pētījumu ietvaros tiek izmantota pasaulē pieņemta vērtēšanas sistēma, pēc kuras tiek mērītas audzēja apjoma, izmēra izmaiņas dinamikā – RECIST (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Pēc RECIST kritērijiem par pilnu atbildes reakciju jeb pilnu remisiju uzskata audzēja pilnu izzušanu. Audzēja izmēra samazināšanās par 30% terapijas laikā tiek definēta kā daļēja atbildes reakcija, slimības stabilizācija ir audzēja samazināšanās par $< 30\%$ vai palielināšanās par $< 20\%$, savukārt, audzēja izmēra palielināšanās par 20% norāda uz slimības progresiju (Eisenhauer et al., 2009).

2. Materiāls un metodes

Pētījuma veikšanai 2023.gada novembrī tika saņemta Rīgas Stradiņa Universitātes Ētikas komitejas atļauja, 2023.gada decembrī – Rīgas Austrumu Klīniskās Universitātes Slimnīcas Zinātnes daļas atļauja. Pētījums tika veikts saskaņā ar Helsinku deklarāciju atbilstoši labas klīniskās prakses nolikumam. Pētījuma retrospektīva dizaina un anonimizētas datu vākšanas dēļ, pacientiem nebija nepieciešams parakstīt informētās piekrišanas formu.

Pacientu raksturojums

Retrospektīvā pētījumā tika savākti klīniski dati par 41 pacientu ar diagnosticētu BRCA1/2 pozitīvo olnīcu vēzi (C56), kurām ir pilna vai daļēja atbildes reakcija uz platīnu saturošu ķīmijterapiju un kuras uzturošā terapijā saņēma PARP inhibitoru (Olaparib vai Niraparib) Rīgas Austrumu Klīniskās Universitātes Slimnīcas stacionārā “Latvijas Onkoloģijas Centrs” (1c ķīmijterapijas dienas stacionārā vai 9A nodaļā) laika posmā no 2018.gada oktobra līdz 2024.gada februārim.

Pacienšu atlase notika atbilstoši esošajām kompensējamo zāļu saraksta nostādņēm. BRCA pozitīvs olnīcu vēzis nav bieži sastopama slimība, sevišķi Latvijā – valstī ar ievērojami mazu populācijas skaitu. Latvijā līdz 2020.gada maijam Olaparib bija pieejams recidivējošo olnīcu vēža ārstēšanā ≥ 2 . līnijā pacientu atbalsta programmas ietvaros, pēc kura sekoja Nacionālā Veselības dienesta lēmums iekļaut šo medikamentu kompensējamo zāļu sarakstā 1. līnijā un Niraparib ≥ 2 . līnijā pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas pabeigšanas.

Visām pacientēm diagnoze verificēta pēcoperācijas materiāla histoloģiskajā izmeklēšanā. BRCA mutācijas statuss noteikts audzēja audos vai asins paraugā. Iepriekš Latvijā izmaiņas BRCA gēnos olnīcu vēža pacientēm bija iespējams noteikt Gulbja laboratorijā, ar ierobežotu gēnu analīzi – līdz 2022.gadam bija pieejama 9 biežāko BRCA 1/2 gēnu mutāciju testēšana. Nepilna gēnu analīze var ietekmēt pacienšu atlasī PARP inhibitoru terapijas saņemšanai, kā arī izdzīvotības rādītājus. Sākot ar 2022.gadu ir pieejama pilna BRCA gēnu analīze, to nosakot ar nākamās paaudzes sekvenēšanas metodi (angl. *Next Generation Sequencing*, NGS).

Detalizēta informācija par slimības gaitu, radioloģisko izmeklējumu aprakstiem un laboratoro analīžu rezultātiem, terapijas uzsākšanas un pabeigšanas laikiem un citi nepieciešamie rādītāji iegūti no ambulatorajām kartēm, informācijas sistēmas “Ārstu birojs”.

Iekļaušanas kritēriji

1. Pacientei ir histoloģiski pierādīts olnīcu vēzis ar BRCA1/2 mutāciju.
2. Pacientes vecums ≥ 18 gadi.
3. Paciente saņem/saņēma PARP inhibitoru (Olaparib vai Niraparib) uzturošā terapijā 1.līnijā vai ≥ 2 .līnijā pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas pabeigšanas.
4. Pacientes medicīniskajā dokumentācijā vai informācijas sistēmā "Ārstu birojs" ir dati par saņemto terapiju, veikti kontroles izmeklējumi dinamikā un fiksēts slimības progresijas datums. Pacientes, kuras neieradās uz dinamiskās novērošanas vizītēm vai saņēma ne vairāk kā divus PARP inhibitora kursus, tika izslēgtas no pētījuma.

Statistiskā analīze

Tika apkopoti dati par pacienšu vecumu, diagnozes uzstādīšanas datumu, stadiju, histoloģisko apakštipu, platīnu saturošas ķīmijterapijas līniju un tās beigu datumu, PARP inhibitoru sākuma datumu, radioloģiskos izmeklējumos apstiprinātas slimības progresijas datumu, CA-125 līmeni pirms PARP inhibitora uzsākšanas, radioloģisku atbildes reakcija uz ķīmijterapiju (pilna, daļēja).

Laiks līdz slimības progresijai tika aprēķināts no PARP inhibitora uzsākšanas brīža līdz radioloģiski vai histoloģiski apstiprinātai progresijai vai pētījuma beigu datumam.

Bezprogresijas izdzīvotība (PFS) aprēķināta, izmantojot Kaplana-Meijera metodi. Vienfaktora analīze veikta ar log-rank testu. Faktori ar statistiski ticamu p vērtību $< 0,05$ tika iekļauti daudzfaktoru analīzē, izmantojot Cox regresijas metodi. Statistiskā analīze veikta, izmantojot IBM SPSS Statistics programmu, (IBM SPSS statistics software, version 29: IBM Corp., Armonk, NY, USA, RRID: SCR_016479).

3. Rezultāti

Pētījumā tika iekļauta 41 paciente ar BRCA pozitīvo olnīcu vēzi, kuras uzturošā terapijā saņēma PARP inhibitoru Rīgas Austrumu Klīniskās Universitātes slimnīcā Latvijas Onkoloģijas Centrā laika posmā no 2018.g.oktobra līdz 2024.g.februārim. Pacientu klīniskie dati ir apkopoti 3.tabulā.

3.tabula

Pacientu klīniskie un demogrāfiskie dati

Parametrs	Visi pacienti (N=41)	Olaparib (N=28)	Niraparib (N=13)
Vecums, gados	54,2 (32-76)	54,8 (32-76)	53 (37-66)
• <55	24 (58,5%)	17 (60,7%)	7 (53,8%)
• ≥55	17 (41,5%)	11 (39,3%)	6 (46,2%)
Stadija (pēc FIGO)			
• I	1 (2,4%)	0	1 (7,7%)
• II	1 (2,4%)	1 (3,6%)	0
• III	27 (65,9%)	19 (67,8%)	8 (61,5%)
• IV	12 (29,3%)	8 (28,6%)	4 (30,8%)
Histoloģiskais apakštips			
• Augstas pakāpes seroza karcinoma	39 (95,1%)	26 (92,9%)	13 (100%)
• Endometroīda karcinoma	2 (4,9%)	2 (7,1%)	0
Ķīmijterapiju līniju skaits			
• 1	23 (56,1%)	23 (82,1%)	0
• ≥2	18 (43,9%)	5 (17,9%)	13 (100%)
Atbildes reakcija			
• Pilna	29 (70,7%)	23 (82,1%)	6 (46,1%)
• Daļēja	12 (29,3%)	5 (17,9%)	7 (53,9%)

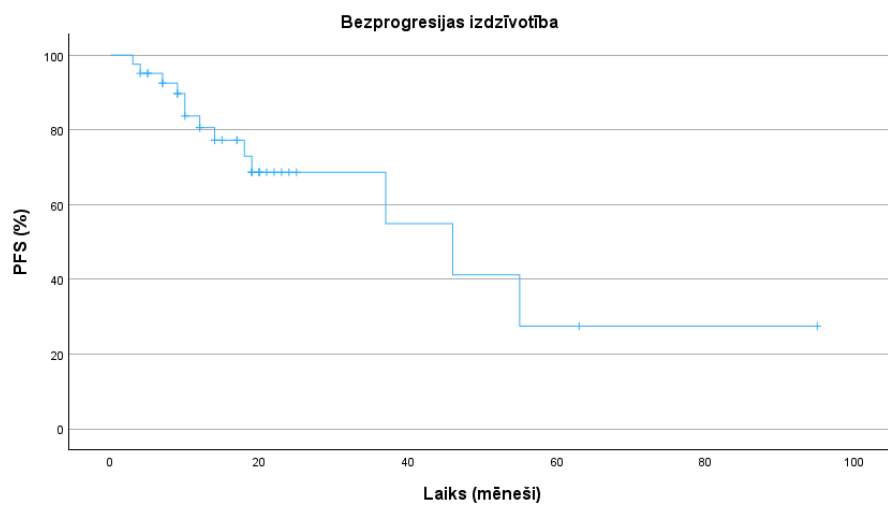
Seruma CA-125 pirms PARPi, U/ml	10 (5-1000)	9 (5-157)	17 (7-1000)
• <10	18 (43,9%)	15 (53,6%)	3 (23,1%)
• ≥10	23 (56,1%)	13 (46,4%)	10 (76,9%)

Vidējais pacienšu vecums bija 54,2 gadi (32-69), 24 sievietes (58,5%) bija jaunākas par 55 gadiem. Aptuveni 65,8% pacienšu bija III stadijas un 29,2% – IV stadijas olnīcu vēzis pēc FIGO. Vienai pacientei bija I stadijas olnīcu vēzis un vēl vienai – II stadijas vēzis. Abas patientes saņēma PARP inhibitoru pēc slimības recidīva atklāšanas. Lielākai daļai pacienšu (95,1%) olnīcu vēža histoloģiskais apakštīps bija augstas pakāpes seroza karcinoma, 4,9% - endometroīda karcinoma.

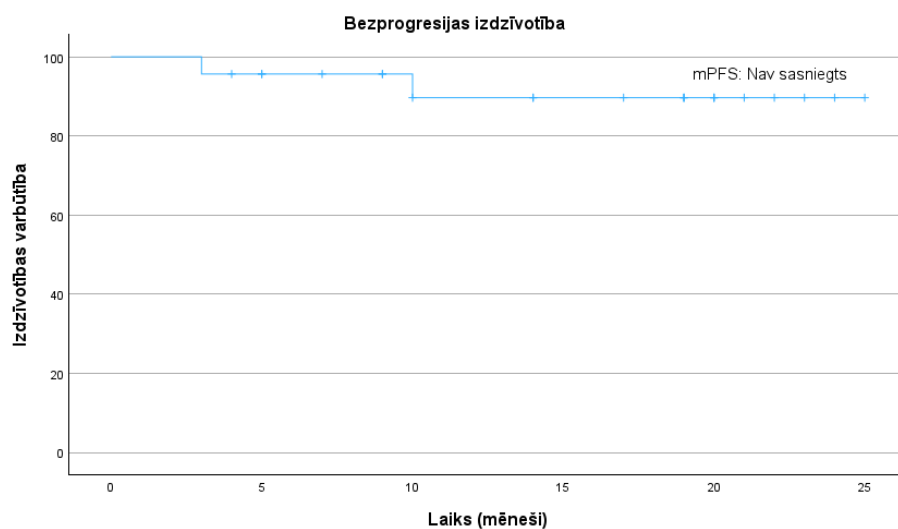
28 patientes (68,3%) saņēma Olaparib 600 mg/dienā un 13 patientes (31,7%) – Niraparib 200 mg/dienā. Visas patientes saņēma terapiju pilnā devā, bez devas modifikācijas vai terapijas pārtraukumiem blakusparādību dēļ. Nedaudz vairāk kā puse no pacienšu (56%) saņēma PARP inhibitoru pēc 1.līnijas platīnu saturošas ķīmijterapijas pabeigšanas un 44% - pēc ≥2.līnijas. Pilna atbildes reakcija uz platīnu saturošu ķīmijterapiju bija sasniegta 29 pacientēm (70,7%), savukārt, daļēja atbildes reakcija bija 12 pacientēm (29,3%). Ņemot vērā, ka lielākai daļai pacienšu (90%) seruma CA-125 bija normas robežās (0-35 U/ml) pirms terapijas uzsākšanas ar PARP inhibitoru, tika aprēķināta CA-125 mediāna (10 U/ml) un izmantota kā robežvērtība.

Izdzīvotības analīze

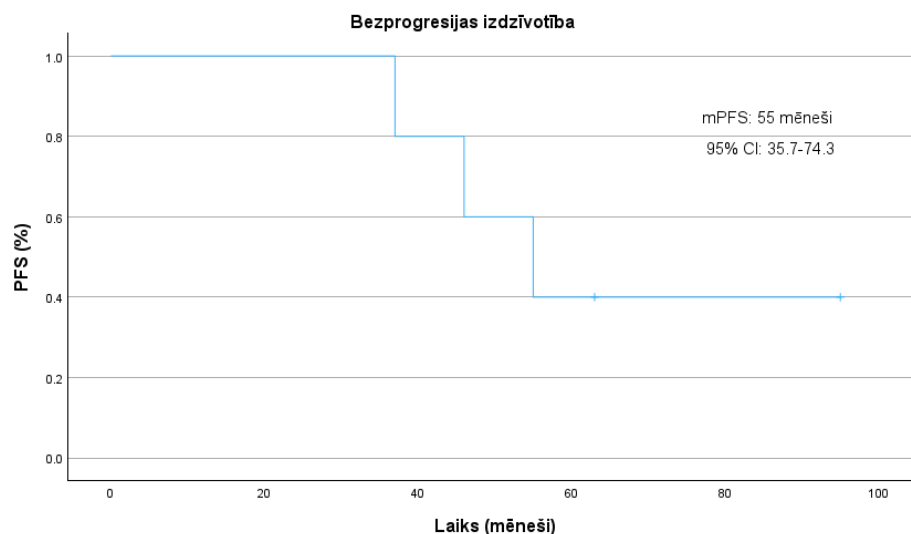
Uz analīzes brīdi (2024.gada 1.aprīlis) 28 patientes saņēma PARP inhibitorus vismaz 12 mēnešus. Bezprogresijas izdzīvotības mediāna visām pacientēm kopš PARP inhibitora uzsākšanas laika bija 46 mēneši (95% CI: 15-76) (1.attēls). Olaparib 1.līnijas grupas patientes nav sasniegušas mPFS (2.attēls). Uz analīzes brīdi garākais bezprogresijas intervāls šajā grupā bija 25 mēneši. Recidivējošo olnīcu vēža grupai, kura saņēma Olaparib 2.līnijā, mPFS bija 55 mēneši (95% CI: 35-74) (3.attēls). Niraparib grupā bezprogresijas izdzīvotības mediāna bija 14 mēneši (95% CI: 8,9-19,1) (4.attēls).



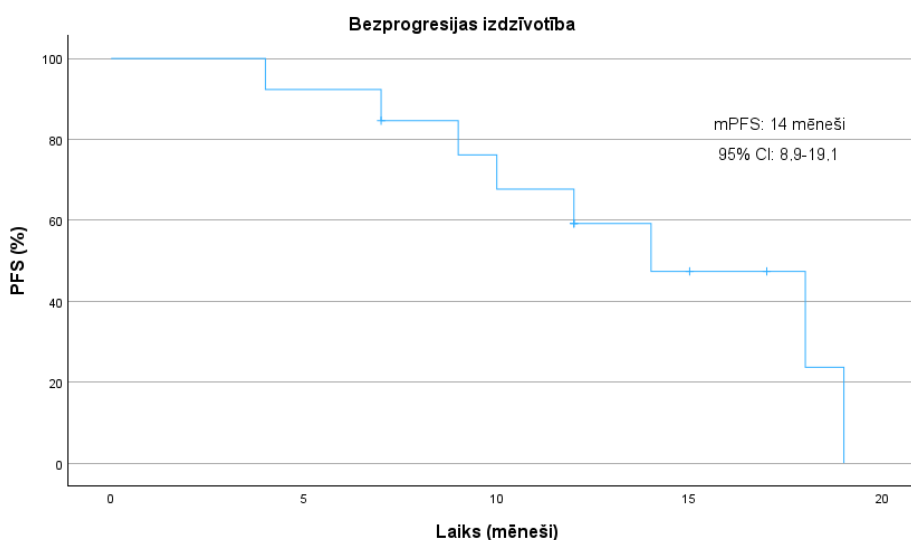
1.attēls. **Kapana-Meijera bezprogresijas izdzīvotības (PFS) līkne visām pacientēm**
mPFS 46 mēneši (95% CI: 15-76)



2.attēls. **Kapana-Meijera bezprogresijas izdzīvotības līkne Olaparib 1.līnijas grupai**
mPFS: nav sasniegts



3.attēls. Kaplan-Meijera bezprogresijas izdzīvotības līkne Olaparib ≥ 2 .līnijas grupai
mPFS 55 mēneši (95% CI: 35,7-74,3)



4.attēls. Kaplan-Meijera bezprogresijas izdzīvotības līkne Niraparib grupai
mPFS 14 mēneši (95% CI: 8,9-19,1)

Uz izdzīvotību ietekmējošie faktori

Veikta statistiska analīze un izvērtēta pacienšu klīniskie faktoru ietekme uz bezprogresijas izdzīvotību (4.tabula). Līdzīgi publicēto pētījumu rezultātiem, pacienšu vecums, FIGO stadija neietekmē bezprogresijas izdzīvotību – netika atrasta statistiski ticama atšķirība starp sievietēm jaunākām par 55 gadiem un ≥ 55 gadiem ($p=0,563$), kā arī starp slimības III un IV stadiju ($p=0,153$). Vienfaktora analīze ar log-rank metodi parādīja, ka faktori, kas asociēti ar

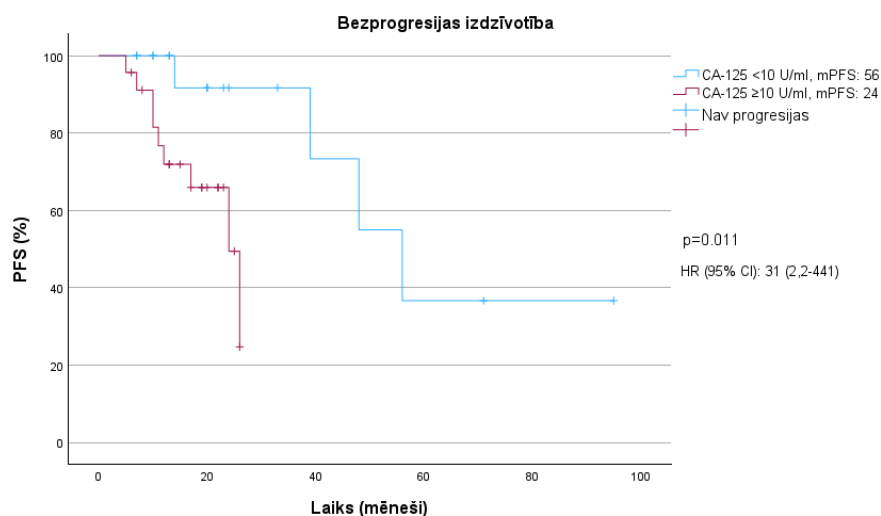
pagarinātu bezprogresijas izdzīvotību bija pilna atbildes reakcija uz platīnu saturošu ķīmijterapiju ($p < 0,001$), seruma CA-125 mazāk kā 10 U/ml ($p = 0,011$) un terapijas 1.līnija ($p = 0,021$).

Faktori ar statistiski ticamu p vērtību $< 0,05$ tika iekļauti daudzfaktoru analīzē ar Cox regresijas metodi, kur tika identificēti 2 neatkarīgi faktori, kas pagarina bezprogresijas izdzīvotību – pilna atbildes reakcija uz platīnu saturošu ķīmijterapiju ($p = 0,001$) (5.attēls) un seruma CA-125 zem 10 U/ml ($p = 0,011$) (6.attēls). Turklāt, netika atrasta statistiski ticama atšķirība starp 1.līnijas un vēlīno līniju terapijām ($HR = 3,3$, 95% CI 0,5-21,66, $p = 0,216$).

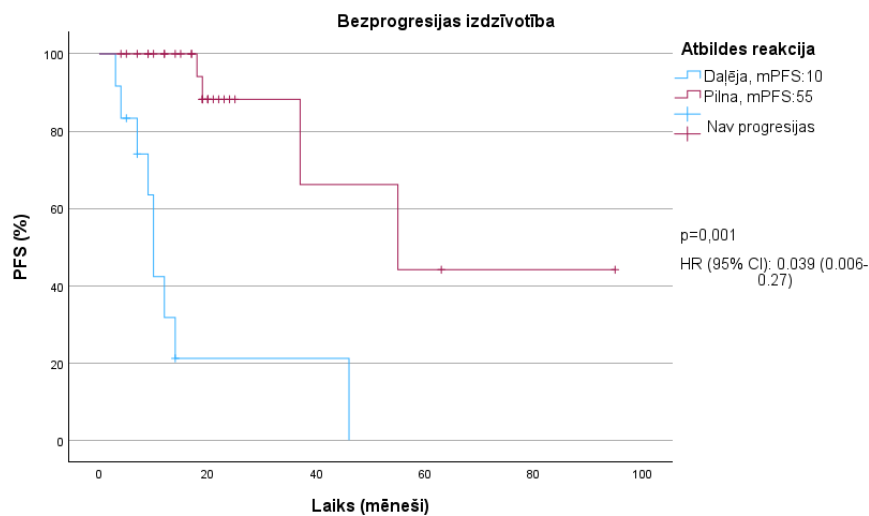
4.tabula

Vienfaktora un daudzfaktoru ietekme uz bezprogresijas izdzīvotību

Klīniskais faktors	Vienfaktora analīze	Daudzfaktoru analīze	
	P	P	HR (95% CI)
Vecums, gadi <55 vs ≥ 55	0,563	0,216	0,30 (0,044-2,02)
Stadija (FIGO) III vs IV	0,153	0,505	1,98 (0,27-14,86)
Terapijas līnija 1. vs ≥ 2 .	0,021	0,216	3,3 (0,5-21,66)
Atbildes reakcija Pilna vs daļēja	<0,001	0,001	0,039 (0,006-0,27)
CA-125, U/ml <10 vs ≥ 10	0,011	0,011	31 (2,2-441)



5.attēls. **Faktors, kas ietekmē PFS.** Pacientes ar seruma CA-125 līmeni <10 U/ml pirms PARP inhibitora uzsākšanas demonstrēja pagarinātu PFS salīdzinot ar pacientēm, kurām seruma CA-125 ≥10 U/ml (HR=31, 95% CI 2,2-441, p=0,011). Liels konfidences intervāls varētu būt saistīts ar pētījumā iekļauto mazu pacientu skaitu.



6.attēls. **Faktors, kas ietekmē PFS.** Pacientēm ar pilnu atbildes reakcija uz ķīmijterapiju bija garāki PFS rādītāji salīdzinājumā ar daļēju atbildes reakcijas grupu (HR=0,039, 95% CI 0,06-0,27, p=0,001).

4. Diskusija

PARP inhibitori ir pierādījuši terapijas efektivitāti un ieguvumu olnīcu vēža pacientēm vairākos nozīmīgos klīniskajos pētījumos. Šis pētījums apstiprināja PARP inhibitoru efektivitāti gan terapijas pirmajā līnijā, gan ≥ 2 . līnijās. Balstoties uz pētījuma rezultātiem, pilna atbildes reakcija uz platīnu saturošu ķīmijterapiju un seruma CA-125 <10 U/ml pirms PARP inhibitora uzsākšanas, bija neatkarīgi faktori, kas ir asociēti ar pagarinātu PFS. Rezultātu apstiprināšanai ir nepieciešami pētījumi ar lielāku pacientu skaitu un ilgāku novērošanu.

SOLO-1 pētījumā (Moore et al., 2018) ar pirmreizēji diagnosticētām olnīcu vēža pacientēm, Olaparib demonstrēja ievērojami pagarinātus bezprogresijas izdzīvotības rādītājus – mPFS bija 56 mēneši (vs placebo – 13,8 mēneši) pēc 5 gadu novērošanas (Banerjee et al., 2021). Šajā retrospektīvajā pētījumā pacienšu grupa, kura saņēma Olaparib 1. līnijā, nav sasniegusi bezprogresijas izdzīvotības mediānu. Lielākai daļai pacienšu (93%) šajā grupā nav notikusi slimības progresija, kas norāda uz šī medikamenta terapeitisku efektivitāti. Olaparib Latvijā tika iekļauts komprensējamo zāļu sarakstā tikai 2020. gada maijā (dati.zva.gov.lv), tādēļ ir nepieciešams ilgāks novērošanas laiks, lai sasniegtu precīzus un ticamus rezultātus atbilstoši publicēto klīnisko pētījumu datiem. SOLO-2 pētījumā (Pujade et al., 2017) Olaparib efektivitāte tika pētīta iepriekš ārstētām olnīcu vēža pacientēm, kurš statistiski nozīmīgi pagarināja izdzīvotību – mPFS Olaparib saņēmušajām bija 19,1 mēneši (vs placebo – 5,5 mēneši). Šajā pētījumā tikai 5 pacientes bija iekļautas šajā grupā un divām no tām uz analīzes brīdi nav notikusi slimības progresijas. Bezprogresijas izdzīvotības mediāna bija 55 mēneši, turklāt, ir jāņem vērā fakts, ka šajā pētījumā iekļauto pacientu skaits bija ievērojami mazāks nekā SOLO-2 pētījumā.

NOVA pētījumā (Mirza et al., 2016) iepriekš ārstētām pacientēm ar olnīcu vēzi Niraparib samazināja nāves risku un nozīmīgi pagarināja izdzīvotību bez progresijas neatkarīgi no BRCA/HRD statusa – mPFS bija 21 mēnesis BRCA grupā ($p<0,001$), 12,9 mēneši HRD pozitīvo BRCA negatīvo audzēju grupā ($p<0,001$), 6,9 mēneši HRD negatīvo audzēju grupā ($p=0,02$) un 5,5 mēneši placebo grupā. Šajā pētījumā tika iekļautas 13 pacientes ar recidivējošo olnīcu vēzi, kuras saņēma Niraparib. Šai grupai bezprogresijas izdzīvotības mediāna bija 14 mēneši, kas atšķirās no NOVA pētījuma rezultātiem, taču ņemot vērā, ka pētījumā iekļauto pacienšu skaits

bija mazs un daļai pacienšu (38,5%) nav notikusi slimības progresija, tas liecina par Niraparib efektivitāti.

Šajā pētījumā pacientēm, kuras sasniedza pilnu atbildes reakciju uz ķīmijterapiju, mPFS bija 55 mēneši, savukārt, pacientēm ar daļēju atbildes reakciju mPFS bija 10 mēneši. Vienfaktora un daudzfaktoru analīzes apstiprināja hipotēzi, ka pilna atbildes reakcija uz ķīmijterapiju pirms uzturošas terapijas uzsākšanas ar PARP inhibitoru, ir faktors, kas ietekmē bezprogresijas izdzīvotību. Pacientēm ar pilnu atbildes reakciju bija nozīmīgs PFS pagarinājums salīdzinot ar pacientēm, kurām bija daļēja atbildes reakcija ($p=0,001$, $HR=0,039$, 95% CI: 0,006-0,27). Šis rezultāts atbilst vairāku publicētu klīnisko pētījumu datiem, kas apstiprina radioloģiskas atbildes reakcijas ietekmi uz izdzīvotību un ko var izmantot kā PARP inhibitoru efektivitātes prediktīvu faktoru (Cecere et al., 2020; Coleman et al., 2017; Labidi-Galy et al., 2019; Ledermann et al., 2012; Zheng et al., 2021).

Seruma CA-125 līmenis tika vērtēts kā faktors slimības recidīva prognozēšanai vairākos klīniskajos pētījumos (Kang et al., 2009; Piatek et al., 2021; Van Altena et al., 2010), turklāt, ļoti ierobežots skaits pētīja to PARP inhibitoru efektivitātes izvērtēšanai. Asano et al. (2023) pētījumā ar 27 platīna jutīgu recidivējošo olnīcu vēža pacientēm demonstrēja, ka grupā, kur seruma CA-125 līmenis pirms uzturošas terapijas ar Olaparib bija <18 U/ml, novēroja ievērojami garāku PFS rādītāju salīdzinot ar CA-125 >18 U/ml (mPFS 13,0 vs 6,0 mēneši, $p=0,002$). Šajā pētījumā CA-125 līmeņa robežvērtība bija tās mediāna – 10 U/ml. Vienfaktora un daudzfaktoru analīze demonstrēja, ka pacienšu grupā ar audzēja marķiera līmeni <10 U/ml bija novēroti labāki PFS rādītāji salīdzinot ar CA-125 līmeni ≥ 10 U/ml ($p=0,011$, $HR=31$, 95% CI: 2,2-441). Turklāt, pastāv ievērojami liels konfidences intervāls, kas varētu norādīt uz mazu analizēto pacienšu skaitu, kā arī uz datu trūkumu uz analīzes brīdi, jo lielākai daļai nav notikusi slimības progresija (28/41, 68,3%). Nepieciešami pētījumi ar lielāku pacienšu skaitu un ilgāku novērošanas periodu, lai noteiktu šī audzēja marķiera robežvērtības intervālu (-us) un precīzāk izvērtētu to ietekmi uz bezprogresijas izdzīvotību.

Šajā pētījumā lielāka daļa pacienšu (56,1%) saņēma tikai vienu ķīmijterapijas līniju, 26,8% saņēma divas līnijas, 14,6% – trīs līnijas un 2,5 % – četras ķīmijterapijas līnijas. Vienfaktora analīze norādīja uz terapijas līniju skaitu ietekmi uz bezprogresijas izdzīvotību ($p=0,021$). Taču daudzfaktoru analīze ar Cox regresijas metodi parādīja, ka šim faktoram nav

ietekmes uz PFS ($p=0,216$). Rezultātu atšķirība var būt saistāma ar mazu pacienšu skaitu, kā arī šobrīd nav pieejami dati par 1.ķīmijterapijas līnijas grupas bezprogresijas izdzīvotības mediānu.

Visbeidzot, pētījumā iekļauto pacienšu vecums neietekmēja bezprogresijas izdzīvotību. Netika atrasta statistiski ticama atšķirība

Pētījuma ierobežojumi un trūkumi

Šim pētījumam ir retrospektīvs dizains un tam nav kontroles grupas. PARP inhibitoru efektivitātes salīdzināšana bija iespējama tikai ar publicēto klīnisko pētījumu kontroles grupām (SOLO-1, SOLO-2, NOVA).

Šajā pētījumā iekļauto pacienšu skaits bija salīdzinoši mazs, ko varētu saistīt ar faktu, ka BRCA pozitīvs olnīcu vēzis nav tik bieži sastopama slimība, sevišķi Latvijā – valstī ar ievērojami mazu populācijas skaitu. Bez tam, nepietiekams pacienšu skaits ierobežo apakšgrupu analīzi.

Olaparib ir iekļauts kompensējamo zāļu sarakstā pēc 1.līnijas platīnu saturošas ķīmijterapijas pabeigšanas 2020.gada maijā, un 93% pētījumā iekļautām pacientēm nav notikusi slimības progresija, kādēļ nav pieejami dati par šīs pacienšu grupas bezprogresijas izdzīvotības mediānu. Bez tam, dažas pacientes uz analīzes brīdi (2024.gada 1.aprīlis) sāka terapiju ar PARP inhibitoru tikai pirms 6 mēnešiem. Nepietiekami dati var novest pie mazāk ticamiem statistiskiem rezultātiem. Nepieciešams ilgāks novērošanas laiks, lai precīzāk izvērtētu izdzīvotības rādītājus un klīnisko faktoru ietekmi uz to.

Latvijā nav pieejama testēšana uz homologo rekombinācijas deficītu, kādēļ pētījumā netika veikta ar HRD saistīto datu analīze.

Secinājumi

Šis retrospektīvs pētījums apstiprināja PARP inhibitoru uzturošas terapijas efektivitāti BRCA1/2 pozitīvo olnīcu vēža pacientēm gan pirmajā, gan vēlīnās terapijas līnijās. Šajā pētījumā tika noteikta bezprogresijas izdzīvotība – visām pacientēm kopā tā sasniedza 46 mēnešus. Analizējot pacienšu grupas atsevišķi, pirmreizēji diagnosticētām pacientēm, kuras saņēma Olaparib 1.līnijā, bezprogresijas izdzīvotības mediāna šobrīd nav sasniegta, 2.līnijā – tā sasniedza 55 mēnešus. Niraparib grupas pacientēm ar recidivējošo olnīcu vēzi bezprogresijas izdzīvotības mediāna bija 14 mēneši.

Iegūtie rezultāti tika salīdzināti un ir līdzīgi ar publicēto klīnisko pētījumu datiem (SOLO-1, SOLO-2, NOVA).

Klīniskie faktori, kas statistiski ticami pagarina bezprogresijas izdzīvotību ir pilna atbildes reakcija uz platīnu saturošu ķīmijterapiju un zems seruma CA-125 līmenis <10 U/ml. Iegūtie rezultāti ļauj secināt, ka minētie faktori var tikt izmantoti kā PARP inhibitoru terapijas efektivitātes prediktīvie faktori un ir līdzīgi publicēto klīnisko pētījumu datiem.

Šī pētījuma rezultāti ir jāapstiprina klīniskajos pētījumos ar lielāku pacienšu skaitu un ilgāku novērošanu.

Izmantotā literatūra

1. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR. 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 Jun 10;30(17):2039-45. Epub 2012 Apr 23.
2. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 Oct;139(1):10-6. Epub 2015 Aug 10.
3. Angelina Tjokrowidjaja et al., Poor Concordance Between Cancer Antigen-125 and RECIST Assessment for Progression in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer on Maintenance Therapy With a Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitor. *JCO* 42, 1301-1310(2024).
4. Asano F, Momomura M, Morisada T, Tsushima K, Haruna Y, Shibuya H, Matsumoto H, Kobayashi Y. Serum CA125 level as predictors of the efficacy of olaparib maintenance therapy for platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023 Dec;49(12):2883-2888. Epub 2023 Sep 21.
5. AstraZeneca. LYNPARZA® (olaparib) tablets, for oral use: prescribing information. 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208558s024lbl.pdf.
6. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley WH, Holmes E, Lowe ES, DiSilvestro P. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Dec;22(12):1721-1731. Epub 2021 Oct 26.
7. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012 Sep;13(9):946-56. Epub 2012 Aug 3.
8. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, Lambrechts D, Despierre E, Barrowdale D, McGuffog L, Healey S et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012 Jan 25;307(4):382-90.
9. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000;283(17):2260-2265.

10. Budiana ING, Angelina M, Pemayun TGA. Ovarian cancer: Pathogenesis and current recommendations for prophylactic surgery. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2019 Feb 26;20(1):47-54. Epub 2018 Oct 26.
11. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2473-83.
12. Cancer statistics in Europe. GLOBOCAN, 2022.
<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/908-europe-fact-sheet.pdf>.
13. Cancer statistics in Latvia. GLOBOCAN, 2022.
<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/428-latvia-fact-sheet.pdf>.
14. Cecere SC, Giannone G, Salutari V, Arenare L, Lorusso D, Ronzino G, Lauria R, Cormio G, Carella C, Scollo P, Ghizzoni V, Raspagliesi F, Di Napoli M, Mazzoni E, Marchetti C, Bergamini A, Orditura M, Valabrega G, Scambia G, Maltese G, De Matteis E, Cardalesi C, Loizzi V, Boccia S, Naglieri E, Scandurra G, Pignata S. 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 Jan;156(1):38-44. Epub 2019 Nov 4.
15. Cecere SC, Pignata S. BRCA1 and BRCA2 in Ovarian Cancer: ESMO Biomarker Factsheet. <https://oncologypro.esmo.org/education-library/factsheets-on-biomarkers/brca1-and-brca2-in-ovarian-cancer>.
16. Clovis Oncology. RUBRACA® (rucaparib) tablets, for oral use: prescribing information. 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209115s011lbl.pdf.
17. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, Kim BG, Fujiwara K, Tewari KS, O'Malley DM, Davidson SA, Rubin SC, DiSilvestro P, Basen-Engquist K, Huang H, Chan JK, Spirtos NM, Ashfaq R, Mannel RS. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):779-791. Epub 2017 Apr 21.
18. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. 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(10106):1949–1961.
19. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall survival with maintenance olaparib at 7 years of follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: the SOLO1/GOG 3004 trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):609–617.

20. Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, Mitchell G, Fried G, Stemmer SM, Hubert A, Rosengarten O, Loman N, Robertson JD, Mann H, Kaufman B. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol.* 2016 Feb;140(2):199-203. Epub 2015 Dec 23.
21. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of Risk-Reducing Surgery in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers With Cancer Risk and Mortality. *JAMA.* 2010;304(9):967–975.
22. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur J Cancer.* 2009;45:228–247.
23. Ellwanger B, Schüler-Toprak S, Jochem C, Leitzmann MF, Baurecht H. Anthropometric factors and the risk of ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep (Hoboken).* 2022 Nov;5(11):e1618. Epub 2022 Apr 5.
24. Engel N. J., Gordon P., Thull D. L., et al. A multidisciplinary clinic for individualizing management of patients at increased risk for breast and gynecologic cancer. *Familial Cancer.* 2012;11(3):419–427.
25. Fathalla MF. Incessant ovulation and ovarian cancer - a hypothesis re-visited. *Facts Views Vis Obgyn.* 2013;5(4):292-7.
26. Flaum N, Crosbie EJ, Edmondson RJ, Smith MJ, Evans DG. Epithelial ovarian cancer risk: A review of the current genetic landscape. *Clin Genet.* 2020 Jan;97(1):54-63. Epub 2019 May 29.
27. GlaxoSmithKline. ZEJULA® (niraparib) capsules, for oral use: prescribing information. 2022.
https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_US/Prescribing_Information/Zejula_Capsules/pdf/ZEJULA-CAPSULES-PI-PIL.PDF.
28. González MA. PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study: updated long-term PFS and safety. *Ann Oncol.* 2022;33(7):S789.
29. González Martín A, Desauw C, Heitz F, Cropet C, Gargiulo P, Berger R, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Eur J Cancer.* 2022;174:221–231.
30. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller R, Pothuri B, Ray-Coquard I, Tan D, Bellet E, Oaknin A, & Ledermann J. (2023). Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 34(10), 833–848.
31. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR et al. PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2391-2402.

32. Gorodetska I, Kozeretska I, Dubrovskaya A. BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *J Cancer*. 2019 May 14;10(9):2109-2127.
33. Hardesty MM, Krivak TC, Wright GS, Hamilton E, Fleming EL, Belotte J, et al. OVARIO phase II trial of combination niraparib plus bevacizumab maintenance therapy in advanced ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab. *Gynecol Oncol*. 2022;166(2):219–29.
34. Hockings H, Miller RE. The role of PARP inhibitor combination therapy in ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2023 May 16;15:17588359231173183.
35. Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Kjaerbye-Thygesen A, Gayther S, Jacobs IJ, Hogdall CK: CA125 expression pattern, prognosis and correlation with serum CA125 in ovarian tumor patients. From The Danish "MALOVA" Ovarian Cancer Study. *Gynecol Oncol* 2007, 104: 508–515.
36. Kang S, Seo SS, Park SY. Nadir CA-125 level is an independent prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. *J. Surg. Oncol*. 2009;100(3):244–247.
37. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: Type I and Type II. *Biomed Res Int*. 2014;2014:934261.
38. Kristeleit R, Lisyanskaya A, Fedenko A, Dvorkin M, de Melo AC, Shparyk Y, et al. Rucaparib versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation (ARIEL4): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(4):465–478.
39. Kristeleit RS, Oaknin A, Ray-Coquard I, Leary A, Balmaña J, Drew Y, et al. Antitumor activity of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib as monotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed, BRCA-mutated, high-grade ovarian cancer, and an update on safety. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(9):1396–1404.
40. Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:433–43.
41. Labidi-Galy SI, de La Motte Rouge T, Derbel O, Wolfer A, Kalbacher E, Olivier T, Combes JD, Heimgartner-Hu K, et al. Clinical factors associated with prolonged response and survival under olaparib as maintenance therapy in BRCA mutated ovarian cancers. *Gynecol Oncol*. 2019 Nov;155(2):262-269.
42. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1382-92.
43. Ledermann JA, Pujade-Lauraine E. Olaparib as maintenance treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 May 22;11:1758835919849753.

44. Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):710–722.
45. Matulonis U, Herrstedt J, Oza A, Mahner S, Redondo A, Berton D, et al. Long-term safety and secondary efficacy endpoints in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial of niraparib in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2021;162:S24–S25.
46. Meyer T, Rustin GJ: Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000, 82: 1535–1538.
47. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidenset D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66–71.
48. Mirza MR, Åvall Lundqvist E, Birrer MJ, dePont Christensen R, Nyvang GB, et al.; AVANOVA investigators. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2019 Oct;20(10):1409-1419. Epub 2019 Aug 29.
49. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, Fabbro M, Ledermann JA, Lorusso D, Vergote I, Ben-Baruch NE, Marth C, Madry R, Christensen RD, Berek JS, Dørum A, Tinker AV, du Bois A, González-Martín A, Follana P, Benigno B, Rosenberg P, Gilbert L, Rimel BJ, Buscema J, Balser JP, Agarwal S, Matulonis UA; ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Dec 1;375(22):2154-2164.
50. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495–2505.
51. National cancer institute. Cancer stat facts: Ovarian cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
52. National cancer institute. Ovary Long-Term Trends in SEER Age-Adjusted Incidence Rates, 1975-2021. https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=61&data_type=1&graph_type=1&compareBy=rate&chk_race_1=1&rate_type=2&hdm_sex=3&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdm_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=1.
53. National cancer institute. Ovary Long-Term Trends in U.S. Age-Adjusted Mortality Rates, 1975-2022. https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=61&data_type=2&graph_type=1&compareBy=rate&chk_race_1=1&hdm_sex=3&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdm_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=1#resultsRegion0.

54. NCCN clinical practice guidelines in Oncology. Ovarian cancer/Fallopian tube cancer/Primary peritoneal cancer. Version 2.2024.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
55. Ovarian cancer statistics. GLOBOCAN, 2022.
<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/25-ovary-fact-sheet.pdf>.
56. Ovarian cancer statistics. World Cancer Research Fund International, 2020.
<https://www.wcrf.org/cancer-trends/ovarian-cancer-statistics/>.
57. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al.; ICON7 trial investigators. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):928-36. Epub 2015 Jun 23.
58. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al.; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29;365(26):2484-96.
59. Piatek, S., Panek, G., Lewandowski, Z. et al. Nadir CA-125 has prognostic value for recurrence, but not for survival in patients with ovarian cancer. *Sci Rep* 11, 18190 (2021).
60. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):620–631.
61. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza MR, Follana P, Bollag D, Ray-Coquard I. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014 May 1;32(13):1302-8.
62. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebiski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274–1284.
63. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Bogner G, et al. Final overall survival (OS) results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC) *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl):S1396.
64. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416–2428.

65. Rustin G.J.S., Nelstrop A.E., Tuxen M.K., Lambert H.E. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: A north thames ovary group study. *Ann. Oncol.* 1996;7:361–364.
66. Santillan A., Garg R., Zahurak M.L., Gardner G.J., Giuntoli R.L., Armstrong D.K., Bristow R.E. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:9338–9343.
67. Sessa, C., Balmaña, J., Bober, S., Cardoso, M., Colombo, N., Curigliano, G., Domchek, S., Evans, D., Fischerova, D., Harbeck, N., Kuhl, C., Lemley, B., Levy-Lahad, E., Lambertini, M., Ledermann, J., Loibl, S., Phillips, K., & Paluch-Shimon, S. (2023). Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*, 34(1), 33–47.
68. Slimību kontroles un profilakses centrs. Veselības statistikas datubāze, 2017. <https://statistika.spkc.gov.lv/pxweb/lv/Health/>
69. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, Contu G, Grandi G, Cagnacci A, Schilder RJ, Cortesi L. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *Biomed Res Int.* 2015;2015:341723. Epub 2015 May 17.
70. Van Altena A, et al. CA125 nadir concentration is an independent predictor of tumor recurrence in patients with ovarian cancer: A population- based study. *Gynecol. Oncol.* 2010;119:265–269.
71. Wilder J.L., Pavlik E., Straughn J.M., Kirby T., Higgins R.V., DePriest P.D., Ueland F.R., Kryscio R.J., Whitley R.J., Van Nagell J. Clinical implications of a rising serum CA-125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer: A preliminary investigation. *Gynecol. Oncol.* 2003;89:233–235.
72. Wooster R, Bignell G, Lancaster J. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 1995;378(6559):789–792.
73. Zāļu valsts aģentūra. Informācija par Zāļu valsts aģentūras 07.05.2020. atzinumu Nr. 11-1/924 par zāļu Lynparza (Olaparibum) 100mg apvalkotās tabletes un Lynparza (Olaparibum) 150mg apvalkotās tabletes ārstniecisko un izmaksu efektivitāti <https://dati.zva.gov.lv/zalu-registrs/info/EU/1/14/959/002>.
74. Zāļu valsts aģentūra. Informācija par Zāļu valsts aģentūras 25.05.2020. atzinumu Nr. 11-3/1006 par zāļu Zejula (Niraparibum) 100mg cietās kapsulas ārstniecisko un izmaksu efektivitāti. <https://dati.zva.gov.lv/zalu-registrs/info/EU/1/17/1235/002>.
75. Zheng H, Gao Y, Guo H, Li L, Li Q, Cui H, Lin A, Sun L, Hu Y, Kang S, Duan W, Pan L, Wang S, Yang Y, Li Y, Kong W, Xiang Y, Tian X, Ling B, Ha C, Bai W. Real-world Experience of Olaparib Treatment in Patients with Ovarian Cancer: A Chinese Multicenter Study. *Mol Cancer Ther.* 2021 Sep;20(9):1735-1742. Epub 2021 Jun 17.

Pielikumi

GALVOJUMS

Es, Tamara Rustamova, ar parakstu apliecinu, ka pētnieciskais darbs ir izstrādāts patstāvīgi, par izmantotajiem informācijas avotiem, materiāliem un datiem ir dotas atsauces. Šis darbs nav nekad nekādā veidā ticis iesniegts nevienai citai komisijai un nekad nav publicēts.

18.06.2024.

Tamara Rustamova