



Universidad Pública de Navarra
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

Facultad de Ciencias de la Salud
Osasun Zientzien Fakultatea

Trabajo Fin de Grado / Gradu Bukaerako Lana
Grado en Enfermería / Erizaintza Gradua

PARP inhibitzaileak obarioko minbizian

Maite Viteri Garrido

Director/a / Zuzendaria
Saioa Goñi Irigoyen

Pamplona/Iruñea
Mayo, 2022/2022, Maiatza

LABURPENA

Obarioko minbizia, minbizi ginekologikoen artean agresiboenetakoa da, biziraupena bost urteetara mundu mailan %46-ekoa izanik. 2020ko urtean 313.959 kasu berri diagnostikatu ziren mundu osoan eta 207.205 pertsona hil ziren gaixotasunarengatik. Aukerazko tratamendua kasu hauetan kimioterapia platinoarekin eta histerektomia totala izan ohi da, baina hala eta guztiz ere minbiziak bueltatzeko joera handia du. Sintomak detektatzeko erraztasunik ez dagoenez, minbizia fase garatuetan aurkitzea arruntena da eta baldintza hauek pronostikoa okertzen dute. Gradu amaierako lan honen bitartez obarioko minbiziaren mantenimenduko tratamenduei buruzko berrikuspen bibliografiko bat egitea izan da helburu. Terapia gidatuen artean, PARP inhibitzaileak nahiko berriak izan arren, hainbat ikerketek erakutsi dute progresiorik gabeko biziraupena luzatzen dutela eta kimioterapiekin konparatuta albo ondorio gutxiago dituztela. Hala ere terapia gidatu hauen egoera hain da berria non ikerketa gehiagoren beharra dago datu gehiago lortzeko. Aldi berean, erizainaren presentziaren garrantzia azpimarratu nahi da, horretarako interbentzio plan bat garatu da PARP inhibitzaileetan oinarritutako tratamendua hasiko duten emakumeei, behar duten informazioa adierazteko eta zalantzak argitzeko.

Hitz gakoak: “Obario”, “Minbizia”, “PARP”, “BRCA”, “Olaparib”

Hitz kopurua: 10.041

RESUMEN

El cáncer de ovario es uno de los cánceres ginecológicos más agresivos, con una tasa de supervivencia a los cinco años del 46% en todo el mundo. En 2020 se diagnosticaron 313.959 nuevos casos en todo el mundo y 207.205 personas fallecieron a causa de la enfermedad. El tratamiento de elección suele ser la quimioterapia con platino y la histerectomía total, sin embargo, en una gran parte de los casos se dan recidivas. Debido a que los síntomas del cáncer de ovario son bastante inespecíficos, el cáncer se diagnostica en etapas avanzadas, coincidiendo con un peor pronóstico. El objetivo de este trabajo de fin de grado ha sido realizar una revisión bibliográfica de los tratamientos de mantenimiento del cáncer de ovario. Dentro de las terapias dirigidas, los inhibidores de PARP son relativamente nuevos, sin embargo, varios estudios han demostrado que prolongan la supervivencia libre de progresión y que la cantidad de efectos secundarios es menor en comparación con la quimioterapia. Sin embargo, el estado de estas terapias dirigidas es tan nuevo que se necesita más investigación para obtener nuevos datos. Al mismo tiempo, se quiere destacar la importancia de la enfermería, desarrollando un plan de intervención para mujeres que van a iniciar el tratamiento a base de inhibidores de PARP ofreciendo información durante el proceso y aclarando sus dudas.

Palabras clave: “Ovario”, “Cáncer”, “PARP”, “BRCA”, “Olaparib”

Número de palabras: 10.041

ABSTRACT

Ovarian cancer is one of the most aggressive gynecological cancers, with a 5-year overall survival rate of 46% worldwide. In 2020, 313,959 new cases were diagnosed worldwide, and 207,205 women died from the disease. The treatment of choice is usually platinum chemotherapy and total hysterectomy, but cancer recurrence is quite frequent. Because ovarian cancer symptoms are unspecific, ovarian cancer is often diagnosed in advanced stages, being correlated with worst prognosis. The objective of this end-of-degree project was to carry out a bibliographic review of ovarian cancer maintenance treatments. Between targeted therapies, PARP inhibitors are relatively new, but several studies have already shown that the progression-free survival is longer compared to chemotherapy, and the side effects fewer. However, these targeted therapies are pretty new, meaning that more studies are needed to improve these therapies. At the same time, the key role of nursing is highlighted, developing an intervention plan to provide the necessary information to women who are going to start a treatment based on PARP inhibitors and to clarify their doubts.

Key words: "Ovary", "Cancer", "PARP", "BRCA", "Olaparib"

Word number: 10.041

AURKIBIDEA

LABURPENA.....	II
RESUMEN	III
ABSTRACT.....	IV
1. SARRERA	1
2. HELBURUAK.....	9
2.1. HELBURU NAGUSIA	9
2.2. HELBURU ZEHATZAK.....	9
3. METODOLOGIA.....	10
4. GARAPENA	13
4.1. ARRISKU FAKTOREAK.....	13
4.1.1. Modifikatu daitezken arrisku faktoreak	13
• Obulazioa:.....	13
• Hormonen ordezkapenean oinarritutako terapiak.....	13
• Elikadura:.....	13
• Endometriosisia:	14
4.1.2. Modifikatu ezin daitezken arrisku faktoreak.....	14
• Poliposirik gabeko kolon eta ondesteko herentziazko minbizia (Lynch sindromea):.....	14
• Peutz-Jeghers sindromea:.....	14
• Beste gen batzuetan mutazioak:	14
• Herentziazko obarioko eta bularreko minbizi sindromea	14
4.2. OBARIOKO MINBIZIAREN MUTAZIOAK DETEKTATZEKO FROGAK	16
4.3. DNAREN ERREPARAZIO PROZESUAK	17
4.4. BIRKONBINAZIO HOMOLOGOAN EMANDAKO ASALDURAK	19
4.5. POLI ADP ERRIKOSA POLIMERASA (PARP).....	19
4.6. PARP INHIBITZAILEAK ETA HILKORTASUN SINTETIKOA	20
4.6.1 Hilkortasun sintetikoa (Synthetic lethality).....	20
4.6.2. PARP inhibitzaileak.....	21
• Olaparib (Lynparza).....	21
• Niraparib (Zejula).....	22
• Rucaparib (Rubraca).....	23
• Veliparib	23
• Talazoparib.....	24
• Fuzuloparib.....	24
4.7. PARP INHIBITZAILEAK ANTIANGIOGENIKOEKIN KONBINATUTA.....	25
4.8. PARP INHIBITZAILEEN ALBO-ONDORIOAK	25
4.9. MANTENIMENDUKO TRATAMENDU BAKOITZAREN ERABILERA ETA POSOLOGIA	27
4.9.1. Olaparib (Lynparza):.....	27
4.9.2. Bevacizumab (Olaparib-ekin konbinatzeko):.....	29
4.9.3. Niraparib (Zejula):.....	30
4.9.4. Rucaparib (Rubraca):	31
4.10. PARP INHIBITZAILEEN ERRESISTENTZIAK:.....	32
5. EZTABAIDA	33
6. ONDORIOAK	40
7. LAN PROPOSAMEN TEORIKOA.....	41

7.1. SARRERA.....	41
7.2. HELBURUA	41
7.3. ITU TALDEA	42
7.4. ARAZOEN ANALISIA.....	42
7.5. METODOLOGIA	43
7.6. INTERBENTZIOAREN GARAPENA.....	43
8. ERANSKINAK	46
1.ERANSKINA: TRIPTIKOAREN KANPOKO IKUSPEGIA.	46
2. ERANSKINA: TRIPTIKOAREN BARNE IKUSPEGIA.....	46
9. BIBLIOGRAFIA.....	47

Irudiak

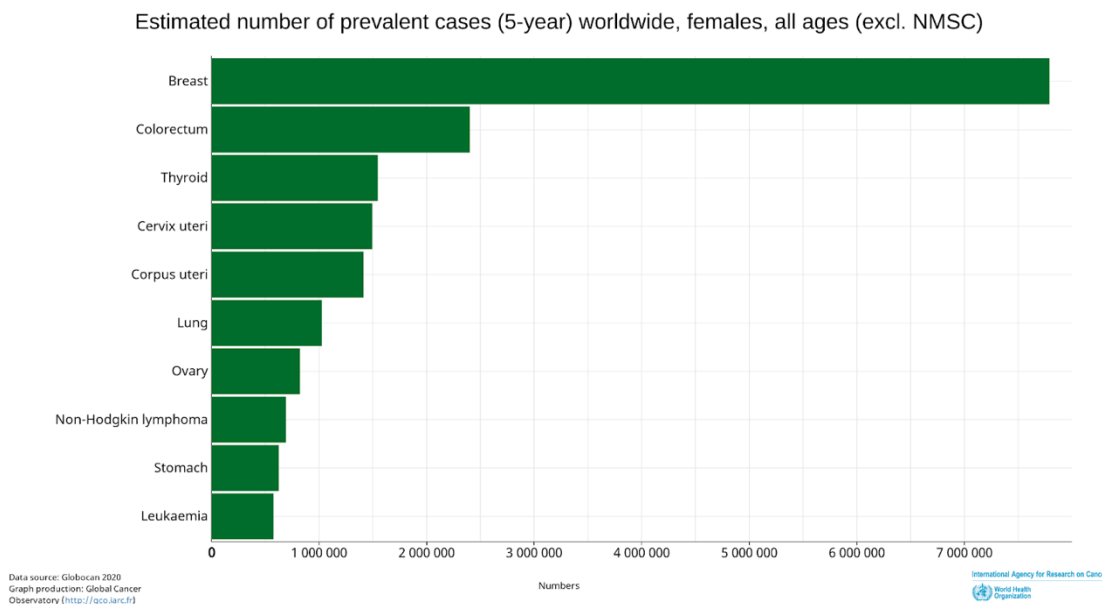
1. Irudia. Obarioko minbiziaren 5 urteko prebalentzia adin guztietako emakumeetan mundu osoan.....	1
2. Irudia. Emakume genitalen anatomia eta obarioko folikuluen garapen prozesua.....	2
3. Irudia. Obarioko minbiziaren tratamenduaren garapena historian zehar.....	6
4. Irudia. DNAREN erreparazio prozesuak.....	18
5. Irudia. Hilkortasun sintetikoa.....	20

Taulak

1.TAULA: FIGO sailkapena obarioko, Falopio tronpen eta peritoneoko minbizirako.....	4
---	---

1. SARRERA

Azken bost urteen arabera, minbizi ginekologikoen artean obarioko minbizia hirugarren arruntena da (1) eta gainerako minbiziak kontuan hartuta zazpigarren postuan dago mundu mailan (2) (1.go irudia).

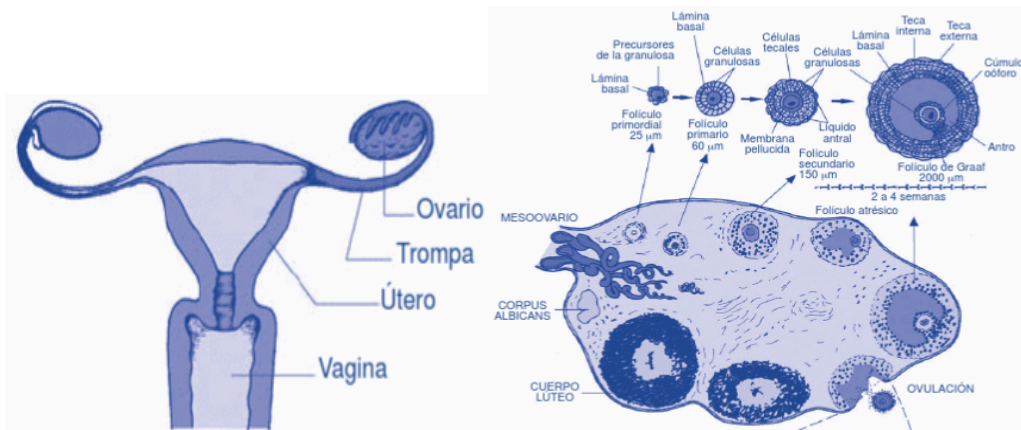


1.go Irudia. Obarioko minbiziaren 5 urteko prebalentzia adin guztietako emakumeetan mundu osoan.
Iturria: GLOBOCAN (3).

2020ko urtean 313.959 kasu berri diagnostikatu ziren mundu osoan eta 207.205 pertsona hil ziren gaixotasunarengatik. Hauetatik Espainian zehazki, 2020. urtean 3.543 kasu berri diagnostikatu ziren eta horien artean 1993 emakume hil ziren (3).

Ikusten denez heriotza-tasa oso altua da eta arrazoi nabarmenenak bi dira: alde batetik, gaixotasunaren hasieran sintoma faltagatik egoera aurreratuan detektatzen direla kasuak, eta beste alde batetik, minbiziak bueltatzeko joera handia duela. Pronostikoa gaixotasunaren hedapenaren arabera desberdina izan daiteke, baina orokorrean obarioko minbiziaren biziraupena bost urteetara mundu mailan %46-ekoa da. Obarioko minbizia sufritzen duten emakumeen adin batezbestekoa 52 urte dira, nahiz eta edozein adinetan agertu daitekeen (4).

Obarioak pelbisaren alboetan kokatzen diren almendra tamainako bi egitura txiki dira, hiru lotailuren bidez eusten direnak; lotailu zabala, suspensorioa eta obarikoia. Obarioaren kanpoko aldean epitelio germinala dago, organo guztia inguratzen duena. Jarraian tunika albuginea, ehun konektiboz osatuta dagoen geruza kokatzen da. Azkena, obarioaren barnealdean estroma dago, bi zatitan banatzen dena, azala eta muina. Azalean folikuluak beraien prozesuaren aldi desberdinetan eta gorputz luteoak kokatzen dira (2. Irudia). Muina, aldiz, sare baskularrez eta ehun konektiboz osatzen da. Obarioak 14 urtetatik 50 urtetara betetzen ditu bere funtzioak emakumearen gorputzean, eta denbora hau pasa ostean funtzionatzeari uzten dio. Bere helburu nagusiak bi dira, alde batetik, oozito bat askatzea hilabetero eta beste aldetik hormona sexual femeninoen produkzioa, estradiola eta progesterona, hain zuzen ere (5).



2. Irudia: Emakume genitalen anatomia eta obarioko folikuluen garapen prozesua. Iturria: (5).

Gorputzeko zelulen hazte eta hiltze prozesu ordenatua asaldatu egiten denean eta zelulak kontrolik gabe zatitzen direnean tumore bat sortzen da. Tumoreak onberak edo gaiztoak izan daitezke, bigarren kasuan, minbizi-tumore bat izango litzateke.

Tumore gaizto hauen joera gorputzeko leku desberdinetara sakabanatzea da, bertan tumore berriak sortzen dituzte metastasi prozesuari hasiera emanez. Obarioko minbiziaren kasuan, barreiaduraren ohiko ibilbidea peritoneoa eta pelbiseko, zein sabelaldeko erraiak dira. Horrez gain, biriketara edo gibelerara heldu daiteke ere (6).

Kasu gehienetan gaixotasun isil bat den arren, zenbaitetan sintomak sortzen ditu, hala nola, distentsio abdominala, sintoma gastrointestinalak (gosea galtzea, goragalea, haizeak, idorreria, sabeldura...), sabelaldeko, pelbiseko, sorbaldako zein hanketako mina, menopausia osteko odoljariora, nekea, pisua igotzea edo gernu-sintomak (4).

Obarioko minbizi baten susmoaren aurrean detekziorako hainbat froga egiten dira, profesional bakoitzaren ikuspegitik antolaketa desberdina da. Hasieran esplorazio ginekologiko bat behar da ekografia batekin tumore-masa ikusteko, odol analisi batekin osatu daitekeena tumore markagailuak aztertzeko. Analisisian gehienbat CA 125aren kontzentrazioa aztertzen da, nahiz eta beste parametro batzuk kontutan hartu daitezkeen. CA 125aren balioa beste minbizietan altua izan daiteke, beraz ez da oso espezifikoa obarioko minbizirako (4).

Aurreko frogez gain, erresonantzia magnetikoa, PET edo TAC frogak gehitu daitezke. Lehenengoa gongoilen zein peritoneoaren metastasia ikusteko baliagarria da. Gainera PET-arekin konbinatuta, informazio zehatzagoa lortu daiteke. TAC-a, minbiziaren garapena ikusteko erabiltzen da. Biriketako metastasia dagoen zalantza badago bularraldeko erradiografia egiten da ere (4).

Ezinbestekoa da tumorearen estadioa zehaztea tratamendu plana erabakitzeko eta horretarako kirurgiaren bidez tumorearen zabalera ikusi eta biopsia bat hartzen da. Behin histologikoki tumore mota identifikatuta dagoenean, barreiaduraren garapenaren arabera lau gradu desberdinetan sailkatu daiteke tumorea. Erabiltzen den sailkapen motak FIGO du izena, 1. taulan adierazten den bezala, eta obarioaren, Falopio tronpen eta peritoneoaren minbizirako erabiltzen den sistema da (6). Sailkapen honen arabera, tumoreak I, II, III edo IV gradukoak izan daitezke, I. gradukoa mugatuta eta IV. gradukoa metastasia duena izanik (1. taula).

1. TAULA: FIGO sailkapena obarioko, Falopio tronpen eta peritoneoko minbizirako.

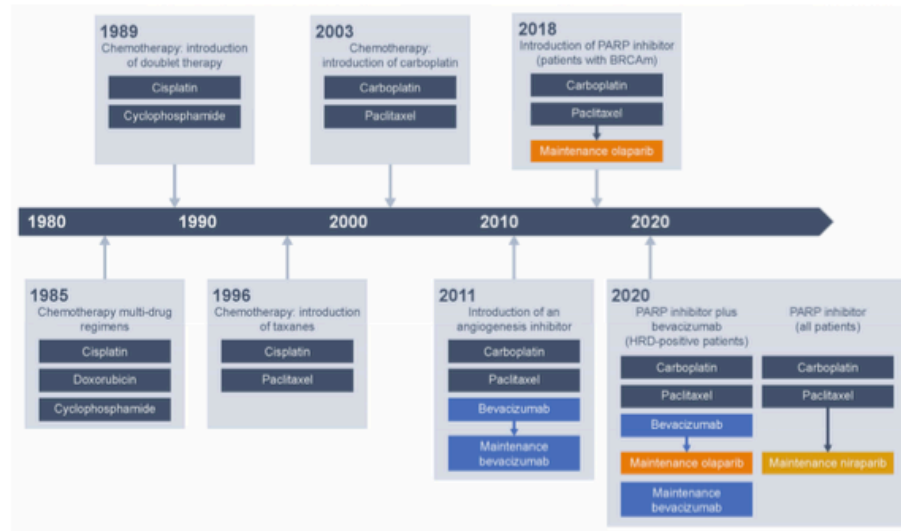
I	Obarioetara mugatuta dagoen tumorea
IA	Obario batetara edo Falopio tronpa batera mugatuta, aszitis gabe eta obarioaren kapsula ukigabe.
IB	Obarioetara edo Falopioren tronpetara mugatuta, aszitis gabe eta obarioaren kapsula ukigabe.
IC	Obario batera edo bietara edo tronpetara mugatuta, ondorengo hauetako batekin: <ul style="list-style-type: none"> - Barreiadura. - Kapsula apurtuta edo obarioen edo tronpen gainazalean inplantazio tumoralak. - Zelula tumoralak aszitisean.
II	Tumoreak eragina du obario batean edo bietan, gainerako pelbiseko organoetara heltzen.
IIA	Umetokira edo Falopioren tronpetara heltzen da.
IIB	Pelbiseko beste ehunetara sakabanatzen da.
III	Tumoreak eragina du obario batean edo bietan edo Falopioren tronpetan. Inplantazio tumoralak pelbisaren kanpotik edo gongoil retroperitonealetan edo paraortikoetan.
IIIA1	Gongoil retroperitonealen erasa.
IIIA2	Inplantazio tumoralak pelbisaren kanpoaldean gongoil retroperitonealen erasarekin edo gabe.
IIIB	Tumore makroskopikoa inplantazio tumoralen tamaina 2cm edo gutxiagokoa izanda pelbisaren kanpoaldean, gongoil retroperitonealen erasarekin edo gabe.
IIIC	Tumore makroskopikoa inplantazio tumoralen tamaina 2cm edo gehiagokoa izanda pelbisaren kanpoaldean, gongoil retroperitonealen erasarekin edo gabe.
IV	Urrutiko metastasia, metastasi peritonealik gabe.
IVA	Pleurako isuria zelula tumoralen presentziarekin
IVB	Sabelaldetik kanpoko barreiadura

Obarioko tumore gaiztoen artean gehienak epitelialak dira eta lau mota bereizten dira: zelula argien tumorea, tumore endometrioidea, tumore muzinosa eta proportzionalki prebalenteena, tumore serosa (4).

Behin gaixotasuna zehaztuta dagoela, aukerazko tratamendua kirurgia zitoerreduktorea eta kimioterapia dira (7). Gaixotasuna oso garatuta ez duten pazienteentzat kirurgia egokiena histerektomia totala salpingooforektomia bilateralarekin da, hondar-gaixotasuna ahalik eta txikien izatea lortzeko. Minbizia garatuago duten pertsonentzat aldiz, 3-4 zikloko kimioterapia neoadiubantea platinoarekin izango litzateke lehenengo pausua, kirurgia zitoerreduktorearen aurretik. Ebakuntzaren ostean, paziente guztiek jasoko dute 6 zikloko kimioterapia, platino eta taxano bat konbinatuz.

Ondoren, gaixotasunak aurrera egin ez dezan, mantenimenduko tratamenduak erabiltzen dira, hain zuzen ere terapia gidatuak. Minbiziaren hazte prozesua ekiditen dute, minbiziaren hazkundera eta barreiapenean parte hartzen duten zelula konkretuetan eraginez. Terapia gidatuak zitostatikoak dira, hau da, zelulen hazte prozesua geldiarazten dute. Aldiz, kimioterapiak zitotoxikoak dira, zelulak hilez (8). Momentu honetan obarioko minbizian erabiltzen diren terapia gidatuak hauek dira: antiangiogenikoak, PARP inhibitzaileak, immunoterapia, terapia hormonalak edo terapia gidatuen konbinazioak (9).

Medikuntzarentzat ere aurrerapen garrantzitsua izaten ari da terapia gidatuen erabilera, terapia pertsonalizatuak garatzen ari direlako (10). Aurretik aipatu den bezala, kimioterapiak partehartze nabarmena izan du obarioko minbiziaren tratamenduan. 3. Irudian agertzen den bezala, hainbat kimioterapia desberdin aldi berean erabiltzen ziren 1985. urtean eta pixkanaka historian zehar hauen erabilera aldatzen joan da, medikamentu berriak agertu diren heinean konbinazio desberdinak egiten. Gaur egun kimioterapia erabiltzen jarraitzen da, baina terapia gidatuak protagonismoa irabazten hasi ziren 2011. urtetik aurrera, antiangiogenikoak agertu zirenean hain zuzen ere. Mantenimenduko tratamenduak 2011. urtean agertu ziren, Bevacizumab erabiltzen hasi zirenean eta ondoren 2018. urtean Olaparib gehitu zitzaionean.



3.Irudia. Obarioko minbiziaren tratamenduaren garapena historian zehar. *Iturria: (12).*

- Antiangiogenikoak: Angiogenesisa, existitzen diren odol-hodietatik berriak sortzeko prozesua da. Prozesu honen helburua tumoreak dituen beharrak asetzea da, oxigenoa eta nutrienteak garraiatzen, bere bilakaeran laguntzeko. Angiogenesisiaren areagotzeak, peritoneoaren diseminazioa, tumorearen hedapena eta aszitisaren kantitatea markatzen du (9). Beraz, antiangiogenikoek duten funtzioa odol-hodi horien garapena ekiditea da, tumorearen garapen eta hedapena murriztuz. Orain arte obarioko minbizia tratatzeko onartuta dagoen antiangiogeniko bakarra Bevacizumab (Avastin) da. Medikamentua kimioterapiarekin batera erabiltzen da III. eta IV. estadioko tumoreetan batez ere. Antigorputz monoklonal bat da, VEGF molekulari lotzen zaiona (11).
- Immunoterapia: Gure immunitate-sistemaren lehenengo funtzioa, gorputzari kalte egiten dioten elementuetaz babestea da, asaldatutako zelulak erasotzen. Erantzun immunitarioa aktibatuzko zelula immunitarioetan dauden “kontrol postuak” (*immune checkpoints*) deitzen diren proteina batzuk aktibatu behar dira. Zenbaitetan tumore zelulak proteina horiek erabiltzen dituzte gorputzeko immunitate-sistemaren eraso ekiditeko. Immunoterapiaren funtzionamendua kontrol postu horiek modulatzeko datza. Abagovomab medikamentua da immunoterapiaren adibide bat (9).

- Terapia hormonalak: Medikamentu hauen funtzioa tumoreak, garatzeko erabiltzen dituen hormonon kopurua gorputzean murriztea da. Obarioko minbizietan gehien parte hartzen duen hormona estrogenoa da, beraz hau murriztea da helburu. Emakumeak menopausia pasa duen edo ez kontutan izan behar da. Tamoxifenoak eragin antiestrogenikoa du eta menopausia pasa ez duten emakumeetan erabiltzen da. Ekintza mekanismoa, gonadotropinen hormona askatzailearen (GnRH edo LHRH) antagonista izatea da. Beste aldetik, aromatasa entzimaren inhibitzaileak daude, menopausia pasa ostean erabiltzen direnak. Letrozol da medikamentu hauen adibide nagusia, bularreko minbizian ere erabiltzen dena (11).
- PARP Inhibitzaileak: Poli ADP ribosa polimerasa (PARP), DNAREN konponketan parte hartzen duen entzima bat da eta aztertutako medikamentuak PARP-en inhibitzaileak, hain zuzen ere (7). Mantenimenduko medikamentu hauek izugarritzko aurrerakada eman diote obarioko minbiziaren tratamenduei, emakume hauen biziraupena luzatzen eta bizi kalitatea hobetzen. Orain arte lau PARP inhibitzaile lortu dira aprobata Olaparib, Rucaparib, Niraparib eta Talazoparib. Aldi berean, Veliparib, Pamiparib eta Fluzoparib ebaluaketan jarraitzen dute (12).
- Terapia gidatuen konbinazioa: Obarioko minbiziaren mantenimenduko tratamenduen ikerketak oso berriak diren arren, ahalegin handiak jartzen ari dira emaitza berriak lortzeko. Emakume askorentzat itxaropenerako bide berria zabaldu da PARP Inhibitzaileekin. Izan ere, ikerketa horietako batean, PARP inhibitzaileen eta terapia antiangiogenikoen konbinazioa aztertu zen, eragin sinergikoa zutela aurkituz (10).

Minbizia gaur egun dauden gaixotasun gogorrenetariko bat da eta nahiz eta urte askotan zehar ikertu, oraindik hilkortasun tasa handia da. Tratamenduak gogorrak izan ohi dira, batez ere albo ondorioengatik, eta pazienteen bizitza erabat baldintzatzen dute. Gradu amaierako lan hau obarioko minbiziaren mantenimenduko tratamenduei buruzkoa da, PARP inhibitzaileei buruz konkretuki. PARP inhibitzaileak terapia gidatuen barne

daudelarik, medikuntza pertsonalizatuaren parte dira baita ere. Azken honek, tumore bakoitza modu zehatzean tratatzea du helburu, bere ezaugarri molekularrak aztertuz. Tratamendu berri hauek albo ondorio gutxiago dituzte eta ondorioz pazienteen bizi kalitatea hobetzen dute. Tratamendu hauen berritasuna dela eta, paziente asko galdua dabilta eta hori dela eta, gradu amaierako lan honen helburua PARP inhibitzaileei buruzko berrikuspen bibliografikoa egitea da eta baita obarioko minbizia daukaten emakumeentzako interbentzio plan bat prestatzea ere.

2. HELBURUAK

2.1. Helburu nagusia

- PARP inhibitzaileak eta beren erabilera obarioko minbiziaren tratamenduan aztertzea, hauei buruzko berrikuspen bibliografikoa eginez.

2.2. Helburu zehatzak

- Obarioko minbiziari buruzko informazioa biltzea; obarioen anatomia, sintomak, arrisku faktoreak, aukerazko tratamenduak eta albo ondorioak.
- PARP inhibitzaileei buruzko informazioa aztertzea; obarioko minbiziaren pronostikoan ekarritako onurak, albo ondorioak eta posologia.
- Obarioko minbiziarentzat PARP inhibitzailea mantenimenduko tratamendu bezala eskaini dieten emakumeentzako informazio sesio bat egitea zalantzak argitzeko eta aldi berean obarioko minbizia duten beste emakumeekin esperientziak trukitzea.

3. METODOLOGIA

Gradu amaierako lan honetan obarioko minbiziaren mantenimenduko tratamenduari buruzko berrikuspen bibliografiko bat egin da, zehazki PARP inhibitzaileei buruz. Ondoren erizaintzara egokituta dagoen lan proposamen bat egin da obarioko minbizia duten eta PARP inhibitzaileak hartuko dituzten emakumeentzat. Informazioa lortu ahal izateko Nafarroako Unibertsitate Publikoaren (NUP) liburutegiko sarbidea erabili da hainbat datu baseetan sartzeko eta iturri ezberdinak arakatzeko; PubMed, Dialnet eta Cinahl, besteak beste. Beste aldetik, Googlen bidez Google Scholar erabili da hainbat artikulu aurkitzeko. Guzti haueetatik gehien erabili den datu basea PubMed izan da.

Berrikuspen bibliografikoa egiteko hitz gako hauek erabili dira:

“Ovary”, “Ovarian”, “Cancer”, “PARP”, “inhibitors”, “maintenance”, “BRCA”, “Olaparib”, “Niraparib”, “Rucaparib”, “Bevacizumab”, “treatment”, “prevalence”

Barne-hartze irizpideak

- Helburura egokitzen diren lanak.
- Artikulu osoa eskura izatea.
- Gaztelaniaz eta ingelesez idatzitako lanak.
- 2012- 2022 bitartean argitaratu diren lanak.

Baztertze irizpideak

- Helburuetara egokitzen ez diren lanak.
- Artikulu osoa eskura ez izatea.
- Gaztelaniaz edo ingelesez idatzita ez dauden artikuluak.
- 2012 urtea baino lehen argitaratu diren lanak.

Mugak

Lanak izan dituen mugak eta zailtasunak, hizkuntzarekin eta testu osoa lortzeko zailtasunarekin erlazionatuta daude.

PubMed

- (prevalence) AND (ovarian) AND (cancer)
 - o Filtroak: azken urtea + books and documents + free full text → 147 artikulu, 4 aukeratuta.
- (ovarian) AND (cancer) AND (Olaparib) AND (maintenance) NOT (bevacizumab)
 - o Filtroak: azken 5 urteak + Clinical trial + Free full text → 11 artikulu, 8 aukeratuta.
- ((ovarian[Title]) AND (cancer[Title])) AND (treatment[Title])
 - o Filtroak: Free full text + azken urtea + review → 20 artikulu. Hauetatik 9 aukeratuta.
- ((Ovarian) AND (cancer)) AND (BRCA)
 - o Free full text + azken 5 urteak + review → 48 artikulu. Hauetatik 15 aukeratuta

CINAHL

- Ovarian AND cancer AND symptoms
 - o (TITLE) 2019-2022 CINAHL → 19 artikulu, 2 aukeratuta.

DIALNET

- "mutaciones" AND "cancer" AND "ovario"
 - o Texto completo + país España → 41 artikulu, 7 aukeratuta.

GOOGLE SCHOLAR

- BRCA FUNCTION IN "homologous recombination" → 250 artikulu, 5 aukeratuta.

Zenbait web orrialde espezializatueta lortu da informazioa ere: Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) (<https://gco.iarc.fr>) eta American Cancer Society (ASC) (<https://www.cancer.org>), Sociedad Española de Oncología Medica (SEOM)

(<https://seom.org/>) eta CIMA aemps (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>).

Mendeley programa erabili da Wordeko osagarri bezala artikulua ezberdinak erreferentziatzeko eta bibliografian ordenatu ahal izateko.

Hizkuntzaren aldetik, euskaraz zenbait termino konkretu bilatzeko "Itzuli" itzultzaile neuronalak (<https://www.euskadi.eus/traductor/>) erabili da, eta baita 5000 Adorez Hiztegiak (<http://bostakbat.org/azkue/>) ere.

4. GARAPENA

4.1. Arrisku faktoreak

Obarioko minbiziaren agertzea hainbat faktoreren menpe dago, normalean ez da soilik kausa baten ondorioz agertzen, baizik eta zenbait arrisku faktore batzen direnean, gaixotasuna sortzeko probabilitatea igo egiten da. Garrantzitsua da eragile hauek bi taldetan sailkatzea, modifikatu daitezkeenak eta ezin direnak modifikatu hain zuzen ere. Modifikatu daitezken arriskuek, gizartearen bizitza ohiturekin dute zerikusia, eta parte hartze aktibo batekin lortu daiteke hauek aldatzea eta honela arriskuak murriztea. Beste aldetik, modifikatu ezin diren arriskuetan ezin da era natural batean eragin, genetikarekin eta familiako aurrekariarekin zerikusia dutelako.

4.1.1. Modifikatu daitezken arrisku faktoreak

- *Obulazioa*: Obulazio zikloak pasa ahala, orduan eta arrisku handiagoa izango du emakumeak gaixotasuna garatzeko. Beraz, adin nagusiagoko pertsonak dira probabilitate handiagoa dutenak, eta baita menarkia (lehen hilekoa) goiztiarra edo menopausia atzeratua dituztenak. Beste aldetik, kontrako efektua lortzen duten gertakizunek, hain zuzen ere obulazio zikloak murrizten dituztenek, faktore babesle moduan jokatzen dute; adibidez, ahotik hartzen diren antisorgailuak, haurdunaldiak, edoskitzaroa edo menopausia goiztiarra (13). Egia da obulazioan parte hartzen duten faktore guztiak ezin direla eraldatu, menarkia goiztiarra edo menopausia atzeratua bezala, baina beste batzuetan eragina izan dezakegu, adibidez ahotik hartzen diren antisorgailuekin tratamendua hasten.
- *Hormonen ordezkapenean oinarritutako terapiak*: Menopausia ostean hormonen ordezkapenerako tratamenduak erabiltzen dituzten emakumeek obarioko minbizia izateko aukera handiagoak dituzte. Batez ere estrogenoetan oinarritutako terapiak dira era okerrago batean eragiten dutenak (13,14).
- *Elikadura*: Jada ezaguna denez gure egunerokotasunean jaten dugunak gure gorputzean eragina du, beraz obarioko minbiziarekin zerikusia du ere. Gure elikaduran D bitamina, fibra, fruta eta barazkien gabeziak, gaixotasunaren

agerraraztea errazten du, beraz hauek gure elikaduran gehitzeak, arriskua murriztuko luke (13,15). Aldiz, haragiak zein gantzak proportzio altuan jateak, minbizia garatzeko probabilitateak igoko lituzke (13).

- *Endometriosisia*: Gaixotasun hau duten emakumeek obarioko minbizia izateko aukera bikoitza daukate, batez ere pertsona gazteek (16).

4.1.2. Modifikatu ezin daitezken arrisku faktoreak

Genetika eta familia aurrekariak dira aldatu ezin diren faktoreak, DNArekin zerikusi zuzena daukatenak hain zuzen ere.

- *Poliposirik gabeko kolon eta ondesteko herentziazko minbizia (Lynch sindromea)*: Gaixotasun honetan MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 edo EPCAM geneetan aldaketak edo mutazioak agertzen dira maiz, eta emakume hauek obarioko minbizia izateko %10 aukera gehiago dituzte (14).
- *Peutz-Jeghers sindromea*: Gaixotasun honetan digestio-hodi guztitik polipoak agertzen dira eta 1/150.000 pertsonak sufritzen dute. Pertsona hauek zenbait neoplasia garatzeko joera dute eta horien artean emakumeek, obarioko minbizia izateko arriskua handitzen dute. Sindromean mutazioak jasaten dituen genea STK11 da (17).
- *Beste gen batzuetan mutazioak*: Aurretik izendatutako geneen mutazioez gain, beste hainbatek sortu dezakete obarioko minbizia emakumeetan, hala nola, mutazioak ondoko geneetan: MUTYH, ATM, BRIP1, RAD51C eta PALB2 (14).
- *Herentziazko obarioko eta bularreko minbizi sindromea*: Sindrome hau daukaten emakumeak minbizia izateko aukera handiak dituzte, bai obarioko eta bai bularreko minbiziak, hain zuzen ere. BRCA1 eta BRCA2 geneen mutazioak agertzen dira batez ere sindrome honetan, eta obarioko minbizia izateko probabilitatea %70ean igotzen dute (17). Familia berdinean belaunaldi desberdinetan zenbait kasu agertzen dira herentzia autosomiko dominantearen patroia jarraituz. Normalean kasu hauek, era espontaneoan gertatzen diren

kasuekin konparatuta, adin gazteagoko pertsonetan agertzen dira eta minbizi bilaterala garatzea dute ezaugarri (18).

Intzidentzia handia izan duten familiei ikerketa genetiko bat egiteko aukera ematen diete, baina horretarako ezaugarri batzuk bete behar dituzte. Adibidez Kataluniako autonomi erkidegoaren araberrako irizpideak “Oncoguía del Consejo y Asesoramiento Genéticos en el Cáncer Hereditario de Cataluña”-n jasota daude (19):

Ikerketa hasteko lehenengo irizpideak:

- Bularreko edo/eta obarioko minbizi bi kasu edo gehiago familia berean.
- 50 urte baino gutxiagoko pertsona batean bularreko minbizi kasua.
- Bularreko zein obarioko minbizi kasua pertsona berean.
- Bularreko minbizi kasua gizon batean.
- Bularreko minbizi bilateral kasua (tumore bat 50 urte baino gutxiagorekin topatuta).

Arrisku altuko familia dela adierazteko irizpideak:

- Lehenengo graduko hiru pertsona edo gehiago bularreko edo obarioko minbiziarekin.
- Familiako lehenengo edo bigarren graduko pertsonen artean bi kasu:
 - o Obarioko minbiziko bi kasu.
 - o Obarioko minbiziko kasu bat eta bestea bularreko minbizikoa.
 - o Bularreko minbiziko kasu bat gizon batean eta beste kasu bat bularreko edo obarioko minbizikoa.
 - o Bularreko minbiziko bi kasu 50 urte baino gutxiagoko pertsonetan.
 - o Bularreko minbizi bilateraleko kasu bat eta beste bat 50 urte baino gutxiagoko pertsona batean.
- Bularreko minbiziko kasu bat 30 urte baino gutxiagoko pertsona batean.
- Bularreko eta obarioko minbizi pertsona berean.

- Bularreko minbizi bilateraleko kasu bat 40 urte baino gutxiagoko pertsona batean.

4.2. Obarioko minbiziaren mutazioak detektatzeko frogak

Kontutan izanda obarioko minbiziak daukan erlazioa herentzia genetikoarekin, aurretik azaldu den bezala arrisku gehiago duten familiei ikerketa genetikoa egiten zaie. Minbiziaren agerpena genetikoa den edo ez jakiteko, eta ekintza profilaktikoak eta prebentiboak hasteko beharrezkoa baita. Ikertutako familiaren DNAn agertzen badira gene mutatuak, BRCA bezala, hurbilagotik behatu beharko dira pertsona horiek. Denbora tarte txikiagoan egin behar zaizkie frogak eta beste hainbat ekintza, salpingooforektomia profilaktikoa bezala (20).

Hainbat ikerketen ostean ezaguna da BRCA geneen mutazioak zuzenki erlazionatuta daudela obarioko minbiziarekin, beraz DNAn akats hauek topatzeak, medikuei asko laguntzen die tratamenduaren aukeraketa egiteko. Adibidez, BRCA geneak mutatuta izateak, hautagai egiten die PARP inhibitzaileak jasotzeko (21). Hemendik aurrera obarioko minbizi hereditarioarekin lotura duten beste gene mutatuak identifikatzea da helburua, obarioko minbizia hobeki ulertu eta maneiatzeko.

Tumorea sortu duten zelulen analisisia egin daiteke bere DNA aztertuz, baina orain arte egiten den teknika patologiaren arloan ez da oso fidagarria. Izan ere tumore laginak parafinan sartzen dira normalki, tumorearen histologia aztertzeko, eta bertatik ateratzen den DNAREN lagina txikia, zatituta eta kalitate txarrekoa izan ohi da laborategiari zailtasunak handitzen (20). Beste hainbat froga egin daitezke DNAREN sekuentzia ikertzeko, hala nola Sangerren sekuentziazioa (21). Gaur egun, gene berriak topatu eta aztertzeko, eta dauden mutazioak ikertzeko eskaera nabarmenki igo da onkologiaren arloan eta ondorioz teknologia berriak sortu dira. Errendimendu altuko sekuentziazioa edo NGS (*Next Generation Sequencing*) izeneko teknologia da gaur egungo apostua. Azkeneko 20 urteetan eman den NGSaren garapenak, tumoreen exomak, genomak eta transkriptomak sekuentziatzea ahalbidetu du, era azkarrago eta ekonomikoagoan.

Honen ondorioz, DNA sekuentzian agertzen diren mutazioen analisiak, kodetzen dituzten proteinen informazioa eman dezake, eta beraien funtzionaltasunaren berri. Gainera, azido nukleiko kantitate txiki batekin lortu daiteke behar den DNAREN informazioa, eta azkeneko ikerketetan odol laginak erabiltzen hasi dira, tumore bakoitzaren ezaugarriak ikertzeko (21). Hauek inbasiboak ez diren laginak izango lirateke eta pazientearendako onuragarriak.

4.3. DNAREN erreparazio prozesuak

DNAREN erreparazio prozesuek DNA molekulan dauden akatsak detektatu, ezabatu eta konpondu egiten dituzte. Oreak genetikoak mantentzeko oso prozesu garrantzitsua da, zelula era egokian erreplikatzeko eta beren biziraupena bermatzeko. DNA ez bada era egokian erreplikatzen modu iraunkorrean geratuko dira akatsak eta honen ondorioa mutazioak, eraldaketa kartzinogenikoak edo zelularen hiltzea dira (22).

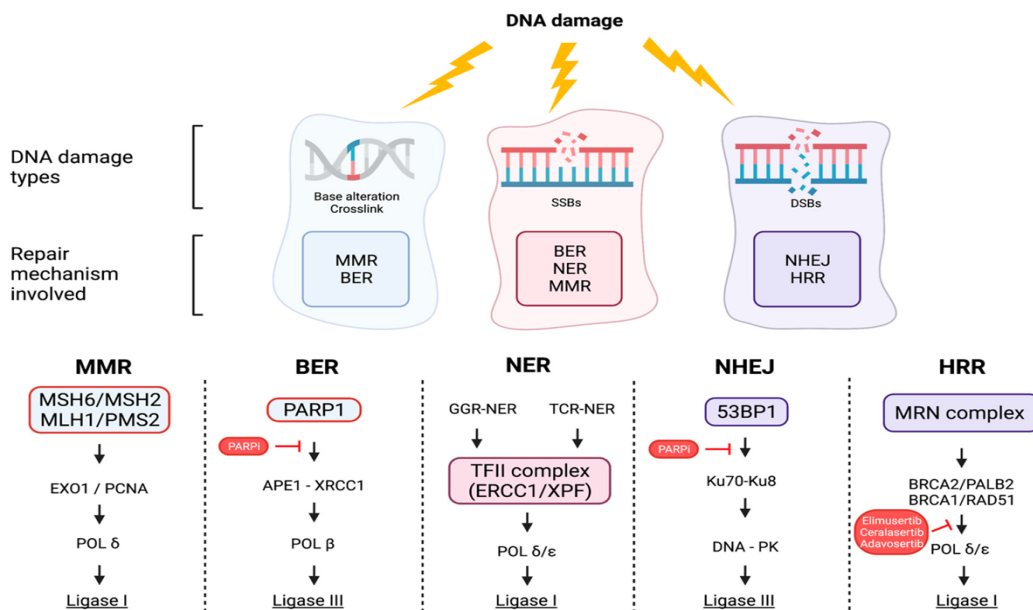
Honetarako zenbait ibilbide erabiltzen dira DNAN apurtu diren hari kopuruen arabera. DNAREN hari bakarria apurtzen denean hiru era daude konponketarako: baseen eszizioan oinarritutako konponketa (*Base Excision Repair*- BER), nukleotidoen eszizioan oinarritutako konponketa (*Nucleotide Excision Repair*- NER) edo desdoitutako parekatzean oinarritutako konponketa (*Mismatch Repair*- MMR). Kasu hauetan hari bat osorik dagoenez eredu moduan erabiltzen da berria sortzeko (23).

- BER erreparazioan, alkilazio zelularren eta ausazko despurinizazioetatik sortutako kalte oxidatiboak konpontzen dira.
- NER erreparazioan, izpi ultramoreek (UV erradiazioek), agente mutagenikoek, kimioterapiak eta beste halakoek DNAN sortutako kalteak konpontzen dira, apurtuta dauden nukleotidoak kenduz eta berriak sortuz.
- MMR erreparazioaren helburua parekatu gabe dauden baseak desagerraraztea da, ostean behar direnak sortu ahal izateko. Base hauek bikote gabe geratzen dira kalte espontaneoengatik, baseen desaminazioengatik, oxidazioagatik, metilazioengatik eta erreplikazioetan edo birkonbinazioetan akatsak sortzen direlako (22).

DNAREN bi hariak apurtzen diren kasuan ez dago eredu bezala funtzionatzen duen haririk, biak kaltetuta daudelako, beraz, egoera honetan bi bide aktibatu daitezke: homologoak ez diren muturren elkarketa (*Non-Homologous End-Joining- NHEJ*) eta birkonbinazio homologoa (*Homologous recombination- HR*) (23).

- Lehenengo kasuan, izenak esaten duen bezala, sekuentzia osagarria edo homologorik gabe ematen da erreparazio hau, DNA muturrak hurbilduz eta beraien artean ligatuz. Kasu honetan, erreparazioa ez da oso fina izaten, akatsak maiz gertatzen baitira. Honek nukleotidoak galtzea edota erreordenamenduak sortzea eragiten du, DNA sekuentzia aldatuz (24).
- Birkonbinazio homologoan, agente kimikoek, fisikoek edo erradikal libreek sortutako kalteak detektatu eta konpondu egiten dira. Konponketa hau oso arakastatsua da, izan ere kromatida ahizpen arteko DNA harizpien elkar-trukea gertatzen baita, non DNA harizpi bat molde bezala erabiltzen den, beste harizpia konpontzeko (25).

Ondorengo irudian agertzen dira erreparazio prozesuak eta bertan parte hartzen dituzten proteinak (4. irudia).



4. irudia. DNAREN erreparazio prozesuak (26).

4.4. Birkonbinazio homologoan emandako asaldurak

33 minbizi mota desberdinetan, birkonbinazio homologoko geneetan mutazioak edo asaldurak izatea da ohikoena. BRCA1, BRCA2, RAD51, BLM eta RAD50 geneen mutazioak dira birkonbinazio homologoaren defizientziarekin erlazionatuta daudenak gehienbat (27). Horien artean BRCA1 eta BRCA2 dira garrantzitsuenak.

Lehen aipatu bezala, BRCA geneetan gertatzen diren mutazioak zuzenki erlazionatuta daude obarioko minbiziarekin. BRCA1 eta BRCA2, birkonbinazio homologoan parte hartzen duten proteina batzuk dira, eta hauen funtzioak kate bikoitzeko apurketak konpontzea da, eta baita ziklo zelularren atzeratze edo gelditze prozesua, apoptosia eta kaltetutako DNAREN transmisioa ekiditea dira (27). Honela, BRCA1 eta BRCA2 ezabatzaile tumoral bezala ezagutzen dira. Haga clic o pulse aquí para escribir texto. Haga clic o pulse aquí para escribir texto. BRCA1 edo BRCA2 geneen mutazioek, hauen proteina egokiak ez sortzea eragiten dute, birkonbinazio homologoaren prozesuan asaldurak sortuz. DNA katearen apurketaren konponketa ezin denez birkonbinazio homologoaren bidez eman, zelulek beste bide batzuk bilatzen dituzte erreparazio prozesua osatzeko, normalki homologoak ez diren muturren elkarketa mekanismoaren (29,30). Lehen aipatu bezala, bide honek akatsak sortu ditzake, eta inestabilitate genomikoa geroz eta nabarmenagoa da, zelula hiltzeraino iritsiz. Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

4.5. Poli ADP erribosa polimerasa (PARP)

Poli ADP erribosa polimerasa edo PARP entzimak, zelulen prozesuetan hainbat funtzio dituzte, horien artean transkripzioaren, apoptosiaren eta DNA kaltetzen denean ematen den erantzunaren erregulazioa, hain zuzen ere. PARP1 konkretuki aktibatuta egiten da DNAn kaltea sortzen denean eta bere funtzioa, erreparazio proteinen bilketa eragitea da DNA kate bakuneko hausturen konponketa sustatzeko (29).

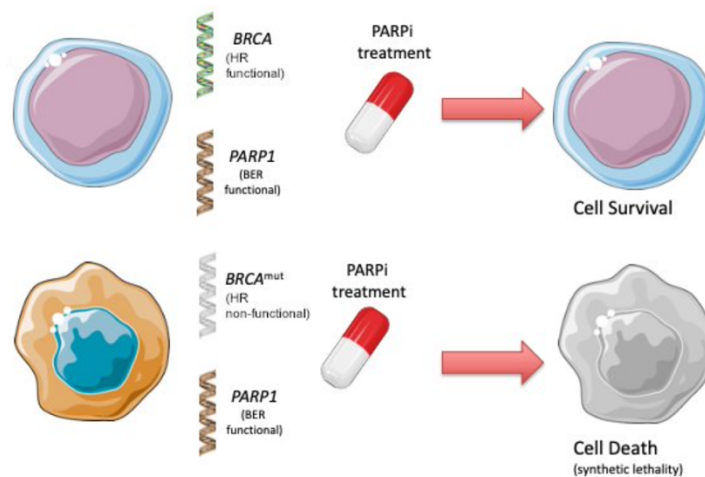
Momentuz 18 PARP proteina desberdin topatu dira, baina guztien zeregin biologikoa oraindik ez da guztiz ezagutzen (30).

- PARP1 eta PARP2: Lehenengo topatu eta gehien aztertu direnak dira, biak funtzio eta proteina diana berdinak dituzte.
- PARP3: Zentrosomaren elementu bat da, e strutuktura aldetik antzekotasun handia du PARP1 entzimarekin eta berarekin parte hartzen du DNAREN konponketan.
- PARP4: Estrukturalaki, proteina familiaratik handiena da, ez dago oso argi zein den bere funtzioa, baina garraio zelularrean parte hartzen duela uste da.
- PARP5a eta PARP5b (Tankirasak 1 eta 2): Haien artean antzekotasun handia dute eta proteina berdinekin elkar eragiten dute(31).

4.6. PARP inhibitzaileak eta hilkortasun sintetikoa

4.6.1 Hilkortasun sintetikoa (Synthetic lethality)

PARP inhibitzaileen erabilera azaltzen duen arrazonamendua hilkortasun sintetikoan datza. Hilkortasun sintetikoa zera da, zelula batean 2 gene mutaturik egoteak, zelula hori hiltzea eragingo du. Aldiz gene horietako bakarria mutaturik baldin badago, zelula gai da bizitzeko (5. irudia).



5. irudia. Hilkortasun sintetikoa (32)

5. irudian ikusten den bezala, BRCA mutatu gabe daukan zelula osasuntsu bati PARPi ematen baldin bazaio, zelula bizi egingo da, DNA birkonbinazio homologoaren bitartez konpondu dezakeelako. Aldiz, BRCA geneak inaktibatuta dituen tumore zelulan, PARP

entzimen funtzioa inhibitzen bada, zelula horrek ezin izango du DNA erreparatu eta heriotza zelularra lortuko da apoptosiaren bidez (32)

4.6.2. PARP inhibitzaileak

PARP inhibitzaileek PARP entzimak harrapatzen dituzte DNAREN harizpi bat apurtu den lekuan, eta honela, DNAREN konponketa ekiditen da, bi harizpien apurketa sortuz. DNA molekulak konpontzen ez badira, kalteak metatu egiten dira eta zelulen apoptosia eragiten da (33). Urteetan zehar zenbait PARP inhibitzaile mota desberdin agertzen joan dira eta orain arte daudenak hauek dira:

- Olaparib (*Lynparza*)

Orain arte PARP inhibitzaile hau gehien aztertu dena izan da. 2005ean Astrazeneka laborategiak Olaparib ikertzen ari zen enpresa erosi zuen eta momentu horretan medikamentua ikerketa klinikoaren I. fasean aurkitzen zen. Olaparib kapsula moduan lehen aldiz onartu zen European eta Estatu Batuetan 2014ean Lynparza izen komertzialarekin (34). EMAk (*European Medicines Agency*) BRCA mutazioa zuten eta platinoari sentikorrek ziren obarioko minbizi aurreratuentzat mantenimenduko terapia moduan onartu zuen. Aldi berean, Estatu Batuetako FDAk (*Food and Drug Administration*) kimioterapia 3 ziklo edo gehiago jasota, eta BRCA mutazioa zeukaten obarioko minbizi errezidibantearentzat onartu zuen. Onura klinikoaren ehunekoa altua izan zen platinoari sentikorrek ziren minbizietan, hain zuzen ere, %69koa eta platinoari erresistentea zirenetan %45a (7). Olaparib aztertu duten ikerketa klinikoak SOLO-1, Study 19 eta SOLO-2 dira. PAOLA-1 ikerketa klinikoan ere Olaparib-en efektua aztertu zen, antiangiogenikoekin batera (aurrerago). **SOLO-1** ikerketan esaterako, Olaparib-ekin lehen leerroko mantenimendu tratamendua aztertu zen, BRCA1 edo 2 mutazioak zituzten 388 pazienteetan. Horietako 260k Olaparib hartu zuten eta gainerakoek plazeboa, guztira 41 hilabeteko segimendurekin (34). Ikerketak baieztatu zuen Olaparib hartu zuten pertsonen %70eko probabilitate gutxiago zeukatela gaixotasunaren progresioa jasateko edo hiltzeko. Izan ere, hiru urtetan gaixotasunaren progresioa ez jasateko edo pazienteak ez hiltzeko probabilitatea %60koa zen Olaparib taldean, eta %27koa plazebo

taldean. Minbiziaren progresiorik gabeko biziraupena (*Progression Free Survival- PFS*) plazebo taldean 13,8 hilabetekoa izan zen, eta Olaparib taldean 49,9 hilabetekoa (34). Beste kontestu batean (errekurrenteak edo errezidibanteak ziren eta platinoarekiko sentikorrek ziren tumoreetan) eman ziren Study 19 eta SOLO-2 ikerketak. **Study 19**-an 265 emakumek hartu zuten parte, 136k Olaparib hartu zuten eta 129k plazeboa. PFSa Olaparib hartu zuten taldean altuagoa izan zen, mediana 8,4 hilabetekoa izanik eta 4,8 hilabetekoa plazebo taldean (36). **SOLO-2** ikerketan, 295 emakumek hartu zuten parte, 196k Olaparib hartu zuten eta 99k plazeboa. Aurreko ikerketan bezala eta errezidibajasan zuten emakumeetan, berriro ere, Olaparib hartu zuten taldearen PFSa altuagoa izan zen, kasu honetan 19,1 hilabetekoa, eta plazebo taldean 5,5 hilabetekoa (37).

- Niraparib (*Zejula*)

PARP1 eta PARP2ren inhibitzaile selektiboa da, ahoz hartzen dena eta BRCAn mutazioak dituzten edo ez dituzten obarioko tumoreak tratatzeko erabiltzen dena. Erantzun ona izan du platinoarekin tratatutako tumoreetan, lehen lerroko tratamenduan. Esaterako **PRIMA** ikerketan 733 pazienteek hartu zuten parte, non batzuek Niraparib jaso zuten eta gainerakoek plazeboa (36). Paziente guztietatik 373k (%50,9ak) birkonbinazio homologoan defizientziak zituzten tumoreak zituzten, horietako 223 BRCA mutazioekin eta beste 150ak BRCA mutaziorik gabe (beste mutazioekin). Orokorrean Niraparib hartu zuten pertsonen minbiziaren progresiorik gabeko biziraupena (PFS) luzeagoa izan zuten (13,8 hilabetekoa), plazeboa hartu zuten pertsonekin konparatuta (8,2 hilabetekoa) (38). Aldiz, PFSa birkonbinazio homologoan defizientziak zituzten pertsonen eta defizientziarik gabeko paziente taldeen artean aztertu zenean, bi taldeen aldea handiagoa izan zen, 21,9 hilabete vs 10,4 hilabete izanik hurrenez hurren (36). **NOVA** ikerketan errezidibanteak ziren eta platinoarekiko sentikorrek ziren tumoreetan ikertu zen Niraparib-en efektua plazeboarekin konparatuta. Guztira 553 emakumek parte hartu zuten, hauetatik 203k BRCAn mutazioak zituzten (138k Niraparib hartu zuten eta 65k plazeboa). Beste 350 pertsonen ez zeukaten BRCAn mutaziorik, eta hauetatik 234k hartu zuten Niraparib eta 116k plazeboa. Niraparib hartu zuten taldean PFSa askoz ere altuagoa izan zen plazeboa hartu

zuten pazienteekin konparatuta, 21 eta 5,5 hilabeteko PFSa izan zuten hurrenez hurren, BRCAn mutazioa zituzten pazienteetan. Aldiz, BRCAn mutaziorik ez zituzten pazienteen artean, PFSa 12,9 hilabetekoa izan zen Olaparib taldean eta 3,8 hilabetekoa plazebo taldean (39).

- Rucaparib (*Rubraca*)

Estatu Batuetako FDAk terapia berritzaile indartsu bezala izendatu zuen obarioko minbizi garatuan eta BRCA mutazioak dituzten emakumeentzat (7). PARP1-2-3-ren kontra egiten duen inhibitzaile indartsua da (40). Medikamentu hau aztertzen duen ikerketa garrantzitsu bat **ARIEL-3** da, non errezidibanteak ziren eta platinoarekiko sentikorrek ziren tumoreak Rucaparib edo plazeboarekin tratatu ziren. BRCAn mutazioak kontutan izan gabe, Rucaparib-ekin tratatutako taldeak 10,8 hilabeteko PFSa izan zuen; aldiz, plazebo taldeak 5,4 hilabetekoa. BRCA mutazioak zituzten tumoreetan PFSa begiratuta, Rucaparib eta plazeboaren arteko aldea nabarmena izan zen, 16,6 vs 5,4 hilabetekoa, hurrenez hurren. Eta birkonbinazio homologoan defizientzia zutenen artean, 13,6 hilabeteko PFSa rucaparib taldean vs 5,4-koa plazebo taldean. Beraz, PARP inhibitzailea hartzen zuten pertsonen progresiorik gabeko biziraupen luzeagoa lortzen zuten (41).

- Veliparib

PARP inhibitzaileen konbinazioa kimioterapiarekin zailtasun asko sortu dituen tratamendua izan da, toxikologikoki eta hematologikoki arazoak egon direlako alboondorioekin. Orain arte Veliparib izan da PARP inhibitzaileen artean kimioterapiarekin batera dosi normaletan funtzionatu duen medikamentu bakarra. Mantenimenduko tratamendu moduan daukan eragina ere interesgarria da (42). Ahoz hartzen den PARP1 eta PARP2ren inhibitzailea da, momentuz onartuta ez dagoen eta ikerketa prozesuan jarraitzen duena (43). **VELIA** ikerketan 1140 pertsonen hartu zuten parte eta 3 taldetan banatu zituzten: 1) kimioterapia + plazebo hartu zuten taldea, + plazebo mantenimenduarekin; 2) kimioterapia + veliparib taldea, + plazebo mantenimenduarekin, eta 3) kimioterapia + veliparib, + veliparib mantenimenduarekin (38). 3. taldea 1.go taldearekin alderatuta, bere PFSa (BRCA mutazioak kontutan izan

gabe) 23,5 vs 17,3 hilabetekoa izan zen. BRCA mutazioak zituzten pazienteen PFSa 3. eta 1.go taldearen artean alderatuta, 34,7 hilabete vs 22 hilabete izan zen hurrenez hurren. Eta azkenik birkonbinazio homologoan defizientziak zituzten pazienteen PFSak alderatuta, 31,9 hilabete vs 20,5 hilabete izan ziren, 3. eta 1.go taldeak konparatuta (38).

- Talazoparib

Nahiz eta Talazoparib-ekin obarioko minbizirako frogak egin diren, momentu honetan bularreko minbizirako tratamendu bezala zehaztuta dago. BRCA mutazioak jasaten dituzten tumoreei eragiten dien PARP inhibitzailea da, eta Olaparib, Rucaparib eta Veliparibekin konparatuta 20-200 aldiz boteretsuagoa (7). PARP inhibitzaile guztien artean indartsuena da, DNAn PARP entzimak harrapatzeko kapazitate oso altua duelako eta ondorioz zitotoxizitate handiagoa duelako. Beste aldetik, alde txarrak baditu ere, toxizitate mailaren aldetik parekotasun handia du kimioterapikoekin, beraz albo-ondorio gehiago ditu (43).

- Fuzuloparib

2020ko abenduan Fuzuloparib-ek izan zuen bere lehenengo onarpenera Txinan, BRCA mutazioa duten eta platinoa jaso duten obarioko minbizi errezidibanteentzat. Momentuz ez dago mantenimenduko tratamendua bezala onartuta, ikerketekin jarraitzen baitute. Fuzuloparib mantenimenduko terapia moduan erabiltzeko egiten ari diren ikerketen artean 3. fasean dagoen batek erantzun interesgarriak lortu ditu (40). Obarioko minbizi errezidibanteentzat mantenimenduko terapia frogatzen ari dira. Ikerketa honetan 167 pertsoneri Fuzuloparib eman zitzairen eta 85 pertsoneri plazeboa, PFSa 12,9 hilabetekoa izan zen Fuzuloparib taldean eta 5,5 hilabetekoa plazebo taldean. Errepikatu egiten dira gainerako PARP inhibitzaileen albo ondorioak, hau da, sintoma gastrointestinalak eta aldaketa hematologikoak mielosupresioarekin erlazionatuta. Beste aldetik, Fuzuloparibek goragalea %57,1 kasuetan eragiten du, eta gorakoak %26,2an (44).

4.7. PARP inhibitzaileak antiangiogenikoekin konbinatuta

Lehen aipatu bezala, angiogenesisia, odol hodi berrien sortzearen prozesuari esaten zaio, tumoreak beraien biziraupenerako eta bilakaerarako nutrienteak eta oxigenoa lortzeko erabiltzen dutena. Beraz, medikamentu antiangiogenikoek prozesu hau gertatzea ekiditen duten antigorputz monoklonalak dira. Helburua tumorearen garapena geldiaraztea da (45).

PAOLA-1 ikerketak Olaparib eta Bevacizumab-en konbinazioa aztertu zuen, hau da, antiangiogeniko baten eta PARP inhibitzaile baten arteko konbinazioa (45). Talde batean Bevacizumab + olaparib erabili zen mantenimendu tratamendu bezala, eta beste taldean Bevacizumab + plazeboa. PFSa BRCAn mutazioak kontutan hartu gabe 22,1 hilabetekoa izan zen olaparib jaso zuten taldean, eta 16,6 hilabetekoa plazebo taldean (35). Ez hori bakarrik, birkonbinazio homologoan defizientzia zeukaten pazienteetan, Olaparib taldearen PFS-a 37,2 hilabetekoa zen, eta aldiz plazebo taldearena 17,7 hilabetekoa (15).

Bi medikamentu hauen konbinazioak onurak ekarri ditu obarioko minbizia sufritzen duten emakumeei. Biak batera ematerakoan sortutako albo ondorioak astenia, goragalea eta hipertentsioa izan ziren batez ere, baina, beste aldetik, konbinazio honek Bevacizumab-ek sortzen dituen hipertentsio arazoak jeistea lortu zuen. Antiangiogenikoak tumorea sentikorrago bihurtu zuen Olaparib-eri, beraz PARP inhibitzailea ere eraginkorragoa bilakatu zen (10). Bevacizumab-en funtzionamendua hipoxia inguru tumoralean sorraraztea da, ondorioz, gutxitasunak sortzen dira birkonbinazio homologoan eta horrela zelula tumoral gaiztoen hazte prozesua murrizten da (45). PARP inhibitzaileen eta antiangiogenikoen konbinazioa sinergikoa dela esan daiteke, bion artean sustatzen direlako eta progresiorik gabeko biziraupena luzatzen dutelako (35).

4.8. PARP inhibitzaileen albo-ondorioak

Minbizietarako erabiltzen diren tratamenduak nahiko inbasiboak eta gogorrak dira, batez ere kimioterapia eta ebakuntzak. PARP inhibitzaileak arlo horretan ere asko

lagundu dute, ahoz hartzen direlako, ospitalean egin beharrezko interbentzioak murrizten eta pazienteei erraztasunak emanez. Beste aldetik, kimioterapien edota ebakuntza osteko egoeraren albo ondorioekin konparatuta askoz gutxiago dituzte.

Terapia hauek nahiko berriak diren arren, ikerketak aurrera doazen heinean informazio kopurua handitzen joaten da, eta horren artean PARP inhibitzaile mota bakoitzak sortzen dituen albo ondorio propioei buruzkoak ere. Lehen aipatu bezala, orain arte pazienteek tratamendua jasotzeko baimena lortu duten medikamentuak hiru izan dira Olaparib, Rucaparib eta Niraparib (10).

Olapariben kasuan SOLO-1 ikerketaren arabera gehien gertatu ziren albo ondorioak 1. eta 2. graduak izan ziren. Olaparib hartzen zuten pertsonen artean %21ak albo ondorio grabeagoak jasan zituzten eta plazebo taldean %12ak. Anemia izan zen gehien errepikatzen zen albo ondorio grabeena. Orokorrean ikerketaren prozesuan gertatzen ziren albo ondorio gehienak murriztu edo bukatu egiten ziren dosiak aldatuz. Leuzemia mieloidea Olaparib hartzen zuten pazienteen %1ak jasan zuen (33). Gainerako albo ondorioak ez ziren hain grabeak izan; goragalea, astenia, neutropenia eta tronbozopenia, besteak beste (12). Study-19 ak ere erakutsi zuen Olaparib hartu zuten pertsonetan albo ondorio gehiago agertu zirela plazebo hartu zutenen artean baino; goragalea %68 vs %35, nekea %49 vs %38, gorakoak 32% vs 14%, eta anemia %17 vs %5 (36). SOLO-2 ikerketan anemia albo ondorio grabeena izan zela ohartu ziren, %19ak jasan zuen Olapariben taldean eta %2ak plazeboaren taldean. Hala ere beste albo ondorioak egon ziren proportzio desberdinetan; nekea %4 eta %2, eta neutropenia %5 eta %4. Ikerketa honetan ere Olapariben taldeko pazienteetako batek leuzemia mieloidea izan zuen, proportzioan %1ak (37).

Niraparib aztertu zuen PRIMA ikerketak, gehien errepikatu ziren albo ondorioak hematologikoak izan zirela aurkitu zuen, tronbozopenia, anemia, neutropenia eta leukopenia, hain zuzen ere (10). Beste aldetik ere, goragalea eta astenia izan zuten Niraparib jaso zuten emakumeek. Tratamendua albo ondorioengatik, aldeztatik bukatzeko maiztasuna, %12koa izan zen Niraparib hartzen zuten taldeentzat eta %2,5koa plazebo hartzen zutenentzat (36). NOVA ikerketan albo ondorio gehienak

Niraparib hartu zuten taldean gertatu ziren; tronbozitopenia (%33,8), anemia (%25,3) eta neutropenia (%19,6) (39).

Rucaparib-ekin aurreko PARP inhibitzaileetan bezala, dosiaren aldaketekin albo ondorioen gertakizunak murriztea lortu zen eta gehienak ez ziren oso garrantzitsuak izan. ARIEL-3 ikerketa klinikoan, Olaparib eta Nirapariben albo ondorioak errepikatu ziren, hau da, sintoma gastrointestinalak, aldaketa hematologikoak mielosupresioarekin erlazionatuta eta astenia. Beste aldetik, Rucaparibek baditu albo ondorio propioak, batez ere toxikotasun gastrointestinalekin erlazionatuta daudenak; goragalea, gorakoak, sabeldura eta idorreria (40).

4.9. Mantenimenduko tratamendu bakoitzaren erabilera eta posologia

Hauek dira sendagaien eta osasun produktuen Espainiako agentziak ematen dituen datu teknikoak (CIMA), orain arte onartuta dauden PARP inhibitzaileei buruz (46).

4.9.1. Olaparib (Lynparza):

Medikamentuaren ezaugarriak: Filmez inguratutako pilulak dira eta bi eratara agertzen dira;

- Olaparib 150 mg, berde kolorekoa.
- Olaparib 100 mg, hori kolorekoa.

Pilulak ahoz hartzekoak dira, zuzenean irentsi behar direnak, ez dira murtxikatu ezta zatitu edo disolbatu behar. Ez dira bazkariekin batera hartu behar.

Indikazio terapeutikoak: Lynparza bi eratara erabili daiteke, bakarrik edo Bevacizumab-ekin konbinatuta.

- *Lynparza monoterapia mantenimenduko tratamendurako:*
 - o Gradu altuko (FIGO III eta IV) obarioko minbizi epitelialerako, BRCA1 edo 2 mutazioekin, eta kimioterapia platinoarekin lehenengo tratamendua jaso dutenentzat, erantzun osoa edo partziala izanik.

- Gradu altuko obarioko minbizi epiteliala duten emakumeentzat, minbizian berrerortzen ari direnak, platinoari sentikorrek direnak eta erantzun osoa edo partziala izaten ari direnak kimioterapiari (platinoa).
- *Lynparza Bevacizumab-ekin konbinatuta mantenimenduko tratamendurako:*
 - Gradu altuko (FIGO III eta IV) obarioko minbizi epitelialerako, BRCA1 edo 2 mutazioekin edo birkonbinazio homologoan defizientiaren bat dutenentzat. Baita ere, kimioterapia platinoarekin lehenengo tratamendua Bevacizumab-ekin batera jaso dutenentzat eta erantzun osoa edo partziala izan dutenak.

Posologia:

- *Lynparza monoterapia mantenimenduko tratamendurako:*
 - Egunean gomendatuta dagoen guztizko dosia 600 mg-koa da, 300 mg goizean eta 300 mg gauean, hau da, 150 mg-ko lau pilula guztira.
- *Lynparza Bevacizumab-ekin konbinatuta mantenimenduko tratamendurako:*
 - Egunean gomendatuta dagoen guztizko dosia 600 mg-koa da, 300 mg goizean eta 300 mg gauean, hau da, 150 mg-ko lau pilula guztira.

Gomendatutako dosia murriztu behar bada 100 mg-ko pilulak erabiliko dira.

Tratamenduaren iraupena:

- *Lynparza monoterapia mantenimenduko tratamendurako:*
 - Gradu altuko obarioko minbizi epitelialerako, BRCA1 edo 2 mutazioa duten emakumeentzat. Pazienteak tratamenduarekin jarraitu dezakete gaixotasunaren progresio erradiologikoa ikusten den arte, jasan ezina den toxizitatea duten arte edo bi urte pasa arte progresio radiologikorik gabe.
 - Gradu altuko minbizian berrerortzen ari diren emakumeentzat eta platinoari sentikorrek direnentzat, tratamenduarekin jarraitu dezakete gaixotasunaren progresio erradiologikoa ikusten den arte edo jasan ezina den toxizitatea duten arte.

- *Lynparza Bevacizumab-ekin konbinatuta mantenimenduko tratamendurako:*
 - o Gradu altuko obarioko minbizi epitelialerako, BRCA1 edo 2 mutazioekin edo birkonbinazio homologoan arazoren bat dutenentzat. Pazienteak tratamenduarekin jarraitu dezakete gaixotasunaren progresio erradiologikoa ikusten denera arte, jasan ezina den toxizitatea duten arte, edo bi urte pasa arte progresio erradiologikorik gabe. Bi urteak pasa eta gero medikuak gomendatu dezake, tratamenduaren jarraipena egokia dela baloratzen badu.

4.9.2 Bevacizumab (Olaparib-ekin konbinatzeko):

Medikamentuaren ezaugarriak:

Bevacizumab 25 mg/ml kontzentratua, perfusioan erabiltzeko. Bi eratarik aurkitu daitezke;

- 4 ml-ko potea, Bevacizumab-en 100 mg dituen, kolorerik gabea.
- 16 ml-ko potea, Bevacizumab-en 400 mg dituen, kolorerik gabea.

Indikazio terapeutikoak:

- Karboplatinoarekin eta paclitaxelekin batera konbinatuta gradu altuko (FIGO IIIB, IIIC eta IV) obarioko minbizi epitelialerako lehenengo tratamendu bezala zehaztuta dago.
- Karboplatinoarekin eta gemcitabinarekin konbinatuta edo karboplatinoarekin eta paclitaxelekin konbinatuta erabiltzen da obarioko minbizi epiteliala duten emakumeentzat, gaixotasunean lehenengo berrerortzearen ostean.
- Karboplatinoari erresistenteak diren pertsonetan ere erabili daitezke Bevacizumab, baina kasu hauetan PARP inhibitzaileak Bevacizumab-ekin batera ez daude gomendatuak.

Lehenengo dosia zain barneko perfusio modura eman behar da 90 minututan pasatuta. Lehenengo perfusioa ondo toleratzen bada, hurrengo 60 minututan pasa daitezke eta hau ere ondo toleratzen bada, gainerako beste perfusioak 30 minututan pasa daitezke.

Posologia:

- *Lehenengo lerroko tratamendua:*
 - Karboplatinoarekin eta paclitaxelekin batera konbinatuta 6 zikloko tratamenduan. Ondoren Bevacizumab monoterapia moduan jarraitzen da gaixotasunaren progresioa arte, 15 hilabete pasa diren arte edo jasan ezina den toxizitatea lortu arte. Pertsona bakoitzaren pisuaren arabera dosia 15 mg/kg dira, hiru astez behin, zain barneko perfusio modura.
- *Obarioko minbizi errezydibantearen tratamendua, platinoari sentikorrek direnentzat:*
 - Karboplatinoarekin eta gemcitabinarekin konbinatuta 6 edo 10 zikloko tratamendua, eta karboplatinoarekin eta paclitaxelekin konbinatuta 6 edo 8 zikloko tratamendua. Ondoren Bevacizumab monoterapia moduan jarraitzen da gaixotasunaren progresioa arte. Gomendatutako pertsona bakoitzaren dosia pisuaren arabera 15 mg/kg dira, hiru astero behin zain barneko perfusio modura.

4.9.3. Niraparib (Zejula):

Medikamentuaren ezaugarriak: 100 mg-ko kapsula gogorrak, txuri eta more kolorekoak.

Indikazio terapeutikoak: mantenimenduko monoterapia tratamendu bezala adierazita dago.

- Gradu altuko (FIGO III eta IV) obarioko minbizi epitelialerako, kimioterapia platinoarekin lehenengo tratamendua jaso dutenentzat eta erantzun osoa edo partziala izan dutenentzat.
- Gradu altuko obarioko minbizi epitelial serosoa duten emakumeentzat, minbizian berrerortzen ari direnak, platinoari sentikorrek direnak eta erantzun osoa edo partziala izaten ari direnak kimioterapiari (platinoa).

Posologia:

- *Obarioko minbiziaren mantenimenduko tratamendurako:*
 - Zejularen hasierako gomendatutako dosia 200 mg egunean da. 77 kg baino gehiagoko emakumeetan, 300 mg ordea.

- *Gradu altuko obarioko minbizian berrerortzen ari diren emakumeentzat mantenimenduko tratamendua:*
 - o Egunean behin 300 mg hartzea, hau da, 100 mg-ko hiru pilula.

Egunean behin hartu behar direnez dosiak, orduen kontrola egin behar da, beti ordu berean hartu behar direlako pilulak. Pilulak ahoz hartzekoak dira, zuzenean irentsi behar direnak, ez dira murtzikatu ezta zatitu edo disolbatu behar. Ez dira bazkariekin batera hartu behar.

Tratamenduaren iraupena:

Pazienteak tratamenduarekin jarraitu dezakete gaixotasunaren progresioa ikusten denera arte edo jasan ezina den toxizitatea duten arte.

4.9.4. Rucaparib (Rubraca):

Medikamentuaren ezaugarriak: Filmez inguratutako pilulak dira eta hiru eratarata agertzen dira;

- Rucabra 200 mg, urdin kolorekoa.
- Rucabra 250 mg, txuri kolorekoa.
- Rucabra 300 mg, hori kolorekoa.

Pilulak ahoz hartzekoak dira, zuzenean irentsi behar direnak, ez dira murtzikatu ezta zatitu edo disolbatu behar. Ez dira bazkariekin batera hartu behar.

Indikazio terapeutikoak: mantenimenduko monoterapia tratamendu bezala adierazita dago.

- Gradu altuko obarioko minbizi errezidibante epitelialerako, platinoari sentikorrek direnak eta kimioterapia platinoarekin lehenengo tratamendua jaso dutenentzat eta erantzun osoa edo partziala izan dutenentzat.
- Gradu altuko obarioko minbizi epiteliala duten emakumeentzat, minbizian berrerortzen ari direnak eta BRCA mutazioa dutenak. Baita ere, platinoari sentikorrek direnak eta bi aldiz edo gehiagoko kimioterapia platinoarekin jaso duten pertsonentzat, baina tratamendua jasan ez dutenak.

Posologia:

- Gradu altuko obarioko minbizi errezidibante epitelialerako, platinoari sentikorrek direnak eta kimioterapia platinoarekin lehenengo tratamendua jaso dutenentzat, hau da, tratamenduaren lehenengo kasua, ez da BRCAren mutazioa egiaztatzerik behar.
- Gradu altuko obarioko minbizi epiteliala duten emakumeentzat, minbizian berrerortzen ari direnak eta BRCA mutazioa dutenak. Baita ere, platinoari sentikorrek direnak eta bi aldiz edo gehiagoko kimioterapia platinoarekin jaso duten pertsonentzat, hau da, bigarren kasuan beharrezkoa da BRCA1 edo 2 mutazioak dituztela egiaztatzea tratamenduarekin hasteko.

Bi kasuetan dosi totala 1.200 mg-koa da, egunean 600 mg bi aldiz hartuta. Beharrezkoa da emakumeak Rucabrarekin tratamendua hastea kimioterapiarekin bukatu eta gehienez 8 asteko tarte horretan.

4.10. PARP Inhibitzaileen erresistentziak:

PARPen tratamendua geroz eta ohikoagoa da obarioko minbiziarentzat eta beste zenbait minbizientzat. PARP inhibitzaileen erabilera honek izugarritzko aurrerapena suposatu du pazienteen ongizaterako, baina honekin batera arazo berriak sortu dira, PARP inhibitzaileen erresistentziak. Gorputza moldatu egiten da bere biziraupenerako eta batez ere, DNAREN konponketarekin zerikusia duen arloan. Garatzen diren erresistentzia hauek bi taldetan sailkatu daitezke mekanismoaren arabera, lehenengoa birkonbinazio homologoan aldaketak eragiten dira; mutazio baten ostean, isilduta zegoen gene baten adierazpena igo daiteke, edo DNAREN apurketaren ostean sortzen den erantzunari esker ematen den adierazpena, beste bide bat erabiliz. Bigarren taldeko erresistentzia prozesuetan beste hainbat gauza gertatzen dira; PARP entzimaren harrapaketa murriztu egiten da, erreplikazioan aritzen den urkila babestu edo medikamentuaren kanporaketa arintzen da (42). Bide desberdin hauek erabiltzen ditu gorputzak PARP inhibitzaileen eraginari uko egiteko.

5. EZTABAIDA

Egindako berrikuspen bibliografikoaren ostean ikusten da obarioko minbizia, minbizien artean ohikoena ez den arren, ginekologikoetatik pronostiko okerrenetarikoa duela, biziraupena bost urteetara mundu mailan %46-ekoa baita. Honen arrazoi nagusienak bi dira: sintoma faltagatik estadio aurreratu batean detektatzen direla kasu gehienak eta minbizia berriro garatzeko joera handia duela (4). Askotan sintomei ez zaie behar besteko garrantzia ematen, kamuflatu egiten direlako egunerokotasunean gertatu daitezkeen gaitzekin. Sintoma nabarmenenak distentsio abdominala, sintoma gastrointestinalak (gosea galtzea, goragalea, haizeak, idorreria, sabeldura...), sabelaldeko, pelbiseko, sorbaldako zein hanketako mina, menopausia osteko odoljariora, nekea, pisua igotzea edo gernu-sintomak izan daitezke (4). Jakinda minbizi mota hau detektatzea zaila dela, prebentziorako behaketa ekintza gehiago egin beharko lirateke. Beste zenbait minbizi motetan prebalentzia altuagoa denez behaketa ekintzak egiten dira, bularreko minbizian bezala, mamografia eginez. Egia da gaixotasun ginekologikoen artean ez dela prebalenteena, baina bai agresiboenetarikoa eta horregatik estadio goiz batean detektatzea komeni da, ahalik eta azkarren tratamenduarekin hasteko efektiboagoa izateko. Beste aldetik, obarioko minbiziaren bueltatzeko joera murriztu da mantenimenduko tratamenduak agertu zirenetik, baina arazo berri bat sortu da, hauekiko sortzen diren erresistentziei lotuta. PARP inhibitzaileen eraginari uko egiteko bide berriak sortu dira DNAREN erreparazioan eta ondorioz eraginkortasuna murrizten hasi da. Honen harira ikerketa berriak egitea beharrezkoa da, farmakoak modifikatu ahal izateko eta honela erresistentziak gainditzeko, minbiziak daukan bueltatzeko joera ekiditeko.

Obarioko minbizia den ala ez zehazteko hainbat froga egiten dira. Lehenengo esplorazio ginekologikoa ekografia batekin tumore-masa ikusteko, odol analisi batekin osatzen da tumore markagailuak aztertzeke. Gainera irudi frogak eskatu daitezke; erresonantzia magnetikoa, PET edo TAC (4). Obarioko minbizia detektatzeko prozesua oso erlatiboa izan daiteke, mediku bakoitzak frogak ezberdinak egitea erabaki bait dezake. Honela

obarioko minbizia detektatzeko froga konkretu bat ez egoteak ere estadio goiz batean harrapatzeko trabak handitzen ditu, berriro ere, bularreko minbizia izan daiteke adibide, mamografia minbizi horretarako froga konkretuarekin.

Ezinbestekoa da histologikoki tumorea identifikatzea tratamendu plana erabakitzeko, gehienak epitelialak dira eta lau motetan sailkatzen dira: zelula argien tumorea, tumore endometrioidia, tumore muzinosoa eta tumore serosoa (4). Beste aldetik, tumorearen estadioa bereizi behar da eta erabiltzen den sailkapen motak FIGO du izena (6). Egia da ez dagoela estadioen sailkapena egiteko taula propioa obarioko minbiziarentzat, Falopio tronpen eta endometrioko minbiziarekin konpartitzen da estadio sailkapena, beraz ideia ona izango litzateke minbizi konkretu bakoitzarentzat estadio mailak zehaztea, bakoitzaren ezaugarriekin.

Obarioko minbizirako erabiltzen diren lehen aukerazko tratamenduak inbaditzaileak dira eta albo ondorio asko sortzen dituzte, hala nola, histerektomia totala salpingooforektomia bilateralarekin eta platinoan oinarritutako kimioterapiak. Denbora pasa ahala tratamendu berriak agertzen joan dira, batez ere mantenimenduko tratamenduak. Medikuntza pertsonalizatuaren presentzia geroz eta ohikoagoa bihurtzen ari da minbiziaren munduan, pertsona bakoitzaren gaixotasuna era egokitan tratatzeko (10). Terapia gidatuak izan dira obarioko minbiziaren pronostikoa hobetu dutenak; terapia hormonalak, antiangiogenikoak, immunoterapia eta PARP inhibitzaileak (9). Izan ere terapia gidatuak zitostatikoak dira eta zelulen hazte prozesua geldiarazten dute; aldiz, kimioterapikoak zitotoxikoak dira, eta zelulak hiltzen dituzte (8). Zitostatikoen ezaugarri garrantzitsuena zera da, markagailu zehatzak dituzten zelula tumoral konkretuen aurka egiteko ahalmena dutela, gainontzeko zelula osasuntsuak kaltetu gabe. Honen ondorioz, albo ondorioak murriztuak ageri dira.

Obarioko minbizia beste gaixotasun asko bezala herentzia genetikoarekin lotuta dago, normalean geneak osatzen dituzten DNA kateetan mutazioak sufritzen dituztelako. Terapia gidatuak aplikatu ahal izateko kasu batzuetan kaltetuta dauden geneak bereizi behar dira eta horren arabera tratamendua zehaztu. Geneak aztertzeko eta topatzeko eskaera igo da onkologiaren arloan eta ondorioz teknologia berriak sortzen joan dira.

Gaur egungo Laborategi eta Ospitaleek errendimendu altuko sekuentziazioa edo *Next Generation Sequencing* (NGS) teknologia ari dira aplikatzen, non DNA sekuentziazioa duten, geneen mutazioen bila (21). Teknika hauek oso garestiak izan ohi dira eta pertsona guztiak ez dituzte eskuragarri nahi beste, beraz teknologia berri hauetan inbertsioa handitu beharko litzateke jakinda DNAREN mutazio motaren arabera tratamendu konkretu bat aplikatu daitekeela.

Dagoeneko ezaguna da DNAREN mutazioen erlazioa minbiziarekin. Printzipioz, gure zelulak DNAN sortzen diren akatsak konpontzeko prestatuta daude, baina erreparazio sistemetak partaideen asaldura gertatzen bada, ez dute beren funtzioa mantenduko eta zelulak akatsak pilatzen joango dira bere DNAN. Hautsi diren DNAREN harizpi kopuruen arabera erreparazio mekanismo desberdinak aktibatuko dira. Birkonbinazio homologoaren ibilbidea da obarioko minbiziarekin erlazio zuzena daukana. BRCA1 eta BRCA2 geneen mutazioak dira birkonbinazio homologoaren defizientziarekin erlazionatuta daudenak gehienbat (27). BRCA1 edo BRCA2 funtzionatzen ez dutenean desgaitasun bat sortzen da birkonbinazio homologoaren prozesuan, eta zelulak beste bide batzuk bilatzen ditu erreparazio prozesua osatzeko. Normalki akats gehiago sortzen dituzten bideak aktibatzen dira eta inestabilitate genomikoa geroz eta nabarmenagoa da zelula horietan (28).

PARP inhibitzaileak dira obarioko minbiziaren tratamenduari aurrerakada bereizgarria eman dioten terapia gidatuak. Izenak adierazten duen bezala PARP entzimak inhibititu egiten dituen medikamentua da. Tumore zeluletan BRCA1 eta BRCA2 geneak inaktibatuta baldin badaude, eta PARP entzimen funtzioa inhibitzen bada, zelula horiek ezin izango dute DNA erreparatu eta heriotza zelularra lortuko da (7). PARP inhibitzaileen erabilera azaltzen duen arrazoiak hilkortasun sintetikoan datza. BRCA mutatu gabe daukan zelula osasuntsu bati PARP inhibitzailea ematen baldin bazaio, zelula bizirik mantenduko da, aldiz, BRCA geneak inaktibatuta dituen tumore zelulan, PARP entzimen funtzioa inhibitzen bada, zelula horrek ezin izango du DNA erreparatu eta heriotza zelularra lortuko da apoptosiaren bidez. Medikuntza pertsonalizatuaren garapenean, indibiduo bakoitzaren tumorea aztertzeko aukerak, markagailu konkretuak dituen

tumorea tratatzeko informazioa eskaintzen digu eta hau terapia gidatuen bidez lortzen da. Tumoreen ezaugarriak zenbat eta gehiago ezagutu, orduan eta errazagoa izango da hilkortasun sintetikoaz edo beste mekanismoez baliatuta, tumore zelula horiek erasotzea, farmako berrien garapenarekin.

Urteetan zehar zenbait PARP inhibitzaile mota desberdinak agertzen joan dira eta orain arte onartuta daudenak Olaparib, Rucaparib, Niraparib eta Talazoparib dira. Aldi berean, Veliparib, Pamiparib eta Fluzoparib ebaluaketan jarraitzen dute (12). Terapia hauek nahiko berriak direnez momentuz merkatuan ez daude paziente guztien beharrak asetzeko behar besteko tratamenduak, eta denbora behar da ikerketa gehiago egiteko eta ondorioz tumore mota guztietarako tratamendu bat izateko.

Esan bezala PARP inhibitzaile bakoitza tumore mota desberdinetarako zuzentzen da, lehenengo lerroko tratamendua bezala, mantenimendukoa edo errezidibantea den obarioko tumore batentzako. Gainera ezaugarri oso konkretuak dituzten pertsonen bideratzen dira, Olaparib adibidez mantenimenduko tratamendua bezala BRCAn mutazioak dituzten pertsonetan edo 3 kimioterapia ziklo jaso duten tumore errezidibanteetan erabili daiteke. Niraparib tratamendua hartzeko ordea, ez dira ezaugarri hain zehatzak eskatzen, BRCAn mutazioak izan edo ez, mantenimenduko tratamendu moduan erabili daitekeelako.

Ikerketa desberdinak aztertu ondoren, PARP inhibitzaileen efektu onuragarria ikusi da obarioko minbizia sufritzen duten emakumeetan, izan ere progresiorik gabeko biziraupena (PFS) luzatu egiten baita plazebo taldearekin konparatuta. **Olaparib**-en kasuan onura klinikoaren ehunekoa, altua izan zen BRCAn mutazioak zituzten tumoreetan. SOLO-1 ikerketa, handiena izan da orain arte 388 pazienterekin, non Olaparib lehen lerroko mantenimendu tratamendu bezala erabili zen. Beste kontestu batean, Study19 eta SOLO-2 ikerketa klinikoak tumore errezidibanteetan testatu ziren, eta datu baliagarriak lortu ziren baita ere. Emaitzak ikusita SOLO-1 ikerketan ateratakoak askoz ere nabarmenagoak dira, PFSa plazeboa jaso zutenentzat 13,8 hilabetekoa izan zen, aldiz PARP inhibitzailea hartu zutenentzat 49,9 hilabetekoa. Datu hauek ezin dira Study19 eta SOLO-2 ikertekekin konparatu, beste tumore egoera bat aztertzen ari direlako, tumore

errezidibanteak hain zuzen ere. Hala ere, Olapariben onurak ziurtatu zituzten bi ikerketa hauetan ere, plazebo taldearekin alderatuta. Esan beharra dago SOLO-2 ikerketak emaitza hobekak lortu zituela.

Niraparib-en kasuan, beste PARP inhibitzaileetatik desberdintzen duena zera da, onurak ikusten direla bai BRCAn mutazioak dituzten pazienteetan eta baita BRCAn mutazioak ez dituztenetan. PRIMA ikerketan, Olaparib aztertu zuten ikerketetan baino jende gehiagok parte hartu zuen, 733 paziente hain zuzen ere. BRCAn mutazioak zituzten taldean Niraparib hartu zutenak 21,9 hilabeteko PFSa izan zuten eta plazebokoan 10,4 hilabetekoa. Aldiz BRCA ez zen beste mutazioak sufritzen zituzten pertsonetan 13,8 eta 8,2 hilabetekoa izan zen PFSa hurrenez hurren. NOVA ikerketa tumore errezidibanteetan oinarritu zen eta lortutako datuak BRCA mutazioaren arabera desberdinak izan ziren; BRCAn mutazioak zituzten taldean, Niraparib hartu zutenak 21 hilabeteko PFSa izan zuten eta plazebo taldean 5,5 hilabetekoa. Aldiz, BRCAn mutaziorik ez zutenen artean, 12,9 eta 3,8 hilabetekoa izan zen PFSa Niraparib eta plazebo taldean, hurrenez hurren. Honela, datuen arabera, BRCAn mutazioak dituzten pertsonetan, Niraparib tratamenduak onura handiagoa ekartzen die, BRCAn mutazioa ez dutenekin alderatuta. Kontestu desberdinean egindako 2 ikerketen datuak ez dira asko nabarmendu, hau da, lehen lerroko tumoreetan eta errezidibanteetan izandako emaitzak antzekoak izan dira.

Rucaparib aztertu duen ikerketa ARIEL-3 izan da, non errezidibanteak ziren eta platinoarekiko sentikorrak ziren tumoreak Rucaparib edo plazeboarekin tratatu ziren. Bertan, Niraparib-ekin lortutako emaitzen antzera, onura handienak lortu zituzten pazienteak, BRCAn mutazioak zituztenak izan ziren. Ondotik onura handiena izan zuen taldea, birkonbinazio homologoan defizientzia zuena izan zen. Eta azkenik, birkonbinazio homologoan defizientziarik gabeko taldeak izan zuen onura handiena. Beti ere hiru taldeen PFSa izugarri hobetu zen plazebo taldearekin alboratuz. Momentu honetan merkatuan dauden Olaparib, Niraparib eta Rucaparib-ek emaitza onak eman dituzte BRCAn mutazioak dituzten tumoreetan, eta bakoitzak ezaugarri desberdinen arabera

aplikatu daitezke. Olaparib izan da lehen agertu zena eta ondorioz gehien aztertu dena, baina horrek ez du esan nahi hoberena denik.

Veliparib eta **Fuzuloparib** dira Espainian momentuz erabili ezin diren PARP inhibitzaileak, lehenengoa aprobata gabe dagoelako eta besteak Txinan bakarrik erabiltzeko baimena jaso duelako. Orain arte Veliparib izan da PARP inhibitzaileen artean kimioterapiarekin batera dosi normaletan funtzionatu duen medikamentu bakarra (42). VELIA ikerketan pertsona lagin handiak parte hartu zuen, 1140 pertsonak. BRCAn mutazioa zuten eta kimioterapia gehi Veliparib hartu zuten pazienteetan, garapenik gabeko biziraupen mediana 34,7 hilabetekoa izan zen, aldiz plazebo eta kimioterapia hartu zutenentzat 22 hilabetekoa. BRCAn mutaziorik ez zuten taldean mediana Veliparib taldearentzat 31,9 hilabetekoa izan zen eta plazebokoa 20,5 hilabete (42)Ikusten da, oso antzeko emaitzak lortu zirela bi taldeetan, beraz, tratamendua BRCAn mutaziorik dagoen edo ez, paziente guztiei eman daiteke. Gainera, tratamendurako aukera berriak eskainiko dituen medikamentua da, nahiko itxaropentsua obarioako minbizia sufritzen duten emakumeentzat, batez ere ez delako kimioterapia bukatu arte itxoin behar, eta PARP inhibitzaileen tratamendua ahalik eta azkarren hasi daitekeelako. Fuzuloparib medikamentu nahiko berria da eta daukan desabantaila soilik tumore errezidibanteetan erabili daitekeela da, momentuz mantenimenduko tratamendua bezala erabiltzeko ikerketan jarraitzen du. Nahiz eta ikerketa honek emaitza onak eman, daukan pertsona lagin txikia dela eta, ez da behar besteko fidagarria kontestu horretan erabiltzeko.

Aurretik esan bezala, antiangiogenikoen eta PARP inhibitzaileen arteko konbinazioak onurak ekarri ditu obarioako minbizia sufritzen duten emakumetan. PAOLA-1 ikerketak Olaparib eta Bevacizumab-en konbinazioa aztertu zuen (45). Biak batera ematerakoan sortutako albo ondorioetako hipertentsio mailak jaitea lortu zuen. Gainera, antiangiogenikoak tumorea Olaparib-ekiko sentikorragoa bihurtzen du, PARP inhibitzailea eraginkorragoa bilakatuz (10). PARP inhibitzaileen eta antiangiogenikoen konbinazioa sinergikoa da, bion artean sustatzen direlako eta progresiorik gabeko biziraupena luzatzen duelako (35). Esan daiteke biak batera ematea, Olaparib bakarrik ematea baino efektiboagoa izan daitekeela.

Minbiziaren tratamenduan ezaugarririk bereizgarriena albo ondorioak dira, lehen esan bezala terapia gidatuak agertu diren arte kimioterapiak eta zitoerredukzio kirurgikoan oinarritzen zen tratamendua eta hauekin ematen ziren albo ondorioak nahiko ezgaitzaileak ziren gaixoentzat. PARP inhibitzaileek arlo horretan lagundu dute, pazienteei erraztasunak emanez eta albo ondorio gutxiago izaten. Niraparib, Rucaparib eta Olapariben albo ondorioen emaitzak aztertu dira eta orokorrean oso antzekoak izan dira: sintoma gastrointestinalak, aldaketa hematologikoak mielosupresioarekin erlazionatuta eta astenia. Gehien ematen diren albo ondorioak ikerketa guztietan anemia, goragalea eta astenia dira, baina ez dira gertatzen pertsona guztietan. Ikerketa batzuk, SOLO-1-ek adibidez, leuzemia mieloidearen kasuren bat detektatu zuen. Nahiz eta ehuneko oso baxuan gertatu (%1), kontutan hartu behar den albo ondorio oso serioa da. Medikuek tratamendua eskaintzen duen momentuan albo ondorioak eta egon daitezkeen arazoak mahai gainean jarri beharko ditu eta horren arabera PARP inhibitzaileak ekarri ditzaketen onurak konpentsatzen duten edo ez, baloratu beharko dira.

Nahiz eta datuetan argi ikusten den PARP inhibitzaileek dituzten onurak obarioko minbizia duten emakumeetan, ikerketa gehiago behar dira hauen onura guztiak zehazteko, erresistentzien sorrera gertatzen den edo ez ikusteko, eta momentuan dauden zalantza guzti hauek argitzeko.

6. ONDORIOAK

Obarioko minbiziaren PARP inhibitzaileekin mantenimenduko tratamenduaren berrikuspen bibliografikoa egin ondoren ateratako ondorioak hauek dira:

1. Obarioko minbiziak pronostiko okerrenetarikoa du, batez ere estadio aurreratuan detektatzen delako eta errezidibak gertatzen direlako.
2. Modifikatu ez daitezkeen arrisku faktoreen artean, faktore genetikoak dira garrantzitsuenak, hauen artean BRCA1 eta BRCA2 geneen mutazioak konkretuki.
3. Gaur egun onartutako PARP inhibitzaileak Olaparib, Niraparib eta Rucaparib dira.
4. BRCA geneetan mutazioak dituzten pertsonetan PARP inhibitzaileak eraginkorragoak dira, hilkortasun sintetikoa dela eta. Hala ere, BRCAn mutazioak ez dituzten pertsonak ere izan dezakete PARP inhibitzaileekin mantenimenduko tratamendua (Niraparib).
5. Egindako ikerketa klinikoetan PARP inhibitzaileek progresiorik gabeko biziraupen (PFS) luzeagoa lortzen dute, plazeboarekin alderatuta.
6. Kimioterapiekin konparatuta PARP inhibitzaileek albo ondorio gutxiago dituzte eta oso antzekoak dira PARP inhibitzaile guztien artean.
7. PARP inhibitzaileekiko erresistentziak sortu daitezke tumore zeluletan, eta honek errezidibak agertzea sustatuko du.
8. Terapia honen berritasuna dela eta, obarioko minbizia duten emakumeek ez daukate informazio asko PARP inhibitzaileei buruz.

7. LAN PROPOSAMEN TEORIKOA

7.1. Sarrera

Pertsona bati minbizia diagnostikatzen dioten momentuan bere bizitza hankaz gora jartzen da, batez ere psikologikoki. Minbizia heriotzarekin erlazionatzen den zerbait da, sufrimendurekin eta ezgaitasunarekin. Aztertu dugun moduan erabiltzen diren tratamenduak nahiko gogorrak izan ohi dira pazienteentzat, kimioterapiak eta zitoerredukzio kirurgikoa, batez ere albo ondorioengatik. Obarioko minbizian, gainera, lehendabiziko tratamenduak jasan ostean minbizia bueltatzeko joera altua da.

Paziente hauen bizitzan laguntza oso garrantzitsua bihurtzen da, familiaren aldetik zein osasun profesionalen aldetik ere. Beharrezkoa da erizain erreferente bat izatea behar duten informazioa jasotzeko eta galderak erantzuteko, nahasmen eta ezjakintasun momentu horretan.

Medikuntzarentzat aurrerapen garrantzitsua izaten ari da terapia gidatuen erabilera, terapia pertsonalizatuak garatzen ari direlako. Beste aldetik obarioko minbizia duten emakumeei itxaropena eman diete mantenimenduko tratamenduek, garapenik gabeko biziraupena luzatzen. Aldi berean albo ondorioen kopurua zein larritasuna gutxituz joan da, pazienteen bizi kalitatea hobetuz.

Obarioko minbiziaren mantenimenduko tratamenduan, erizainak ere garrantzi handia du pazientearen jarraipen apropos bat izateko eta bere gaixotasuna sendatzeko edo behintzat hobetzeko. Behin medikuaren partez tratamendua aukeratuta dagoenean erizainaren interbentzioa hasten da, pazienteari bere egunerokotasuna pilulekin nola izango den azaltzeko, behar duen gainerako informazioa esateko eta dituen galderak argitzeko.

7.2. Helburua

Interbentzio plan honen helburua, obarioko minbiziarekin diagnostikatu diren eta PARP inhibitzaileak lehenengo aldiz hartuko dituzten emakumeei, hauei buruzko informazioa

eskuratzea izango da, hala nola, zein PARP inhibitzaile dauden onartuta, zein den hauen funtzioa, medikamentuak hartzeko pautak, pilulen ezaugarri fisikoak, posologia, eguneko ze momentu eta egoeratan hartu behar dituzten, albo ondorio ohikoenak eta egin beharrekoak hauek izatekotan.

7.3. Itu taldea

- Obarioko minbiziarekin diagnostikatuta dauden eta PARP inhibitzaileetakoren bat (Olaparib, Niraparib edo Rucaparib) lehenengo aldiz hartuko duten emakumeak.
- Aurretik histerektomia totala egin dieten emakumeak eta baita platinozko kimioterapia aplikatu dietenak.

7.4. Arazoen analisia

Lan proposamenaren arazoen analisia egiteko DAFO analisia erabili da, Ahultasunak (D), Mehatxuak (A), Gaitasunak (F) eta Aukerak (O) kontutan hartzen dituenak.

Ahultasunak: Paziente kopuru nahikoa biltzea sesioa antolatzeke eta gai honetan formakuntza daukan erizain bat aurkitzea.

Mehatxuak: Pazienteak interbentzioa aspergarri edo alferrikakoa dela pentsatzea eta horren ondorioz taldea ez sortzea, plana aurrera eraman ahal izateko.

Gaitasunak: Zientifikoki fidagarria den informazioa erakustea, pazienteak ulertzeko era egokitan antolatuta. Beraientzat erabilgarria eta interesgarria dena, jasaten ari diren gaixotasunari buruzkoa delako.

Aukerak: Mantenimenduko tratamenduak berriak izatea, eta ondorioz gizartean oraindik ezezagunak izatea. Informazioa jasotzeko interesa piztea pazienteetan beraien tratamendua era egokian hartzeko eta ostean sendatu ahal izateko.

7.5. Metodologia

Interbentzio planean, hilabetean behin garatuko diren sesioak antolatuko dira. Bertara, hilabetean zehar obarioko minbizirako mantenimenduko tratamendua hartuko duten emakumeak etorriko dira. Hiriko edo zonaldeko osasun zentro konkretu batean gauzatuko den ekintza da. Alde batetik erizainak sesio hauetan obarioko minbiziari eta PARP inhibitzaileei buruzko informazioa kontatuko die eta triptiko bat eman, eta bestalde, beraien esperientzia gaixotasunarekin konpartitu ahal izango dute, eztabaida momentu bat ematen zaionean sesioaren bukaeran. Gainera, erizainaren laguntza eskainiko da, jakin dezaten behar dutenean erizainak kontsultan zalantzak argitu ditzakeela edo informazio gehiago eman, behar izan ezker.

Lehenik eta behin medikuak Onkologia arloan tratamendua zehazten duenean eta errezeta egiten duenean, saioaren informazioa emango die. Bertan emakumeak interbentzioaren informazioa jasoko dute eta nahi izan ezker izena eman dezakete saioa burutuko den osasun zentroan. Hilabete bukaerako azken ostiral arratsaldean saio bat antolatuko da apuntatu diren emakumeekin gutxienez 5 pertsonako talde batekin eta gehienez 20 pertsonen osatua.

Sesioa gaian formatu den erizain batek emango du eta bitartean emakumeak galderak egin ditzakete gaiari buruz. Bukaeran borobilean eserita beraien esperientzia pertsonalak kontatzeko aukera izango dute, motibazioa gauzatzeko eta norberaren autoestimua lantzeko.

7.6. Interbentzioaren garapena

Sesioa: Obarioko minbiziaren mantenimenduko tratamendua egunerokotasunean.

Dinamizatzailea: Gaian espezializatu den erizain bat.

Lekua: Hiriko edo zonaldeko osasun zentro konkretu batean. Eskuragarri dagoena, adibidez hiri zentroa edo zonaldeko herri handiena.

Denbora: 2 orduko saioa bi zatitan banatuta: Lehenengo 45 minutuak informazio teorikoa jasotzeko eta zalantzak argitzeko, 15 minutuko atsedena eta beste ordu bat emakumeen arteko eztabaida izateko.

Materiala:

- Mahaiak eta aulkiak eseri eta apunteak hartzeko behar izan ezker.
- Proiektorea informazioa ondo ikusteko.
- Ordenagailua prestatutako materiala erakusteko.
- Boligrafoak eta paperak nahi dutena apuntatu ahal izateko.

16:30etan: Erizainak gela prestatuko du, aulkien eta mahaien kokapena U itxuran proiektorea ikusteko eta aldi berean emakume guztien aurpegiak ikusteko. Mahai bakoitzaren gainean boligrafo eta paper bat. Proiektorean ordenagailuko informazioa irudikatuko da.

17:00etan: Sesioaren hasiera emango da, partaideen izenak entzuten eta ongietorria ematen. Sesioaren helburu nagusia azalduko da: obarioko minbiziaren mantenimenduko tratamenduari buruzko informazioa jasotzea. Galderak egin ditzazketela eta bukaeran 15 minutuko atsedena izango dutela bigarren zatiarekin hasi aurretik.

- Terapia gidatuen agerpena eta mantenimenduko tratamendua obarioko minbizirako.
- Erabiltzen diren hiru PARP inhibitzaileak; Olaparib, Niraparib eta Rucaparib.
 - Ezaugarri fisikoak: bakoitzaren argazki bat.
 - Hartu beharreko dosia.
 - Eguneko ze momentutan hartu behar diren eta pilula kantitatea.
 - Eman daitezkeen albo ondorioak. Garrantziaren arabera nora joan edo non galdetu.

17:45etan: Atsedena.

18:00etan: Saioaren bukaera partaideen arteko elkarrizketarekin. Azaldu behar da zein garrantzitsua izan daitezkeen besteon esperientziak ezagutzea, sentimenduak azalera

edo bakoitzaren aurre egiteko teknika jakitea. Talde eztabaidaren moderatzailea erizaina izango da, hitzegite txandak kudeatuz edo gaia bideratuz.

8. ERANSKINAK

1. Eranskina: Triptikoaren kanpoko ikuspegia.



2. Eranskina: Triptikoaren barne ikuspegia.

OLAPARIB

- IZEN KOMERTZIALA: Lynparza.
- ADMINISTRAZIO-BIDEA: Ahozkoa.
- EZAUGARRIAK:
 - Olaparib 150 mg, berdeak.
 - Olaparib 100 mg, horiak.
- ADMINISTRAZIO-MODUA:
 - Ez dira murtzikatu ezta zatitu edo disolbatu behar.
 - Ez da behar bazkariekin batera hartzea.

GOIZEAN	EGUERDIAN	GAUEAN
2 (150mg)	X	2 (150mg)

- TRATAMENDUAREN IRAUPENA: 2 urte edo medikuaren kontraesana arte.
- KONBINAZIOA: Bevacizumab.

PARP
INHIBITZAILEAK

NIRAPARIB

- IZEN KOMERTZIALA: Zejula.
- ADMINISTRAZIO-BIDEA: Ahozkoa.
- EZAUGARRIAK:
 - Niraparib 100 mg, txuri-moreak.
- ADMINISTRAZIO-MODUA:
 - Beti ordu berean hartu behar dira.
 - Ez dira murtzikatu ezta zatitu edo disolbatu behar.
 - Ez da behar bazkariekin batera hartzea.

GOIZEAN	EGUERDIAN	GAUEAN
X	X	3 (100mg)

- TRATAMENDUAREN IRAUPENA: Mugarik gabe medikuaren kontraesana arte.

RUCAPARIB

- IZEN KOMERTZIALA: Rucabra.
- ADMINISTRAZIO-BIDEA: Ahozkoa.
- EZAUGARRIAK:
 - Rucabra 200 mg, urdinak.
 - Rucabra 250 mg, txuriak.
 - Rucabra 300 mg, horiak.
- ADMINISTRAZIO-MODUA:
 - Ez dira murtzikatu ezta zatitu edo disolbatu behar.
 - Ez da behar bazkariekin batera hartzea.

GOIZEAN	EGUERDIAN	GAUEAN
600mg	X	600mg

- TRATAMENDUAREN IRAUPENA: Mugarik gabe medikuaren kontraesana arte.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Agarwal A, Baghmar S, Dodagoudar C, Qureshi S, Khurana A, Vaibhav V, et al. PARP Inhibitor in Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Single-Center Real-World Experience. *JCO Global Oncology*. 2021;(7).
2. Perez-Fidalgo JA, Cortés A, Guerra E, García Y, Iglesias M, Bohn Sarmiento U, et al. Olaparib in combination with pegylated liposomal doxorubicin for platinum-resistant ovarian cancer regardless of BRCA status: a GEICO phase II trial (ROLANDO study). *ESMO Open*. 2021;6(4).
3. Globocan, <https://gco.iarc.fr/>
4. Penny SM. Ovarian cancer: An overview. *Radiologic Technology*. 2020;91(6).
5. Tresguerres JÁ, López-Calderón A. Anatomía y fisiología del cuerpo humano [Internet]. Madrid: McGraw-Hill España; 2009 [cited 2022 Apr 11]. 256–259 p.
6. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021;155(S1).
7. Chen Y, Du H. The promising PARP inhibitors in ovarian cancer therapy: From Olaparib to others. Vol. 99, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018.
8. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>
9. Elyashiv O, Wong YNS, Ledermann JA. Frontline Maintenance Treatment for Ovarian Cancer. Vol. 23, *Current Oncology Reports*. 2021.
10. Disilvestro P, Colombo N, Harter P, González-Martín A, Ray-Coquard I, Coleman RL. Maintenance treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer: Time for a paradigm shift? Vol. 13, *Cancers*. 2021.
11. Hormone Therapy for Ovarian Cancer. American Cancer Society [Internet]. <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/treating/hormone-therapy.html>
12. Giudice E, Gentile M, Salutari V, Ricci C, Musacchio L, Carbone MV, et al. PARP Inhibitors Resistance: Mechanisms and Perspectives. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Mar 10 [cited 2022 May 5];14(6):1420.

13. la Vecchia C. Ovarian cancer: Epidemiology and risk factors. *European Journal of Cancer Prevention*. 2017;26(1).
14. Ovarian cancer risk factors. American Cancer Society [Internet]. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-ovario/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
15. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. Vol. 35, *Seminars in Oncology Nursing*. 2019.
16. Mallen AR, Townsend MK, Tworoger SS. Risk Factors for Ovarian Carcinoma. Vol. 32, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2018.
17. Cisneros N. Cáncer de mama y ovario hereditario: prevalencia de mutaciones patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2. Relación con los antecedentes oncológicos familiares y características clínico-patológicas. [Alcalá de Henares]: Universidad de Alcalá de Henares; 2017.
18. Francisco de Asis Quiles Vidal. Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario: Estudio in vitro de variantes BRCA1 y BRCA2 de significado biológico desconocido y búsqueda de nuevos genes responsables de este síndrome. [Barcelona]; 2015.
19. OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. http://www.gencat.cat/salut/depsan/pdf/og0601esgrr_din4.pdf
20. Wallace AJ. New challenges for BRCA testing: a view from the diagnostic laboratory. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 2016;24:10–8.
21. Zelli V, Compagnoni C, Cannita K, Capelli R, Capalbo C, Di M, et al. Applications of Next Generation Sequencing to the Analysis of Familial Breast/Ovarian Cancer. *High-Throughput* 2020, 9, 1.
22. Cardona YT, Aparecida M, Morales M. Principales mecanismos de reparación de daños en la molécula de ADN. *Revista Biosalud*. 2015;13(2).
23. Rueda BR, Sánchez-Lorenzo L, Salas-Benito D, Villamayor J, Patiño-García A, González-Martín A. The BRCA Gene in Epithelial Ovarian Cancer. *Cancers* 2022, 14, 1235.

24. Chang HHY, Pannunzio NR, Adachi N, Lieber MR. Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair. Vol. 18, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2017; 18 (8):495-506.
25. Her J, Bunting SF. How cells ensure correct repair of DNA double-strand breaks. Vol. 293, *Journal of Biological Chemistry*. 2018; 293(27):10502-10511.
26. Catalano F, Borea R, Puglisi S, Boutros A, Gandini A, Cremante M, et al. Targeting the DNA Damage Response Pathway as a Novel Therapeutic Strategy in Colorectal Cancer. Vol. 14, *Cancers*. 2022.
27. Knijnenburg TA, Wang L, Zimmermann MT, Chambwe N, Gao GF, Cherniack AD, et al. Genomic and Molecular Landscape of DNA Damage Repair Deficiency across The Cancer Genome Atlas. *Cell Reports*. 2018;23(1).
28. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of “BRCAness” in sporadic cancers. *Nature Reviews Cancer*. 2004. Vol. 4, No. 10, 10. 2004, p. 814-819.
29. Rose M, Burgess JT, O’Byrne K, Richard DJ, Bolderson E. PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance. Vol. 8, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020.
30. Amé JC, Spenlehauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. Vol. 26, *BioEssays*. 2004.
31. Alejandro León Morillo. Inhibidores de POLI ADP-RIBOSA POLIMERASA (PARP) en el tratamiento del cáncer. [Sevilla]; 2020.
32. Skelding KA, Lincz LF. Parp inhibitors and haematological malignancies—friend or foe? Vol. 13, *Cancers*. 2021.
33. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(26).
34. Deeks ED. Olaparib: First global approval. *Drugs*. 2015;75(2).
35. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(25).

36. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15).
37. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9).
38. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(25).
39. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(22).
40. Shirley M. Rucaparib: A Review in Ovarian Cancer. *Targeted Oncology* [Internet]. 2019;14:237–46.
41. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;390(10106).
42. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(25).
43. Boussios S, Abson C, Moschetta M, Rassy E, Karathanasi A, Bhat T, et al. Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors: Talazoparib in Ovarian Cancer and Beyond. *Drugs R D* [Internet]. 2020;20:55–73.
44. Lee A. Fuzuloparib: First Approval. *Drugs* [Internet]. 2021;81:1221–6.

45. Alvarez Secord A, O'Malley DM, Sood AK, Westin SN, Liu JF. Rationale for combination PARP inhibitor and antiangiogenic treatment in advanced epithelial ovarian cancer: A review. Vol. 162, Gynecologic Oncology. 2021.
46. CIMA aemps [Internet]. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
47. E Miller R, H El-Shakankery K, Lee JY. PARP inhibitors in ovarian cancer: overcoming resistance with combination strategies. J Gynecol Oncol. 20225 May 8