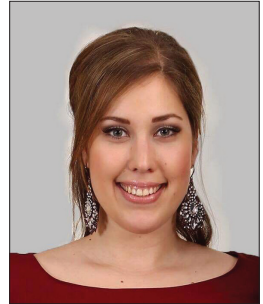


# PARP immunhisztokémia és germinális BRCA státusz összefüggésének vizsgálata petefészekrákos esetekben



Vida Beáta OH.<sup>1</sup>, Baráth Lukács dr.<sup>2</sup>, Kappelmayer János<sup>3</sup>,  
Méhes Gábor dr.<sup>2</sup>, Póka Róbert dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézete (igazgató: Póka Róbert dr.); <sup>2</sup> Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézete (igazgató: Méhes Gábor dr.); <sup>3</sup> Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézete (igazgató: Kappelmayer János dr.)

Vizsgálatunk célja annak a hipotézisnek a vizsgálata volt, hogy BRCA-mutáció jelenlétében a kettőszálú DNS-törések javításának defektusa az egyszálú DNS-törések javító mechanizmusának kompenzatorikus fokozódását eredményezi.

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

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

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

*Kulcsszavak: PARP, immunhisztokémia, petefészekrák, BRCA*

## **PARP immunohistochemistry in ovarian cancer cases of germinal BRCA wild genotype and in BRCA mutation carriers**

PARP (poly-ADP-ribose-polymerase) immunohistochemistry and germinal BRCA test results are analysed in 18 patients diagnosed with ovarian cancer between January 2014 and December 2016.

The aim of our study was to test the hypothesis that high PARP expression could be detected in ovarian cancers of BRCA mutation carriers as a compensation for the loss homologous recombination repair. Six patients with germinal BRCA-wild genotype and 12 patients with BRCA mutation were included in the study. Immunostaining to highlight PARP protein expression was performed using a Leica Bond MAX Immunostainer (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). For the specific reaction, rabbit polyclonal anti-PARP antibody (ab6079 330, Abcam, Cambridge, UK) was applied. Intensity and distribution

Levelezési cím:

Vida Beáta, DE ÁOK, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézete, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt.98.

E-mail: beus154@gmail.com

of immunostaining were assessed by light microscopy (Leica DM2500 microscope, DFC 420 camera and Leica Application Suite V3 software; Leica) and evaluated with a four grade (0-3+) system.

The average rate of PARP-positive tumor cells was 43%. In the BRCA-heterozygous subgroup the average rate of PARP expression was 38%, while that in the BRCA-wild subgroup was 49%. In terms of a 0–3 point scale semiquantitative immunohistochemical reaction, the overall average rate of PARP expression was 1,389. More pronounced PARP expression was detected in the BRCA-wild group than in germinal BRCA carriers, however the difference was not statistically significant. In conclusion, the compensatory role of the PARP system could not be demonstrated in BRCA carriers. Further investigations are required to elucidate the cause and the role of increased PARP expression in ovarian cancer tissues of BRCA-wild patients.

*Keywords: ovarian cancer, PARP, BRCA, immunohistochemistry*

## Bevezetés

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

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

A PARP (poli-ADP-ribóz-polimeráz) enzimcsalád a szimpla szálú DNS-sérülések kijavításában vesz részt. Az enzim a sérülést detektálva a DNS törvégeihez kötődik, és poli-ADP-ribóz láncot szintetizál, ami szignálként működve aktiválja a többi DNS-javító enzimet. Mivel daganatos sejtek túlélése – különösen a BRCA-gént tartalmazóké – nagy mértékben függnek a PARP-rendszer javító funkciójától, a PARP-enzim gátlása fontos célpont lehet a daganatellenes kemoterápiában [3]. A petefészekrák kezelése kapcsán az elmúlt években jelentős előrelépést hozott a PARP-inhibitorok (PARPi) alkalmazásának bevezetése highgrade serosus petefészekrákos betegekben [4].

Ma már a Niraparib és az Olaparib is alkalmazási engedéllyel bír a BRCA-mutációt hordozó petefészekrák platina-érzékeny recidíváinak fenntartó kezelésében [5, 6, 7, 8].

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

Ennek megfelelően célul tűztük ki, hogy

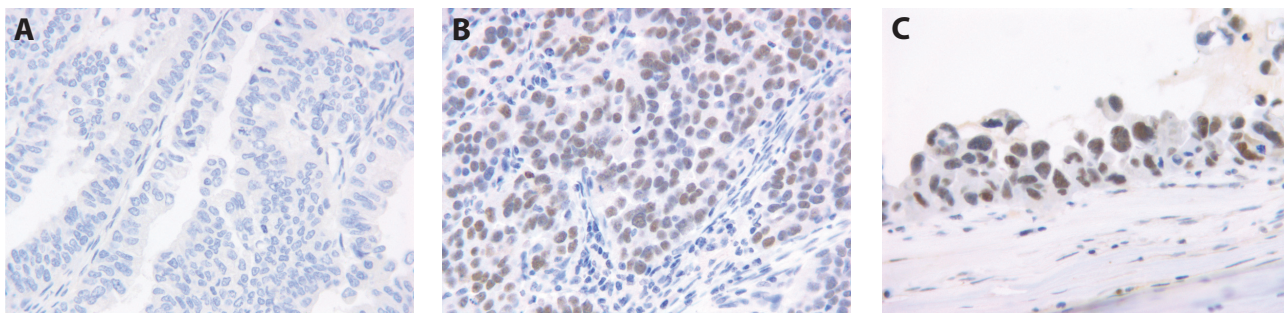
- a PARP immunhisztokémiai vizsgálat során megállapított expressziós értékeket összehasonlítjuk BRCA-mutáns és BRCA-vad csoportok között Student-féle t-próbával, valamint
- összehasonlítjuk a BRCA-mutáns és BRCA-vad csoportokban mérhető 0 és 3+ közötti szemikvantitatív PARP-expressziós értékek megoszlását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

## Anyagok és módszerek

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

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

A petefészekrákos tumorminták szövettani feldolgozása a patológiai diagnosztika rutin eljárási rendje szerint történt. Az immunhisztokémiai vizsgálatokat kutatásietikai engedély birtokában végeztük el (ETT 60355-2/2016/EKU). A műtéti anyagok fixálása 4% formaldehidet tartalmazó foszfát-puffer oldatban történt 24 órán át. A dehidrált és paraffin beágyazást a szokványos protokoll szerint végeztük és a paraffin blokkokból 4  $\mu$ m vastag metszeteket választottunk ki, amelyek tartalmazták a petefészekrák reprezentatív elemeit. A PARP protein kimutatására Leica Bond MAX Immunostainert (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany) alkalmaztunk. A specifikus immunreakcióhoz kereskedelmi forgalomban hoz-



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

záférhető, nyúlban termelt poliklonális antitestet használtunk (ab6079 330, Abcam, Cambridge, UK). Az immunfestődés erősségét és eloszlását digitalizált fénymikroszkóppal értékeltük (Leica DM2500 microscope, DFC 420 camera and Leica Application Suite V3 software; Leica). A festődés intenzitásának értékelésére négyfokú skálát (0–3+) alkalmaztunk, melyben „0” jelöli a festődés teljes hiányát, a „3+” pedig az erős és egyenletes magfestődést. A festődést „2+” erősségűnek értékeltünk, ha az egyértelmű pozitív eredmény alul maradt a maximális festődéshez képest. Ezzel szemben, „1+” jelzéssel értékeltük azokat az eseteket, ahol a festődés teljes hiányától eltérően gyenge jelölés egyértelműen kimutatható volt, de a „2+” esetekhez képest nem egyenletes eloszlással.

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

## Eredmények

Tizennyolc beteg esetében álltak rendelkezésünkre komplett BRCA- és PARP-adatpárok. A BRCA-mutáns csoportban az átlagéletkor 50 év volt (medián 55,5 év), a BRCA-vad csoportban pedig 49,25 év (medián 54,5 év). Szöveti diagnózis minden beteg esetében highgrade serosus cystadenocarcinoma ovari volt. A betegek mindegyike előrehaladott stádiumban került felismerésre, illetve műtetre (FIGO-stádium III/B-III/C). A 18 regisztrált esetből BRCA-státuszuk alapján 6 beteg került a BRCA-mutáns csoportba, 12 beteg pedig a BRCA-vad csoportba.

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

1. táblázat. PARP-expresszió aránya petefészekrákból vett szövetmintákban	
PARP-pozitív tumorsejtek átlagos aránya	43%
BRCA-mutációt hordozók körében	38%
BRCA-vad típusába tartozók körében	49%
Student-féle t-próba p-értéke	0,661

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

A PARP-festődés mértékét 0 és 3+ szélső értékek közötti aktivitási skálán mérve az átlagos intenzitás 1,389+ volt. A paramétereket alcsoportok szintjén vizsgálva, a BRCA-vad típusba tartozók csoportjában a PARP-expresszió erőteljesebbnek mutatkozott (2. táblázat). A két csoportban mért PARP-expresszió értékeinek megoszlása a Pearson-féle  $\chi^2$ -próbával nem mutatott jelentős különbséget ( $p=0,289$ ).

## Megbeszélés

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

PARPi típusú gyógyszerekkel növelhető a BRCA-mutációval rendelkező, petefészek-daganattal diagnosztizált betegek progressziómentes túlélése. Fong és munkatársai voltak az elsők, akik megerősítették ezt az összefüggést, demonstrálva ezt BRCA 1/2 mutációval asszociált mell-, petefészek-, és prosztatákos betegeknek, akik olaparib terápiában részesültek. A kezelés 63%-os valószínűséggel klinikai hasznot hozott a résztvevő betegeknek. Ez a homológ rekombinációs diszfunkció (HRD) – mint funkcionális biomarker – széles körű felismeréséhez vezetett és utat nyitott egy még bonyolultabb, még drágább molekuláris

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

Szemikvantitatív aktivitási értékek	0	1	2	3
BRCA-heterozigóta esetszám (n)	2	2	1	1
BRCA-vad esetszám (n)	2	4	4	2

PARP immunhisztokémia átlagos erőssége: 1,389  
 Pearson-féle khi-négyzet (x2) próba p-értéke: 0,289

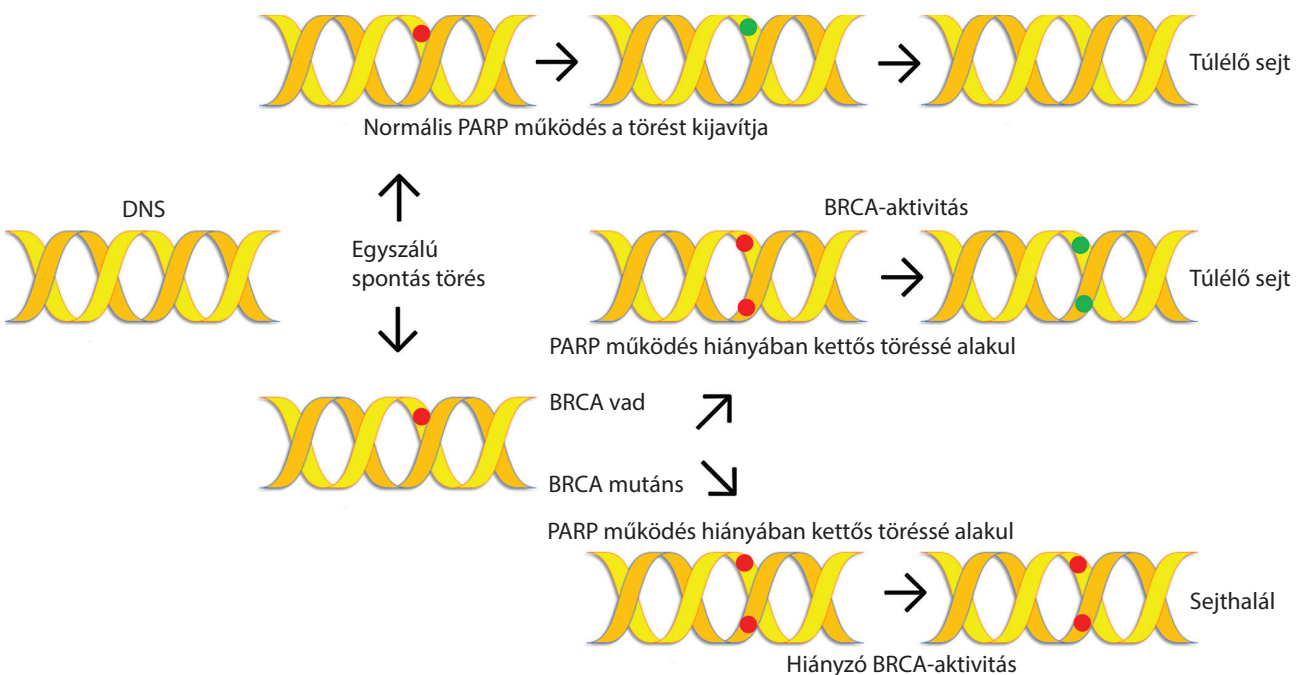
biomarker vizsgálathoz, ami a HRD jelenlétét BRCA-negatív esetekben is ki tudja mutatni. Ebből származik BRCA-szerű viselkedés (BRCA-ness) kifejezés, ami fenotípusosan egyenértékű a BRCA-mutáció jelenlétével. Több folyamatot is azonosítottak, amelyek redukálják a BRCA 1/2 funkcióját, így eredményezve egy BRCA-szerű viselkedést. Ilyen a BRCA1 promóter metilációja, a Fanconi F-gén metilációja vagy a Fanconi D2 hiánya/redukciója. A PTEN tumorszuppresszor gén funkcióvesztése is a BRCA-szerű viselkedést okozó változásnak bizonyul egyre több mell-, és prosztatarákban [4].

Ledermann és munkatársai a highgrade szerózus petefészekrákkal diagnosztizált betegeknél vizsgálták az olaparib daganatellenes hatását, az öröklött BRCA 1/2 mutációk jelenlététől függetlenül. Randomizált, dupla vak, placebo-kontrollált, 2. fázis tanulmányban vizsgáltak olyan platina-szenzitív, rekurrens, highgrade szerózus petefészekrákkal diagnosztizált betegeket, akik legalább 2, vagy több platina-alapú kezelési protokollban részesültek. A randomizált vizsgálatban napi 2x400 mg dózisu olaparib kezelést (136 beteg) hasonlították össze placebóval (129 beteg). Bár a teljes túlélésben nem volt különbség, a progressziómentes túlélési idő (PFS) szignifikánsan hosszabb volt az olaparib alkalmazása esetében (medián PFS 8,4 hónap vs. 4,8 hónap) [5].

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

A PARPi-készítmények alkalmazásakor tapasztalt mellékhatások önálló vagy kombinációs terápiában való alkalmazhatóságuknak még gátat szabhat. Shahneen és mtsai egy rokon vegyület, a niraparib hatékonyságát 1. fázis dóziseszkálációs tanulmányban. A farmakodinámiai vizsgálatok megerősítették, hogy 80 mg/nap felett megvalósult a PARP-rendszer gátlása, és az antitumor aktivitást 60 mg/nap felett már detektálni lehetett. A kezeléseket során maximálisan tolerálható dózisként 300 mg/nap niraparib alkalmazását állapították meg [7]. Fontos megemlíteni, hogy kedvező eredményű 2. és 3. (NOVA) vizsgálati fázisú eredmények alapján az FDA (U.S.FOOD & DRUG ADMINISTRATION) a közelmúltban jóváhagyta a niraparib alkalmazását azoknál a betegeknél, akiknél rekurrens epitheliális petefészekrákot, petevezeték-, vagy primer peritoneális rákot diagnosztizáltak, és a platina-alapú kemoterápiákra teljes vagy részleges választ adtak. A germline BRCA mutációval rendelkező betegek közül azoknál,

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



akik niraparib kezelésben részesültek, a medián PFS értéke lényegesen hosszabb volt, mint a placebo csoporté (21 hó vs. 5,5 hó). A germline BRCA mutációval nem rendelkező betegek esetében medián PFS értéke szintén hosszabb volt a niraparib kezelésben részesülő betegek esetében (9,3 hó vs. 3,9 hó) [8].

A DEKK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán e szerekek közül az olaparib az egyetlen, amelyet néhány rekurrens, highgrade petefészekrákkal diagnosztizált beteg esetében már alkalmaztunk, de csak többedik vonalbeli kezelésként. A ma már egyedi méltányosság alapján beszerezhető szer alkalmazásának gátat szab az alkalmazási előiratban feltétlenül szabott BRCA-mutáció jelenléte. Bár gyógyszeripari támogatással a DNS-vizsgálat elérhető, sok esetben az időbeli megkötés (platinabázisú kezelés befejezését követően 40 napon belül el kell kezdeni a kezelést) teszi nehezkessé a genetikai eredmény beszerzését.

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

Eredményeinkből világosan látható, hogy a PARP-rendszer BRCA-mutációban feltételezett kompenzáló szerepe nem igazolható, hiszen a BRCA-heterozigóta csoportban nem mutatható ki szignifikánsan nagyobb PARP-pozitivitás, mint a BRCA-vad csoportban ( $p=0,661$ ). A szemikvantitatív expressziós értékek eloszlását tekintve sem sikerült jelentős

különbséget kimutatni a két csoport között ( $p=0,289$ ). Ugyanakkor, megállapítható, hogy mindkét csoportban kimutatható fokozott PARP-expresszió. Ez részben mégis csak alátámaszthatja hipotézisünket és magyarázatot adhat arra a megfigyelésre, hogy a platinabázisú kemoterápiát követően alkalmazott fenntartó PARPi-kezelés BRCA-negatív betegekben is javítja a kiújult petefészekrák progressziómentes túlélését placebohoz képest.

## Következtetés

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

## IRODALOM

1. Joó JG. A BRCA-gének mint a családi halmozódású emlő- és petefészekrák kóroki tényezői. *Nőgyógyászati Onkológia* 2013; 18: 17–24.
2. National Cancer Institute (2015) JBRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing.
3. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. (2013) PARP Inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Annals of Oncology* 2014; 25: 32–40.
4. Banerjee S, Kaye Stanley B. New Strategies in the Treatment of Ovarian Cancer: Current Clinical Perspectives and Future Potential. *American Association for Cancer Research* 2013; 19(5): 961–8. @2013 AACR.
5. Ledermann J. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Eng J Med* 2012; 366: 1382–92.
6. Oza AM. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 87–97.
7. Shahneen M, Sandhu K. (2011) The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial.
8. U.S. Food & Drug Administration (2017) Zejula (niraparib) capsules, for oral use Initial U.S. Approval: March 27, 2017.