

Onkológia & Hematológia

AZ ONCOLOGY FOLYÓIRAT MAGYAR NYELVŰ KIADÁSA

250 **Precíziós gyógyászat metasztatikus colorectalis carcinomában: releváns karcinogén útvonalak és terápiás támadáspontok**
1. rész: Az epidermális növekedési faktor receptorát és a vascularis endothelialis növekedési faktort célzó biológiai terápiák
Benjamin A. Weinberg, Marion L. Hartley, Mohamed E. Salem

260 **Precíziós medicina a metasztatizáló colorectalis carcinomában: releváns karcinogén útvonalak és célpontok**
2. rész: Kezelési lehetőségek az elsővonalbeli terápián túl, vizsgálat alatt álló új biológiai készítmények
Benjamin A. Weinberg, Marion L. Hartley, Mohamed E. Salem

271 **A genetikai eljárások szerepe a sugárterápiára adott válasz előrejelzésében**
Noelle L. Williams, Tu Dan, Nicholas G. Zaorsky, Shivank Garg, Robert B. Den

282 **PARP immunhisztokémia és germinális BRCA státusz összefüggésének vizsgálata petefészekrákos esetekben**
Vida Beáta OH., Baráth Lukács dr., Kappelmayer János, Méhes Gábor dr., Póka Róbert dr.

290 **Újdonságok a follicularis lymphoma elsővonalbeli kezelésében**

294 **Terápiás lehetőségek mCRC-ben a második vonalon túl**

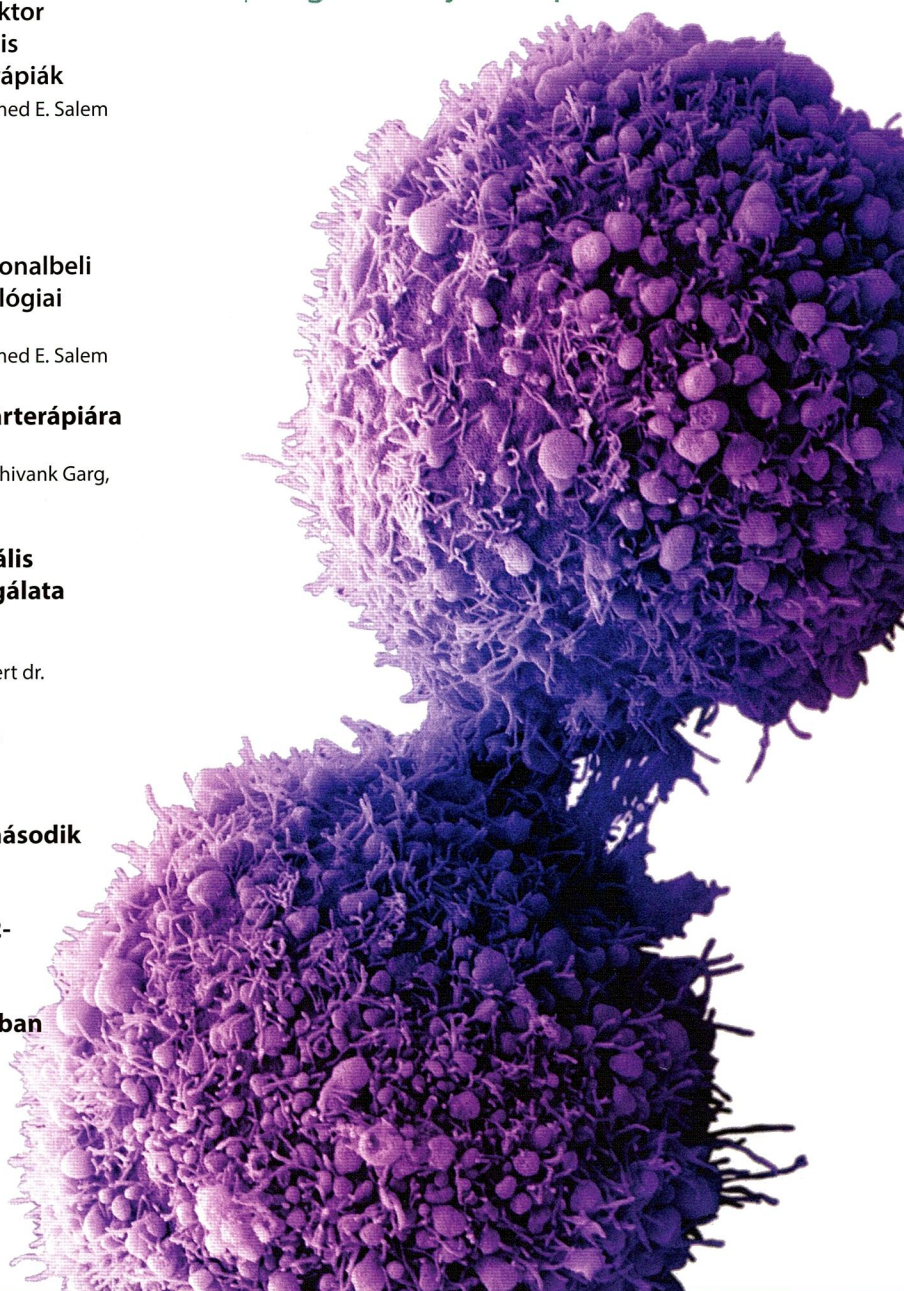
296 **A CDK4/6-gátlók hatása a HR+/HER2-metasztatikus emlőrák kezelésére**

299 **ESMO újdonságok az immunterápiában**

303 **Merre tart az áttétes prosztatarák kezelése?**

306 **„The best treatment first”**

Bendamusztin
az onkohematológiában.
Régi szer új szerepekben



VIDA BEÁTA OH.¹, BARÁTH LUKÁCS DR.², KAPPELMAYER JÁNOS DR.³, MÉHES GÁBOR DR.², PÓKA RÓBERT DR.¹

PARP immunhisztokémia és germinális BRCA státusz összefüggésének vizsgálata petefészekrákos esetekben

Vizsgálatunk célja annak a hipotézisnek a vizsgálata volt, hogy BRCA-mutáció jelenlétében a kettősszálú DNS-törések javításának defektusa az egyszálú DNS-törések javító mechanizmusának kompenzatorikus fokozódását eredményezi. Tanulmányunkba azokat a 2014. január és 2016. december között petefészekdaganattal diagnosztizált eseteket vontuk be, akiknek ismert volt a germinális BRCA-státusza. A BRCA-státusz meghatározása standard bidirekcionális szekvenálással történt az öt leggyakoribb mutációt érintő DNS-szakaszok vizsgálatával. A betegek archivált tumorszövetein Leica Bond MAX Immunostainer immunhisztokémiai módszerrel határoztuk meg a poli-ADP-ribóz-polimeráz (PARP) expresszióját. A specifikus immunreakcióhoz kereskedelmi forgalomban hozzáférhető, nyúlban termelt poliklonális antitestet használtunk (ab6079 330, Abcam, Cambridge, UK). Az immunfestődés szemikvantitatív erősségét digitizált fénymikroszkóppal értékeltük (Leica DM2500 microscope, DFC 420 camera and Leica Application Suite V3 software; Leica). Tizenkét BRCA-hordozó és 6 BRCA-vad típus tumorszövetét vizsgáltuk. Mindkét csoportban meghatároztuk a PARP-festődés átlagos mértékét és az egyes szemikvantitatív csoportok előfordulási gyakoriságát.

A PARP immunhisztokémiai reakció erősségét 0-tól 3-ig terjedő skálán értékelve, átlagosan 1,389-os értéket regisztráltunk. A PARP-pozitív tumorsejtek átlagos aránya 43% volt. BRCA-mutációt hordozók körében átlagosan 38%-os, míg BRCA-vad típusba tartozók körében 49%-os értéket detektáltunk. A BRCA-vad csoportban a PARP-expresszió erőteljesebbnek bizonyult, de statisztikailag jelentős különbség nem volt kimutatható.

Eredményeink alapján a PARP-rendszer homológ DNS-rekombináció defektusát kompenzáló szerepe BRCA-hordozókban nem igazolható. További vizsgálatot igényel a BRCA-vad típusba sorolt betegek tumorában kimutatható fokozott PARP-expresszió okának és szerepének tisztázása.

Bevezetés

A petefészekrák kialakulásában szerepet játszhat az emberi szervezetben tumorsuppresszorként működő BRCA-1, és -2 gének specifikus örökölt mutációja. A BRCA-1 gén a 17-es kromoszóma hosszú karján található. A gén több mint 500 azonosított aminosavsorrend-változata közül 80% úgynevezett frameshift mutáció. A BRCA-2 gén a 13-as kromoszóma hosszú karján található. A génnek eddig közel 300 eltérést fedeztek fel, ám ezek nagy részének kóroki szerepe nem igazolódott. A két gén termékei segítenek kijavítani a sérült kettősszálú DNS-szakaszt, a sejt genetikai stabilitását biztosítják. Sérülésük az általuk termelt proteinek funkcióvesztéséhez, vagy hiányához is vezethet. Családi halmozódású petefészekrák leggyakrabban a highgrade serosus cystadenocarcinoma típus esetében fordul elő (1).

A BRCA-1 gén mutációját hordozó nőknél 39%, míg a BRCA-2 gén mutációját hordozó nők esetében 11-17% az esély a petefészekrák kialakulására 70 éves korig. Együttesen a petefészekdaganatok körülbelül 15%-át okozzák, de a petefészekrákos esetek 5%-ában e gének mutációja csak a tumorszövet sejtjeiben van jelen (szomatikus BRCA-mutáció) (2).

A PARP (poli-ADP-ribóz-polimeráz) enzimes család a szimpla szálú DNS-sérülések kijavításában vesz részt. Az enzim a sérülést detektálva a DNS törvégeihez kötődik, és poli-ADP-ribóz láncot szintetizál, ami szignálként működve aktiválja a többi DNS-javító enzi-

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézete;

²Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézete;

³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézete, Debrecen

met. Mivel a daganatos sejtek túlélése – különösen a mutáns BRCA-gént tartalmazóké – nagy mértékben függ a PARP-rendszer javító funkciójától, a PARP-enzim gátlása fontos célpont lehet a daganatellenes kemoterápiában (3). A petefészekrák kezelése kapcsán az elmúlt években jelentős előrelépést hozott a PARP-inhibitorok (PARPi) alkalmazásának bevezetése highgrade szerosus petefészekrákos betegekben (4).

Ma már a niraparib és az olaparib is alkalmazási engedéllyel bír a BRCA-mutációt hordozó petefészekrák platinum-érzékeny recidíváinak fenntartó kezelésében (5, 6, 7, 8).

A BRCA-mutáció kimutatására alkalmas molekuláris biológiai diagnosztika költséges. A mutációt hordozók esetében feltételezhető a PARP-rendszer aktivitásának kompenzatorikus emelkedése. Mindezek alapján felvetődik a kérdés, hogy a PARP-aktivitás megnövekedett volna egy olcsó és egyszerű módszerrel pótolhatja-e a költséges DNS-vizsgálatot?

Ennek megfelelően célul tűztük ki, hogy

- a PARP immunhisztokémiai vizsgálat során megállapított expressziós értékeket összehasonlítjuk BRCA-mutáns és BRCA-vad csoportok között Student-féle t-próbával, valamint
- összehasonlítjuk a BRCA-mutáns és BRCA-vad csoportokban mérhető 0 és 3+ közötti szemikvantitatív PARP-expressziós értékek megoszlását Pearson-féle khí-négyzet (χ^2) próbával.

Anyagok és módszerek

Tanulmányunk során azoknak a betegeknek az adatait használtuk fel, akiknél 2014. január – 2016. december közötti időszakban a DE KK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán petefészekrákot diagnosztizáltak, vagy ez idő alatt petefészekrák miatt kemoterápiás kezelésben részesültek. A vizsgálatba azon betegek kerülhettek be, akiknél a BRCA-mutáció vizsgálata valamint a tumorszövet PARP immunhisztokémiai vizsgálata is megtörtént.

A germinális BRCA-vizsgálatok a DE ÁOK Laboratóriumi Medicina Intézet Klinikai Genetikai Tanszékén készültek. Ez a típusú genetikai vizsgálat meghatározott mutációkat keres. A BRCA-1 gén esetén 185delAg, 5382insC, T300G, míg a BRCA-2 gén esetén 6174delT, és 9326insA mutációk a leggyakoribbak. A vizsgálatokat bidirekcionális szekvenálással végeztük, perifériás vérből izolált DNS-mintákon. Három allél-specifikus PCR, illetve két PCR+RFLP módszer segítségével mutattuk ki az 5 leggyakoribb mutáció hiányát vagy jelenlétét. Amennyiben a szűrőteszt kétséges eredményt adott bidirekcionális szekvenálással igazoltuk a mutációk jelenlétét alvadásgátolt (EDTA, citrát) perifériás vérből.

A petefészekrákos tumorminták szövettani feldolgozása a patológiai diagnosztika rutin eljárási rendje szerint történt. Az immunhisztokémiai vizsgálatokat kutatásaitikai engedély birtokában végeztük el (ETT 60355-2/2016/EKU). A műtéti anyagok fixálása 4% formaldehidet tartalmazó foszfát-puffer oldatban történt 24 órán át. A dehidrációt és paraffin beágyazást a szokványos protokoll szerint végeztük és a paraffin blokkokból 4 μ m vastag metszeteket választottunk ki, amelyek tartalmazták a petefészekrák reprezentatív elemeit. A PARP protein kimutatására Leica Bond MAX Immunostainert (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany) alkalmaztunk. A specifikus immunreakcióhoz kereskedelmi forgalomban hozzáférhető, nyúlban termelt poliklonális antitestet használtunk (ab6079 330, Abcam, Cambridge, UK). Az immunfestődés erősségét és eloszlását digitalizált fénymikroszkóppal értékeltük (Leica DM2500 microscope, DFC 420 camera and Leica Application Suite V3 software; Leica). A festődés intenzitásának értékelésére négyfokú skálát (0–3+) alkalmaztunk, melyben „0” jelöli a festődés teljes hiányát, a „3+” pedig az erős és egyenletes magfestődést. A festődést „2+” erősségűnek értékeltük, ha az egyértelmű pozitív eredmény alul maradt a maximális festődéshez képest. Ezzel szemben, „1+”

jelzéssel értékeltük azokat az eseteket, ahol a festődés teljes hiányától eltérően gyenge jelölés egyértelműen kimutatható volt, de a „2+” esetekhez képest nem egyenletes eloszlással.

A PARP immunhisztokémiai vizsgálat során megállapított expressziós értékeket Student-féle t-próbával hasonlítottuk össze a BRCA-mutáns és BRCA-vad csoportok között. A BRCA-mutáns és BRCA-vad csoportokban mérhető 0 és 3+ közötti szemikvantitatív PARP-expressziós értékek megoszlását Pearson-féle khí-négyzet (χ^2) próbával hasonlítottuk össze. A statisztikai próbával kimutatható különbséget szignifikánsnak tekintettük $p < 0,05$ érték esetén.

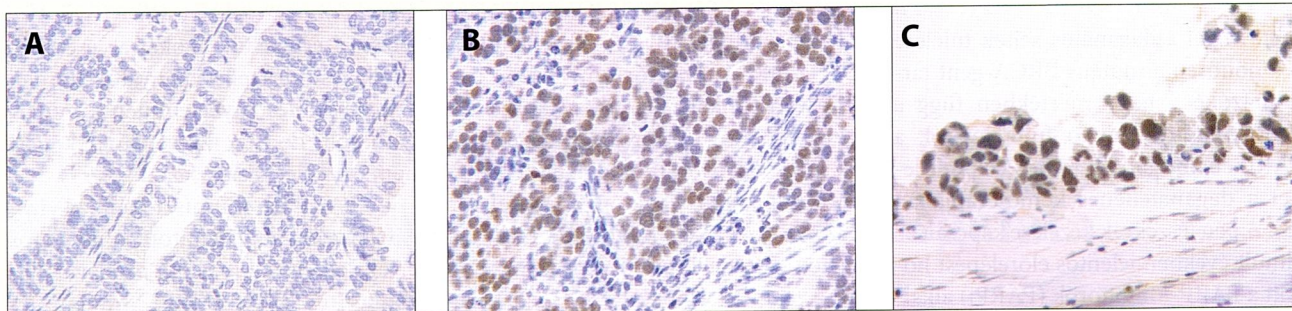
Eredmények

Tizennyolc beteg esetében álltak rendelkezésünkre komplett BRCA- és PARP-adatpárok. A BRCA-mutáns csoportban az átlagéletkor 50 év volt (medián 55,5 év), a BRCA-vad csoportban pedig 49,25 év (medián 54,5 év). Szövettani diagnózis minden beteg esetében highgrade serosus cystadenocarcinoma ovarii volt. A betegek mindegyike előrehaladott stádiumban került felismerésre, illetve műtetre (FIGO-stádium III/B-III/C). A 18 regisztrált esetből BRCA-státuszuk alapján hat beteg került a BRCA-mutáns csoportba, 12 beteg pedig a BRCA-vad csoportba.

A PARP immunhisztokémiai vizsgálatok során észlelt negatív (0), közepesen erős (2+) és erős (3+) festődésű esetek demonstratív példáit az 1. ábra mutatja be.

A BRCA-státusztól függetlenül, a teljes vizsgálati populációban 43% volt a PARP-pozitív tumorsejtek aránya (1. táblázat). Alcsoportokra bontva: a BRCA-mutáns csoportban 38%-os értéket, a BRCA-vad csoportban 49%-os értéket kaptunk. A két csoport PARP-pozitív tumorsejtek aránya Student-féle t-próbával nem mutatott jelentős különbséget ($p=0,661$).

A PARP-festődés mértékét 0 és 3+ szélső értékek közötti aktivitási skálán mérve az átlagos intenzitás 1,389+ volt. A paramétereket alcsoportok szintjén vizsgálva, a BRCA-vad típusba tartozók



1. ábra. PARP immunhisztokémiai vizsgálat reprezentatív mikrofotói negatív (A), közepesen erős (2+) (B) és erős PARP-festődés (3+) (C) esetén. A négyfokú aktivitás erősségi skálán (0–3+) értékelve a sejteket, „0” jelöli a festődés teljes hiányát (kék magfestődés), míg a „3+” az erős és egyenletes magfestődést (sötétbarna)

csoportjában a PARP-expresszió erőteljesebbnek mutatkozott (2. táblázat). A két csoportban mért PARP-expresszió értékeinek megoszlása a Pearson-féle χ^2 -próbával nem mutatott jelentős különbséget ($p=0,289$).

Megbeszélés

A PARP-enzimcsalád jelentős szerepet játszik az egyszálú DNS-törés javításában. A BRCA 1/2 fehérjék – mint tumorszuppresszor gének termékei – a DNS kettős szálú töréseinek javításában vesznek részt. Ha a PARP-rendszert PARPi-kezeléssel gátoljuk, akkor a homológ DNS-reparáció nagyobb terhelésnek van kitéve, hiszen a szimpla szálú törések előbb-utóbb kettős szálú törésekké alakulnak. A BRCA-gének mutációjának jelenlétében ez a jelenség „kettős letalitást” eredményez (2. ábra). Ez a számos Nobel-díjat és Nature folyóirat 2010-es „Az év felfedezése” címet kiérdemelt felfedezés úgy is értelmezhető, hogy a kettősszálú DNS-törés javítása örökletes defektusának érvényre jutásában a PARP-aktivitás lecsökkenése döntő szerepet játszik. Logikailag ez azt is jelenti, hogy a PARP-rendszer aktivitása kompenzálólólag hat a hiányzó

BRCA-aktivitás okozta DNS-reparációban. Ez a feltételezett kompenzáció nem volt megfigyelhető az általunk végzett PARP immunhisztokémiai vizsgálatok során.

PARPi típusú gyógyszerekkel növelhető a BRCA-mutációval rendelkező, petefészek-daganattal diagnosztizált betegek progressziómentes túlélése. *Fong és munkatársai* voltak az elsők, akik megerősítették ezt az összefüggést, demonstrálva ezt BRCA 1/2 mutációval asszociált mell-, petefészek-, és prosztatatarákos betegeknél, akik olaparibterápiában részesültek. A kezelés 63%-os valószínűséggel klinikai hasznot hozott a résztvevő betegeknél. Ez a homológ rekombinációs diszfunkció (HRD) – mint funkcionális biomarker – széles körű felismeréséhez vezetett és utat nyitott egy még bonyolultabb, még drágább molekuláris biomarker vizsgálathoz, ami a HRD jelenlétét BRCA-negatív esetekben is ki tudja mutatni. Ebből származik BRCA-szerű viselkedés (BRCA-ness) kifejezés, ami fenotípusosan egyenértékű a BRCA-mutáció jelenlétével. Több folyamatot is azonosítottak, amelyek redukálják a BRCA 1/2 funkcióját, így eredményezve egy BRCA-szerű viselkedést. Ilyen a BRCA1 promotor metilációja, a *Fanconi F-gén* metilációja vagy a *Fanconi D2* hiánya vagy redukciója. A PTEN tumorszuppresszor gén funkcióvesztése is a BRCA-szerű viselkedést okozó változásnak bizonyul egyre több mell-, és prosztatatarákos betegeknél (4).

Ledermann és munkatársai a high-grade szerózus petefészekrákkal diagnosztizált betegeknél vizsgálták az olaparib daganatellenes hatását, az

öröklött BRCA 1/2 mutációk jelenlététől függetlenül. Randomizált, duplavak, placebokontrollált, 2. fázisú tanulmányban vizsgáltak olyan platinaszenzitív, rekurrens, highgrade szerózus petefészekrákkal diagnosztizált betegeket, akik legalább két, vagy több platinaalapú kezelési protokollban részesültek. A randomizált vizsgálatban napi 2×400 mg dózisu olaparib kezelést (136 beteg) hasonlították össze placebóval (129 beteg). Bár a teljes túlélésben nem volt különbség, a progressziómentes túlélési idő (PFS) szignifikánsan hosszabb volt az olaparib alkalmazása esetében (medián PFS 8,4 hónap vs. 4,8 hónap) (5).

Oza és munkatársai az olaparib daganatellenes hatását vizsgálták platinaszenzitív, rekurrens, highgrade szerózus petefészekrákos betegeknél. Randomizált, nyílt, 2. fázisú tanulmányban a betegek olaparib (200 mg naponta 21 napig), paklitaxel (175 mg/m^2) és karboplatin (AUC 4 mg/ml) kombinációs kezelést követően olaparib monoterápiában részesültek (400 mg $2 \times$ naponta) (első csoport, 66 fő), vagy csak paklitaxel (175 mg/m^2) és karboplatin (AUC 6 mg/ml) kombinációs kemoterápiát kaptak (második csoport, 55 fő). Százhet beteg BRCA mutációs státusza volt ismert, amelyet retrospektíve vizsgáltak. A BRCA-mutációt hordozó 41 fő közül 20 fő került az első, 21 fő pedig a második csoportba. A progressziómentes túlélési időt (PFS) tekintve szignifikánsan hosszabb időszakot mértek az első csoportnál (medián PFS 12,2 hó vs. 9,6 hó). Ez a PFS növekedés különösen a BRCA mutációval rendelkező betegek esetében dominált (6).

A PARPi-készítmények alkalmazá-

1. táblázat. PARP-expresszió aránya petefészekrákból vett szövetmintákban

PARP-pozitív tumorsejtek átlagos aránya	43%
BRCA-mutációt hordozók körében	38%
BRCA-vad típusába tartozók körében	49%
Student-féle t-próba p-értéke	0,661

2. táblázat. PARP-expresszió mértéke germinális BRCA-heterozigóta és BRCA-vad csoportokban

Szemikvantitatív aktivitási értékek	0	1	2	3
BRCA-heterozigóta esetszám (n)	2	2	1	1
BRCA-vad esetszám (n)	2	4	4	2
PARP immunhisztokémia átlagos erőssége: 1,389; Pearson-féle khi-négyzet (x ²) próba p-értéke: 0,289				

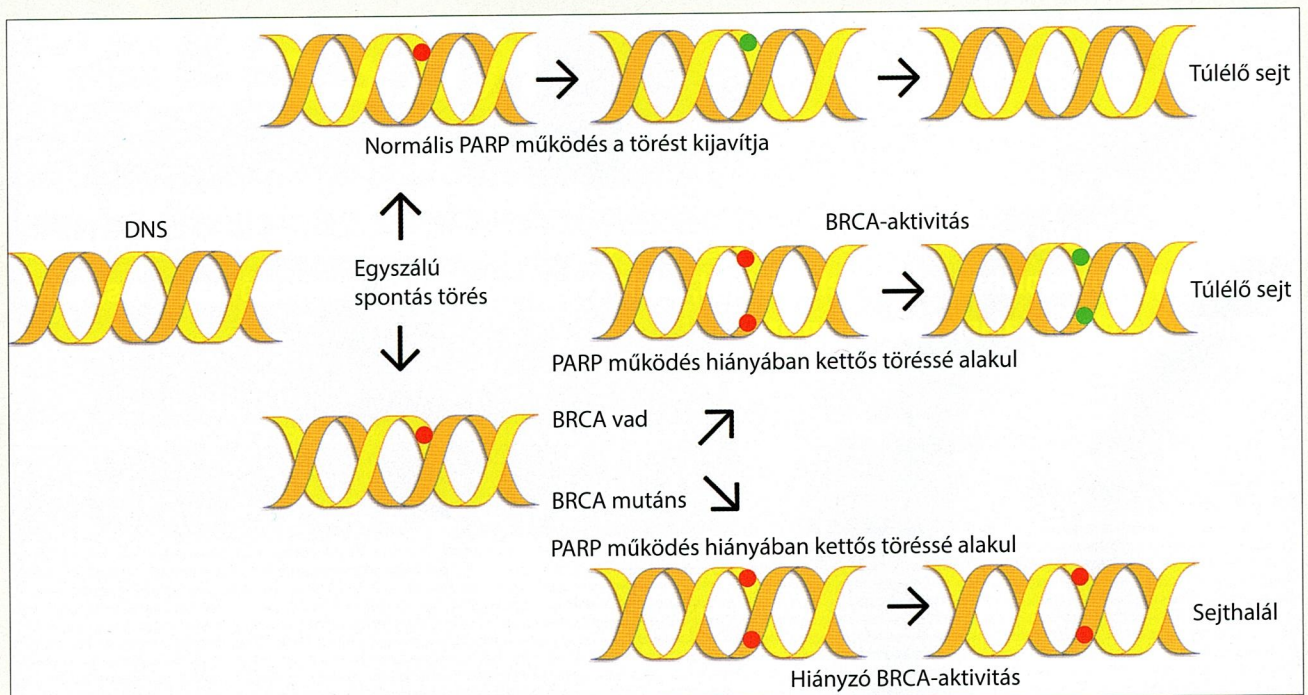
sakor tapasztalt mellékhatások önálló vagy kombinációs terápiában való alkalmazhatóságuknak még gátat szabhatnak. *Shahneen és munkatársai* egy rokon vegyület, a niraparib hatékonyságát 1. fázisú, dóziseszkálációs tanulmányban elemezték. A farmakodinámiai vizsgálatok megerősítették, hogy 80 mg/nap felett megvalósult a PARP-rendszer gátlása, és az antitumor-aktivitást 60 mg/nap felett már detektálni lehetett. A kezelések során maximálisan tolerálható dózisként 300 mg/nap niraparib alkalmazását állapították meg (7). Fontos megemlíteni, hogy kedvező eredményű 2. és 3. (NOVA) vizsgálati fázisú eredmények alapján az FDA (US food & Drug administration) a közelmúltban jóváhagyta a niraparib alkalmazását azoknál a betegeknél, akiknél rekurrens epithelialis petefé-

szekrákot, petevezeték-, vagy primer peritoneális rákot diagnosztizáltak, és a platinaalapú kemoterápiákra teljes vagy részleges választ adtak. A germline BRCA mutációval rendelkező betegek közül azoknál, akik niraparib kezelésben részesültek, a medián PFS értéke lényegesen hosszabb volt, mint a placebo-csoporté (21 hó vs. 5,5 hó). A germline BRCA mutációval nem rendelkező betegek esetében medián PFS értéke szintén hosszabb volt a niraparibkezelésben részesülő betegek esetében (9,3 hó vs. 3,9 hó) (8).

A DEKK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán e szerek közül az olaparib az egyetlen, amelyet néhány rekurrens, highgrade petefészekrákkal diagnosztizált beteg esetében már alkalmaztunk, de csak többedik vonalbeli kezelésként. A ma már egyedi mélé-

tányosság alapján beszerezhető szer alkalmazásának gátat szab az alkalmazási előíratban feltételül szabott BRCA-mutáció jelenléte. Bár gyógyszeripari támogatással a DNS-vizsgálat elérhető, sok esetben az időbeli megkötés (platinabázisú kezelés befejezését követően 40 napon belül el kell kezdeni a kezelést) teszi nehézkesé a genetikai eredmény beszerzését.

Lényegében e nehézségek vezettek bennünket arra, hogy a genetikai vizsgálat PARP-expressziós vizsgálattal való kiválthatóságát tegyük kutatás tárgyává. Irodalomkutatásunk eredménye, illetve tudomásunk szerint ezt a hipotézist mások még nem vizsgálták. A PARPi-kezelés bizonyítottan azokban az esetekben a leghatásosabb, amikor BRCA-mutáció van jelen. A farmakodinámiai vizsgálatok dózis-hatás korrelációt is igazoltak. Ezek alapján feltételeztük, hogy a gátlószer alkalmazása leginkább akkor lehet hatásos, ha az általa gátolt működés a normálishoz képest fokozott. Logikusnak tűnt tehát az a hipotézis, hogy BRCA-mutáció hordozókban intenzívebb lehet a PARP-rendszer működése, s annak



2. ábra: A PARP-enzimek és a BRCA-fehérjék szerepe. A PARP gátlása következtében a szimpla szálú DNS-törések száma növekszik és többségük a reparáció hiányában dupla szálú DNS-töréssé alakul. Amennyiben a BRCA fehérjék működése, azaz a homológ rekombinációs reparáció mutáció miatt hiányos, akkor a daganatsejt „kettős letalítás” hatása alatt áll

gátlása kedvezőbb tumorválaszt eredményez, mint alacsonyabb PARP-aktivitással bíró BRCA-negatív tumorok esetében.

Eredményeinkből világosan látható, hogy a PARP-rendszer BRCA-mutációban feltételezett kompenzáló szerepe nem igazolható, hiszen a BRCA-heterozigóta csoportban nem mutatható ki szignifikánsan nagyobb PARP-pozitivitás, mint a BRCA-vad csoportban ($p=0,661$). A szemikvantitatív expressziós értékek eloszlását tekintve sem sikerült jelentős különbséget kimutatni a két csoport között ($p=0,289$). Ugyanakkor, megállapítható, hogy mindkét csoportban kimutatható fokozott PARP-expresszió. Ez részben mégiscsak alátámaszthatja hipotézisünket, és magyarázatot adhat arra a megfigyelésre, hogy a platinabázisú kemoterápiát követően alkalmazott fenn-

tartó PARPi-kezelés BRCA-negatív betegekben is javítja a kiújult petefészekrák progressziómentes túlélését placebohoz képest.

Következtetés

BRCA-mutációt hordozó petefészekrákos betegek tumorszövetében a PARP-expresszió jelentősen nem különbözik a BRCA-vad típusú betegekben kimutatható szinttől, mindkét betegcsoportban emelkedett PARP-aktivitás észlelhető. Eredményeink alapján a PARPi-kezelésre való alkalmasság előrejelzésére, illetve a BRCA genetikai vizsgálat funkcionális helyettesítésére a PARP immunhisztokémia nem alkalmas. További vizsgálatokat igényel annak tisztázása, hogy a PARP-expresszió mértéke milyen kapcsolatban áll a klinikai lefolyással.

IRODALOM

1. Joó JG. A BRCA-gének mint a családi halmozódású emlő- és petefészekrák kóroki tényezői. *Nőgyógyászati Onkológia* 2013; 18: 17–24.
2. National Cancer Institute (2015) JBRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing.
3. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. PARP Inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Ann Oncol* 2014; 25: 32–40.
4. Banerjee S, Kaye SB. New Strategies in the Treatment of Ovarian Cancer: Current Clinical Perspectives and Future Potential. *Clin Cancer Res* 2013; 19(5): 961–968.
5. Ledermann J. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Eng J Med* 2012; 366: 1382–1392.
6. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 87–97.
7. Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(9): 882–892.
8. U.S. Food & Drug Administration (2017) Zejula (niraparib) capsules, for oral use Initial U.S. Approval: March 27, 2017.

9th European Multidisciplinary congress on Urological Cancers Anticipating Challenges in Cancer Treatment



EMUC 2017 pursues the goals of earlier editions where critical insights on current and prospective treatment strategies will be discussed by leading experts and opinion leaders with special focus on best practices, achieving consensus on controversial issues and applying the outcomes of translational research.

EMUC draw from the collaborative efforts and resources of the European Society for Medical Oncology (ESMO), the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) and the European Association of Urology (EAU). Affiliated organisations such as the European School of Urology (ESU), the EAU Section of Urological Imaging (ESUI), and the European School of Oncology (ESO), among other partners, provide vital support to the event.