

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

A poli(adenozin-difoszfát-ribóz) polimeráz expresszió
prognosztikai értékének vizsgálata hám eredetű
petefészekrákban

Dr. Molnár Szabolcs

Témavezető: Prof. Dr. Póka Róbert



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2021

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	3
2. Bevezetés	5
3. Irodalmi áttekintés.....	7
3.1. A rosszindulatú petefészek daganat epidemiológiája.....	7
3.2. Genetikai háttér	9
3.3. DNS javítási útvonalak szerepe a daganat kialakulásában	11
3.4. Poli-(adenozin-difoszfát-ribóz)-polimeráz - PARP.....	13
3.5. A petefészek daganat kezelése	15
3.5.1. Stádium meghatározó „staging” műtét korai stádiumban.....	15
3.5.2. Citoreduktív műtét előrehaladott stádiumú petefészek daganatban	17
3.5.3. Szisztémás kezelés	19
3.5.4. PARP inhibitorok.....	20
4. Célkitűzések.....	22
5. Betegadatok és módszerek	23
5.1. Betegpopuláció.....	23
5.2. Módszerek	23
5.2.1. PARP immunhisztokémiai vizsgálat.....	23
5.2.2. BRCA státusz vizsgálata	25
5.3. Adatgyűjtés és statisztikai analízis.....	25
6. Eredmények.....	27
6.1. A PARP expresszió prognosztikai jelentőségének vizsgálata a high-grade epitheliális petefészek daganatos betegeknél	27
6.2. A PARP expresszió prognosztikai jelentőségének vizsgálata a BRCA státusz függvényében.....	35
7. Megbeszélés	46

8. Az értekezés új tudományos eredményei.....	52
9. Összefoglalás.....	53
10. Summary.....	55
11. Irodalomjegyzék.....	56
11.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke	56
11.2. Az értekezés alapjául szolgáló és a további közlemények hitelesített listája.....	68
12. Tárgyszavak.....	72
13. Köszönetnyilvánítás	73
14. Függelék.....	74

1. Rövidítések jegyzéke

ARID1A	At-Rich Interactive Domain-Containing Protein 1a
BARD1	BRCA1 Associated Ring Domain 1
BRCA	Breast Cancer Gene
BRIP1	BRCA1-Interacting Protein 1
BER	Base Excision Repair
CA 125	Cancer Antigen 125
CCOC	Clear Cell Ovarian Cancer
CDKN2A	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A
DNS	Dezoxiribonukleinsav
DSB	Double Strand Break
ESGO	European Society Of Gynaecological Oncology
FIGO	The International Federation Of Gynecology And Obstetrics
HE4	Human Epididymis Protein 4
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HGSOC	High-Grade Serous Ovarian Cancer
HR	Homologous Recombination
HRD	Homologous Recombination Deficiency
IDS	Interval Debulking Surgery
IHC	Immunohistochemistry
IQR	Interquartile Range
KI	Konfidencia Intervallum
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
LGSOC	Low-Grade Serous Ovarian Cancer
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MLH1	MUTL Homolog 1

MKP-1	Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1
MMR	Mismatch Repair
MOC	Mucinous Ovarian Cancer
MSH	MUTS Homolog
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NER	Nucleotide Excision Repair
NF1	Neurofibromatosis 1
NHEJ	Non-Homologous End Joining
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PALB2	Partner And Localizer Of BRCA2
PARP	Poly (ADP-Ribose) Polymerase
PDS	Primary Debulking Surgery
PFS	Progression Free Survival
PLD	Pegilated Liposomal Doxorubicin
PPP2R1A	Protein Phosphatase 2 Scaffold Subunit Aalpha
PTEN	Phosphatase And Tensin Homologue
Q3W	Once Every 3 Weeks
R0	Optimális Citoredukció
R1	Szuboptimális Citoredukció
RB1	Retinoblastoma Gene
SDS	Secondary Debulking Surgery
SSB	Single Strand Break
SWI/SNF	Switch/Sucrose Non-Fermentable
TNM	Classification Of Malignant Tumors
TP53	Tumor Protein P53
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

2. Bevezetés

A nőgyógyászati daganatok világszerte jelentős szerepet játszanak a nők morbiditásának és mortalitásának alakulásában. Közülük a petefészek rosszindulatú daganata előfordulási gyakoriságát tekintve mindössze a 3. leggyakoribb, azonban a mortalitás vonatkozásában az első helyen álló női genitális daganat [1, 2]. A petefészek daganat jellemzően az idősebb korosztályt érinti, halálózása magasan meghaladja az egyéb nőgyógyászati tumorokét [1]. A legtöbb beteg az esetek közel 75%-a - csak előrehaladott stádiumban kerül felismerésre, amely elsősorban annak köszönhető, hogy a betegség korai stádiumban tünetmentes [3]. Az előrehaladott petefészekrákos nők körülbelül 80%-ban számíthatnak a betegség a progressziójára, illetve kiújulására a felismerést követően [4, 5].

A betegség kezelésének alapját a citoreduktív műtét és a platina bázisú kemoterápiás kezelés alkotják évtizedek óta [6]. A műtéti ellátás során a daganat legteljesebb körű eltávolítására kell törekedni, optimálisnak akkor tekintjük a beavatkozást, ha szemmel látható tumor nem marad vissza a hasüregben [7, 8]. A műtét során visszamaradt daganat mennyisége a betegség prognózisával szoros korrelációt mutat, ezért az egyik legfontosabb prognosztikai faktornak tekinthetjük [8, 9]. A sikeresen kivitelezett műtétek aránya ezért minden daganatsebészettel foglalkozó központ számára fontos minőségi mutató, az Európai Nőgyógyász Onkológus Társaság fontos ajánlásokat, minőségi elvárásokat fogalmaz meg, amelyek alkalmazásával az ellátás színvonala és így a túlélési mutatók javíthatók [10, 11]. A betegség kezelésének másik sarkalatos pontja a platina bázisú szisztémás kezelés. A várható teljes túlélése a 70-es években 10-14 hónap körül volt, a kezelés alapját az alkiláló citosztatikus készítmények alkották, azonban a 80-as évek elején bevezetett cisplatin, majd a 90-es évek fordulójától kiegészítésként alkalmazott paclitaxel jelentős fordulatot hoztak a betegek életkilátásaiban [12]. Az új készítmények kombinált alkalmazásának hatására a medián teljes túlélés 38 hónapra emelkedett, [12, 13] azonban a kezelésnek jelentős mellékhatásai voltak [14, 15]. A carboplatin, a cisplatin alternatívjaként a 2000-s évek elején került bevezetésre,

mellékhatásprofilja jelentősen kedvezőbb, hasonló hatékonyság mellett [12, 16]. A túlélési mutatók az elmúlt két évtizedben javultak, jelenleg az átlagos progressziómentes túlélés (PFS) 18 hónap körül ingadozik [4].

A teljes tumorredukció mellett a platina bázisú kemoterápiára adott választ tekintjük a másik legfontosabb prognosztikai faktornak a betegség kimenetele szempontjából. A terápiára adott választ a kezelés befejezését követő progressziómentes időszak hosszában mérjük, minél hosszabb ez az időszak, annál kedvezőbb a hosszú távú kimenetel. Platina érzékenynek azok a betegek tekinthetők, akiknél a progressziómentes időszak hossza több mint 12 hónap [17]. Jelenleg nem rendelkezünk megbízható markerekkel, amelyek segítségével a platina bázisú kezelésre adott tumorválasz előre jelezhető, becsülhető lenne.

A klasszikus daganatellenes készítmények hatása a sejtek kromoszómális integritásának felbontásán alapul, amelyet legtöbb esetben dezoxiribonukleinsav (DNS) sérülések kiváltása által érnek el, ezáltal a daganatos sejtek túlélési kapacitása csökken [18]. Azonban a citotoxikus készítmények DNS károsító hatását a sejtek megfelelően működő DNS javító mechanizmusai ellensúlyozhatják. A poli(adenozin-difoszfát-ribóz) polimeráz (PARP) enzim egy alternatív DNS javítási útvonal szabályozásáért felelős, szerepe nélkülözhetetlen a csak az egyik DNS szálát érintő törések felismerésében és a helyreállító folyamat elindításában [18]. Az enzim gátlása az egyik legújabb terápiás lehetőség a petefészekrák kezelésében. Azon betegek körében, ahol a daganatsejtek homológ DNS javítási útvonala (HR) sérült, a PARP gátlása által olyan mértékű DNS hiba halmozható fel, amely sejthalálhoz vezet [18]. Teoretikusan a PARP enzim túlzott kifejeződése, expressziója a daganatsejtekben a DNS javító kapacitás megnövekedésével járhat, amely a DNS láncokat károsító készítmények csökkent hatékonyságához vezethet [19]. A daganatos sejtek fokozott PARP expressziója mindezek alapján kifejezetten jó markere lehet a DNS-t károsító környezeti hatásokkal, például a petefészek daganat kezelésében gyakran alkalmazott platina bázisú kemoterapeutikumokkal szembeni csökkent érzékenységnél.

3. Irodalmi áttekintés

3.1. A rosszindulatú petefészek daganat epidemiológiája

A petefészekrák előfordulási gyakoriságát tekintve a harmadik a nőgyógyászati daganatok között a méhnyak és méhtest rosszindulatú elváltozásait követően. A nők körében a hetedik leggyakoribb daganat és a nyolcadik daganatos halálok [20]. Az elmúlt 30 évben az újonnan azonosított eseteket száma folyamatos emelkedést mutatott. Világviszonylatban 1990-ben számuk körülbelül 140000-re volt becsülhető, a 2000-s években elérte az évi 200000-t, míg 2016-ban több mint 240000 új esetet ismertek fel, míg 2018-ban 295414 új beteget diagnosztizáltak [20, 21, 22, 23]. Az emelkedés mögött elsősorban a világ össznépességének növekedése mellett a fejlődő és fejlett országokban a várható élettartam folyamatos javulása áll [24]. A betegség gyakorisága átlagosan 12,5/100000 nő/év, azonban mind területi eloszlásban, mind életkorra vonatkozóan jelentős különbséget mutat. Az egyes korcsoportokra igazított előfordulása 6,6/100000 nő/év (20-49 éves korosztály) és 55,6/100000 nő/év (75 évnél idősebb korosztály) változik [24]. A földrajzi eloszlás tekintetében is igen változatos a kép, magas incidenciával elsősorban a fejlett Európai és Észak-Amerikai államokban találkozhatunk, míg az elmaradott Afrikai országokban a legalacsonyabb a betegség előfordulási gyakorisága [25]. Hazánkban a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2001-ben 1215 új esetet diagnosztizáltak, míg 2017-ben 1545 esetet, amely a folyamatosan csökkenő népesség miatt a betegség előfordulási gyakoriságának emelkedéséhez vezetett. Amíg 2001-ben ez a szám 11,9/100000 nő/év volt, addig 2017-re 15,6/100000 nő/év-re emelkedett [26, 27]. (1. ábra)

A mortalitás vonatkozásában 2018-ban 184,799 a megbetegedéshez köthető halálesetet regisztráltak (4,4%-a az összes daganatos halálesetnek) [28]. Az 5 éves túlélés az összes stádiumra vonatkoztatva mindössze 47%, amely ellentétben az összes többi daganat viszonylatában az elmúlt 30 évben tapasztalt csaknem 20%-os növekedéssel, az elmúlt évtizedekben csak mérsékelt javulást mutatott [25].



1. ábra

Az új rosszindulatú petefészek daganatos megbetegedéssel diagnosztizáltak száma éves megoszlásban Magyarországon

(<https://onkol.hu/nemzeti-rakregiszter/>)

A rosszindulatú petefészek daganatok több mint 90%-a szövettanilag a hám eredetű csoportba sorolható, míg a maradék kevesebb mint 10%-ot a csírasejtes daganatok és az ivarlécstróma eredetű daganatok alkotják. Azonban az epitheliális csoport sem képez egységes entitást, a daganatok öt fő szövettani típusra oszthatók: a high-grade szerózus karcinómák a csoport 70%-át, az endometrioid típus 10%-át, a világos sejtes típus szintén 10%-át, mucinózus típus 3%-át és a low-grade szerózus típus kevesebb mint 5%-át alkotják [28, 29].

A rizikófaktorok közül kiemelendő az életkor, a betegséget elsősorban idősebb életkorban diagnosztizálják, az előfordulási gyakorisága az életkor előrehaladtával meredeken emelkedik [20]. A medián életkor a diagnózis felállításakor 50 és 79 év között mozog [30, 31, 32]. Az életkor a túlélés szempontjából független prognosztikai faktornak tekinthető [20]. A reprodukív tényezők is kiemelt rizikóval bírnak a daganat kialakulásában. A korai menarche és a késői menopausa kockázati tényezőként azonosítható, azonban az ovuláció hiánya legalább 8,7 évre akár negyedére csökkentheti a kialakulás esélyét [20, 32]. A terhesség szintén protektív

faktornak tekinthető, sőt a minél idősebb korban vállalt terhességgel ez a védő hatás fokozható, 5 évenként 10%-kal csökken a kialakulás kockázata [33]. A kismedencét érintő gyulladásos megbetegedések csaknem kétszeres (OR=1,92), míg az endometriózis több mint háromszoros (OR=3,11) kockázat emelkedést okozhat [20, 33]. A legfontosabb rizikófaktorok mindezek mellett azonban az előzményben előforduló emlőrák tekinthető (OR=3.7 95% CI: 1,8-7,7) [34].

3.2. Genetikai háttér

Az epitheliális petefészek daganat genetikai háttere nagyon heterogén, nem tekinthető egységesnek. A betegség része lehet hereditár emlő és petefészekrák szindrómának, illetve Lynch szindrómának [35]. A daganat csaknem 20%-ában található meg valamilyen tumorszupresszor gén öröklött mutációja, amelyet 65-85%-ban a BRCA (Breast Cancer) gének csírasejtes mutációi alkotják. A petefészek daganat élettartam kockázata BRCA 1 mutáció hordozás esetén 49%, míg BRCA 2 mutáció esetén 21% [36]. A folyamat kialakulásának kockázata Lynch szindrómához kapcsolatosan, az öröklött petefészek daganatok 10-15%-a mögött azonosítható ez az autoszómális dominánsan öröklődő szindróma, az élettartam kockázat pedig 6-8%-ra tehető hordozók esetén [37].

A folyamat hátterében az esetek csaknem 80%-ában nem lehet pontosan azonosítani öröklött genetikai eltérést, azonban a szerzett genetikai mutációknak óriási a jelentőségük a karcinogenezisben [25, 35]. A hám eredetű petefészekrákok nem képeznek egységes entitást, az egyes alcsoportok genetikai háttere teljesen eltérő.

A high grade szerózus petefészek daganat (HGSOC), amely az összes epitheliális daganat 70%-át alkotja, jellegzetes genetikai mutációja a BRCA1/2 fehérjét kódoló génszakasz hibája, illetve egyéb, a homológ rekombinációs (HR) DNS javítási útvonal fehérjéit kódoló gének mutációi [38]. A HR működési zavarához vezethet még és a HGSOC kialakulásában kockázati tényezőként azonosítható a *EMSY*, *RAD51*, *ATM*, *ATR*, Fanconi

anemia, *BARD1*, *BRIP1*, *PALB2*, *RB1*, *NF1*, *CDKN2A* gének mutációi [25, 39, 40]. A TP 53 mutációja csaknem minden esetben megtalálható, a gén által kódolt transzkripció faktor számos DNS javításban, sejtciklus és apoptózis szabályozásában részt vevő gén aktivációjáért felelős [25, 35].

A low grade szerózus petefészek daganat (LGSOC) a HGSOC-vel szemben teljesen más entitást képez. Jellegzetes mutációi a BRAF, KRAS gének eltérései, mindkét génmutáció a mitogén aktivált protein kináz (MAPK) mediált jelátviteli útvonal fokozott aktivitáshoz vezet [41]. Emellett a low grade daganatokat az ösztrogén és progeszteron receptor pozitivitás jellemzik [42]. A TP53 és BRCA gének hibái a low grade folyamatok kialakulásában nem játszanak jelentős szerepet [25]. A világos sejtes daganatok (CCOC) esetén gyakori az SWI/SNF chromatin-remodelling gének (ARID1A gén 40-67%-ban megtalálható) mutációja mellett a PI3K/Akt jelátviteli útvonal (PIK3CA 33%-ban) és a TKR/Ras jelátviteli útvonal molekuláris abberációja (PTEN 37%-ban) [25, 43, 44]. A HGSOC-vel összehasonlítva a TP 53 és BRCA 1/2 gének eltérései ritkán fordulnak elő [45, 46]. Az endometrioid daganatok molekuláris profilja nagyon hasonló a világossejtes folyamatokhoz a PIK3CA mutáció 40%-ban, ARID1A 30%-ban, KRAS 30%-ban, PTEN 16%-ban míg PPP2R1A 16%-ban fordul elő [25]. Ezen kívül jellegzetes genetikai eltérése ennek az alcsoportnak az mismatch repair (MMR) gének expressziójának elvesztése (MSH6, MSH2, MLH1, PMS1 és PMS2). Ez az eltérés jellegzetessége a Lynch szindrómának is, ezzel magyarázható, hogy a szindróma elsősorban endometrioid és világos sejtes petefészek daganattal kapcsolatosan fordul elő [25, 45]. A legritkábban előforduló szövettani alcsoportot a mucinózus daganatok (MOC) képezik. Jellegzetes mutációja a KRAS gén eltérése, amely 50%-ban észlelhető, ezen kívül gyakori a humán epidermális növekedési faktor receptor 2 (HER2) amplifikáció is (18%), azonban a TP 53 és BRCA gének hibái ezen altípusban sem játszanak szerepet a karcinogenezisben [46].

A petefészekrák molekuláris genetikai hátterét áttekintve jól látható, hogy az eltérések skálája széles, a betegség nagyon heterogén. Kiemelendő azonban a homológ rekombinációs DNS javítási útvonal szabályozását végző gének mutációinak jelentősége, az előfordulási gyakoriságot tekintve élen járó HGSOC kialakulásában játszott domináns szerep miatt.

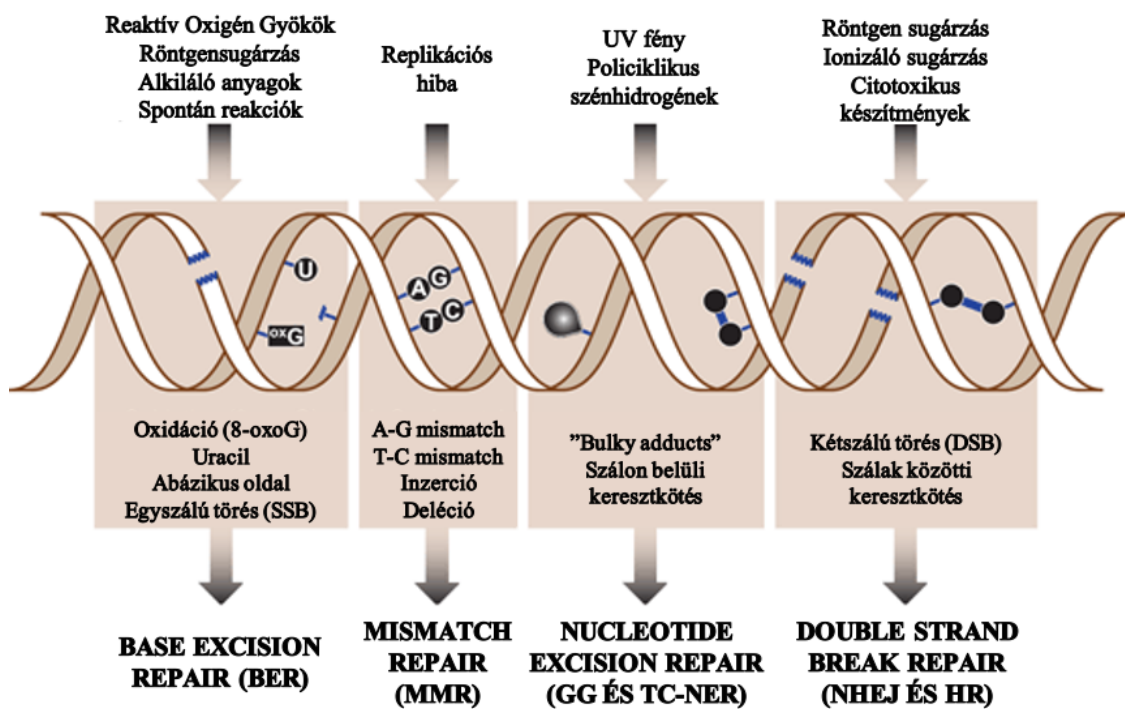
3.3. DNS javítási útvonalak szerepe a daganat kialakulásában

A DNS a szervezetünkben előforduló egyetlen molekula, amely integritása kizárólag a már meglévő egységének fenntartásától függ a DNS javítási mechanizmusok által. A szerkezetében keletkezett sérülések felhalmozódása egész életen keresztül zajlik, magának a molekulának az újra gyártása nélkül [47]. A genom integritását, stabilitását azonban számos védő, javító folyamat őrzi, egységét checkpoint útvonalak sora ellenőrzi, amelyek a káros hatásokat hivatottak ellensúlyozni [47]. A legtöbb DNS javítási útvonal működése hasonló, három fő lépést takar, az első a DNS hiba felismerése, a második a sérült szakasz eltávolítása vagy átírása, végül pedig a hiányzó nukleotidok újra képzése és a DNS szálak összekötése zajlik [48]. Legalább hat különböző mechanizmusú DNS javítási útvonalat ismerünk, amelyek a különböző típusú DNS hibák javítására szolgálnak és hibás működésük jellegzetes betegségekhez vezetnek [49].

Minden védő mechanizmus ellenére a DNS igen sérülékeny, bármilyen hiba a javító folyamatokban vagy a replikációban DNS hibák, mutációk felhalmozódásához vezethetnek, amely által tumor szupresszor gének funkciói veszhetnek el vagy onkogének aktiválódhatnak, így kontrollálatlan sejtosztódást létrehozva [47]. Az egyszerű bázishibák azonosításáért és javításáért a base excision repair (BER) útvonal felelős, amely során egy DNS glikoziláz a sérült bázis és a deoxiribóz közötti kötést hidrolizálja, majd új bázissal helyettesíti [50]. Az MMR során a DNS replikáció alatt rosszul beillesztett bázispár cseréje zajlik. A javítási útvonalnak fontos szerepe van a genom integritásának a fenntartásában, elsősorban a

mikroszatellitákat tartalmazó régiókéban. A hereditér non-polyposus colorectalis carcinoma-ban figyelték meg elsőként az MMR útvonal hibás működését, amely a mikrosatellita instabilitásban nyilvánul meg [48, 51, 52]. A nucleotide excision repair (NER) DNS sablont használ a DNS spirál disztorzióját okozó hibák javításához, egy több bázist tartalmazó szakasz kimetszését követően DNS polimeráz enzim pótolja a hiányzó részt. Az útvonal típusosan a xeroderma pigmentosum-ban hibásan működik [53]. (2.ábra)

A DNS kettős szálú törései (DSB) a genom fenntartásának szempontjából a legkritikusabb hibának számítanak, amennyiben a hiba nem kerül javításra a sejt transzformációját indíthatja be vagy a sejt apoptózisához vezethet [48, 54]. A DNS hiba javítási lehetőségei közül a HR útvonal és a nem homológ vég kötés (NHEJ) emelendők ki. (2.ábra)



2. ábra

DNS javítási útvonalak összefoglaló ábra

(https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-4590-2_29)

A petefészek daganat karcinogenezise nem egyértelműen tisztázott, de hasonlóan más daganatokhoz a DNS sérülések felhalmozódása és a genom fenntartásának hibája fontos szerepet játszik benne [47]. A homológ javítás komplex folyamata során a DNS hiba javításához templát szükséges, amelyként a testvér kromatid DNS-e szolgál [55]. A mintaként

szolgáló DNS kettős szála egy hosszabb szakaszon megnyílik, egyszálúvá alakulva, így komplementként használva a kettős szálú törés hibamentes javítását téve lehetővé [48, 55]. A folyamatot számos fehérje szabályozza, amelyek hibás működése a HR sérült működéséhez vezethet. A HR útvonal öröklött vagy szerzett hibái számos daganatos megbetegedés kialakulásának fokozott kockázatát hordozzák magukban a kettős szálú DNS töréseinek felhalmozódása által [48]. BRCA1 és BRCA2 tumorszupresszor fehérjék megfelelő működésük esetén kulcsszereplői a homológ rekombinációs útvonalnak, az őket kódoló génszakasz esetleges mutációja régóta ismert rizikófaktor a epitheliális petefészek daganat kialakulásának [56]. Abban az esetben, amennyiben a sejtek a BRCA mutációt heterozigóta formában hordozzák, a HR útvonal működése csak akkor válik hibássá, ha a vad allél funkciója elvész, így mindkét allél hibássá válik, lehetővé téve a DNS javítás hibája által a daganatok kialakulását [48, 56].

A DSB-k javításának másik lehetősége a NHEJ. A folyamat során a sérült DNS végek között direkt kötés jön létre templát használata nélkül. Az így helyreállított DNS minden esetben hibássá válik [57]. A NHEJ normál működése nélkülözhetetlen az immunrendszer megfelelő működéséhez, azonban hibás működése a daganatok etiológiájában nem jelentős [57, 104].

3.4. Poli(adenozin-difoszfát-ribóz) polimeráz

A fentiekén kívül még egy DNS javítási mechanizmust fontos megemlítenünk. A poli(adenozin-difoszfát-ribóz) polimeráz (PARP) enzim család által szabályozott útvonalat. Az enzim család leginkább vizsgált és ismert tagja a PARP-1 enzim, amelynek az egyszálú DNS (Single Strand Brake – SSB) törések javításában kulcsszerepe van [58]. A PARP-1 protein felelős a teljes nukleáris PARP aktivitás 90%-áért [59]. Az enzim számos nukleáris hiszton, kromatin fehérje, topoizomeráz és DNS protein kináz aktiválásában játszik szerepet [59]. Működésének zavara állatmodellek alapján genom instabilitáshoz és citotoxikus készítmények

iránti fokozott érzékenységhez vezetnek [59, 60]. A PARP enzim működésében bekövetkező változások, csökkent funkció az SSB-k felhalmozódása által létrejövő dupla szálú DNS hibákon keresztül a sejtek elhalásához vezethetnek, kiváltképpen olyan sejtekben, ahol a DSB-k javításáért felelős HR útvonal működése nem megfelelő [59]. Mindezek következtében a PARP gátlás vizsgálata az elmúlt években a daganatellenes kezelések fejlesztésének fókuszába került [61]. Azonban az enzim pontos élettani funkciója nem vezethető le ilyen egyszerűen, számos funkciója, hatása jelátviteli útvonalakra, szerepe a sejt reprodukciós folyamataiban és a sejthalál szabályozásában nem tisztázott [62]. A genom stabilitásának fenntartásában esszenciális szerepe mellett a sejthalál kiváltásában is részt vesz, mivel nem csak a DNS javítási mechanizmusait szabályozhatja, hanem a DNS fragmentálódását fokozhatja, így a genom dezintegrálásán keresztül sejthalált mediálhat [62]. Ezt az adverz hatást Wang és munkatársai modellezték vizsgálatukban, amiben arra a következtetésre jutottak, hogy élettani HR funkcióval működő sejtekben a DNS sérülések a PARP hiperaktivitásához, a DNS fragmentek felhalmozódásához és sejthalálhoz vezetnek, míg a károsodott homológ rekombinációs útvonallal rendelkező sejtekben a PARP által mediált DNS javítás a sejtek túléléséhez vezet [62]. Ennek a kettős hatásnak a molekuláris háttere még nem tisztázott, azonban ezeknek a megállapításoknak köszönhetően vált a PARP enzim gátlásának pontos hatása a daganat ellenes kutatások egyik legintenzívebben vizsgált területévé az utóbbi években [63]. Az epitheliális petefészek daganatos betegek körében gyakran előforduló, domináns genetikai eltérés a BRCA gén mutációja, amelynek következtében a HR útvonal károsodik, így alternatív DNS javítási útvonalak aktiválódnak, közöttük a PARP által mediált [63]. A PARP gátlása BRCA mutáns esetekben sejthalálhoz vezet, amely kiváló terápiás célpont [64]. Az eddigi kutatások elsősorban a PARP enzim gátlásának hatására fókuszáltak HR deficiens sejteken, azonban a HR hibás működése az alternatív útvonalak aktivitásának fokozódásához vezethet, így a PARP aktivitásának vizsgálata is fokozott figyelmet érdemel [65].

3.5. A petefészek daganat kezelése

A petefészekrák modern kezelésének két alappillére a műtéti eltávolítás és a platina bázisú kemoterápiás kezelés alkotják [66]. A folyamat prognózisa a különböző klinikai stádiumokban jelentősen eltér, a stádium meghatározás alapvetően a klasszikus TNM rendszer figyelembevételével történik. A mindennapi gyakorlatban a stádiumbesorolásra a FIGO által kibocsájtott klasszifikációt használjuk, amelyet a szervezet rendszeresen ellenőriz és frissít [67]. (1. táblázat) Azonban a kezelés szempontjából praktikusabb a betegséget korai és előrehaladott stádiumú folyamatokra osztani, előbbi csoportba az IA, IB, IC, IIA, IIB és a IIIA stádiumok tartoznak, míg utóbbiba a IIIB, IIIC és a IV stádiumok a FIGO klasszifikáció szerint [66].

3.5.1. Stádium meghatározó „staging” műtét korai stádiumban

A műtéti ellátás célja kettős, korai stádiumú folyamat esetén az elsődleges cél a pontos sebészi és patológiai stádium megállapítása, míg előrehaladott stádiumú betegségben a daganat minél teljesebb körű eltávolítása [10, 66, 67]. A beavatkozást hasmegnyitásból (medián laparotomia) kell minden esetben elvégezni, amennyiben a rosszindulatú daganat gyanúja megalapozott [6]. Amennyiben a kismedencén kívül nincs látható vagy tapintható áttét, tehát klinikailag a folyamat korai stádiumúnak minősül, a következő lépések elvégzése feltétlenül szükséges a pontos sebészi staginghez: a hasüri folyadék összegyűjtése (amennyiben nincs folyadék a mintavételt a mosófolyadékból kell elvégezni); a harántvastagbél alatt végzett cseplesz eltávolítás; kismedencei és a hasi főerek melletti nyirokcsomók eltávolítása; minden gyanús elváltozás, daganat összenövés eltávolítása vagy mintavétel végzése; az összes hashártyai felszín gondos vizsgálata, az egészséges hashártyai felszínekről mintavételt kell végezni (jobb rekeszi felszín, hólyagáthajlás, Douglas-üreg, fel- és leszálló vastagbél melletti árok és mindkét oldali medencefal); kétoldali méhfüggelék eltávolítással végzett teljes hasi

méheltávolítás javasolt a legtöbb esetben (fertilitás megtartó műtétek kivételével) [6, 67, 68].

Mucinózus daganatban a fűregnyűlvány eltávolítása is elvégzendő [69].

1. táblázat: *A petefészek daganat stádiumbeosztása, FIGO klasszifikáció szerint (2014)*

I. stádium	A tumor a petefészekre korlátozódik	T1-N0-M0
IA	A tumor csak 1 petefészekre korlátozódik, a tok érintetlen, nincs tumor a felszínén, negatív mosófolyadék	T1a-N0-M0
IB	A tumor mindkét petefészekre kiterjed, a tok érintetlen, nincs tumor a felszínén, negatív mosófolyadék	T1b-N0-M0
IC	A tumor csak egy vagy mindkét petefészekre korlátozódik	
IC1	Sebészi leszívás	T1c1-N0-M0
IC2	A műtét előtt a tok megrepedt vagy a tumor elérte a felszínt	T1c2-N0-M0
IC3	Malignus sejtek az ascitesben vagy a peritonealis mosófolyadékban	T1c3-N0-M0
II. stádium	A tumor involválja az egyik vagy mindkét petefészeket, medencei terjedéssel (alsó medence pereméig) vagy peritonealis rák	T2-N0-M0
IIA	Tumoros terjedés és/vagy implantációk az uterusra és/vagy a petevezetéken	T2a-N0-M0
IIB	Tumoros terjedés más kismedencei intraperitonealis szövetekre	T2b-N0-M0
III. stádium	A tumor involválja az egyik vagy mindkét petefészeket, citológiával vagy szövettannal igazolt tumorterjedés a peritoneumon kívül a pelvis és/vagy retroperitonealis nyirokcsomókba történő metastasis	
IIIA		T1/T2-N1-M0
IIIA1	Csak retroperitonealis nyirokcsomó pozitívitas	
IIIA1i	Metastasis ≤ 10 mm	
IIIA1ii	Metastasis > 10 mm	
IIIA2	Mikroszkopikus extrapelvis peritonealis érintettség pozitív vagy anélkül retroperitonealis nyirokcsomóval	T3a2-N0/N1-M0
IIIB	Makroszkopikus peritonealis metastasis a medencén túl, legfeljebb 2 cm legnagyobb mérettel, retroperitonealis nyirokcsomóáttétet, vagy anélkül	T3b-N0/N1-M0
IIIC	Makroszkopikus peritonealis metastasis a medencén túl, több mint 2 cm legnagyobb mérettel, retroperitonealis nyirokcsomóáttétet, vagy anélkül	T3c-N0/N1-M0
IV. stádium	Távoli áttétek peritonealis metasztázisok nélkül	
IVA	Mellkasi folyadék gyűlem pozitív citológiával	
IVB	Máj- és/vagy lép parenchymás metasztázis, áttétek az extraabdominalis szervekbe (beleértve az inguinalis nyirokcsomókat és a hasüregben kívüli nyirokcsomókat)	Bármely T, bármely N, M1

3.5.2. Citoreduktív műtét előrehaladott stádiumú petefészek daganatban

Primer debulking műtét - PDS

A műtéti ellátás során minden esetben a daganat teljes eltávolítását kell célként kitűznünk. Optimálisnak akkor tekinthetjük a beavatkozást, ha a hasüregben szemmel látható tumorszövet nem marad vissza [8]. A visszamaradó daganat mennyisége fontos prognosztikai faktor, a reziduum nélkül operált betegek túlélése jelentősen kedvezőbb, mint azon betegeké, ahol daganat marad vissza [6, 67, 70, 71]. Ehhez szükséges lehet bélrezekció végzése, esetenként egyéb hasúri szervek részleges vagy teljes eltávolítása. A szisztematikus kismedencei és retroperitonealis nyirokcsomó eltávolítás - amennyiben a nyirokcsomót nem tekintjük metasztatikusnak - nem javítja a betegek túlélését, ezért nem javasolt [66]. A daganat eltávolítása során törekedni kell a teljes tumorentességre és ehhez komplex eljárások ismeretére (pl. máj mobilizáció) vagy több szervi eltávolításra, csonkolásra (pl. lépeltávolítás, hasnyálmirigyfarok- csonkolás) lehet szükség [10]. A műtét sikeressége szempontjából elsősorban a felhasi érintettség a meghatározó, a kismedencei daganat mennyisége nem meghatározó, mivel az bélrezekcióval, illetve a hólyag peritoneum lenyúzásával kismedencei block-ban végzett rezekcióval a folyamat csaknem minden esetben eltávolítható [6, 72].

Inoperabilitás kritériumai

A folyamatot irrezekábilisnak kell tekintenünk, amennyiben a vékonybél mesenterium mély, diffúz beszűrtsége áll fenn vagy a daganattal érintett vékonybél eltávolítása rövid bél szindróma kialakulásához vezetne, a gyomor és patkóbél mély, diffúz beszűrtsége vagy a hasnyálmirigy fejének beszűrtsége esetén sem távolítható el a daganat, illetve a truncus coeliacus, arteria hepatica és arteria gastrica sinistra beszűrtsége is inoperabilitást jelez [10].

Intervallum debulking műtét - IDS

A jelenlegi Európai Nőgyógyász Onkológus Társaság (ESGO) ajánlása alapján olyan speciális esetekben, amikor a beteg általános állapota nem teszi lehetővé a citoreduktív műtét elvégzését vagy a képalkotó vizsgálatok vagy a diagnosztikus műtét során a folyamat irrezekábilisnak minősíthető, lehetőség van neoadjuváns kemoterápiás kezelés alkalmazására, majd állapotjavulás esetén vagy kedvező remissziót követően időközi tumorcsökkentő műtét, azaz intervallum debulking műtét végzésére [10]. A neoadjuváns kezelés pontos javallata azonban továbbra sem tisztázott, a szakma álláspontja nem egységes. Onda és munkatársai által végzett randomizált, prospektív vizsgálat a kezelés alkalmazása mellett a súlyos műtéti komplikációk csökkenéséről, a többszervi rezekció alacsonyabb arányáról és rövidebb műtéti időről számolt be hasonló túlélési adatok mellett [73]. Az EORTC 55971-s vizsgálat során ezeken túl az optimális tumorredukció arányának jelentős emelkedését tapasztalták (41,6% és 80,6%) szignifikánsan nem rosszabb túlélési eredmények mellett IDS után (OR: 0,98 [95% CI: 0,84 – 1,13] $p=0,01$) [74]. Ezt az eredményt további két randomizált, prospektív vizsgálat is megerősítette, a CHORUS és SCORPION tanulmányok, azonban ezeknek a vizsgálatoknak egy jelentős hátránya, hogy elsősorban az előzetesen irrezekábilis esetek is beválogatásra kerültek, így azt, hogy a neoadjuváns kezelés milyen előnnyel járhat olyan betegek körében, ahol a folyamatot elsődlegesen eltávolíthatónak tekintjük, egyik tanulmány sem vizsgálta [75, 76]. A neoadjuváns kezelés pontos helyét az ellátási protokollban a folyamatban lévő TRUST vizsgálat fogja meghatározni, amelybe olyan betegek kerülnek beválogatásra, akik előrehaladott stádiumú betegségét elsődlegesen rezekábilisnak tekintjük, ezáltal a meghatározhatóvá válik ebben a betegcsoportban, hogy a debulking műtét előtt alkalmazott kezelés javíthatja-e a túlélési mutatókat [77]. A vizsgálatok eredményeit összevetve azonban megállapítható, hogy a legfontosabb prognosztikai faktor a tumorentesség, függetlenül attól, hogy azt PDS vagy IDS során sikerült elérni [73, 74, 75, 76].

3.5.3. Szisztémás kezelés

A jelenleg érvényben lévő NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ajánlás alapján az IA és IB endometrioid, G1 folyamatok, illetve a low grade IA és IB stádiumú folyamatok esetében komplett sebészi staging műtétet követően az adjuváns kemoterápiás kezelés nem javallt [78]. Az adjuváns kezelés elhagyása mérlegelhető IA és IB endometrioid, G2 daganatoknál, low grade IC stádiumú betegségben, IA stádiumú világossejtes daganatban, illetve IA-IC stádiumú low grade folyamatban [78]. I-s stádiumú HGSOE esetén grádustól függetlenül a betegeknek 3-6 ciklusban platina bázisú adjuváns kezelést kell kapniuk, az ajánlás szerint paclitaxel és carboplatin kombináció formájában [67, 78]. Minden II-s stádiumú beteg esetében függetlenül a szövettani altípustól és grádustól adjuváns kemoterápiás kezelés javasolt paclitaxel és carboplatin kombináció formájában 6 ciklusban [6, 67, 78].

Az előrehaladott stádiumú betegek esetében a primer citoreduktív műtétet követően, függetlenül annak sikerességétől, kemoterápia alkalmazása javasolt [6, 79]. A jelenlegi gold standard kezelés a 6 ciklusban alkalmazott kombinált platina bázisú kezelés, egy platina komponens (carboplatin vagy ciszplatín) és egy taxán származék (paclitaxel vagy docetaxel) alkalmazásával [80, 81, 102]. Docetaxel alkalmazása opcionális lehetőség azoknál a betegeknél, ahol jelentős allergiás reakció alakult ki a paclitaxellel szemben vagy korai szenzoros neuropátiájuk van [67]. A platina bázisú kezelés alkalmazására lehetőség van neoadjuváns kezelés formájában is, ebben az esetben a betegeknél 3 ciklus kezelést követően a tumorstátusz és teljesítménystátusz függvényében intervallum debulking műtét végezhető, amelyet további 3 ciklus kezelés követ [10, 67, 78]. A taxán származék helyettesíthetőségét számos tanulmány vizsgálta, ezek közül kiemelendő a MITO 2 tanulmány, amiben a carboplatin és pegilált liposzómális doxorubicin (PLD) hatását hasonlították össze a carboplatin és paclitaxel kombinációval [82]. Carboplatin és PLD hasonló válaszadási arányhoz vezetett, de a

toxicitási profilja különbözött, kisebb neurotoxicitás és alopecia mellett több hematológiai mellékhatáshoz vezetett alkalmazása [82]. A kombináció opcióként használható, amennyiben a paclitaxel nem alkalmazható a betegnél [12, 67, 83].

A paclitaxel és carboplatin kombinációjú kezelések ajánlott dózisa petefészek daganat esetén a paclitaxel vonatkozásában 175 mg/m^2 , a carboplatin esetében az aktuális vesefunkcióra korrigálva a Calvert formula segítségével kalkulálva (AUC 5 vagy 6 használatával) maximum 900 mg összdózisban. A kezeléseket 3 hetente 6 ciklusban ajánlott alkalmazni [84]. Alternatívaként alkalmazható dose-dense terápia formájában carboplatin (AUC 6) 3 hetente 6 ciklusban és heti paclitaxel alkalmazásával 80 mg/m^2 dózisban [67, 85].

Kiegészítő kezelésként első vonalban vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) gátló antitest alkalmazására van lehetőség [78]. A bevacizumab hatékonyságát az International Collaboration on Ovarian Neoplasms 7 (ICON7) tanulmányban vizsgálták, amely eredményei alapján a szuboptimális debulking műtéten átesett betegek körében előrehaladott stádiumban szignifikánsan javította a medián túlélési időt (30,3 és 39,4 hónap), ezért ebben a betegcsoportban alkalmazása javasolt [86, 87]. A bevacizumabot a jelenlegi gyakorlatban $7,5 \text{ mg/testtömegkg}$ dózisban 3 hetente kiegészítő, majd a platina bázisú kezelést követően fenttartó kezelésként alkalmazzuk primer műtét után, amennyiben nem volt teljes a tumorredukció, illetve recidíva esetén platina szenzitív és rezisztens betegeknél is, amennyiben korábban nem kapott a beteg bevacizumabot [67, 105].

3.5.4. PARP inhibitorok

A PARP gátlók alkalmazása egy új terápiás lehetőség a petefészek daganat kezelésében. Hatékonyságát elsőként BRCA mutációt hordozó kiújult petefészek daganatos betegek körében bizonyították többek között a SOLO 3 tanulmány, amelyben a kiújult betegség többed vonalbeli

kezelése során olaparib alkalmazásával jelentős PFS növekedést sikerült elérni a kontroll karon alkalmazott kemoterápiás kezeléssel szemben (13,4 hónap 9,2 hónappal szemben $p=0,013$) [88]. A PRIMA vizsgálatban a PARP gátló alkalmazását adjuváns kezelést követő fenntartó kezelésként vizsgálták placebo kezelésekkel szemben, a tanulmány alapján a niraparib alkalmazása több mint kétszeres PFS-t biztosított a betegek számára a platina bázisú kezelés befejezését követően (21,9 hónap 10,4 hónappal szemben). Fontos kiemelni, hogy a PARP gátlók nem csupán BRCA mutációt hordozó betegeknél alkalmazták, hanem minden sérült homológ rekombinációs útvonallal érintett betegnél [89]. Hasonló eredményről számoltak be Coleman és munkatársai a veliparib alkalmazásával kapcsolatban a VELIA tanulmányban [90]. A legmeggyőzőbb eredményekről az olaparib alkalmazásával a SOLO 1 vizsgálatban számoltak be, amelyben a készítményt BRCA 1 és 2 mutációt hordozó betegeknél alkalmazták az első vonalbeli platina bázisú kezelést követően fenntartó terápiaként, a vizsgálatban az elsődleges végpontként a medián PFS vizsgálatát jelölték meg, azonban mivel a tervezett után követési időszak alatt az olaparib kezelésben részesülő betegek kevesebb mint 50%-ánál újult ki a folyamat, ezért a vizsgálatot lezárták az elsődleges végpont elérése előtt [61].

A PARP gátlók alkalmazása új távlatokat nyitott az előrehaladott stádiumú epitheliális petefészekrák kezelésében, olyan mértékű javulást generált a túlélési mutatókban, amelyek az elmúlt évtizedek távlatában példa nélküliek. Ezt a javulást a jelenlegi vizsgálatok elsősorban a HR deficiens vagy BRCA mutáns betegek esetében igazolták, azonban több jelenleg is folyamatban lévő vizsgálat zajlik, amelyek célcsoportja a BRCA negatív betegek populációja [67, 91, 92].

4. Célkitűzések

A petefészek daganat hosszú távú kimenetelét egyik leginkább befolyásoló faktor a platina bázisú kemoterápiás kezelésre adott válasz, a daganatos sejtek platina érzékenysége, szenzitivitása. A platina érzéketlenség, rezisztencia kialakulásának mechanizmusa azonban mai napig sem tisztázott pontosan, de az élettani vagy túlzott kapacitással működő DNS javítási folyamatok a kezelés várható hatását tompíthatják. Mindezek miatt a daganat biológiai viselkedésének és az alkalmazott gyógyszerekkel szembeni érzékenységeinek előrejelzésében a standard prognosztikai tényezők mellett a klinikumban is alkalmazható molekuláris markerek és *in vitro* érzékenységi tesztek kidolgozására van szükség, amelyek segítségével a kezelés személyre szabható.

1. Vizsgálataink elsődleges célja a tumorsejtek PARP expressziója és annak lehetséges kapcsolatának meghatározása a daganat platina érzékenységgel.
2. Kutatásunk másodlagos céljaként a PARP pozitivitás prognosztikai értékének vizsgálatát tűztük ki BRCA mutációt hordozó és BRCA vad típusú betegek körében.

Kutatásunk során elsősorban olyan, a klinikumban is alkalmazható molekuláris markereket szeretnénk azonosítani, amelyek segítségével a prognózis, a várható kemoterápiás válasz, a progressziómentes időszak és a relapszus valószínűsége pontosabban előre jelezhető és a jövőben segítséget nyújthat a petefészek daganatban szenvedő betegek optimálisabb kezelési stratégiáinak megalkotásában.

5. Betegadatok és módszerek

5.1. Betegpopuláció

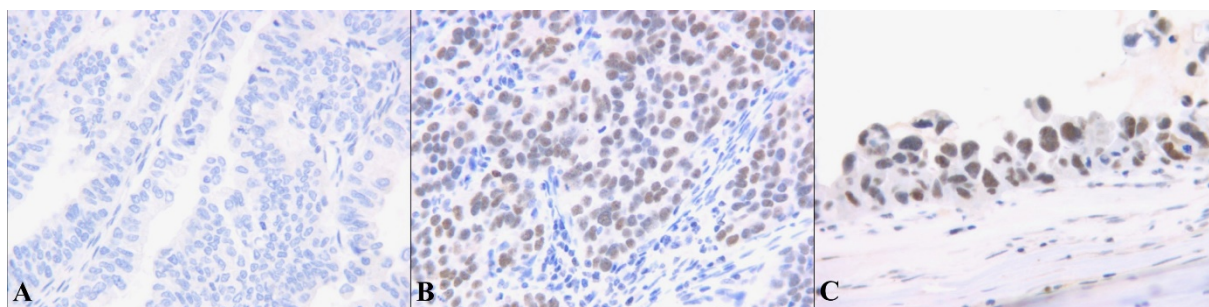
Vizsgálatainkba a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2011 és 2019 között felismert, HGSOE-vel diagnosztizált betegek kerültek beválogatásra. A vizsgálataink retrospektív jellegű kohort tanulmányok. Minden beválasztásra kerülő beteg komplett onkológiai kezelésen esett át, amely primer citoreduktív műtétből állt, az aktuális Európai Nőgyógyász Onkológus Társaság (ESGO) ajánlásának megfelelően és adjuváns platina bázisú kemoterápiából. A saját gyakorlatunkban paclitaxel és carboplatin kombinációt alkalmazunk 6 ciklusban 3 hetente (Q3W). Minden betegnek után követési viziteken kellett részt venniük 3 havonta, amely fizikális vizsgálatból és teljesítmény státusz felmérésből állt, a petefészek specifikus tumormarkerek (Ca 125 és HE4) ellenőrzése mellett. A kiújulás klinikai gyanúja vagy a tumormarker értékek emelkedése esetén a recidívát minden esetben képalkotó vizsgálattal erősítettük meg.

5.2. Módszerek

5.2.1. PARP immunhisztokémiai vizsgálat

Vizsgálataink elvégzéséhez a Debreceni Egyetem Patológiai Intézetében archivált szövettani mintákat használtuk. A tárolt mintákon minden esetben az intézeti protokollnak megfelelő szövettani és immunhisztokémiai vizsgálat történt. A szövetminták fixálása formaldehiddel történt (4%-os foszfát pufferben) 24 óráig, majd a dehidrációt és parafinos beágyazást követően vette kezdetét a hagyományos feldolgozási folyamat. A reprezentatív mennyiségű szövetet tartalmazó blokkok kiválasztása után 4 µm vastagságú szeleteket hoztunk létre. Figyeltünk arra, hogy minden vizsgált minta a daganat kiindulási helyéről származzon és ne áttétből. A PARP expresszió vizsgálatához szükséges immunjelölést Leica Bond MAX Immunostainert használtunk (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). Az immunjelölés során

nyulakból származó poliklonális anti-PARP antitestet alkalmaztunk (ab6079 330, Abcam, Cambridge, UK). A metszeteket ezt követően hő indukálta epitóp visszanyerés céljából 10 percig 9.0 pH-n tartottuk a deparaffinálást követően. Az elsődleges antitest 1:500 alkalmazással volt optimális a Bond Refine-HRP azonosító rendszerhez (DS9800, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). Az immunjelölés intenzitását és eloszlását fénymikroszkóppal vizsgáltuk (Leica DM2500 microscope, DFC 420 camera, and Leica Application Suite V3 software; Leica). A jelölés intenzitását egy négyfokozatú skála szerint osztályoztuk (0-tól 3+-ig), a 0 jelölte a rendszerben a festődés teljes hiányát, a 3+ pedig a stabil és egységes nukleáris pozitivitást a tumor sejteken. 2+ értéket kaptak azok az esetek, ahol az intenzitás gyengébb volt a maximálistól, míg 1+-t a gyengén festődő, nukleárisan egyenetlenül jelölődő tumor sejtek, amelyek azonban nagyban eltértek a 0, azaz negatív csoporttól. (3. ábra) Az intenzitáson kívül a pozitív tumorsejtek előfordulási gyakoriságát (%) is meghatároztuk a tumorszövetben. Az immunhisztokémiai festések validálásához pozitív és negatív kontrollként használt referencia metszetek kerültek beállításra. Az immunhisztokémiai vizsgálatokat és azok értékelését a Debreceni Egyetem Patológiai Intézet munkatársaival a ETT 60355–2/2016/EKU etikai engedély alapján kollaborációban végeztük.



3. ábra

Az immunhisztokémia vizsgálat során vizsgált szövetminták festődési intenzitása: „A” metszet a festődés teljes hiánya; „B” metszet homogén megoszlású, közepesen erős festődés; „C” metszet maximális intenzitású, homogén nukleáris festődés

A végső analízis előtt a betegeket két nagy csoportra osztottuk, a PARP expresszió szempontjából mindent vagy semmi alapon pozitív és negatív alcsoportokra. A pozitív

csoportot azok az esetek alkották, ahol a mintában a daganatos sejtek legalább 10%-ánál minimum 1+ erősségű pozitivitást találtunk az immunhisztokémiai vizsgálat során, minden egyéb eset a negatív csoportba került. A hipotézisünk a határvonal megalkotásánál az volt, hogy egy ekkora PARP pozitív sejtpopuláció, a PARP által indukált platina rezisztencia miatt, a platina bázisú kezelés során történő pozitív szelekciójukkal megfelelő kiindulási pontként szolgálhatnak a korai kiújulás elősegítésében.

5.2.2. BRCA státusz vizsgálata

A BRCA specifikus elemzés során a beteg előzetesen elvégzett BRCA eredményeit használtuk fel. A szomatikus BRCA1 és BRCA2 mutációt hordozók azonosítása az archivált tumorszövet DNS-ének bidirekcionális szekvenálásával történt. Amennyiben a vizsgálat technikai okok miatt nem volt kivitelezhető, a szekvenálást perifériális sejtekből végeztük el, így azonosítva a germinális mutációt hordozókat.

5.3. Adatgyűjtés és statisztikai analízis

A betegek klinikopatológiai jellemzőit több szempont szerint értékeltük és összehasonlítottuk. Vizsgálatunk elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés volt, amit definíció szerint az utolsó ciklus platina bázisú kezelés és a képalkotó vizsgálattal megerősített kiújulás között eltelt időszakot takarta. A vizsgálat másodlagos végpontja a betegek teljes túlélése volt. A statisztikai analízis során az átlag, medián és arány értékek kerültek meghatározásra. A folyamatos vagy kategorikus változók összehasonlításánál a statisztikailag megfelelő Student-féle t-próbát vagy Mann-Whitney tesztet és khi négyzet tesztet, vagy Fisher-féle exact tesztet alkalmaztunk. A progressziómentes és teljes túlélés összehasonlítása során túlélési görbéket vizsgáltunk Kaplan-Meier módszerrel ábrázolva és a prognosztikai változó jelentőségét Cox regressziós modellel értékeltük. A statisztikai értékeléshez SPSS 21.0 verziójú

(IBM Corp., Armonk, NY) programot használtunk, 0,05 -s szignifikancia határral és 80% erősséggel.

A kiújulás vonatkozásában a PARP pozitivitás hatásának vizsgálatára esélyhányadost számítottunk 95% megbízhatósági intervallummal (95% CI), így elemezve a kiújulás esélyét, a 12 hónapnál rövidebb PFS-t, az elhalálozás rizikóját és a 32 hónapnál rövidebb teljes túlélés esélyét. Második vizsgálatunkban ezeket az esélyhányadosokat a BRCA státuszra vonatkoztatva is elemeztük. Az esélyhányados számításánál a PFS tekintetében a határértéket 12 hónap jelölte, mivel ez tekinthető a platina érzékenység határának is.

6. Eredmények

6.1. A PARP expresszió prognosztikai jelentőségének vizsgálata a high-grade epitheliális petefészek daganatos betegeknél

Első vizsgálatunkban a PARP expresszió prognosztikai jelentőségét vizsgáltuk HGEOC-s betegek klinikai jellegzetességeinek függvényében. Adatbázisunkból 86 beteg felelt meg a beválogatási kritériumainknak, egyik beteg sem részesült a PARP immunhisztokémia (IHC) elvégzését megelőzően kemoterápiás kezelésben. A betegek átlag életkora $57,23 \pm 11,13$ év volt. 81,39%-a a betegeknek előrehaladott stádiumban került felismerésre (FIGO IIIB-IV). A primer debulking műtét során a betegek 50%-ánál ($n=43$) sikerült makroszkóposan tumormentes állapotot elérni. A medián után követési idő 32,63 hónap, a medián PFS 13,9 hónap és a medián OS 54,5 hónap volt (2. táblázat).

A PARP expresszió alapján a betegeket két csoportra osztottuk. Az esetek 47,68%-ában ($n=41$) nem tapasztaltunk PARP expressziót vagy a festődés mértéke nem érte el a határértékünket, míg 52,32%-a ($n=45$) a PARP pozitív csoportba került. A PARP pozitív és negatív csoportok között az átlagéletkor, a szövettani típus, a grádus, a stádium megoszlás, nyirokcsomó arányának tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést. A túlélést leginkább befolyásoló faktor, az optimális debulking műtét (R0) vonatkozásában sem különbözött szignifikánsan a két csoport (51,22% és 48,89%, $p=0,49$). A recidív esetek aránya a PARP negatív csoportban magasabb volt (75,61% és 71,11%), azonban a különbség itt sem volt statisztikailag jelentős, ezzel szemben a medián progressziómentes túlélés vonatkozásában szignifikáns eltérés mutatkozott. A PARP pozitív betegeknél a PFS medián értéke 12,2 hónap, míg a PARP negatív eseteknél 16 hónap volt ($p=0,01$). A halálesetek száma a csoportok között nem mutatott különbséget (44,44% és 46,34%, $p=0,86$), de a PFS-hez hasonlóan a teljes túlélési mutatók szignifikánsan különböztek. A PARP pozitív csoportban a medián túlélési érték 52 hónap, míg a PARP negatív csoportban 65 hónap volt ($p=0,028$). (3. táblázat)

2. táblázat: a betegek klinikopatológiai adatai

A célpopuláció jellemzői	Összesen (%)
Betegek száma	86 (100%)
Átlagos életkor (években)	57,23 ($\pm 11,13$)
Szövettani típus	
Szerózus	80 (93,02%)
Egyéb*	6 (6,98%)
Grádus (2-fokozatú)	
Magas	86 (100%)
Alacsony	0 (0%)
Stádium	
Korai (FIGO IIIA>)	16 (18,61%)
Előrehaladott (FIGO IIIB<)	70 (81,39%)
Makroszkópos nyirokcsomó áttét	
Igen	24 (27,91%)
Nem	62 (72,09%)
Primer debulking műtét	
reziduum nélkül (R0)	43 (50,00%)
reziduummal (R1)	43 (50,00%)
Medián után követési idő	32,63 hónap
Recidívák száma	63 (73,25%)
Medián PFS**	13,9 hónap
Halálesetek száma	42 (48,83%)
Medián OS**	54,5 hónap
*Egyéb szövettani típusok: 2 mucinózus, 3 endometrioid és 1 világossejtes	
**PFS: progressziómentes túlélés; OS: teljes túlélés	

3. táblázat: a betegek klinikopatológiai paraméterei a PARP expresszió alapján csoportosítva

A célpopuláció jellemzői				
Változók	PARP pozitív	PARP negatív	p-érték	
Betegek száma (n=86; 100%)	45 (52,32%)	41 (47,68%)	-	
Átlagos életkor (év)	57,40 ±10,74	57,05 ±11,69	0,88	
Szövettani típus				
	Szerózus 42/45 (93,33%)	38/41 (92,68%)	0,906	
	Egyéb 3/45 (6,67%)	3/41 (7,32%)		
Grádus (2-fokozatú)				
	Magas 45/45 (100%)	41/41 (100%)	1	
Stádium				
	Korai (FIGO IIIA »)	9/45 (20,00%)	7/41 (17,07%)	0,72
	Előrehaladott (FIGO IIIB«)	36/45 (80,00%)	34/41 82,93%)	
Makroszkópos nyirokcsomó áttét				
	Igen 14/45 (31,11%)	10/41 (24,31%)	0,49	
	Nem 31/45 (68,89%)	31/41 (75,61%)		
Primer debulking műtét				
	reziduum nélkül (R0)	22/45 (48,89%)	21/41 (51,22%)	0,83
	reziduummal (R1)	23/45 (51,11%)	20/41 (48,78%)	
Recidívák száma	32/45 (71,11%)	31/41 (75,61%)	0,64	
Medián PFS	12,2 hónap	16 hónap	0,01	
Halálesetek száma	20/45 (44,44%)	19/41 (46,34%)	0,86	
Medián OS	52 hónap	65 hónap	0,028	

A statisztikai értékelésünk során, hogy megerősítsük a fenti eredményeket, esélyhányadosok (OR) számításával (95% CI mellett) elemeztük a PARP pozitivitás hatását a kiújulás, a 12 hónapon belüli recidíva, az elhalálozás kockázata és a 32 hónapon túli teljes túlélés vonatkozásában. Ezen kívül alcsoportokat hoztunk létre a primer tumorredukciós műtét

során elért tumorredukció mértéke szerint (R0 vagy R1) és az esély hányadosok segítségével megkíséreltük meghatározni azt a jól körülírt csoportot, ahol a PARP expresszió legjelentősebben hozzájárult a túlélési adatok változásához. Az elemzés során a következő eredményeket kaptuk: a PARP pozitivitás magát a kiújulás esélyét szignifikánsan nem változtatta meg (OR 0,79; 95% CI 0,30–2,07, $p=0,638$), azonban a 12 hónapnál rövidebb progressziómentes túlélés esélyét jelentősen növelte (OR 3,73; 95% CI: 1,50–9,26, $p=0,004$), így ebben a csoportban a platina rezisztencia gyakoribb volt, az elhalálozás kockázata a PARP pozitív betegeknél minimálisan kisebb volt, de nem szignifikánsan (OR 0,92; 95% CI: 0,39–2,16, $p=0,859$), ezzel szemben a pozitivitás szignifikánsan alacsonyabb esélyt teremtett a betegek számára a 32 hónapnál hosszabb teljes túlélésre (OR 0,318; 95% CI: 0,13–0,76, $p=0,011$). (4. táblázat)

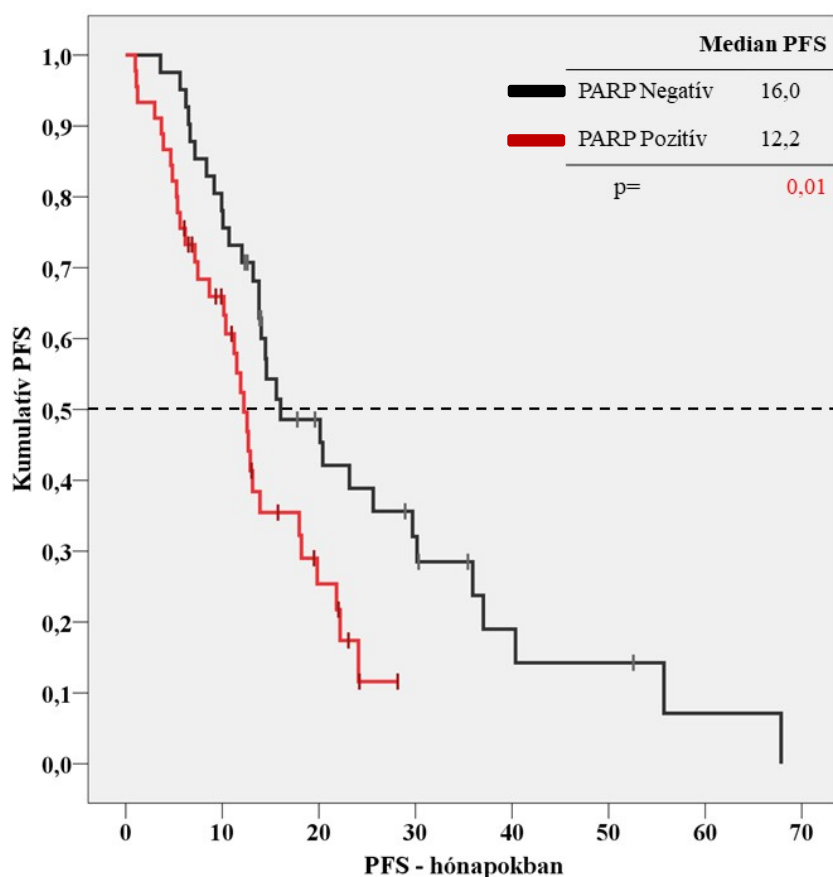
4. táblázat: A túlélési eredmények alcsoport analízise esély hányadosok használatával

Teljes populáció	PARP negatív (n=41)	PARP pozitív (n=45)	OR (95% CI)	p-érték
Kiújulás	31 (75,61%)	32 (71,11%)	0,794 (0,303-2,076)	0,638
PFS 12 hónap >	11 (26,83%)	26 (57,78%)	3,732 (1,503-9,267)	0,004
Halál	19 (46,34%)	20 (44,44%)	0,926 (0,395-2,167)	0,859
OS 32 hónap <	26 (63,41%)	16 (35,56%)	0,318 (0,131-0,768)	0,011
R0				
Kiújulás	13 (61,90%)	12 (54,55%)	0,738 (0,218-2,492)	0,625
PFS 12 hónap >	2 (9,52%)	10 (45,45%)	7,916 (1,473-42,539)	0,016
Halál	8 (38,10%)	7 (31,82%)	0,758 (0,215-2,666)	0,666
OS 32 hónap <	13 (61,90%)	6 (27,27%)	0,230 (0,063-0,835)	0,025
R1				
Kiújulás	18 (90%)	20 (86,96%)	0,740 (0,110-4,948)	0,756
PFS 12 hónap >	9 (45%)	16 (69,57%)	2,793 (0,799-9,760)	0,107

Halál	11 (55%)	13 (56,52%)	1,063 (0,318-3,554)	0,92
OS 32 hónap <	13 (65%)	10 (43,48%)	0,414 (0,1205-1,423)	0,161

A kapott eredményeket az R0 és R1 rezekció függvényében tovább vizsgáltuk, így megpróbálva kiküszöbölni a makroszkóposan szuboptimális tumoreltávolítás negatív torzító hatását eredményeinkre. A PARP pozitivitás az R0 csoportban szignifikánsan növelte az esélyét a 12 hónapon belüli kiújulásra (OR 7,916; 95% CI: 1,47–42,53, $p=0,016$) és ebből kifolyólag csökkentette az esélyét a 32 hónapnál hosszabb teljes túlélésre (OR 0,23; 95% CI 0,06–0,83; $p=0,025$). Az eredmények az R1 csoportban jelentősen nem különböztek. (4. táblázat).

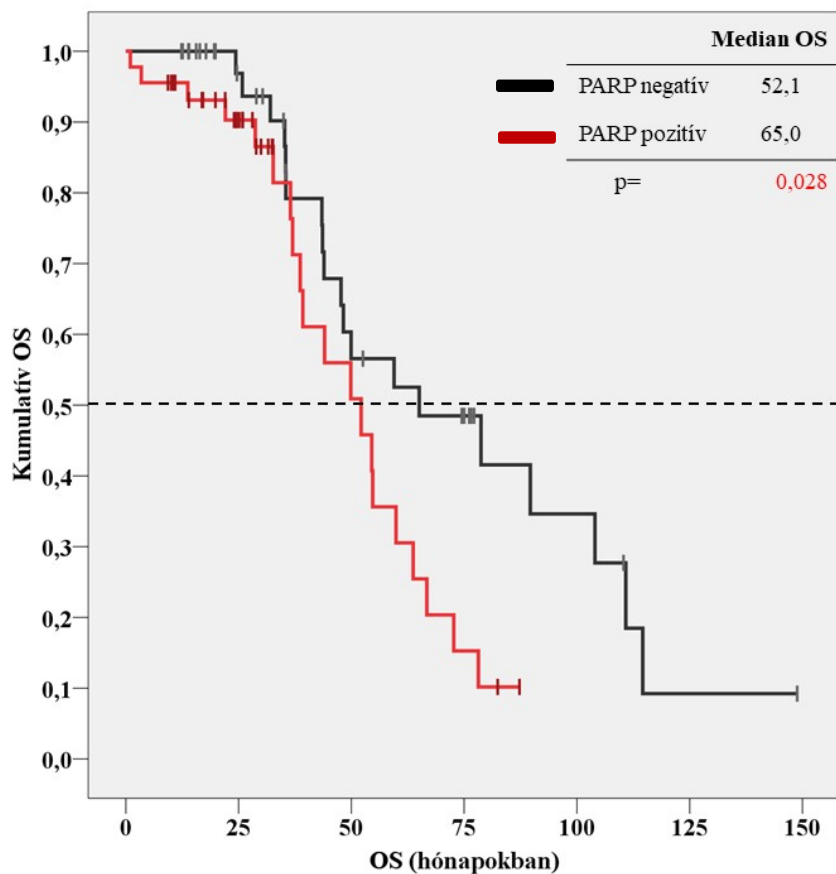
A végső analízisünk során a betegek túlélési adatait elemeztük Kaplan-Meier görbék segítségével (log-rank teszt). A PARP negatív betegek medián progressziómentes túlélése 16 hónap volt (Interquartilis tartomány (IQR) 10,7–35,9 hónap), míg a PARP pozitív betegeknek 12 hónap (IQR 6,1–21,8 hónap). A különbség az elvégzett log-rank teszt alapján szignifikáns volt ($p=0,01$). (4. ábra)



4. ábra

A progressziómentes túlélési adatok PARP festődés szerint kategorizálva és Kaplan – Meier görbével ábrázolva. A medián PFS a PARP negatív betegek körében 16 hónap volt (IQR: 10,7–35,9 hónap), míg a PARP pozitív betegek esetében 12 hónap (IQR 6,1– 21,8 hónap). A különbség az alkalmazott log-rank teszt alapján szignifikáns ($p=0,01$).

A teljes túlélési adatokat hasonló módszerrel értékeltük és ábrázoltuk. A medián teljes túlélés a PARP negatív csoportban 65 hónap (IQR 43,6–110,8 hónap), a PARP pozitív csoportban 52 hónap (IQR 36,9–66,7 hónap) volt. Az elvégzett log-rank teszt alapján a különbség szignifikáns ($p=0,28$). (5. ábra)



5. ábra

A teljes túlélési adatok PARP festődés szerint kategorizálva és Kaplan – Meier görbével ábrázolva. A medián OS a PARP negatív betegek körében 65 hónap volt (IQR: 43,6 – 110,8 hónap), míg a PARP pozitív betegek esetében 52 hónap (IQR 36,9– 66,7 hónap). A különbség az alkalmazott log-rank teszt alapján szignifikáns ($p = 0,028$).

Minden vizsgált minta esetében a betegek nem részesültek a mintavételt megelőzően kemoterápiás kezelésben és a citoreduktív műtétet követően egységesen a *gold-standard* platina bázisú kezelést kapták. A PARP immunhisztokémiai vizsgálat a fenti eredmények tükrében segít differenciálni a platina bázisú kezelésre jól és rosszul reagáló betegek csoportját. Összefoglalva, a PARP expresszió vizsgálata alapján az első vonalbeli paclitaxel-carboplatin kezelést megelőzően becsülhetővé válik a kezelésre adott válasz, a progressziómentes időszak várható hossza, a festődés hiányában platina érzékeny folyamat várható, mely jó prognosztikai jelnek tekinthető a túlélés szempontjából.

6.2 A PARP expresszió prognosztikai jelentőségének vizsgálata a BRCA státusz függvényében

A második vizsgálatunk során a PARP expresszió prognosztikai értékét tanulmányoztuk a betegek BRCA státuszának függvényében. A mintákat két csoportra osztottuk, az egyiket a BRCA mutációt hordozók alkották, a másikat pedig a BRCA vad típusúak. Vizsgálatunkba olyan betegeket válogattunk be, akiknek ismert volt a BRCA státusza, elérhetőek voltak az után követési és túlélési adatai, illetve a PARP IHC elvégzésre került a tárolt szövet mintákon. Összesen 104 beteg felelt meg a beválogatási kritériumainknak, minden esetben a PARP IHC elvégzése pillanatában a beteg kemoterápia naiv volt, tehát korábban kezelést nem kapott. A betegeink átlagéletkora $57,93 \pm 11,17$ év volt, az esetek 85,58%-ban a folyamat előrehaladott (FIGO IIIB-IV) stádiumban került felismerésre. A szövettani vizsgálat alapján a legtöbb esetben (96,15%) szerózus folyamattal talákoztunk, a mintákat 2 fokozatú rendszerben értékelve minden esetben high-grade daganatot azonosítottunk. 56 esetben (53,85%) a primer műtét során makroszkóposan teljes tumorredukciót (R0) sikerült elérni. A medián után követési idő 33,58 hónap volt, míg a medián PFS 13,1 hónap és a medián OS 72,7 hónap. (5. táblázat)

A betegpopulációt a PARP IHC eredmények alapján két csoportra osztottuk. Az esetek 32,69%-ban (n=34) nem sikerült PARP festődést azonosítani, míg 67,31% (n=70) mutatott megfelelő PARP jelölést. A PARP negatív és pozitív csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget a kezelés előtti jellegzetességeikben. A túlélést leginkább befolyásoló tényező, az optimális tumorredukció aránya a két csoportban hasonló volt, 58,82% a PARP negatív csoportban, 51,43% a PARP pozitív csoportban ($p=0,48$).

5. táblázat: a betegek jellegzetességei

A célpopuláció jellemzői	Összesen (%)
Betegszám	104 (100%)
Átlagéletkor (évek)	57,93 ($\pm 11,17$)
Szövettani típus	
Szerózus	100 (96,15%)
egyéb*	4 (3,85%)
Grádus (2-fokozatú)	
Magas	104 (100%)
Stádium	
Korai (FIGO IIIA »)	15 (14,42%)
Előrehaladott (FIGO IIIB«)	89 (85,58%)
Makroszkópos nyirokcsomó áttét	
Igen	33 (31,73%)
Nem	71 (68,27%)
Primer debulking műtét	
reziduum nélkül (R0)	56 (53,85%)
reziduummal (R1)	48 (46,15%)
Medián után követési idő	33,58 hónap
Kiújulások száma	86 (82,69%)
Medián PFS**	13,1 hónap
Halálesetek száma	40 (38,46%)
Medián OS**	72,7 hónap

*Egyéb szövettani típusok: 3 endometrioid és 1 világossejtes

**PFS: progressziómentes túlélés; OS: teljes túlélés

A stádiumeloszlás vonatkozásában sem találtunk jelentős különbséget a csoportok között, a korai stádium aránya (20,59% és 11,43%) volt, míg az előrehaladott stádium aránya (79,41% és 88,57%). A BRCA mutációt hordozók számában nem mutatkozott szignifikáns eltérés a PARP pozitív és negatív csoportokban (28,57% és 32,35%, $p=0,694$). A kiújult esetek részarányában szintén nem tapasztaltunk kifejezett különbséget a pozitív és negatív csoportban (85,71% és 76,47%), azonban a medián PFS szignifikánsan különbözött (11,9 és 20,1 hónap;

p=0,001). A halálesetek aránya 40% volt a pozitív és 35,29% a negatív csoportban (p=0.646), ezzel szemben a teljes túlélés a PARP negatív csoportban jelentősen hosszabb volt (49 és 114 hónap; p=0,014). (6.táblázat)

6. táblázat: a betegek jellegzetességei a PARP festődés alapján csoportosítva

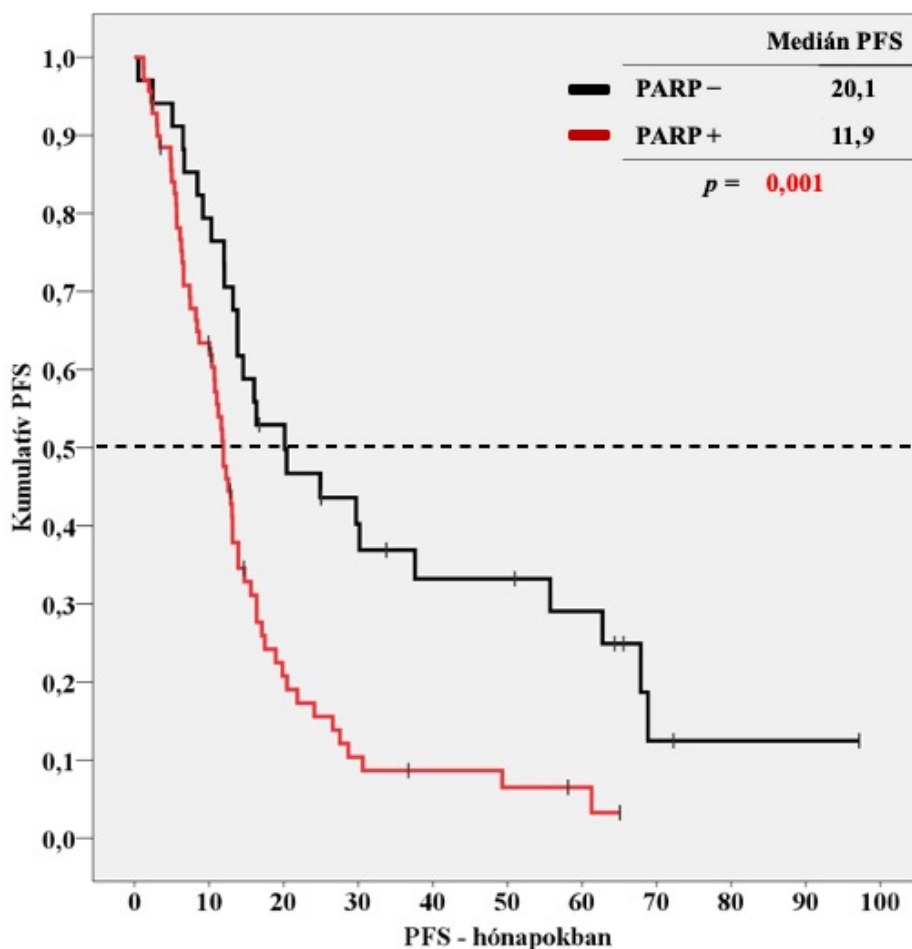
A célpopuláció jellemzői			
Változók	PARP pozitív	PARP negatív	p-érték
Betegszám (n=104; 100%)	70 (67,31%)	34 (32,69%)	-
Átlagéletkor (év)	59,01 ±10,37 év	55,71 ±12,55 év	0,158
Szövettani típus			
Szerózus	68/70 (97,14%)	32/34 (94,12%)	0,454
egyéb	2/70 (2,86%)	2/34 (6,88%)	
Grádus (2-fokozatú)			
Magas	70/70 (100%)	34/34 (100%)	1
Alacsony			
Stádium			
Korai (FIGO IIIA »)	8/70 (11,43%)	7/34 (20,59%)	0,41
Előrehaladott (FIGO IIIB«)	62/70 (88,57%)	27/34 (79,41%)	
Nyirokcsomó áttét			
Igen	21/70 (30,00%)	12/34 (35,29%)	0,59
Nem	49/70 (70,00%)	22/34 (64,71%)	
Primer debulking műtét			
reziduum nélkül (R0)	36/70 (51,43%)	20/34 (58,82%)	0,48
reziduummal (R1)	34/70 (48,57%)	14/34 (41,18%)	
BRCA státusz			
mutációt hordozó	20/70 (28,57%)	11/34 (32,35%)	0,694
vad típus	50/70 (71,43%)	23/34 (67,65%)	
Kiújulások száma	60/70 (85,71%)	26/34 (76,47%)	0,245
Medián PFS	11,9 hónap	20,1 hónap	0,001
Halálesetek száma	28/70 (40%)	12/34 (35,29%)	0,646
Medián OS	49 hónap	114 hónap	0,014

Ahogy a 7. táblázatban látható, esélyhányados értékeket (OR) számítottunk (95% CI) a PARP pozitivitás hatásának vizsgálatára a kiújulás, a 12 hónapnál rövidebb PFS, a halálozás és a 32 hónapnál rövidebb teljes túlélés vonatkozásában. A statisztikai elemzést elvégeztük a BRCA státuszra kiigazítva is. A PARP pozitivitás önmagában nem eredményezett szignifikánsan magasabb kiújulási vagy halálozási arányt, azonban az esély a 32 hónapnál rövidebb teljes túlélésre jelentősen magasabb volt (OR 3,3; 95% CI 1,401-7,772; $p=0,006$). Annak tisztázása céljából, hogy a BRCA státusz és PARP expresszió között milyen kapcsolat van, az összehasonlítást BRCA pozitív és negatív csoportok szerint kiigazítva is elvégeztük. A PARP expresszió a BRCA vad csoportban szignifikánsan emelte a kiújulás esélyét (OR 4,059; 95% CI 1,019-16,167; $p=0,047$) és rövidebb PFS-t eredményezett (OR a 12 hónapon belüli kiújulásra: 8,4; 95% CI 2,631-26,818; $p=0,0003$) és rövidebb OS értékeket (OR a 32 hónapon belüli kiújulásra 2,765; 95% CI 1,000-7,648; $p=0,05$). Egyebekben a különbségek nem voltak szignifikánsak. (7. táblázat)

7. táblázat: A túlélési eredmények alcsoport analízise esély hányadosok használatával BRCA státuszra igazítva

	Referencia oszlop OR=1			
Teljes populáció	PARP negatív (n=34)	PARP pozitív (n=70)	OR (95% CI)	<i>p</i> -érték
Relapszus	26 (76,47%)	60 (85,71%)	1,85 (0,65-5,21)	0,25
PFS 12 hónap >	8 (23,53%)	26 (37,14%)	1,590 (0,62-4,06)	0,33
Haláleset	12 (35,29%)	28 (40,00%)	1,22 (0,52-2,86)	0,64
OS 32 hónap <	22 (64,70%)	25 (35,71%)	0,303 (0,13-0,71)	0,01>
BRCA mutációt hordozókra igazított elemzés	PARP negatív (n=11)	PARP pozitív (n=20)		
Relapszus	9 (81,82%)	14 (70,00%)	0,52 (0,09-3,16)	0,48
PFS 12 hónap >	3 (27,27%)	9 (45,00%)	2,18 (0,44-10,73)	0,34
Haláleset	2 (18,18%)	7 (35,00%)	2,42 (0,41-14,46)	0,33
OS 32 hónap <	8 (72,73%)	7 (35,00%)	0,20 (0,04-1,01)	0,05
BRCA vad típusúakra igazított elemzés	PARP negatív (n=23)	PARP pozitív (n=50)		
Relapszus	17 (73,91%)	46 (92,00%)	4,06 (1,2-16,17)	0,04
PFS 12 hónap >	5 (21,74%)	35 (70,00%)	8,40 (2,63-26,82)	0,01>
Haláleset	10 (43,48%)	21 (42,00%)	0,94 (0,35-2,55)	0,91
OS 32 hónap <	14 (60,87%)	18 (36,00%)	0,36 (0,13-1,00)	0,05

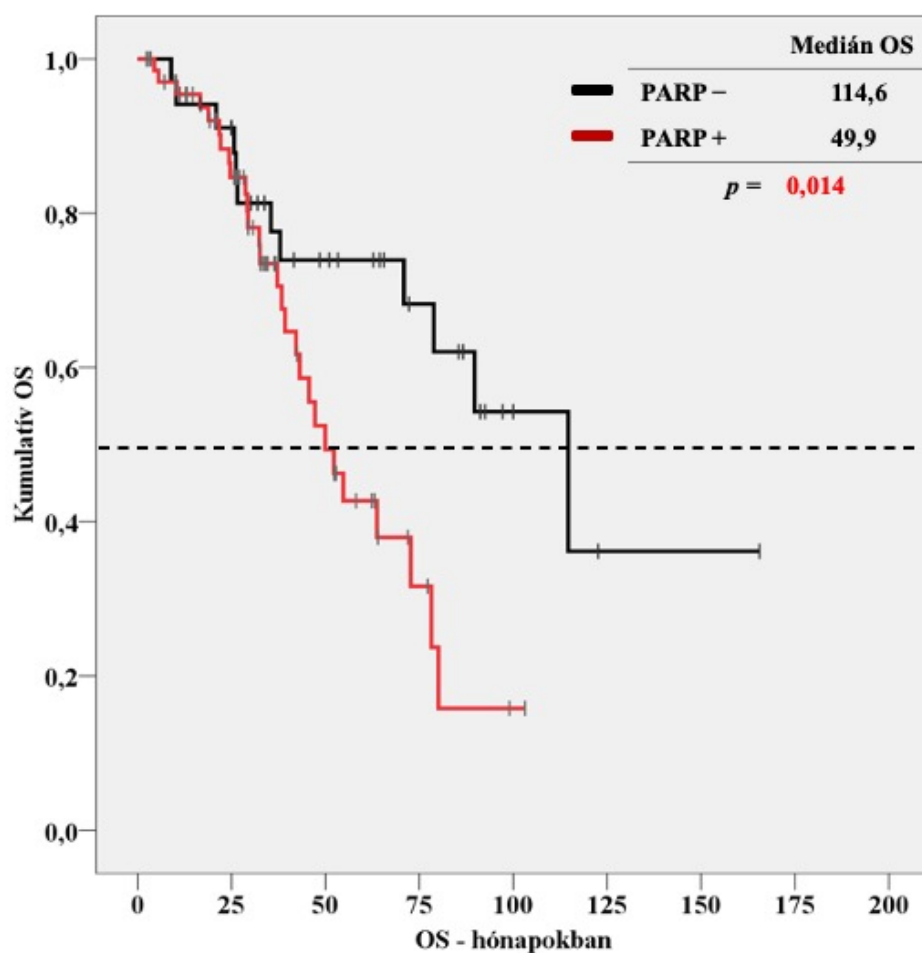
A végső összehasonlításunkban a betegek túlélési adatait túlélési görbék segítségével vizsgáltuk (Kaplan-Meier görbék, log-rank teszt), ezek alapján szignifikáns különbséget találtunk a PFS és OS értékekben a PARP negatív és pozitív csoportok között. A medián PFS PARP negatív betegeknél 20,1 hónap volt (IQR 12,0-62,7 hónap), míg PARP pozitív betegeknél 11,9 hónap (IQR 6,4 – 17,5 hónap). A különbség a log-rank teszttel kalkulálva szignifikáns volt ($p=0,001$). (6. ábra)



6. ábra

A beteg progressziómentes túlélési adatai PARP festődés alapján kategorizálva Kaplan – Meier görbén ábrázolva

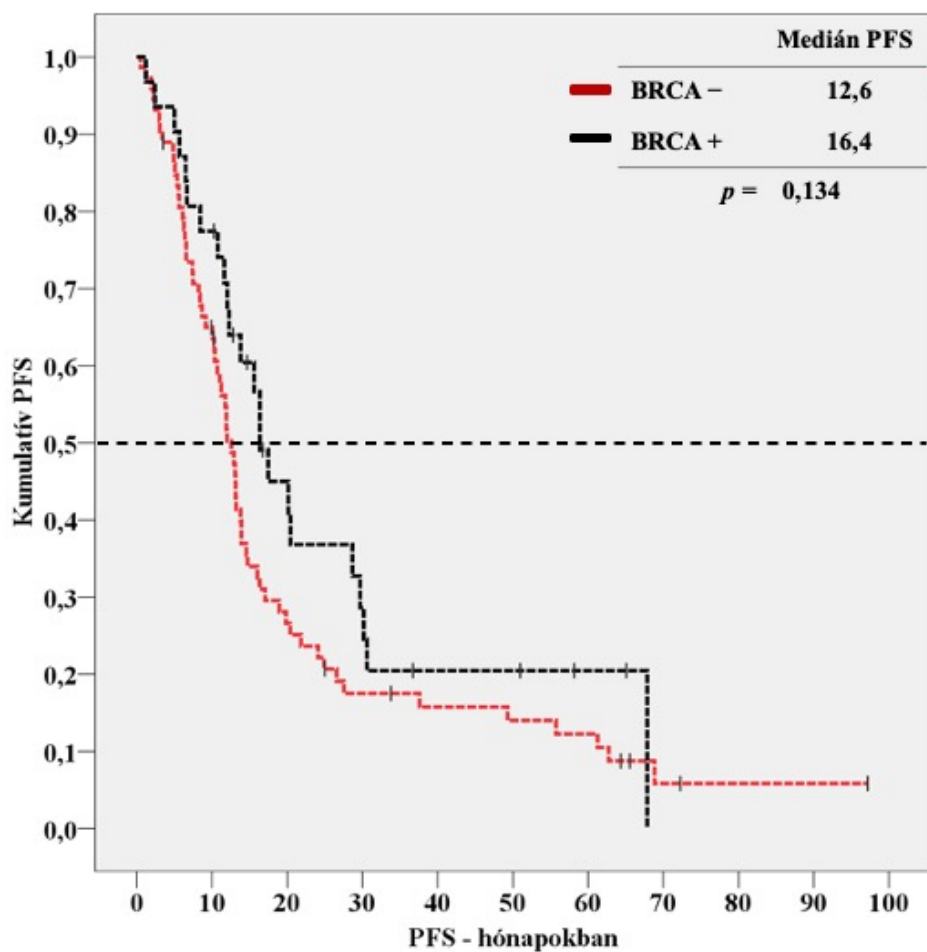
A medián OS PARP negatív betegeknél 114,6 hónap (IQR 37,9 – NA), PARP pozitívoknál 49,9 hónap (IQR: 32,5 – 78,2 hónap) volt. A különbséget a log-rank teszttel kalkulálva szignifikánsnak találtuk ($p=0,014$). (7. ábra)



7. ábra

A beteget teljes túlélési adatai PARP festődés alapján kategorizálva Kaplan – Meier görbén ábrázolva

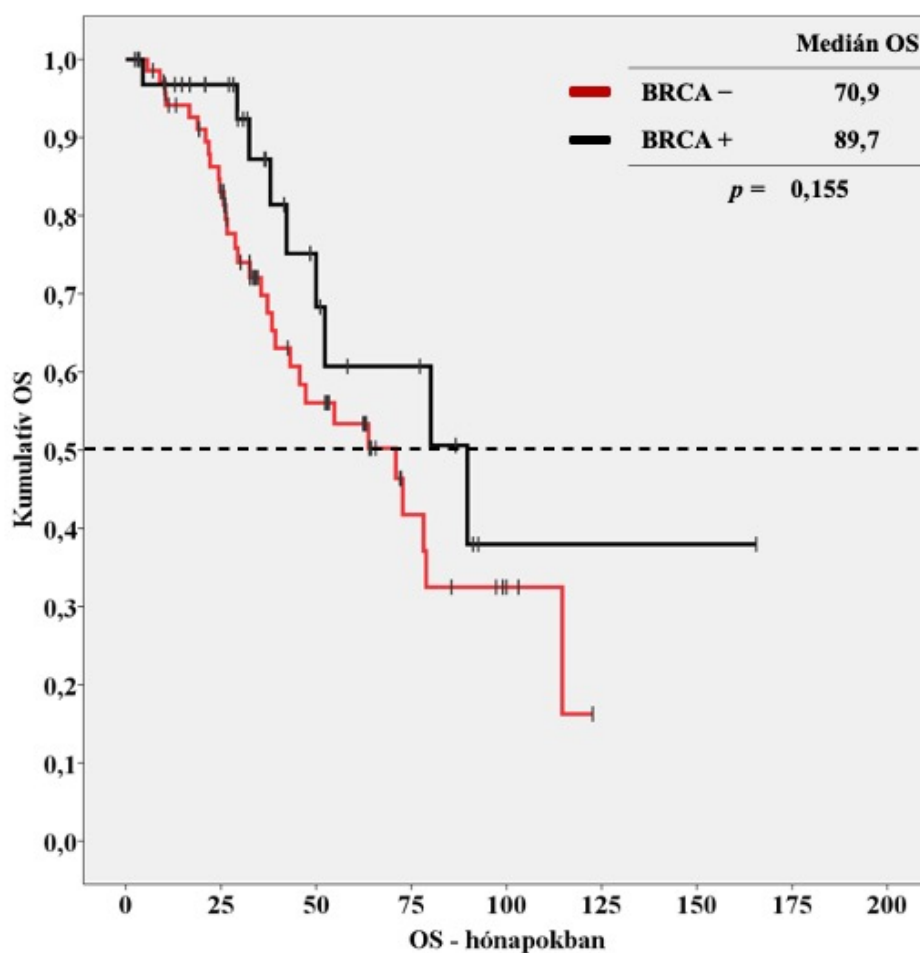
Mindazonáltal a betegek BRCA státusza önmagában értékelve nem mutatott szignifikáns hatást a túlélési adatokra sem a PFS, sem az OS értékekben. A medián PFS BRCA vad típusú betegeknél 12,6 hónap (IQR 6,57–21,8 hónap), míg BRCA mutációt hordozó betegeknél 16,4 hónap (IQR 10,8–30,2 hónap) volt. A különbség statisztikailag nem szignifikáns ($p=0,134$). (8. ábra).



8. ábra

A betegek progressziómentes túlélési adatai BRCA státusz alapján kategorizálva Kaplan – Meier görbén ábrázolva

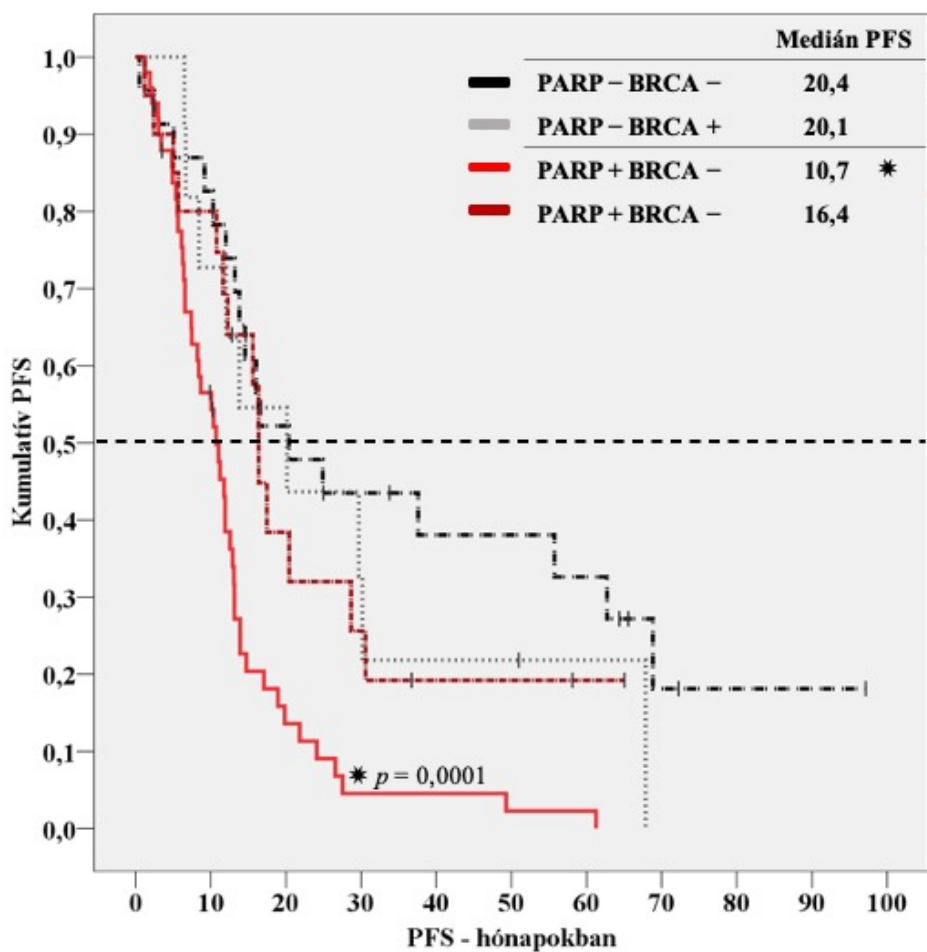
A medián OS BRCA negatívak körében 70,9 hónap (IQR 29,4–114,6 hónap), míg BRCA pozitívaknál 89,7 hónap (IQR 37,2 – NA hónap). Az elvégzett log-rank teszt itt sem igazolt jelentős különbséget ($p=0,155$). (9. ábra)



9. ábra

A beteget progressziómentes túlélési adatai BRCA státusz alapján kategorizálva Kaplan – Meier görbén ábrázolva

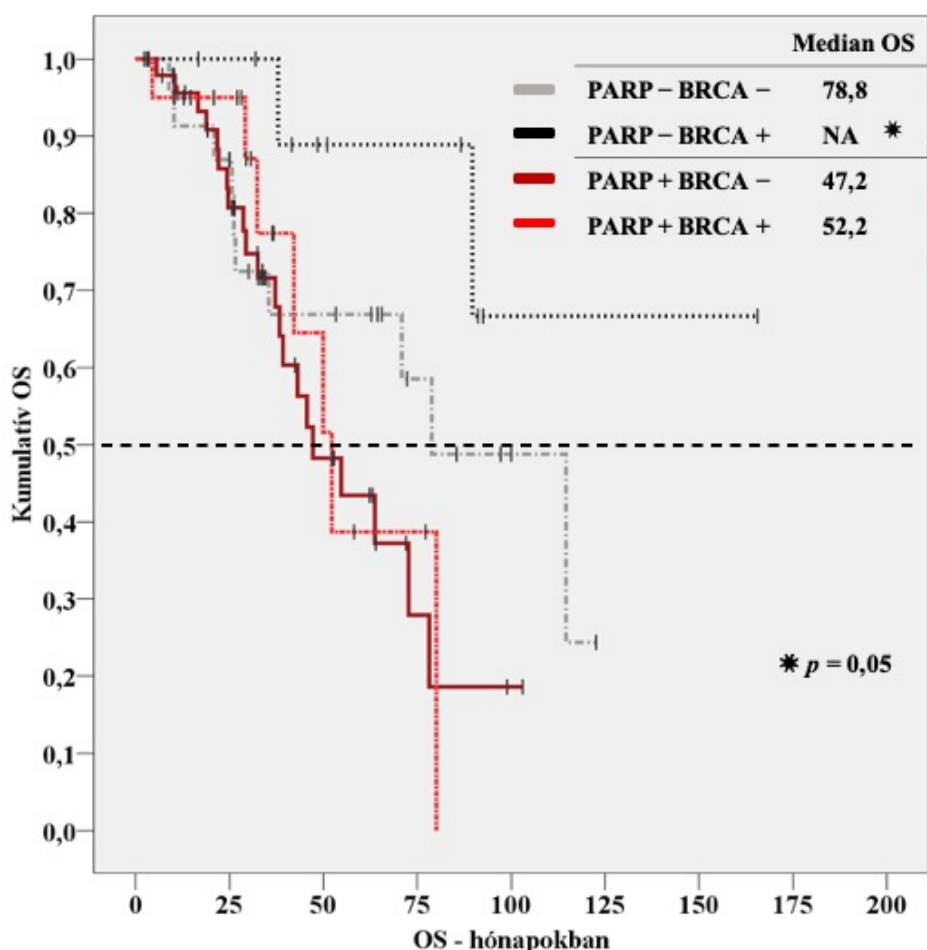
Végül megvizsgáltuk a túlélési adatokat a PARP negatív és pozitív csoportokban BRCA státuszra igazítva. Ezen elemzés alapján a PFS szignifikánsan rövidebb volt BRCA vad típusú betegeknél, ahol a tumorszövet PARP expressziót mutatott (PFS 10,7 hónap, IQR 6,3-13,9 hónap, $p=0,0001$), emellett ebben a csoportban tapasztaltuk a legrövidebb teljes túlélési időt is (OS 47,2 hónap). (10. ábra)



10. ábra

A beteget progressziómentes túlélési adatai PARP festődés alapján kategorizálva, BRCA státuszra igazítva, Kaplan – Meier görbén ábrázolva

Az OS vonatkozásában a BRCA mutációt hordozó betegeknél, akik PARP negatívak voltak, kaptuk a legkedvezőbb adatokat, itt az után követési időszak alatt medián OS értéket nem tudtunk kalkulálni, mivel a betegek kevesebb mint 50%-ában fordult elő haláleset, ez az érték szignifikánsan kedvezőbb volt az egyéb alcsoportokénál ($p=0,05$). (11. ábra)



11. ábra

A beteg teljes túlélési adatai PARP festődés alapján kategorizálva, BRCA státuszra igazítva, Kaplan – Meier görbén ábrázolva

A teljes betegpopulációt vizsgálva a negatív PARP eredmény jelentős túlélésbeli előnyt biztosított mind a PFS, mind az OS vonatkozásában. A genotípusra igazított alcsoport vizsgálat alapján megállapítható, hogy BRCA vad típusú betegeknél a PARP vizsgálat segítségével egy kedvezőtlen prognózisú alcsoport különíthető el. A BRCA mutáns csoportban a PARP expresszió nem volt összefüggésben kedvezőtlenebb kiújulási aránnyal, azonban marginális szignifikanciával rosszabb teljes túlélést eredményezett.

7. Megbeszélés

A PARP gátló készítmények alkalmazása az elmúlt években új terápiás távlatokat nyitott meg a petefészekrák kezelésében [65]. Hatékonyságuk jelenleg BRCA mutációt hordozó vagy HR deficiens betegek körében bizonyított [90, 103]. Az egyszálú DNS törések javító mechanizmusának gátlása a kettős szálú törések akkumulációján keresztül a replikációs villa összeomlásához vezet ebben a célcsoportban, az így bekövetkezett sejthalál képezi a készítmények daganatellenes hatását [56, 106]. Az egyes DNS javítási útvonalak nem egymástól függetlenül, hanem nagyon szoros interakcióban működnek. Zhang és munkacsoportja szoros együttműködést talált a BRCA és PARP által szabályozott útvonalak között. A PARP enzim végtermékeként funkcionáló PAR, a BRCA protein oligoszaharid kötő redőjén (OB-fold) keresztül fontos szerepet játszik a DNS hiba régiójában a BRCA toborzásában, így önmagában az SSB-k mellett közvetlen szerepet játszik a DSB-k javításában is [93]. A BRCA mutációt hordozó ovarium tumorsejtek esetében megfigyelhető, összehasonlítva a normál petefészek szövettel, hogy a PARP enzimet kódoló DNS szakasz promóter régiója hipometilált, amely fordított korrelációt mutat a PARP expresszióval. A promóter régióknak a csökkent metilációja a PARP over-expresszióján keresztül fontos szerepet játszhat a karcinogenezisben [94]. Ennél is fontosabb, hogy az E26 transzformáció-specifikus (ETS) CpG helyek lényegesen kevésbé metilálódtak a petefészek daganatban, mint az egészséges szövetekben [94]. Ez azt mutatja, hogy a promóter régió ETS motívumai körüli hipometiláció hozzájárulhat a PARP expressziójának up-regulációjához és a petefészekrák progressziójához [94].

A PARP és BRCA interakciójának kérdését más szemszögből megközelítve a DNS javító mechanizmusok túlműködése, például a PARP enzim által szabályozott útvonal fokozott kapacitása a DNS károsító citotoxikus készítmények hatását kompenzálhatja, ellensúlyozhatja és ez egy megfelelően működő homológ rekombinációs útvonal mellett akár kifejezettebb is

lehet. Alapvető feltételezésünket, miszerint a PARP expresszió a sejtekben klinikailag is platina rezisztens petefészek daganatot eredményez számos tanulmány támasztja alá, azonban annak hatását a BRCA státusszal csak klinikai vizsgálatban elemezték [96, 97, 98, 99, 101].

A platina bázisú kemoterápiás kezelésre adott molekuláris választ a petefészek daganatos sejteken Wang és munkatársai vizsgálták, eredményeik számos kérdésre választ adnak, többek között a platina rezisztencia és PARP expresszió kapcsolatára [95]. Tanulmányukban az MKP-1 segítségével szabályozták a PARP enzim szintjét a petefészek daganatos sejtvonalon. Eredményeik szerint az MKP-1 által generált PARP expresszió a sejtek platina rezisztenciájához vezetett. A megnövekedett PARP szint a tumorsejtekben jó korrelációt mutatott a cisplatinnal szemben kialakult rezisztencia mértékével. Sőt, azokon a sejteken, ahol sikerült elcsendesíteni a PARP aktivitást, ismételten kialakult a platina iránti érzékenység [95]. A vizsgálat eredményei magyarázatul szolgálhatnak az általunk PARP pozitív betegek klinikai viselkedésére.

A DNS-javító mechanizmusok megváltozott működésének túlélésre gyakorolt hatását többek között emlő rosszindulatú daganataiban is tanulmányozták, ezek közül a vizsgálatok közül figyelemreméltó Rojo és kollégái által bemutatott eredmények. Munkájuk során emlő daganatos sejtek PARP expressziójának és a betegek túlélési mutatóinak elemzésével arra a következtetésre jutottak, hogy a fokozott PARP expresszió független prognosztikai faktornak tekinthető az emlőrák vonatkozásában, a sejtek pozitivitása a betegek rövidebb progressziómentes és teljes túlélésével társult. Munkánkhoz hasonlóan vizsgálták a betegek BRCA státuszát is, amely eloszlása a PARP pozitív és negatív csoportban hasonló volt, azonban az ismert BRCA státuszú betegek alacsony száma miatt alcsoport elemzés nem történt [96].

Godoy és munkatársai a PARP expresszió és az EOC-ban szenvedő betegek klinikopatológiai jellemzői közötti korrelációt vizsgálta (n = 189) [97]. A PARP festődést

szöveti microarray immunhisztokémiai módszerrel értékelték. A szerzők korrelálták a PARP expressziót a klinikopatológiai változókkal, ideértve a beteg életkorát, a daganat stádiumát, grádusát, szövettani altípusát, az optimális debulkingot, a PFS-t és az OS-t. A PARP és a p53 expressziót az esetek 61, illetve 54%-ában figyelték meg. A PARP-pozitív tumorok nagyobb valószínűséggel magasabb grádusúak ($p=0,03$) voltak és az első vonalbeli kemoterápiára adott komplett remisszió aránya magasabb volt ($p=0,009$). A PARP túlzott expressziója high-grade, előrehaladott stádiumú daganatokban volt jellegzetes, így agresszív viselkedésű betegség indikátoraként szolgálhat [97]. A vizsgálat hátránya legfőképpen a mi tanulmányunkkal szemben az volt, hogy a célpopuláció heterogenitása, tehát a low-grade folyamatok beválogatása a túlélési adatokból nyert következtetéseket torzították. Ahogyan az irodalmi áttekintőben is szerepelt, a DNS javítási útvonalak kiemelet szerepe elsősorban a high-grade folyamatok jellegzetessége, amelyek agresszívabb klinikai viselkedésűek, de a kemoterápiára adott válasz során is nagyobb arányban érhető el terápiás válasz [98]. Tanulmányainkban ezzel szemben egy egységes, homogén csoportot vizsgáltunk, így a PARP expresszió túlélésre gyakorolt hatásáról egy pontosabb, tisztított képet kaphattunk.

Ezenkívül Barnett és kollégái szoros összefüggést találtak a PARP over-expressziója és a betegek rossz túlélése között. A PARP expresszió a feldolgozott tumorminták 54% -ában fordult elő, és a magas PARP expresszió rövidebb teljes túléléssel társult (36 és 43 hónap, $p=0,04$, OR 0,71), azonban a fentebb említett tanulmányokhoz hasonlóan a betegek BRCA státuszát itt sem vizsgálták [99].

Marques és munkatársai a petefészekrákban szenvedő betegek három kohortját vizsgálták, összesen 313 minta elemzésével. Megfigyelték, hogy a daganatok legfeljebb 60% -a mutatott gyenge PARP fehérje expressziót. 69 HGSOE-s beteg szövetmintájában az immunhisztokémia vizsgálat 71%-ban gyenge PARP expressziót mutatott. Összehasonlítva a 31 kemoterápia naiv és 38 kemoterápiával kezelt eset PARP IHC-jét, azt találták, hogy a

kemoterápiával kezelt esetek mintáinál a felére csökkent a magas PARP-expressziós esetek aránya. Kiértékeltek az IHC eredményeit a platina érzékenységgel kapcsolatban is, amelyet a kemoterápia befejezésétől számított 6 hónapon belül a betegség progressziójának hiányában határozták meg. Az összehasonlítható, értékelhető adatokkal rendelkező 69 eset közül a magas PARP expresszió társult a platina érzékenységgel (χ^2 teszt, $p < 0,001$). Következtetésük kissé félrevezető, mert a nagy esetszámokat csak Western blot fehérje kvantifikációs elemzésekkel vizsgálták a kemoterápia - naiv és kemoterápiával kezelt szövetek összehasonlítása céljából, míg a magas PARP expresszió prognosztikai szerepét a $PFS < 6$ hónap vagy $PFS \geq 6$ hónap szempontjából csak 69 esetben értékelték. A 69 eset közül, amelyben az IHC eredményeit a platina érzékenységhöz viszonyítva értékelték, 56 előrehaladott stádiumú eset volt, 35 kapott neoadjuváns kemoterápiát, és 41 eset ismétlődött az átlagos 36,6 hónapos követési idő alatt. Eredményeink ellentmondanak ezeknek a megállapításoknak, mivel első vizsgálatunkban 41 PARP negatív eset közül csak 5 platina rezisztens esetet találtunk, míg 25 PARP pozitív eset közül 10 platina rezisztens esetet találtak. Egyik elemzett esetünkben sem volt low- vagy intermedier-grade daganat, és egyikük sem kapott neoadjuváns kemoterápiát. Marques és munkatársai sorozatában a betegek 51% -a kapott neoadjuváns kemoterápiát. Western blot elemzésük megerősítette, hogy a PARP expresszióját a daganatos szövetekben nagymértékben befolyásolja a platina alapú kemoterápia korábbi expozíciója; ezért úgy gondoljuk, hogy sorozatunk reprezentatívabb lehet a natív tumorbiológiában, és hogy eredményeink megbízhatóbbak lehetnek a prognosztikai értékelés szempontjából. Ezt a következtetést tovább erősítheti az a tény, hogy Marques sorozatában 69 esetből csak 4 esetben volt reziduális daganat a műtét befejezése után. Beszámoltak a kiújulás, a halál és a nyomon követés időtartamának felső határáról, 11, 72 és 84 hónapról. Ezen és az előrehaladott petefészekrákban globálisan jellemző adatok alapján az előrehaladott stádiumú betegségek ábrázolása sorozatukban megkérdőjelezhető lehet. Úgy gondoljuk, hogy a PARP-negatív és -pozitív betegek folyamatos

túlélési adatainak összehasonlítása pontosabb, mint a kategorikus túlélési adatok, például < 6 hónapos és > 6 hónapos esetszámok összehasonlítása [100].

Ezzel szemben Barnett munkacsoportja megállapította, hogy a magas PARP expresszió a szerózus megbetegedések 54% -ában volt jelen, de nem volt összefüggésben a stádiummal vagy a grádussal. Megállapították, hogy az alacsony PARP expresszió és a magas PARP expresszió között a primer kemoterápiára adott teljes klinikai válasz aránya nem különbözött szignifikánsan (70% és 71%). A magas PARP expresszió azonban összefüggést mutatott a szignifikánsan rosszabb medián OS-vel (36 hónap a 43 hónaphoz képest, $p=0,04$; OR 0,71). Arra a következtetésre jutottak, hogy a szerózus petefészekrákokban a magas PARP expresszió rosszabb OS-vel jár. Adataik hasonlóak a miénkhez, azonban BRCA vizsgálat eredményeivel itt sem találkozhatunk. Eredményeik azt sugallják, hogy a PARP expressziójának értékelése lehetővé teheti a PARP inhibitorok szelektív alkalmazását azokban a betegekben, akiknél legnagyobb a válasz valószínűsége [99].

A nemzetközi irodalmat áttekintve jellegében, struktúrájában Gan és munkacsoportja által végzett vizsgálatában fedezhetjük fel a legtöbb hasonlóságot munkánkkal. 174 HGSOCDaganat mintá BRCA1 protein és PARP expresszióját immunhisztokémiai módszerrel vizsgálták. A PARP expresszió negatív korrelációt mutatott az OS-vel és a PFS-sel alacsony BRCA1 expressziójú betegeknél. Többváltozós elemzés azonban a PARP expressziót, mint BRCA1 státusztól független negatív prognosztikai tényezőként azonosította [101]. A vizsgálat a hasonlóságok ellenére azonban jelentős különbségeket is mutat, többek között a BRCA gének vizsgálatának hiánya a betegek valós BRCA státuszáról csak részben biztosít érdemi választ és ez sem volt elérhető minden esetben. A másik fontos torzító tényező a korai stádiumú esetek magasabb aránya, illetve a műtét során makroszkóposan tumormentessé vált betegek ismeretlen aránya, amely mint tudjuk jelentősen befolyásolja a progressziómentes túlélés hosszát. Vizsgálatainkban ezzel szemben sokkal pontosabb képet kaptunk a betegek klinikopatológiai

jellegzetességéről, a BRCA gének mutációjának vagy annak hiányának ismerete pedig nagyon pontos al csoport elemzésre és korrelációs vizsgálatra adott lehetőséget a PARP IHC eredményeivel.

Eredményeink alapján a PARP expressziójának vizsgálata jó jelzője a csökkent érzékenységnek a DNS károsító hatásokra, például a platina alapú kemoterápiára. Ez a jelenség erősebb lehet, ha más DNS-helyreállítási útvonalak megfelelően működnek. Ezt a hipotézist megerősítik eredményeink, miszerint a PARP expresszió BRCA vad típusú betegeknél gyengébb túlélést jelent.

Összefoglalva, a PARP expresszió közvetlenül az első vonalbeli kemoterápia előtt rövid PFS-t és OS-t jósol meg. Kutatásunk egyedülálló, mert megvizsgáltuk a PARP expresszió hatását a BRCA státuszhoz viszonyítva. A BRCA mutáció hordozása nem eredményezett szignifikánsan jobb túlélési adatokat, de a tendencia pozitív volt. Vizsgálatunk legérdekesebb eredményei a BRCA és a PARP eredmények kombinációi voltak. Ezen eredmények alapján a betegek kis csoportját azonosíthatjuk, akiknek rossz a prognózisa, ők a BRCA vad típusú betegek, akiknek a kemoterápia előtt a PARP enzim erős expressziót mutattak a tumorszövetükön.

8. Az értekezés új tudományos eredményei

1. A PARP immunhisztokémiai vizsgálat a fenti eredmények tükrében segít differenciálni a platina bázisú kezelésre jól és rosszul reagáló betegek csoportját.
2. A PARP expresszió vizsgálata alapján az első vonalbeli paclitaxel-carboplatin kezelést megelőzően becsülhetővé válik a kezelésre adott válasz, a progressziómentes időszak várható hossza, a festődés hiányában platina érzékeny folyamat várható, mely jó prognosztikai jelnek tekinthető a túlélés szempontjából.
3. A teljes betegpopulációt vizsgálva a negatív PARP eredmény jelentős túlélésbeli előnyt biztosított mind a progressziómentes túlélés, mind a teljes túlélés vonatkozásában.
4. Kutatásunk egyedülálló, mert nem csak a PARP expresszió hatását vizsgáltuk a betegség kimenetelére, hanem ismereteink szerint elsőként értékeltük a PARP expresszió hatását a BRCA státusz függvényében klinikopatológiai adatok tükrében.
5. A genotípusra igazított alcsoport vizsgálat alapján megállapítható, hogy BRCA vad típusú betegeknél a PARP vizsgálat segítségével egy kedvezőtlen prognózisú alcsoport különíthető el.
6. Eredményeink alapján a betegek egy olyan csoportját azonosítottuk, akiknek kifejezetten rossz a prognózisa, ők a BRCA vad típusú betegek, akiknek a PARP enzim erős expressziót mutat a tumorszövetükön.
7. A BRCA mutáció hordozása nem eredményezett szignifikánsan jobb túlélési adatokat, de a tendencia pozitív volt.

9. Összefoglalás

A hám eredetű petefészekrák kezelése korunk talán legnagyobb kihívása a nőgyógyász onkológusok számára. Mortalitása messze meghaladja az egyéb belső nemi szervekből kiinduló tumorokét. Előfordulási gyakorisága folyamatos emelkedést mutat elsősorban a fejlett nyugati társadalmakban, ami részben a várható életkor növekedésével, részben a környezeti hatásokkal magyarázható. Szűrése minden próbálkozás ellenére továbbra sem megoldott, ezért az előrehaladott stádiumú betegek aránya magas. Kezelésében a citoreduktív műtét mellett a platina bázisú kemoterápiás kezelésekre támaszkodhatunk már évtizedek óta. Egyben ez a két pillér a legmeghatározóbb a betegek túlélése szempontjából is. Kutatásunk során új prognosztikai faktorok keresését tűztük ki célul, amelyek segítségével a terápiás válasz előre jelezhető válik, a betegek kezelési terve optimalizálható.

Munkánk során megállapítottuk, hogy a PARP fehérje expressziójának vizsgálata petefészek daganatos betegek szövetmintáin nagymértékben segíthet minket ezen célkitűzésünk megvalósításában. A PARP expresszió alapján kategorizált betegeink túlélési adatai nagy mértékben különböztek mind a progressziómentes, mind a teljes túlélés vonatkozásában. A PARP expressziót nem mutató betegek túlélése jelentősen jobb volt, ők alkották a platina szenzitív esetek jelentős részét. Vizsgálataink során lehetőségünk nyílt egy másik DNS javítási útvonalat szabályozó gén, a BRCA mutációjának ismerete által eredményeinket tovább kategorizálni, finomítani. A BRCA státusz ismeretében sikerült egy igen kedvezőtlen túlélésű betegcsoportot azonosítanunk. A csoportot a BRCA gén vad státusza mellett a PARP expresszió jelenléte jellemezte.

Megállapíthatjuk, hogy az ismert DNS javítási útvonalak funkciójának vizsgálata a mindennapi klinikai munkában segíthet minket a betegek terápiás válaszána becslésében, munkánk során alkalmazott vizsgálati módszer könnyen reprodukálható, a gyakorlatban jól alkalmazható. Kutatásaink különlegességét nem csak önmagában a PARP immunhisztokémiai

vizsgálat prognosztikai értékének bizonyítása adja, hanem az is, hogy egyedülálló módon egy homogén, jól megválogatott betegcsoporton a BRCA státusz vonatkozásában sikerült igazolnunk alkalmazhatóságát.

10. Summary

The treatment of malignant epithelial ovarian cancer is the biggest challenge for gynecologic oncologists. Its mortality far exceeds that of tumors originating from other internal genitals. Its incidence is steadily rising, mainly in developed Western countries, which can be partly explained by an increase in life expectancy and partly by environmental effects. Its screening is still unresolved despite all attempts, so the proportion of patients with advanced stages is high. In addition to cytoreductive surgery, treatment has been based on platinum-containing chemotherapy for decades. At the same time, these two pillars are the most important factors for patient survival. The aim of our study was to identify new prognostic factors that can be used to predict the therapeutic response and optimize the treatment plan.

In our research, we found that the examination of PARP protein expression in tissue samples from ovarian cancer patients may greatly help us in achieving this goal. Survival data from our patients categorized by PARP expression differed in both progression-free and overall survival. Survival of patients without PARP expression was significantly better, they accounted for a high proportion of platinum-sensitive cases. In our studies, we had the opportunity to further categorize and refine our results by knowing the mutation of BRCA, another gene that regulates the DNA repair pathway. With knowing BRCA status, we were able to identify a group of patients with very unfavorable survival. In addition to the wild status of the BRCA gene, the group was characterized by the presence of PARP expression.

We conclude that the investigation of the function of known DNA repair pathways in everyday clinical work can help us to estimate the therapeutic response of patients, the test method used in our research is easy to reproduce and can be well applied in practice. The special feature of our study is not only the proof of the prognostic value of the PARP immunohistochemistry, but also the fact that we were able to prove its applicability in terms of BRCA status in a homogeneous, well-selected group of patients.

11. Irodalomjegyzék

11.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

- [1] Ataseven B, Grimm C, Harter P, et al. Prognostic value of lymph node ratio in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;135(3):435-40. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.10.003
- [2] Hacker NF, Rao A. Surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 1-17
- [3] Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol.* 2016;143(1):3-15. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.05.022.
- [4] Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(2):289-95. doi: 10.1097/IGC.0b013e31820aaafd
- [5] Luvero D, Milani A, Ledermann JA. Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol.* 2014;6(5):229-39. doi: 10.1177/1758834014544121
- [6] Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suppl 2:S111-22. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.007
- [7] Brand AH, DiSilvestro PA, Sehouli J, et al. Cytoreductive surgery for ovarian cancer: quality assessment. *Ann Oncol.* 2017;1;28 (suppl 8): VIII 25-29. doi: 10.1093/annonc/mdx448
- [8] du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the

- Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;15;115(6):1234-44. doi: 10.1002/cncr.24149
- [9] du Bois A, Rochon J, Lamparter C, et al. Welchen Einfluss haben Klinikmerkmale auf die Prognose beim Ovarialkarzinom in Deutschland? [Impact of center characteristics on outcome in ovarian cancer in Germany]. *Zentralbl Gynakol*. 2005;127(1):18-30. German. doi: 10.1055/s-2005-836290
- [10] Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(7):1534-1542. doi: 10.1097/IGC.0000000000001041
- [11] Fotopoulou C, Concin N, Planchamp F, et al. Quality indicators for advanced ovarian cancer surgery from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): 2020 update. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(4):436-440. doi: 10.1136/ijgc-2020-001248
- [12] Pignata S, Cannella L, Leopardo D, et al. Chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Cancer Lett*. 2011; 28;303(2):73-83. doi: 10.1016/j.canlet.2011.01.026
- [13] McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol*. 1998;25(3):340-8. *Erratum in: Semin Oncol* 1998;25(6):707.
- [14] Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):699-708. doi: 10.1093/jnci/92.9.699
- [15] Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):106-15. doi: 10.1200/JCO.2000.18.1.106
- [16] Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3084-92. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3084

- [17] du Bois A, Lück HJ, Meier W, et al. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;3;95(17):1320-9. doi: 10.1093/jnci/djg036
- [18] Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, et al. Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs. *Biomark Res.* 2015;3(1). doi: 10.1186/s40364-015-0033-4
- [19] Wiggans AJ, Cass GK, Bryant A, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;20;2015(5):CD007929. doi: 10.1002/14651858.CD007929.pub3
- [20] Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, et al. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health.* 2019;11:287-299. doi: 10.2147/IJWH.S197604
- [21] Parazzini F, Franceschi S, La Vecchia C, et al. The epidemiology of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology.* 1991;43(1): 9-23. doi:10.1016/0090-8258(91)90003-N
- [22] Permuth-Wey J, Sellers TA. *Cancer epidemiology.* Vol 472. Totowa, NJ: Humana Press; 2009. 10.1007/978-1-60327-492-0
- [23] Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;41:3-14. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006
- [24] Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. *Am Fam Physician.* 2009;15;80(6):609-16. PMID: 19817326
- [25] Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(4): 280-304. doi: 10.3322/caac.21559
- [26] Központi Statisztikai Hivatal – <https://www.ksh.hu>
- [27] Nemzeti Rákregiszter - <https://onkol.hu/nemzeti-rakregiszter/>

- [28] Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017;14(1):9-32. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084
- [29] Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, et al. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*. 2003;15;97(10 Suppl): 2631-42. doi: 10.1002/cncr.11345
- [30] Chan JK, Urban R, Cheung MK, et al. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *Br J Cancer*. 2006; 20;95(10):1314-20. doi: 10.1038/sj.bjc.6603457
- [31] Le Page C, Rahimi K, Köbel M, et al. Characteristics and outcome of the COEUR Canadian validation cohort for ovarian cancer biomarkers. *BMC Cancer*. 2018;27;18(1):347. doi: 10.1186/s12885-018-4242-8
- [32] Zheng G, Yu H, Kanerva A, et al. Familial risks of ovarian cancer by age at diagnosis, proband type and histology. *PLoS One*. 2018;3;13(10):e0205000. doi: 10.1371/journal.pone.0205000
- [33] Adami HO, Hsieh CC, Lambe M, et al. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet*. 1994;344(8932):1250-4. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90749-8
- [34] Kazerouni N, Greene MH, Lacey JV Jr, et al. Family history of breast cancer as a risk factor for ovarian cancer in a prospective study. *Cancer*. 2006;107(5):1075-83. doi: 10.1002/cncr.22082
- [35] Penninkilampi R, Eslick GD. Perineal Talc Use and Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epidemiology*. 2018;29(1):41-49. doi: 10.1097/EDE.0000000000000745
- [36] Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, et al. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol*. 2008;26(34):5530-6. doi: 10.1200/JCO.2008.16.1703
- [37] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis

- of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852-61. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1
- [38] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474(7353):609-15. doi: 10.1038/nature10166
- [39] Bowtell DD, Böhm S, Ahmed AA, et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(11):668-79. doi: 10.1038/nrc4019
- [40] Kroeger PT Jr, Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(1):26-34. doi: 10.1097/GCO.0000000000000340
- [41] Hsu CY, Bristow R, Cha MS, et al. Characterization of active mitogen-activated protein kinase in ovarian serous carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2004;10(19):6432-6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0893
- [42] Feng Z, Wen H, Ju X, et al. Expression of hypothalamic-pituitary-gonadal axis-related hormone receptors in low-grade serous ovarian cancer (LGSC). *J Ovarian Res.* 2017;10(1):7. doi: 10.1186/s13048-016-0300-5
- [43] Itamochi H, Oishi T, Oumi N, et al. Whole-genome sequencing revealed novel prognostic biomarkers and promising targets for therapy of ovarian clear cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2017;117(5):717-724. doi: 10.1038/bjc.2017.228
- [44] Hashiguchi Y, Tsuda H, Inoue T, et al. PTEN expression in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2006;101(1):71-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.09.047
- [45] Vierkoetter KR, Ayabe AR, VanDrunen M, et al. Lynch Syndrome in patients with clear cell and endometrioid cancers of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2014;135(1):81-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.07.100
- [46] Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3): S14-9. doi: 10.1097/IGC.0000000000000296
- [47] Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(15):1475-85. doi: 10.1056/NEJMr0804615

- [48] Keijzers G, Bakula D, Scheibye-Knudsen M. Monogenic Diseases of DNA Repair. *N Engl J Med*. 2017; 377(19):1868-1876. doi: 10.1056/NEJMra1703366
- [49] Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017;58(5): 235-263. doi: 10.1002/em.22087
- [50] Krokan HE, Bjørås M. Base excision repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(4):a012583. doi: 10.1101/cshperspect.a012583
- [51] Orth K, Hung J, Gazdar A, et al. Ovarian tumors display persistent microsatellite instability caused by mutation in the mismatch repair gene hMSH-2. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1994;59:349-56. doi: 10.1101/sqb.1994.059.01.039
- [52] Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell*. 1993;75(6):1215-25. doi: 10.1016/0092-8674(93)90330-s
- [53] Marteijn JA, Lans H, Vermeulen W, et al. Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(7):465-81. doi: 10.1038/nrm3822
- [54] Yan X, Yin J, Yao H, et al. Increased expression of annexin A3 is a mechanism of platinum resistance in ovarian cancer. *Cancer Res*. 2010;70(4):1616-24. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3215
- [55] Prakash R, Zhang Y, Feng W, et al. Homologous recombination and human health: the roles of BRCA1, BRCA2, and associated proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(4):a016600. doi: 10.1101/cshperspect.a016600
- [56] Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009;361(2):123-34. doi: 10.1056/NEJMoa0900212
- [57] Deriano L, Roth DB. Modernizing the nonhomologous end-joining repertoire: alternative and classical NHEJ share the stage. *Annu Rev Genet*. 2013; 47:433-55. doi: 10.1146/annurev-genet-110711-155540

- [58] Konecny GE, Kristeleit RS. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Br J Cancer*. 2016; 115(10):1157-1173. doi: 10.1038/bjc.2016.311
- [59] McLornan DP, List A, Mufti GJ. Applying synthetic lethality for the selective targeting of cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(18):1725-35. doi: 10.1056/NEJMra1407390
- [60] Zaremba T, Ketzer P, Cole M, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 polymorphisms, expression and activity in selected human tumour cell lines. *Br J Cancer*. 2009; 101(2):256-62. doi: 10.1038/sj.bjc.6605166
- [61] Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(26):2495-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858
- [62] Wang Y, Luo W, Wang Y. PARP-1 and its associated nucleases in DNA damage response. *DNA Repair (Amst)*. 2019; 81:102651. doi: 10.1016/j.dnarep.2019.102651
- [63] Miller RE, Ledermann JA. The status of poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in ovarian cancer, part 2: extending the scope beyond olaparib and BRCA1/2 mutations. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016; 14(9):704-11
- [64] Leary A, Auguste A, Mesnage S. DNA damage response as a therapeutic target in gynecological cancers. *Curr Opin Oncol*. 2016; 28(5):404-11. doi: 10.1097/CCO.0000000000000320
- [65] Meehan RS, Chen AP. New treatment option for ovarian cancer: PARP inhibitors. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016;3:3. doi: 10.1186/s40661-016-0024-7
- [66] Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019; 380(9):822-832. doi: 10.1056/NEJMoa1808424
- [67] Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 143 Suppl 2:59-78. doi: 10.1002/ijgo.12614

- [68] Lataifeh I, Marsden DE, Robertson G, et al. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005; 45(3):211-4. doi: 10.1111/j.1479-828X.2005.00391.x
- [69] Zanetta G, Chiari S, Rota S, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104(9):1030-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb12062.x
- [70] Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1999; 72(3):278-87. doi: 10.1006/gyno.1998.5145
- [71] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002; 20(5):1248-59. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248
- [72] Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010; 116(3):301-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.10.073
- [73] Onda T, Matsumoto K, Shibata T, et al; Japan Clinical Oncology Group. Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38(1):74-7. doi: 10.1093/jjco/hym145
- [74] Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363(10):943-53. doi: 10.1056/NEJMoa0908806
- [75] Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015; 386(9990):249-57. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6

- [76] Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer*. 2016; 59:22-33. doi: 10.1016/j.ejca.2016.01.017
- [77] Reuss A, du Bois A, Harter P, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer*. 2019; 29(8):1327-1331. doi: 10.1136/ijgc-2019-000682
- [78] NCCN Clinical Practice Guidelines: Ovarian Cancer. <https://www.nccn.org/>
- [79] Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. *Br J Cancer*. 1998; 78(11):1479-87. doi: 10.1038/bjc.1998.710
- [80] Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol*. 2009; 27(9):1419-25. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1684
- [81] Vasey PA, Paul J, Birt A, et al. Docetaxel and cisplatin in combination as first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. *J Clin Oncol*. 1999; 17(7):2069-80. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2069
- [82] Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29(27):3628-35. doi: 10.1200/JCO.2010.33.8566
- [83] Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996; 335(26):1950-5. doi: 10.1056/NEJM199612263352603
- [84] Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a

- randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(8):560-6. doi: 10.1093/jnci/dji102
- [85] Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al; Japanese Gynecologic Oncology Group. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(10):1020-6. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70363-2
- [86] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26):2484-96. doi: 10.1056/NEJMoa1103799
- [87] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26):2473-83. doi: 10.1056/NEJMoa1104390
- [88] Penson RT, Valencia RV, Cibula D, et al. Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(11):1164-1174. doi: 10.1200/JCO.19.02745
- [89] González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25):2391-2402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962
- [90] Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25):2403-2415. doi: 10.1056/NEJMoa1909707
- [91] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(22):2154-2164. doi: 10.1056/NEJMoa1611310
- [92] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9):1274-1284. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2

- [93] Zhang F, Shi J, Bian C, et al. Poly(ADP-Ribose) Mediates the BRCA2-Dependent Early DNA Damage Response. *Cell Rep.* 2015; 13(4):678-689. doi: 10.1016/j.celrep.2015.09.040
- [94] Bi FF, Li D, Yang Q. Promoter hypomethylation, especially around the E26 transformation-specific motif, and increased expression of poly (ADP-ribose) polymerase 1 in BRCA-mutated serous ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2013; 13:90. doi: 10.1186/1471-2407-13-90
- [95] Wang J, Kho DH, Zhou JY, et al. MKP-1 suppresses PARP-1 degradation to mediate cisplatin resistance. *Oncogene.* 2017; 36(43):5939-5947. doi: 10.1038/onc.2017.197
- [96] Rojo F, García-Parra J, Zazo S, et al. Nuclear PARP-1 protein overexpression is associated with poor overall survival in early breast cancer. *Ann Oncol.* 2012; 23(5):1156-1164. doi: 10.1093/annonc/mdr361
- [97] Godoy H, Mhawech-Fauceglia P, Beck A, et al. Expression of poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase and p53 in epithelial ovarian cancer and their role in prognosis and disease outcome. *Int J Gynecol Pathol.* 2011; 30(2):139-44. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181fa5a64
- [98] Ricciardi E, Baert T, Ataseven B, et al. Low-grade Serous Ovarian Carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018; 78(10):972-976. doi: 10.1055/a-0717-5411
- [99] Barnett JC, Bean SM, Nakayama JM, et al. High poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase expression and poor survival in advanced-stage serous ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2010; 115(1):49-54. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c2d294
- [100] Marques M, Beauchamp MC, Fleury H, et al. Chemotherapy reduces PARP1 in cancers of the ovary: implications for future clinical trials involving PARP inhibitors. *BMC Med.* 2015; 13:217. doi: 10.1186/s12916-015-0454-9
- [101] Gan A, Green AR, Nolan CC, et al. Poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase expression in BRCA-proficient ovarian high-grade serous carcinoma; association with patient survival. *Hum Pathol.* 2013; 44(8):1638-47. doi: 10.1016/j.humpath.2013.01.015

- [102] Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996; 335(26):1950-5. doi: 10.1056/NEJM199612263352603
- [103] Dulaney C, Marcrom S, Stanley J, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase activity and inhibition in cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 2017; 63:144-153. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.01.007
- [104] Yan CT, Boboila C, Souza EK, et al. IgH class switching and translocations use a robust non-classical end-joining pathway. *Nature.* 2007; 449(7161):478-82. doi: 10.1038/nature06020
- [105] Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25):2416-2428. doi: 10.1056/NEJMoa1911361
- [106] Vanderstichele A, Busschaert P, Olbrecht S, et al. Genomic signatures as predictive biomarkers of homologous recombination deficiency in ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2017; 86:5-14. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.029

11.2. Az értekezés alapjául szolgáló és a további közlemények hitelesített listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/45/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Molnár Szabolcs

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Molnár, S.**, Vida, B., Beke, L., Méhes, G., Póka, R.: The Prognostic Relevance of Poly (ADP-Ribose) Polymerase Expression in Ovarian Cancer Tissue of Wild Type and BRCA-Mutation Carrier Patients.
Diagnostics. 11 (1), 1-10, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11010144>
IF: 3.11 (2019)
2. **Molnár, S.**, Beke, L., Méhes, G., Póka, R.: The Prognostic Value of PARP Expression in High-Grade Epithelial Ovarian Cancer.
Pathol. Oncol. Res. 26 (4), 2549-2555, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-020-00856-6>
IF: 2.826 (2019)

További közlemények

3. **Molnár, S.**, Maka, E., Damjanovich, P. G., Török, P., Lampé, R., Krasznai, Z. T.: A hámeredetű petefészek daganatok sebészeti ellátása és annak hatása a betegségmentes túlélésre a Debreceni Egyetem adatai alapján.
Nőgyógy. Onkol. közlésre elfogadva, 2020.
4. **Molnár, S.**, Farkas, Z., Jakab, A., Lampé, R., Török, P.: Effectiveness of different methods for polypectomy in the menopause: a retrospective study.
Climacteric. 23 (4), 325-329, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2020.1732915>
IF: 2.566 (2019)





5. Török, P., **Molnár, S.**, Herman, T., Singh, J., Lampé, R., Riemma, G., Vitale, S. G.: Fallopian tubal obstruction is associated with increased pain experienced during office hysteroscopy: a retrospective study.
Updates Surg. 72 (1), 213-218, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13304-020-00712-x>
IF: 2.587 (2019)
6. Lőrincz, J., **Molnár, S.**, Herman, T., Vitale, S. G., Singh, J., Lampé, R., Kardos, L., Török, P.: Predictive value of bubble sign for tubal patency during office hysteroscopy.
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 253, 58-60, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.048>
IF: 1.868 (2019)
7. Török, P., Krasznai, Z. T., **Molnár, S.**, Lampé, R., Jakab, A.: Preoperative assessment of endometrial cancer.
Transl. Cancer Res. 9 (12), 7746-7758, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/tcr-20-2068>
IF: 0.986 (2019)
8. Lanner, M., Nikolova, T., Gutic, B., Nikolova, N., Pletnev, A., Selcuk, I., Vlachos, D. E., Razumova, Z., Bizzari, N., Theofanakis, C., Lepka, P., Kahramanoglu, I., Han, S., Nasser, S., **Molnár, S.**, Hudry, D., Montero, M. R., de Lange, N., Macuks, R., Hasanov, M. F., Karimbayli, R., Gagua, I., Andrade, C., Pardal, C., Dotlic, J., Alvarez, R. M., Hrudá, M., Fruhauf, F., Ekdahl, L., Antonsen, S. L., Sukhin, V., Eriksson, A. G. Z., Gliozheni, E., Delic, R., Satanova, A., Kovacevic, N., Gristenko, L., Babloyan, S., Zalewski, K., Bharathan, R.: Subspecialty training in Europe: a report by the European Network of Young Gynaecological Oncologists.
Int. J. Gynecol. Cancer. [Epub ahead of print], 1-10, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-002176>
IF: 2.095 (2019)
9. Török, P., **Molnár, S.**, Lampé, R., Jakab, A.: The use of hysteroscopy in endometrial cancer: old questions and novel challenges.
Climacteric. 23 (4), 330-335, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2020.1732914>
IF: 2.566 (2019)
10. Póka, R., Barna, L., Damjanovich, P. G., Farkas, Z., **Molnár, S.**, Orosz, M., Ördög, L., Sipos, A. G., Juhász, A. G., Török, O.: Large fetal weight alone in Robson-1 parturients doesn't translate into a risk of Caesarean delivery higher than that of a vaginal birth.
J. Obst. Gynecol. Rep. Biol. 239, 7-10, 2019.
IF: 1.868





11. Török, P., Herman, T., Lőrincz, J., **Molnár, S.**, Lampé, R., Póka, R.: Suprapubic pressure facilitates the procedure of office hysteroscopy: a randomized controlled trial.
J. Obstet. Gynaecol. Res. 45 (3), 640-644, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jog.13848>
IF: 1.392
12. Póka, R., Barna, L., Csehely, S., Damjanovich, P. G., Farkas, Z., **Molnár, S.**, Nagyházi, O., Orosz, G. B., Orosz, M., Ördög, L., Sipos, A. G., Juhász, A. G., Török, O., Tóth, Z.: Szülés módja és neonatális eredmények: terminuson túl szinguláris fejküvel magzattal spontán vajúdó, először szülő nők körében.
Magyar Nőorv. Lap. 82, 228-234, 2019.
13. Póka, R., Barna, L., Csehely, S., Damjanovich, P. G., Farkas, Z., **Molnár, S.**, Nagyházi, O., Orosz, G. B., Orosz, M., Ördög, L., Sipos, A. G., Juhász, A. G., Török, O., Tóth, Z.: Születési súly és császármetszés kapcsolata: 37. hetet betöltött, szinguláris fejküvel magzattal spontán vajúdó először szülő nőkben.
Magyar Nőorv. Lap. 82 (2), 56-61, 2019.
14. Lőrincz, J., **Molnár, S.**, Jakab, A., Herman, T., Singh, J., Török, P.: The effect of localization and histological verification of endometrial polyps on infertility.
Arch. Gynecol. Obstet. 300 (1), 217-221, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05155-3>
IF: 2.283
15. Póka, R., Barna, L., Csehely, S., Damjanovich, P. G., Farkas, Z., **Molnár, S.**, Nagyházi, O., Orosz, G. B., Orosz, M., Ördög, L., Sipos, A., Újvári, B., Tóth, Z.: A császármetszés frekvenciájának Robson-féle klasszifikáció szerinti elemzése a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika tízéves anyagában.
Magy. Nőorv. Lapok. 80, 76-85, 2017.
16. Póka, R., **Molnár, S.**, Daragó, P., Lukács, J., Lampé, R., Krasznai, Z. T., Hernádi, Z.: Intention-to-Treat Analysis of Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer With Special Reference to Oncologic Failures.
Int. J. Gynecol. Cancer. 27 (7), 1438-1445, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000001048>
IF: 2.192
17. **Molnár, S.**, Daragó, P., Krasznai, Z. T., Juhász, A. G., Török, O., Hernádi, Z., Póka, R.: Korai méhnyakrákban végzett fertilitás-megtartó műtétre való alkalmasság vizsgálata.
Magy. Nőorv. Lapok. 79 (3), 142-147, 2016.
18. **Molnár, S.**, Póka, R.: Tumormarker negatív recidív ovárium carcinoma műtéttel kezelhető esete.
Magy. Nőorv. Lapok. 5, 258-262, 2015.





19. Boros, M., **Molnár, S.**, Józsa, T.: Multilocular Thymic Cyst Resection From Pleural Cavity by Thorascopy.
J. Med. Cases. 4 (4), 266-268, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.4021/jmc1081w>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 26,339

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,936**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.02.04.



12. Tárgyszavak

petefészek daganat

BRCA mutáció

platina bázisú kemoterápia

teljes túlélés

platina szenzitivitás

rizikófaktorok

homológ rekombináció

prognosztikai faktor

debulking műtét

PARP expresszió

nőgyógyászati onkológia

progressziómentes túlélés

hám eredetű petefészek daganat

platina rezisztencia

DNS javítási mechanizmusok

immunhisztokémia

túlélési mutató

szintetikus letalitás

13.Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Póka Róbert Professzor Úrnak, hogy az elmúlt években támogatásával és iránymutatásával bevezetett a tudományos életbe. Javaslataival, instrukcióival és mindenkorai segítségével nagyban hozzájárult szakmai és tudományos szemléletem formálódásához. Továbbá köszönettel tartozom Professzor Úrnak nemcsak mint témavezetőmnek, hanem mint a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet korábbi igazgatójának, hogy megteremtette számomra a lehetőséget a klinikai munkára, elindította a szakmai pályafutásomat a nőgyógyászati onkológia berkein belül és mindig figyelt rá, hogy erről az útról ne térjek le.

Köszönöm Dr. Méhes Gábor Professzor Úrnak és a Patológiai Intézet minden dolgozójának, az immunhisztokémiai vizsgálatok elvégzésében és értékelésében nyújtott segítségüket.

Köszönettel tartozom a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet korábbi megbízott igazgatójának Dr. Lampé Rudolf Tanár Úrnak és jelenlegi igazgatóinak Dr. Bacskó György Tanár Úrnak és Dr. Török Olga Tanárnőnek, hogy támogatásukkal lehetőségem volt a megkezdett tudományos és klinikai munkát a Nőgyógyászati Onkológiai Tanszéken folytatni, így hozzájárulva további szakmai fejlődésemhez.

Köszönöm Dr. Krasznai Zoárd Tanár Úrnak az elmúlt évek közös munkáját és a mindennapos emberi, szakmai és tudományos támogatását.

Köszönöm a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika minden munkatársának, kollégaimnak, akik segítségükkel hozzájárultak a munka létrejöttéhez és szakmai fejlődésemhez.

Külön köszönöm családomnak, kiváltképpen feleségemnek Dr. Vasas Nikolettnek, hogy megértően viselte távollétemet és a munkára szánt időt.

14.Függelék

Az értekezést megalapozó közlemények:

- Molnár Szabolcs, Beke Livia, Méhes Gábor, Póka Róbert: **The Prognostic Value of PARP Expression in High-Grade Epithelial Ovarian Cancer**; *Pathol. Oncol. Res.* 26 (4), 2549-2555, 2020
- Molnár Szabolcs, Vida Beáta, Beke Livia, Méhes Gábor, Póka Róbert: **The Prognostic Relevance of Poly (ADP-Ribose) Polymerase Expression in Ovarian Cancer Tissue of Wild Type and BRCA-Mutation Carrier Patients**; *Diagnostics* 11 (1), 1-10, 2021