

Эффективность поддерживающей терапии олапарибом у пациента с семейным *BRCA1*-мутированным метастатическим раком поджелудочной железы

А.Л. Корниецкая[✉], kornietskaya@mail.ru, Л.В. Болотина, С.Ф. Евдокимова, Н.С. Призова, Т.В. Устинова, Т.И. Дешкина, А.А. Феденко

Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из наиболее агрессивных и неблагоприятно текущих онкологических заболеваний. У подавляющего большинства пациентов на момент установления диагноза процесс носит нерезектабельный или метастатический характер. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лекарственном лечении большинства злокачественных новообразований, непосредственные и отдаленные результаты лечения РПЖ по-прежнему остаются крайне неудовлетворительными, так как 5-летняя общая выживаемость не превышает 10%. Высокая молекулярно-генетическая гетерогенность, характерная для аденокарцином поджелудочной железы, низкая частота драйверных изменений, сложности в диагностике и быстрое прогрессивное ухудшение общего состояния большинства пациентов – лишь некоторые причины, определяющие отсутствие высокоспецифичного лечения. Понимание того факта, что порядка 10–15% опухолей поджелудочной железы являются проявлением генетически детерминированных синдромов, изменило возможности лекарственного лечения этой когорты пациентов. Одной из таких причин является носительство мутации *BRCA1/2*, при этом относительный риск РПЖ составляет соответственно 2,36 при мутации *BRCA1* и 3,34 при *BRCA2*. Опыт применения и подтвержденная эффективность PARP-ингибиторов позволили успешно применять эту группу препаратов в терапии *BRCA*-мутированного рака яичников и молочной железы. Польза от назначения олапариба в качестве поддерживающей терапии при *BRCA*-мутированном РПЖ была доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы POLO. В данной статье представлен клинический пример применения олапариба у пациента с семейным *BRCA1*-мутированным метастатическим РПЖ.

Ключевые слова: метастатический рак поджелудочной железы, PARP-ингибиторы, олапариб, мутация *BRCA1/2*, отягощенный семейный анамнез, поддерживающая терапия, рак поджелудочной железы, таргетная терапия

Для цитирования: Корниецкая А.Л., Болотина Л.В., Евдокимова С.Ф., Призова Н.С., Устинова Т.В., Дешкина Т.И., Феденко А.А. Эффективность поддерживающей терапии олапарибом у пациента с семейным *BRCA1*-мутированным метастатическим раком поджелудочной железы. *Медицинский совет*. 2023;17(11):172–177. <https://doi.org/10.21518/ms2023-231>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of olaparib maintenance therapy in *BRCA1* germline mutations in familial pancreatic cancer patient

Anna L. Kornietskaya[✉], kornietskaya@mail.ru, Larisa V. Bolotina, Sevindh F. Evdokimova, Natalia S. Prizova, Tatyana V. Ustinova, Tatiana I. Deshkina, Alexander A. Fedenko

Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Pancreatic cancer (PaCa) is one of the most aggressive and unfavourable current oncological diseases. The vast majority of patients have unresectable or metastatic disease at diagnosis. Despite considerable achievements in the drug therapy of most malignant tumours, the immediate and long-term results of the treatment of PaCa still remain extremely unsatisfactory, as overall survival at 5 years does not exceed 10%. The high molecular genetic heterogeneity, which is characteristic of pancreatic adenocarcinomas, the low frequency of driver changes, the diagnostic difficulties, and the rapid progressive deterioration of the general health condition of most patients are just a few of the reasons for the lack of highly specific treatment. Understanding that about 10–15% of pancreatic tumours are a manifestation of genetically determined syndromes has changed the pharmaceutical treatment options for this cohort of patients. *BRCA1/2* mutation carrier status is one of these reasons, while the relative risk of PaCa is 2.36 in *BRCA1* mutation and 3.34 in *BRCA2*, respectively. The PARP inhibitor therapy experience and proven efficacy allowed to successfully use this group of drugs in the treatment of *BRCA*-mutated ovarian and

breast cancers. The double-blind, placebo-controlled phase III POLO trial showed the benefit of olaparib as maintenance therapy in BRCA-mutated PaCa. This article presents a clinical case report of the use of olaparib in a patient with familial BRCA1-mutated metastatic PaCa.

Ключевые слова: metastatic pancreatic cancer, PARP inhibitors, olaparib, *BRCA1/2* mutation, burdened familial history, maintenance therapy, pancreatic cancer, targeted therapy

For citation: Kornietskaya A.L., Bolotina L.V., Evdokimova S.F., Prizova N.S., Ustinova T.V., Deshkina T.I., Fedenko A.A. Efficacy of olaparib maintenance therapy in *BRCA1* germline mutations in familial pancreatic cancer patient. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(11):172–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-231>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 7-е место в структуре онкологической смертности среди пациентов обоих полов во всем мире, однако согласно прогнозам к 2030 г. станет второй по значимости причиной смерти от злокачественных новообразований [1]. Традиционно терапевтическая концепция лечения РПЖ определяется распространенностью опухолевого процесса. Исходя из этого критерия, принято выделять метастатический и локализованный процессы. Последний, в свою очередь, подразделяется на резектабельный, погранично резектабельный и нерезектабельный РПЖ, что устанавливается на основании данных компьютерной томографии (КТ) с ангиографией. При этом фактически мы говорим о рентгенологической классификации, ориентируясь на степень вовлечения в процесс чревного ствола, верхней брыжеечной артерии, печеночной артерии и воротной вены. Однако возможность хирургического лечения не является залогом долгосрочного успеха, поскольку более чем у 70% пациентов в последующем будет выявлен рецидив заболевания при общей продолжительности жизни от 4 до 10 мес. [2, 3]. Таким образом, имеется необходимость проведения высокоинтенсивного лекарственного лечения на любой стадии заболевания. Наиболее эффективными режимами химиотерапии (ХТ) метастатического РПЖ являются FOLFIRINOX и комбинация гемцитабина с nab-паклитакселом, демонстрирующие в целом сопоставимые непосредственные и отдаленные результаты лечения как в первой, так и во второй линии (таблица) [4–6].

ГЕРМИНАЛЬНЫЕ МУТАЦИИ *BRCA1/2*

Химиорезистентность РПЖ может быть связана с целым рядом разнообразных причин, связанных в первую очередь с невероятной межопухолевой и внутриопухолевой гетерогенностью [7]. Тем не менее понимание

того факта, что около 10–15% случаев развития РПЖ обусловлены наследственными причинами [8–13], такими как синдром Пейтца – Егерса, синдром Линча, синдром наследования рака молочной железы и яичников, связанный с мутациями генов *BRCA* и рядом других, позволило улучшить результаты лечения нерезектабельного РПЖ.

Понятие «семейный РПЖ» на сегодняшний день объединяет две различные группы:

1) пациенты с наследственным синдромом генетической предрасположенности;

2) пациенты, у которых выявлены два и более родственников первой линии с диагнозом РПЖ при отсутствии генетически ассоциированных причин заболевания.

Синдром наследственного рака яичников и молочной железы является основной причиной семейного РПЖ и связан с наличием герминальной мутации *BRCA1/2*. При этом считается, что мутация *BRCA1* крайне мало распространена, а частота изменений в гене *BRCA2* [14] может достигать 17% [15, 16].

Относительный риск заболевания в сравнении с популяционным составляет 2,36 и 3,34 для носителей мутации *BRCA1* и *BRCA2* соответственно, а абсолютный риск возникновения РПЖ к 80 годам колеблется в зависимости от пола. Мутация в гене *BRCA1* у женщин составляет 2,3%, а у мужчин – 2,9%, при мутации *BRCA2* – 2,3 до 3% в аналогичных половых группах [17].

Собственно говоря, понимание причин, приводящих к реализации онкологического процесса, так же как и наличие препаратов, ингибирующих механизм эксцизионной репарации неспаренных оснований, что в конечном счете запускает процесс синтетической летальности и приводит к гибели опухолевых клеток, привело к формированию нового терапевтического подхода в лечении *BRCA*-мутированного РПЖ [18].

Эффективность поддерживающей терапии PARP-ингибитором олапарибом у пациентов с герминальными мутациями в генах *BRCA* при метастатическом РПЖ была

- **Таблица.** Сравнение режимов химиотерапии в первой линии лечения метастатического рака поджелудочной железы
- **Table.** Comparison of chemotherapy regimens in the first-line treatment of metastatic pancreatic cancer

Режим химиотерапии	Число пациентов, n	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	Медиана общей выживаемости, мес.	Частота объективного ответа
FOLFIRINOX vs gemcitabine [4]	342	6,4 vs 3,3	11,1 vs 6,8	70 vs 51
Nab-paclitaxel + gemcitabine vs gemcitabine [5]	861	5,5 vs 3,7	8,7 vs 6,6	48 vs 33
Gemcitabine vs 5-FU [6]	126	9 нед., vs 4 нед., (время до прогрессирования)	5,6 vs 4,4	5,4 vs 0

оценена в рандомизированном клиническом исследовании III фазы POLO, результаты которого позволили зарегистрировать препарат по данному показанию. В исследование были включены 154 пациента, которым в течение минимум 16 нед. проводилась платиносодержащая ХТ первой линии. При условии отсутствия признаков прогрессирования заболевания на момент ее завершения пациенты были рандомизированы в соотношении 3 : 2 в группы поддерживающей терапии олапарибом в дозе 300 мг 2 раза в день ($n = 92$) или плацебо ($n = 62$), лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ), время до второго прогрессирования заболевания или смерти, время до первой, второй и последующей линии терапии рака или смерти, время до прекращения исследуемого лечения или смерти, а также безопасность и переносимость. Мутация в гене *BRCA2* выявлена у 70% пациентов, а средний возраст пациентов составил 57 лет. При медиане наблюдения 31,3 мес. для группы олапариба и 23,9 мес. для группы плацебо отношение рисков (HR) по ОВ имело тенденцию к численному, но не к статистически достоверному преимуществу в пользу олапариба по сравнению с плацебо (HR 0,83; $P = 0,3487$) с аналогичной медианой ОВ (19,0 и 19,2 мес.). Через 36 мес. ОВ составила 33,9% для олапариба по сравнению с 17,8% для плацебо, и большая часть пациентов все еще получали олапариб (14,1%) по сравнению с плацебо (3,2%). Обновленные данные по ВБП продемонстрировали увеличение медианы в группе таргетной терапии – 6,7 по сравнению с плацебо 3,7 мес. (HR 0,49; $P = 0,0004$), а расчетный показатель 3-летней ВБП – 23,1 против 5,4%. Медиана времени до второго прогрессирования составила 16,9 и 9,3 мес. соответственно. Средняя продолжительность лечения достигла 25,9 мес. в группе олапариба по сравнению с 7,3 мес. для пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени при приеме олапариба были анемия (12%), слабость (6%) и боли в брюшной полости (3%). Частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных явлений составила 9% в группе олапариба и 2% в группе плацебо. Никаких новых сигналов по безопасности отмечено не было, так же как и не было зарегистрировано случаев развития миелодиспластического синдрома или острого лейкоза [19].

В качестве примера высокой эффективности олапариба приводим клиническое наблюдение пациента с семейным *BRCA*-мутированным метастатическим РПЖ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 39 лет, в августе 2021 г. в связи с желтушностью кожных покровов обратился к врачу по месту жительства. При обследовании выявлено новообразование головки поджелудочной железы.

С целью разрешения холестаза 16.09.2021 г. выполнена ретроградная холангиопанкреатография, эндопротезирование желчных протоков. По данным КТ

органов брюшной полости от 20.09.2021 г. поджелудочная железа в области головки утолщена до 36 мм за счет наличия гиповаскулярного образования размерами до 32 × 31 мм. Парапанкреатическая клетчатка уплотнена, инфильтрирована, определяются лимфатические узлы до 8–9 мм по короткой оси. 20.10.2021 г. пациенту выполнена ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная и компьютерная томография), выявлены очаги в печени: в S5 субкапсульно определяется очаг размерами 9 × 20 мм, который не накапливает контрастный препарат, с гиперфиксацией ФДГ (18F-фтордезоксиглюкоза) $SUV_{max} = 7,26$; в S4a $SUV_{max} = 4,25$; в S7 субкапсульно $SUV_{max} = 4,56$; в S7/8 определяется поддиафрагмально очаговая гиперфиксация ФДГ $SUV_{max} = 7,25$ с метаболическими размерами 33 × 34 мм. По данным КТ в этой области обнаружено несколько мелких гиподенсных очагов от 6 до 9 мм в диаметре. В структуре головки поджелудочной железы определяется объемное образование 40 × 43 мм с гиперфиксацией ФДГ $SUV_{max} = 4,38$. В парапанкреатической клетчатке, пилорoduоденальной зоне визуализируются немногочисленные уплотненные лимфоузлы до 9 × 18 мм, накапливающие контрастный препарат, с повышенной фиксацией ФДГ с $SUV_{max} = 2,15–2,32$. При неоднократных попытках верификации процесса путем биопсии как первичной опухоли, так и метастатических очагов печени элементов опухолевого роста не обнаружено. С целью верификации процесса 23.12.2021 г. выполнена диагностическая лапароскопия, краевая резекция левой доли печени. Интраоперационно в области правого купола диафрагмы и по капсуле селезенки выявлены белесоватые просовидные образования диаметром до 1 мм. При интраоперационном ультразвуковом исследовании в проекции SV–SVI сегментов печени рядом с желчным пузырем определяются 3 очаговых интрапаренхиматозных образования размером не более 1 см. Выполнена биопсия образований по капсуле левой доли печени по типу краевой резекции.

По результатам планового морфологического исследования опухолевого роста не обнаружено. Пациент сообщил о том, что одновременно с ним у его матери диагностирован рак яичников. При ПЦР-диагностике (полимеразная цепная реакция) с использованием первичной генетической панели мутаций, предрасполагающих к раку молочной железы и яичников, не выявлено. Пациент направлен на проведение тестирования методом секвенирования следующего поколения (NGS).

27.01.2022 г. под контролем ультразвукового исследования выполнена очередная биопсия опухоли головки поджелудочной железы и очага в печени, подтвержден рост умеренно дифференцированной аденокарциномы протокового типа в поджелудочной железе и печени.

По данным NGS выявлена мутация *BRCA1*: NM_007294:exon 20 c.5278-1G>T.

Учитывая данные гистологического и молекулярно-генетического исследования, стадию заболевания, молодой возраст и сохранное состояние пациента с февраля 2022 г. начато проведение платиносодержащей ХТ по схеме FOLFIRINOX.

По данным КТ органов брюшной полости до начала лечения обнаруживалась опухоль головки поджелудочной железы неправильной формы, без четких контуров размерами 31 × 28 мм с минимальным выходом в парапанкреатическую клетчатку, прилежащая к верхней брыжеечной вене и стенке горизонтального отдела двенадцатиперстной кишки (инвазия). Определяются множественные лимфатические узлы в парапанкреатической клетчатке, печеночно-двенадцатиперстной связке и малом сальнике до 12 мм по короткой оси. В печени биллобарно определяются многочисленные метастатические очаги до 8 мм.

Пациенту до 09.06.2022 г. реализовано 9 курсов ХТ по схеме FOLFIRINOX. Лечение осложнялось выраженной гематологической и гастроинтестинальной токсичностью, что привело к необходимости редукции доз цитостатиков и увеличению межкурсовых интервалов.

По данным КТ от июня 2022 г. печень не увеличена, описываемые ранее биллобарно расположенные гиповаскулярные метастатические очаги при настоящем исследовании четко не визуализируются (ранее наибольший – в 7-м сегменте – до 8 мм). Опухоль в головке поджелудочной железы размерами 21 × 24 мм. Визуализируются увеличенные лимфатические узлы в парапанкреатической клетчатке, печеночно-двенадцатиперстной связке и малом сальнике до 12 мм по короткой оси.

В связи с достигнутым частичным ответом пациенту с июля 2022 г. начато проведение поддерживающей терапии олапарибом 300 мг внутрь 2 раза в день ежедневно по месту жительства.

При промежуточном обследовании через 2 мес. поддерживающей терапии в октябре 2022 г. очаговые изменения в печени не определяются. Образование в головке поджелудочной железы с тенденцией к уменьшению – размерами 20 × 22 мм (ранее 21 × 24 мм), сохраняются ранее описываемые узлы в парапанкреатической клетчатке, печеночно-двенадцатиперстной связке и малом сальнике до 12 мм по короткой оси. Рекомендовано продолжить терапию олапарибом в прежнем режиме под наблюдением районного онколога.

Пациент вновь обратился на консультацию в марте 2023 г. с жалобами на слабость, снижение аппетита, одышку при физической нагрузке. В связи с тромбоцитопенией 3-й степени тяжести с ноября 2022 г. доза олапариба была редуцирована до 200 мг в сутки. По данным комплексного обследования выявлено прогрессирование процесса в виде метастатического поражения внутригрудных лимфоузлов, печени, канцероматоза, асцита, двустороннего гидроторакса.

Таким образом, длительность поддерживающей терапии олапарибом составила 9 мес., что, с одной стороны, совершенно не противоречит результатам, полученным в исследовании POLO, а, с другой стороны, всерьез заставляет задуматься о влиянии редукции дозы препарата на эффективность лечения, что, возможно, явилось причиной прогрессирования заболевания в приведенном клиническом наблюдении.

ОБСУЖДЕНИЕ

Считается, что мутация в гене *BRCA1* при РПЖ [20] встречается гораздо реже, чем мутация в гене *BRCA2*, частота которых составляет от 5 до 17% у пациентов с семейным РПЖ [15, 21, 22]. Однако представленный случай подтверждает необходимость исследования всех возможных вариантов генетических нарушений с использованием метода NGS, что позволяет идентифицировать все потенциальные терапевтические мишени. Важность генетического тестирования определяется не только возможностью проведения таргетной терапии у пациентов с подтвержденным диагнозом РПЖ, но и необходимостью скрининга заболевания у здоровых носителей герминальной мутации с целью выявления заболевания на максимально ранней стадии.

Еще одной особенностью представленного клинического случая является неоправданная редукция дозы олапариба, что, возможно, оказало негативное влияние на возможность долгосрочного контроля заболевания. Следует обратить внимание, что снижение дозы препарата допустимо только в соответствии с предусмотренным и описанным в инструкции алгоритмом: рекомендуемая уменьшенная доза препарата составляет 250 мг 2 раза в сутки (суточная доза 500 мг). При необходимости дальнейшей редукции дозу препарата рекомендовано уменьшить до 200 мг 2 раза в сутки (суточная доза 400 мг), в случае развития гематологической токсичности 3-й степени с ее последующим разрешением или восстановлением до 1-й степени после приостановки приема препарата.

Несомненно, значимый интерес вызывает возможность применения олапариба у пациентов с нарушениями репарации путем гомологичной рекомбинации репарации, имитирующей потерю *BRCA1* или *BRCA2*, но при отсутствии мутации. Оценка эффективности PARP-ингибиторов у такой когорты пациентов будет иметь решающее значение для расширения показаний к их назначению при РПЖ как в самостоятельном варианте, так и совместно с другими таргетными агентами или ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример не только демонстрирует значимую эффективность поддерживающей терапии PARP-ингибитором олапарибом у пациента с *BRCA*-мутированным РПЖ после предшествующей платиносодержащей ХТ, но и подтверждает необходимость дальнейшего изучения возможности расширения показаний к применению таргетной терапии как за счет уточнения показаний к применению, так и путем использования различных комбинаций.



Поступила / Received 24.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 13.06.2023
Принята в печать / Accepted 14.06.2023

Список литературы / References

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>.
- Sohal D.P., Mangu P.B., Khorana A.A., Shah M.A., Philip P.A., O'Reilly E.M. et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2784–2796. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1412>.
- Conroy T., Desseigne F., Ychou M., Bouché O., Guimbaud R., Bécauarn Y. et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817–1825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>.
- Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P., Chiorean E.G., Infante J., Moore M. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1691–1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369>.
- Burris H.A. 3rd, Moore M.J., Andersen J., Green M.R., Rothenberg M.L., Modiano M.R. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2403–2413. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2403>.
- Swayden M., Iovanna J., Soubeyran P. Pancreatic cancer chemo-resistance is driven by tumor phenotype rather than tumor genotype. *Heliyon.* 2018;4(12):e01055. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01055>.
- Klein A.P. Genetic susceptibility to pancreatic cancer. *Mol Carcinog.* 2012;51(1):14–24. <https://doi.org/10.1002/mc.20855>.
- Klein A.P., Brune K.A., Petersen G.M., Goggins M., Tersmette A.C., Offerhaus G.J. et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res.* 2004;64(7):2634–2638. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-3823>.
- Hiripi E., Lorenzo Bermejo J., Li X., Sundquist J., Hemminki K. Familial association of pancreatic cancer with other malignancies in Swedish families. *Br J Cancer.* 2009;101(10):1792–1797. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605363>.
- Schneider R., Slater E.P., Sina M., Habbe N., Fendrich V., Matthäi E. et al. German national case collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa): ten years experience. *Fam Cancer.* 2011;10(2):323–330. <https://doi.org/10.1007/s10689-010-9414-x>.
- Goggins M., Overbeek K.A., Brand R., Syngal S., Del Chiaro M., Bartsch D.K. et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut.* 2020;69(1):7–17. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319352>.
- Gardiner A., Kidd J., Elias M.C., Young K., Mabey B., Taherian N. et al. Pancreatic Ductal Carcinoma Risk Associated With Hereditary Cancer-Risk Genes. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(7):996–1002. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac069>.
- Vietri M.T., D'Elia G., Caliendo G., Albanese L., Signoriello G., Napoli C., Molinari A.M. Pancreatic Cancer with Mutation in BRCA1/2, MLH1, and APC Genes: Phenotype Correlation and Detection of a Novel Germline BRCA2 Mutation. *Genes (Basel).* 2022;13(2):321. <https://doi.org/10.3390/genes13020321>.
- Murphy K.M., Brune K.A., Griffin C., Sollenberger J.E., Petersen G.M., Bansal R. et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res.* 2002;62(13):3789–3793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12097290/>.
- George A., Kaye S., Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(5):284–296. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.191>.
- Li S., Silvestri V., Leslie G., Rebbeck T.R., Neuhausen S.L., Hopper J.L. et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *J Clin Oncol.* 2022;40(14):1529–1541. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02112>.
- Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B. et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005;434(7035):917–921. <https://doi.org/10.1038/nature03445>.
- Kindler H.L., Hammel P., Reni M., Van Cutsem E., Macarulla T., Hall M.J. et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3929–3939. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01604>.
- Axilbund J.E., Argani P., Kamiyama M., Palmisano E., Raben M., Borges M. et al. Absence of germline BRCA1 mutations in familial pancreatic cancer patients. *Cancer Biol Ther.* 2009;8(2):131–135. <https://doi.org/10.4161/cbt.8.2.7136>.
- Hahn S.A., Greenhalf B., Ellis I., Sina-Frey M., Rieder H., Korte B. et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(3):214–221. <https://doi.org/10.1093/jnci/95.3.214>.
- Couch F.J., Johnson M.R., Rabe K.G., Brune K., de Andrade M., Goggins M. et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(2):342–346. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0783>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Л. Корниецкая

Написание текста – А.Л. Корниецкая

Сбор и обработка материала – С.Ф. Евдокимова, Н.С. Призова

Обзор литературы – Т.В. Устинова

Анализ материала – Т.И. Дешкина

Редактирование – Л.В. Болотина

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Феденко

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna L. Kornietskaya

Text development – Anna L. Kornietskaya

Collection and processing of material – Sevindh F. Evdokimova, Natalia S. Prizova

Literature review – Tatyana V. Ustinova

Material analysis – Tatiana I. Deshkina

Editing – Larisa V. Bolotina

Approval of the final version of the article – Alexander A. Fedenko

Информация об авторах:

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2651-7158; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; kornietskaya@mail.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2787-5414; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru

Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, аспирант, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Призова Наталия Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 9563-3579; <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>; sonrisa3n@mail.ru

Устинова Татьяна Васильевна, к.м.н., сотрудник отделения химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 3638-0120; <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>; t.v.rafeyenko@gmail.com

Дешкина Татьяна Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 5950-5474; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; rew9@yandex.ru

Феденко Александр Александрович, д.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 9847-7668; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; fedenko@eesg.ru

Information about the authors:

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; kornietskaya@mail.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, P Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru

Sevindzh F. Evdokimova, Postgraduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Natalia S. Prizova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>; sonrisa3n@mail.ru

Tatyana V. Ustinova, Cand. Sci. (Med.), Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>; t.v.rafeyenko@gmail.com

Tatiana I. Deshkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; rew9@yandex.ru

Alexander A. Fedenko, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; fedenko@eesg.ru