



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-48-55>

Перспективы PARP-ингибиторов при лечении BRCA-ассоциированного рака поджелудочной железы. Обзор литературы

Меньшиков Константин Викторович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, отдел химиотерапии, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Султанбаев Александр Валерьевич — к.м.н., отдел противоопухолевой лекарственной терапии, orcid.org/0000-0003-0996-5995

Мусин Шамиль Исмаилович — к.м.н., хирургическое отделение № 6, orcid.org/0000-0003-1185-977X

Измайлов Адел Альбертович — д.м.н., доцент, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-8461-9243

Меньшикова Ирина Асхатовна — к.м.н., доцент, кафедра биологической химии, orcid.org/0000-0002-8665-8895

Султанбаева Надежда Ивановна — отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 1, orcid.org/0000-0001-5926-0446

Попова Екатерина Владимировна — отделение амбулаторной противоопухолевой лекарственной терапии, orcid.org/0000-0003-1242-759X

Хамматова Ляйсан Азатовна — orcid.org/0000-0003-4458-694X

К.В. Меньшиков^{1,2,}, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин¹, А.А. Измайлов^{1,2}, И.А. Меньшикова², Н.И. Султанбаева¹, Е.В. Попова¹, Л.А. Хамматова³*

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Детская городская поликлиника № 9, Россия, Республика Татарстан, Казань

* **Контакты:** Меньшиков Константин Викторович, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Аннотация

Аденокарцинома поджелудочной железы имеет 5-летнюю общую выживаемость 9 %, а к 2030 году, по прогнозам, эта опухоль станет второй ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний в США. Семейный рак поджелудочной железы и синдромы генетической предрасположенности стали областью повышенного интереса из-за потенциальных возможностей таргетной терапии. По оценкам различных авторов, примерно от 10 до 15 % случаев рака поджелудочной железы объясняется генетической причиной. Из этих синдромов наследственной предрасположенности наиболее актуальны на сегодня BRCA-мутации. Частота герминальных мутаций в генах BRCA1/2 и PALB2 у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы составляет около 5–9 %. В последние годы ингибиторы PARP (PARPi) появились как новый класс таргетной терапии со значительной активностью при раке молочной железы, яичников. Учитывая, что механизм действия PARP-ингибиторов и препаратов платины различен, они оказывают свое действие на разные пути репарации ДНК, было высказано предположение, что комбинированная терапия может представлять интерес. Авторы сообщили о результатах исследования комбинации велипариба, гемцитабина и цисплатина у пациентов с герминальной мутацией BRCA1/2 и распространенной аденокарциномой поджелудочной железы дикого типа (WT). Последние достижения позволили выявить пациентов с герминальными и соматическими мутациями в генах BRCA1/2 и других. Терапия, направленная на HRD, включая препараты платины и PARP-ингибиторы, может значительно улучшить выживаемость.

Ключевые слова: аденокарцинома поджелудочной железы, BRCA1/2 белок, химиотерапия, таргетная терапия, PARP-ингибиторы, герминальные мутации, генетический скрининг, соматические мутации

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И., Попова Е.В., Хамматова Л.А. Перспективы PARP-ингибиторов при лечении BRCA-ассоциированного рака поджелудочной железы. Обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(1):48–55. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-48-55>

Prospects of PARP Inhibitors in Treatment of BRCA-Mutated Pancreatic Cancer: a Literature Review

Konstantin V. Menshikov^{1,2,*}, Alexander V. Sultanbaev¹, Shamil I. Musin¹, Adel A. Izmailov^{1,2}, Irina A. Menshikova², Nadezhda I. Sultanbaeva¹, Ekaterina V. Popova¹, Lyaysan A. Khammatova³

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³Children's City Polyclinic No. 9, Kazan, Russian Federation

*Correspondence to: Konstantin V. Menshikov, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Abstract

Pancreatic adenocarcinoma has a 5-year overall survival rate of 9 %, with an outlook of becoming the second leading cause of cancer mortality in the USA by 2030. Familial pancreatic cancer and genetic predisposition syndromes have attracted more interest in the perspective of targeted therapy. Various authors estimate genetic causes to account for 10–15 % of pancreatic cancers. The BRCA gene mutations comprise the today's most relevant genetic predisposition syndrome. The frequency of BRCA1/2 and PALB2 germinal mutations in patients with pancreatic adenocarcinoma constitutes about 5–9 %. Over recent years, PARP inhibitors (PARPi) have composed a new targeted therapy class with a significant effect in breast and ovarian cancers. With the mechanism of action of the PARP inhibitor and platinum drugs targeting different DNA repair pathways, their combination therapy has been suggested as promising. We report studies of a combination treatment with veliparib, gemcitabine and cisplatin in germinal BRCA1/2-mutation patients with advanced wild-type pancreatic adenocarcinoma (WT). Recent advances have identified patients with germinal and somatic mutations in the BRCA1/2 and other genes. HRD-targeted therapy, including platinum and PARP inhibitor drugs, can significantly improve survival.

Keywords: pancreatic adenocarcinoma, BRCA1/2 protein, chemotherapy, targeted therapy, PARP inhibitors, germinal mutations, genetic screening, somatic mutations

For citation: Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Izmailov A.A., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Popova E.V., Khammatova L.A. Prospects of PARP inhibitors in treatment of BRCA-mutated pancreatic cancer: a literature review. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(1):48–55. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-48-55>

Konstantin V. Menshikov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, Chemotherapy Unit, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Alexander V. Sultanbaev — Cand. Sci. (Med.), Anticancer Drug Therapy Unit, orcid.org/0000-0003-0996-5995

Shamil I. Musin — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 6, orcid.org/0000-0003-1185-977X

Adel A. Izmailov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Urology with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-8461-9243

Irina A. Menshikova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Biological Chemistry, orcid.org/0000-0002-8665-8895

Nadezhda I. Sultanbaeva — Anticancer Drug Therapy Unit No. 1, orcid.org/0000-0001-5926-0446

Ekaterina V. Popova — Outpatient Anticancer Drug Therapy Unit, orcid.org/0000-0003-1242-759X

Lyaysan A. Khammatova — orcid.org/0000-0003-4458-694X

Введение

Аденокарцинома поджелудочной железы имеет 5-летнюю общую выживаемость 9 %, а к 2030 году, по прогнозам, эта опухоль станет второй ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний в США [1, 2]. В 2018 году зарегистрировано 458 918 новых случаев рака поджелудочной железы и 432 242 ассоциированных смертей. В настоящее время хирургическое лечение является единственным методом, позволяющим достичь хороших результатов. Но только у 15–20 % пациентов диагностируется опухоль на резектабельной стадии [3]. В том случае, даже если удалось достичь резекции R0, до 75 % пациентов в течение 5 лет прогрессируют. В настоящее время формируется понимание того, что рак поджелудочной железы — это фундаментальное системное заболевание. Для пациентов с метастатической или нерезектабельной опухолью основным методом лечения остается системная терапия. Такие режимы как FOLFIRINOX и комбинация наб-паклитаксела с гемцитабином увеличивают общую выживаемость только на несколько месяцев, что указывает на необходимость поиска новых методов лечения. Семейный рак поджелудочной железы и синдромы генетической предрасположенности стали областью повышенного интереса из-за потенциальных возможностей таргетной терапии. По оценкам различных авторов, примерно от 10 до 15 % случаев рака поджелудочной железы объясняется генетической причиной [4–8]. Из этих синдромов наследственной предрасположенности наиболее актуальны на сегодняшний день BRCA-мутации. Это наиболее часто встречаемые герминальные мутации при раке поджелудочной железы. BRCA1 и BRCA2 являются белками-супрессорами опухолей, участвующими в репарации двойной цепи. Были обнаружены вредные мутации в генах BRCA1 и BRCA2. Они начали впервые рассматриваться как фактор риска для развития рака молочной железы и яичников в середине 1990-х гг. в работах Miki et al. (1994) и Wooster et al. (1995) соответственно [9, 10]. Риск развития рака поджелудочной железы в 2,1–3,5 раза выше у носителей мутации BRCA. Существует более 2000 известных мутаций в генах BRCA1/2. В некоторых популяциях данные мутации встречаются чаще. Например, евреи-ашкенази являются носителями примерно в 2,5 % случаев. Носители мутаций в генах BRCA1/2 встречаются в Северной, Западной и Восточной Европе. У женщин — носителей мутации

BRCA в зародышевой линии в 5 раз выше риск заболеть раком молочной железы.

До недавнего времени выявление пациентов с семейным раком поджелудочной железы мало влияло на результаты лечения. Однако это изменилось с появлением PARP-ингибиторов, которые способны использовать дефицит гомологичной репарации (HRD) в BRCA-мутированных опухолевых клетках.

Двухцепочечные разрывы ДНК часто встречаются в клетках эукариотов в результате действия эндогенных и экзогенных факторов. Они восстанавливаются двумя основными путями: гомологичная рекомбинация и не-гомологичная. Гомологичная рекомбинация восстанавливает двухцепочечные разрывы, которые возникают из-за разрывов отдельных нитей, обычно вызванных агентами, повреждающими ДНК, такими как ионизирующее излучение и активные формы кислорода. Это сложный регулируемый механизм с участием многих белков, включая BRCA1/2, PALB2, ATM и RAD50 [11, 12].

Герминальные мутации

Частота герминальных мутаций в генах BRCA1/2 и PALB2 у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы составляет 5–9 % [13–15]. Герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 были описаны у пациентов как с семейным раком поджелудочной железы, так и с несемейным [16–21]. У пациентов с семейным раком поджелудочной железы частота этих мутаций, в частности BRCA2, может достигать 17 % [22, 23]. Фактически наличие герминальной мутации в гене BRCA2 связано с относительным риском от 3,5 до 10 % для развития рака поджелудочной железы по сравнению с не носителями и наследуется по аутосомно-доминантному типу [24–26]. Относительный риск развития рака поджелудочной железы при наличии герминальной мутации в гене BRCA1 по сравнению с не носителями составляет от 2,26 до 3 раз в течение жизни [27, 28]. В популяции евреев-ашкенази до 21 % пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы имеют герминальную мутацию в генах BRCA1 или BRCA2 [18–21].

Секвенирование генома выявило другие герминальные мутации, такие как ATM и PALB2, как гены предрасположенности к семейному раку поджелудочной железы [29, 30]. Распространенность герминальной мутации в гене ATM при семейном раке поджелудочной железы составляет примерно 2,4 % и имеет относительный риск 2,4 раза для развития рака поджелудочной железы [29–31]. Герминальные мутации в гене PALB2 имеют распространенность от 1 до 4,9 % в семьях и у пациентов с семейным раком поджелудочной железы. Средний возраст пациентов с диагностированными герминальными мутациями составляет 51 год, тогда как средний возраст пациентов без генетических нарушений — 63 года [32–36]. Эти данные приведены в таблице 1.

Исторически сложилось так, что скрининг на BRCA и другие герминальные мутации был ограничен пациентами с аденокарциномой поджелудочной железы и имеющими отягощенный семейный анамнез. Однако этот подход не может охватить значительную часть

Герминальная мутация	Частота развития рака, %	Риск развития рака
BRCA1	0–1,2	RR: 2,26
BRCA2	5,0–17,0	RR: 3,50–10,00
PALB2	1,0–4,9	Нет данных
ATM	2,4	RR: 2,40
RAD51	Нет данных	Нет данных

Таблица 1. Гены репарации ДНК и аденокарцинома поджелудочной железы [37]
Table 1. DNA repair genes and pancreatic adenocarcinoma [37]

пациентов с герминальными мутациями BRCA1/2. В настоящее время в рекомендациях NCCN рекомендуется проведение тестирования на наличие герминальных мутаций у всех пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы.

Помимо скрининга на герминальные мутации пациента, следует проводить тестирование и родственников, так как риск развития рака поджелудочной железы у носителей мутаций увеличивается от 1,5 до 13 % в зависимости от числа кровных родственников, страдающих заболеванием [38–41]. Увеличивается понимание того, что люди, имеющие родственников, страдающих раком поджелудочной железы, нуждаются в тщательных скрининговых мероприятиях, направленных на раннее выявление злокачественных новообразований, когда существуют возможности хирургического лечения. В настоящее время нет четкого консенсуса по поводу оптимального скрининга (МРТ или УЗИ), возраста для начала и завершения скрининга, частоты обследований. Международный Консорциум скрининга рака поджелудочной железы (CAPS) рассматривает пациентов из группы высокого риска как тех, кто соответствует одному или нескольким критериям: родственники первой степени родства пациента с семейным раком поджелудочной железы, имеющие не менее двух лиц первой степени родства с раком поджелудочной железы; наличие синдрома Пейтца — Егерса; наличие мутации p16/CDKN2A; носители мутации BRCA2 или имеющие диагностированный наследственный неполипозный колоректальный рак (HNPCC) и имеющие одного или более близких родственников с раком поджелудочной железы. Этим пациентам необходимо проводить скрининговые мероприятия с использованием методов УЗИ или МРТ. Они должны участвовать в скрининге с помощью EUS или MRI. Американский колледж гастроэнтерологии (ACG) рекомендует проводить скрининг лиц из группы высокого риска с использованием УЗИ или МРТ ежегодно начиная с 50 лет или за 10 лет до самого раннего возраста диагностики рака поджелудочной железы в семье. По мнению ACG пациенты относятся к группе высокого риска, если они являются родственниками первой степени родства больного семейным раком поджелудочной железы; имеют синдром Пейтца — Егерса; являются носителями мутаций в генах BRCA1/2, генах ATM, PALB2 или имеют синдром Линча и родственников первой или второй степени родства с раком поджелудочной железы [42].

PARP-ингибиторы в лечении рака поджелудочной железы

В последние годы ингибиторы PARP (PARPi) появились как новый класс таргетной терапии со значительной активностью при раке молочной железы, яичников [43–46]. Олапариб — противоопухолевое средство, мощный ингибитор ферментов поли(АДФ-рибоза)-полимераз (PARP) PARP-1, PARP-2 и PARP-3. Ферменты PARP требуются для эффективной репарации однонитевых разрывов ДНК. Для PARP-индуцированной репарации необходимо, чтобы после модификации хроматина PARP самостоятельно видоизменилась и отделилась от ДНК

для открытия доступа ферментам базовой эксцизионной репарации к месту разрыва. Когда олапариб связывается с активным участком фермента PARP, связанного с ДНК, он предотвращает отсоединение PARP и фиксирует ее на ДНК, тем самым блокируя репарацию. В делящихся клетках это приводит к остановке репликационной вилки в месте нахождения PARP-ДНК комплекса и к возникновению двунитевых разрывов ДНК. В нормальных клетках репарация путем гомологичной рекомбинации, для которой требуются функциональные гены BRCA1 и BRCA2, эффективна при репарации этих двунитевых разрывов ДНК. При отсутствии функциональных генов BRCA1 или BRCA2 двунитевые разрывы ДНК не могут подвергнуться репарации путем гомологичной рекомбинации. Вместо этого репарация проводится альтернативными путями, такими как негомologичное соединение концов, связанными с риском большого количества ошибок, что увеличивает геномную нестабильность. После нескольких репликаций геномная нестабильность может достичь неприемлемых уровней и привести к гибели опухолевых клеток, т.к. они подвергаются большему количеству повреждений ДНК по сравнению с нормальными клетками.

В ретроспективном исследовании Lowery et al. (2011) описали трех пациентов с BRCA-ассоциированным раком поджелудочной железы на фоне терапии олапарибом как в монорежиме, так и в комбинации с гемцитабином, достигших частичного ответа на терапию, подтвержденного радиологически [47]. Олапариб, PARPi, был изучен в клиническом исследовании II фазы на 23 пациентах с герминальной BRCA мутацией, с распространенным раком поджелудочной железы, во второй линии после гемцитабина. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) и медиана общей выживаемости (ОВ) составили 4,6 и 9,8 месяца соответственно [48]. Еще один PARP-ингибитор, велипариб, был протестирован в качестве первой линии у 16 пациентов с герминальной мутацией BRCA1/2 или PALB2-мутированным распространенным раком поджелудочной железы в исследовании II фазы. У одного пациента зарегистрирован частичный ответ (6 %), у четырех пациентов отмечена стабилизация заболевания (25 %), в остальных случаях констатирована прогрессия. Медиана ВБП для этих пациентов составила всего лишь 52 дня [49]. Совсем недавно были опубликованы результаты исследования II фазы PARP-ингибитора рукапариба. В исследование включены 16 пациентов с BRCA1/2 ассоциированным распространенным раком поджелудочной железы. У двух пациентов зарегистрировали полный ответ (12,5 %), два пациента достигли частичного ответа (12,5 %) и у двух стабилизация заболевания (12,5 %). Интересно, что у троих из этих пациентов была соматическая BRCA2 мутация, в то время как остальные имели герминальную мутацию BRCA1/2. 10 пациентов не получили клинической пользы от терапии. В дополнительном клиническом исследовании II фазы изучают рукапариб в качестве поддерживающей монотерапии у пациентов с распространенным раком

поджелудочной железы с патогенными герминальными или соматическими мутациями в генах BRCA1/2 или PALB2, которые не прогрессировали на терапии платиной первой линии. Представлены предварительные данные. Показали ЧОО 36,8 % (шесть частичных и один полный ответ) и уровень контроля заболевания 89,5 % в течение 8 недель.

В июле 2019 года были опубликованы результаты исследования POLO. Поддерживающая терапия — это новая концепция при раке поджелудочной железы, хотя ранние исследования применения сунитиниба и фторурацила показали многообещающие результаты [50, 51]. Исследование POLO проведено для оценки эффективности поддерживающей терапии олапарибом у пациентов с герминальной мутацией BRCA и метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, которая не прогрессировала во время химиотерапии на основе препаратов платины в первой линии.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы POLO проводилось в 119 центрах в 12 странах. Пациенты были случайным образом рандомизированы в соотношении 3:2 в группу поддерживающей терапии олапарибом (300 мг дважды ежедневно) или в группу плацебо. Факторы стратификации не использовались. Поддерживающая терапия была начата через 4–8 недель после последнего курса химиотерапии первой линии. Перевод на олапариб не был предусмотрен в этом исследовании.

В рамках исследования было проведено тестирование у 3315 пациентов с распространенным раком поджелудочной железы. В 247 (7,5 %) случаях выявлена герминальная мутация в генах BRCA. С января 2015 по январь 2019 г. получили лечение 154 пациента. На 15 января 2019 г. 30 пациентов все еще получали олапариб и 8 продолжали получать плацебо.

Медиана ВБП была значительно выше в группе олапариба, чем в группе плацебо (7,4 против 3,8 месяца; отношение рисков для прогрессирования заболевания или смерти 0,53; 95 % доверительный интервал [ДИ] от 0,35 до 0,82; $p = 0,004$). Промежуточный анализ общей выживаемости, при зрелости данных 46 %, не показал различий между группами олапариба и плацебо (медиана 18,9 против 18,1 месяца; отношение рисков смерти, 0,91; 95 % ДИ от 0,56 до 1,46; $p = 0,68$). Частота нежелательных явлений III степени и выше составила 40 % в группе олапариба и 23 % в группе плацебо (разница между группами 16 %). 5 и 2 % пациентов соответственно прекратили прием препарата из-за нежелательных явлений (рис. 1) [52].

В исследовании POLO показано, что поддерживающая терапия олапарибом обеспечила значительное увеличение ВБП у пациентов с герминальной мутацией в гене BRCA и метастатическим раком поджелудочной железы, который не прогрессировал во время химиотерапии первой линии на основе препаратов платины.

Место PARP-ингибиторов в комбинированной терапии

Учитывая, что механизм действия PARP-ингибиторов и препаратов платины различен, они оказывают свое действие на разные пути репарации ДНК, было высказано предположение, что комбинированная терапия может представлять интерес. O'Reilly et al. (2018) сообщили о результатах исследования комбинации велипариба, гемцитабина и цисплатина у пациентов с герминальной мутацией BRCA1/2 и распространенной аденокарциномой поджелудочной железы дикого типа (WT). В исследовании получены данные об объективном ответе у семи из девяти пациентов с BRCA1/2-ассоциированным распространенным раком поджелудочной железы (77,8 %) с медианой ОБ 23,3 месяца по сравнению с отсутствием объективных ответов и медианой ОБ 11 месяцев у пациентов с диким типом [53]. В последующем рандомизированном исследовании II фазы, проведенном O'Reilly et al. (2020), сравнивали гемцитабин и цисплатин с или без велипариба у пациентов с герминальной мутацией BRCA1/2 или

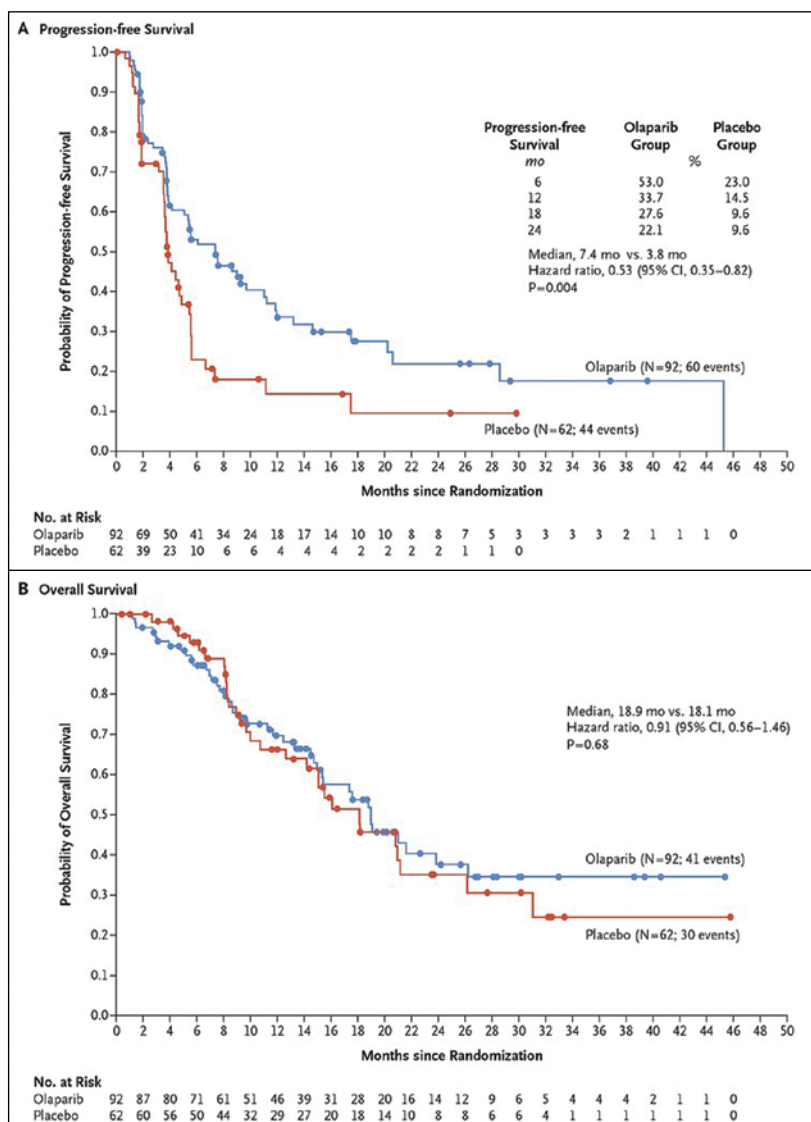


Рисунок 1. Медиана ВБП и ОБ в группах плацебо и олапариба по Kaplan-Meier [52]

Figure 1. Kaplan-Meier median progression-free and overall survival in placebo and olaparib cohorts [52]

распространенным раком поджелудочной железы с мутацией PALB2. Авторы обнаружили незначительное преимущество в частоте ответов в группах (74,1 % с велипарибом против 65,2 % без велипариба, $p = 0,55$). Кроме того, нет значительного преимущества в медиане ОБ или ВБП. Существует мнение, что добавление PARP-ингибитора к химиотерапии не показало своей эффективности из-за повышенной гематологической токсичности, приведшей к большому количеству редукций доз [54]. В настоящее время поддерживающая терапия с использованием одного PARP-ингибитора по-прежнему является стандартной, учитывая отсутствие преимущества в ОБ, продемонстрированного этим исследованием. Несколько клинических исследований по изучению комбинации PARP-ингибиторов с препаратами, повреждающими ДНК, завершили набор пациентов, но результаты еще не получены. В частности, проводится исследование II фазы NCT02890355, где проверяется комбинация режима FOLFIRI с велипарибом в сравнении с FOLFIRI.

Доклинические данные предполагают, что ингибиторы топоизомеразы могут обладать более выраженным синергетическим действием с PARP-ингибиторами по сравнению с препаратами платины [55]. Этот эффект может привести к увеличению токсичности в клинических условиях. Исследования для неоадъювантной и адъювантной терапии комбинаций с PARP-ингибиторами, вероятно, последуют в зависимости от эффективности для метастатических опухолей. Поскольку терапия на основе препаратов платины обеспечивает общий ответ, скорее всего, платина сохранит свою роль для неоадъювантной и адъювантной терапии. Сочетание PARP-ингибиторов с другими ингибиторами пути репарации ДНК (ATR, WEE1), таргетной терапии, направленной на онкогены, которые прямо или косвенно влияют на путь гомологичной рекомбинации (RAS, PI3K), и блокада PD-1/PD-L1 имеют четкое обоснование и активно изучаются в доклинических и клинических исследованиях.

По мере появления дополнительных вариантов лечения появляется огромный интерес к определению прогностических биомаркеров для выбора терапии. Герминальные мутации, которые тесно связаны с BRCA1/2 и гомологичными путями восстановления, такими как ATM, PALB2, ATR, RAD 51, CHEK2, FANCA и BRIP1, также исследуются в качестве потенциальных мишеней для PARP-ингибиторов. Доклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что как препараты платины, так и PARP-ингибиторы могут иметь активность в ряде герминальных мутаций и вызывают HRD [56–60]. Chan et al. (2015) опубликовали клиническое наблюдение пациента с распространенной аденокарциномой поджелудочной железы. У пациента выявлена мутация PALB2. Наблюдалось клиническое улучшение и нормализация уровней CA 19–9 на фоне лечения комбинацией гемцитабина и цисплатина [61]. PALB2 в настоящее время считается эквивалентом биомаркера HRD. Герминальные мутации в PALB2, ATM, CHEK2 в настоящее время активно исследуются.

Соматические мутации

Соматические мутации в генах BRCA1/2 и других генах HRD все чаще обнаруживаются с использованием широко распространенного геномного тестирования. Соматические мутации в BRCA1 и BRCA2 были зарегистрированы у 9 % пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы [62, 63]. Появляется все больше данных, которые демонстрируют, что опухоли яичников и простаты с соматическими мутациями BRCA1/2 отвечают на терапию PARP-ингибиторами и агентами, повреждающими ДНК [64–67]. Кроме того, результаты лечения для пациентов с соматическими мутациями BRCA, пролеченных PARP-ингибиторами, по-видимому, аналогичны таковым для пациентов с герминальными мутациями BRCA [64]. Shroff et al. (2018) изучили рукапариб в исследовании II фазы у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы с герминальными или соматическими мутациями BRCA1/2. 3 из 19 пациентов с соматическими мутациями BRCA2 получили терапию, у 2 зарегистрирован объективный ответ, причем у 1 полный. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения степени HRD, которые вызывают эти соматические мутации, и кто получит выигрыш от прямого лечения HRD.

BRCAness

Недавно термин «BRCAness» стал использоваться в клинической практике в качестве биомаркера опухоли HRD. Он используется для описания спорадических видов рака, которые имеют общие молекулярные особенности с опухолями, обусловленными герминальными мутациями BRCA1/2. Секвенирование всего генома в аденокарциноме поджелудочной железы выявило подмножество опухолей с фенотипом BRCAness, предполагающее, что эти опухоли могут отвечать на PARP-ингибиторы. Считается, что различные соматические мутации в нескольких гомологичных генах репарации, таких как BRCA1/2, ATM, PALB2, CHEK1, RAD51 и FANCA, могут вносить вклад в фенотип BRCAness. В совокупности эти гены влияют примерно на 14 % аденокарцином поджелудочной железы. В настоящее время идет вторая фаза исследования по изучению эффективности олапариба при аденокарциноме поджелудочной железы, демонстрирующей фенотип BRCAness в отсутствие герминальных мутаций генов HRD. По предварительным данным из 32 пролеченных пациентов у 2 и 11 зарегистрирован частичный ответ и стабилизация заболевания соответственно в течение как минимум 16 недель.

Заключение

Последние достижения позволили выявить пациентов с герминальными и соматическими мутациями в генах BRCA1/2 и других. Терапия, направленная на HRD, включая препараты платины и PARP-ингибиторы, может значительно улучшить выживаемость. Кроме того, монотерапия PARP-ингибиторами в качестве поддерживающей у пациентов с мутацией BRCA1/2 при распространенной аденокарциноме поджелудочной железы продемонстрировала преимущества в ОБ и ВБП,

а также уменьшение токсичности по сравнению со стандартной комбинированной цитотоксической терапией. У пациентов с хорошим функциональным статусом комбинированная терапия препаратами платины и PARP-ингибиторами может представлять новый вариант лечения.

Частота герминальных мутаций в гомологичном пути репарации, таком как BRCA1/2, составляет небольшую часть из пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы. Однако есть данные, что герминальная мутация BRCA1/2 представляют собой только подмножество аденокарцином поджелудочной железы, в которых находится HRD. Существуют биомаркеры для выявления этих опухолей HRD. Соматические мутации в пути HRD и BRCAness характеристики опухолей, вероятно, еще больше увеличат группу пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, которые потенциально могут получать пользу от лечения, направленного на HRD. В любом случае необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Информация о спонсорстве: Данная работа не финансировалась.

Информация о конфликте интересов: Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы / References

- Rahib L., Smith B.D., Aizenberg R., Rosenzweig A.B., Fleshman J.M., Matrisian L.M. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155
- Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer. National Cancer Institute: SEER [cited 2022 Feb 28]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
- Ansari D., Friess H., Bauden M., Samnegård J., Andersson R. Pancreatic cancer: disease dynamics, tumor biology and the role of the microenvironment. *Oncotarget.* 2018;9(5):6644–51. DOI: 10.18632/oncotarget.24019
- Azar I., Virk G., Esfandiari S., Wazir A., Mehdi S. Treatment and survival rates of stage IV pancreatic cancer at VA hospitals: a nationwide study. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(4):703–11. DOI: 10.21037/jgo.2018.07.08
- Sultanbaev A., Minniakhmetov I., Menshikov K., Sultanbaeva N., Nasretidinov A., Musin S. Identification of gene mutations in patients with breast cancer in a region located in the southeast of the European part of Russia. *Ann Oncol.* 2020;31(6):S1241–54. DOI: 10.1016/annonc/annonc351
- Ben-David U., Beroukhi R., Golub T.R. Genomic evolution of cancer models: perils and opportunities. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(2):97–109. DOI: 10.1038/s41568-018-0095-3
- Birrer N., Chinchilla C., Del Carmen M., Dizon D.S. Is hormone replacement therapy safe in women with a BRCA mutation?: a systematic review of the contemporary literature. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(3):313–5. DOI: 10.1097/COC.0000000000000269
- Bartsch D.K., Matthäi E., Mintziras I., Bauer C., Figiel J., Sina-Boemers M., et al. The German national case collection for familial pancreatic carcinoma (FaPaCa)—knowledge gained in 20 years. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(Forthcoming):163–8. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0004
- Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P.A., Harshman K., Tavtigian S., et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66–71. DOI: 10.1126/science.7545954
- Wooster R., Bignell G., Lancaster J., Swift S., Seal S., Mangion J., et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 1995;378(6559):789–92. DOI: 10.1038/378789a0
- Choi M., Kipps T., Kurzrock R. ATM mutations in cancer: therapeutic implications. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(8):1781–91. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0945
- Chartron E., Theillet C., Guieu S., Jacot W. Targeting homologous repair deficiency in breast and ovarian cancers: biological pathways, preclinical and clinical data. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;133:58–73. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.10.012
- Lowery M.A., Wong W., Jordan E.J., Lee J.W., Kemel Y., Vijai J., et al. Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(10):1067–74. DOI: 10.1093/jnci/djy024
- Elta G.H., Enestvedt B.K., Sauer B.G., Lennon A.M. ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):464–79. DOI: 10.1038/ajg.2018.14
- Sekine M., Nishino K., Enomoto T. Differences in ovarian and other cancers risks by population and BRCA mutation location. *Genes (Basel).* 2021;12(7):1050. DOI: 10.3390/genes12071050
- European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut.* 2018;67(5):789–804. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316027
- Faraoni I., Graziani G. Role of BRCA mutations in cancer treatment with Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors. *Cancers (Basel).* 2018;10(12):487. DOI: 10.3390/cancers10120487
- Hu C., Hart S.N., Polley E.C., Gnanaolivu R., Shimelis H., Lee K.Y., et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer. *JAMA.* 2018;319(23):2401–9. DOI: 10.1001/jama.2018.6228
- Hu C., Hart S.N., Bamlet W.R., Moore R.M., Nandakumar K., Eckloff B.W., et al. Prevalence of pathogenic mutations in cancer predisposition genes among pancreatic cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):207–11. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0455
- Salo-Mullen E.E., O'Reilly E.M., Kelsen D.P., Ashraf A.M., Lowery M.A., Yu K.H., et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. *Cancer.* 2015;121(24):4382–8. DOI: 10.1002/cncr.29664
- Shindo K., Yu J., Suenaga M., Fesharakizadeh S., Cho C., Macgregor-Das A., et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(30):3382–90. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.3502
- 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):3789–93. PMID: 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):284–96. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.191
- Golan T., Hammel P., Reni M., Van Cutsem E., Macarulla T., Hall M.J., et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):317–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1903387
- Sultanbaev A., Sultanbaeva N., Nasretidinov A., Menshikov K., Minniakhmetov I., Musin S., et al. Organization of screening for prostate cancer in carriers of germinal mutations in the BRCA1/2 genes. *Eur Urol Open Sci.* 2020;21(Suppl. 2):S59. DOI: 10.1016/S2666-1683(20)36064-X
- Gröschel S., Hübschmann D., Raimondi F., Horak P., Warsow G., Fröhlich M., et al. Defective homologous recombination DNA repair as therapeutic target in advanced chordoma. *Nat Commun.* 2019;10(1):1635. DOI: 10.1038/s41467-019-09633-9
- Gorodetska I., Kozeretska I., Dubrovskaya A. BRCA genes: the role in genome stability, cancer stemness and therapy resistance. *J Cancer.* 2019;10(9):2109–27. DOI: 10.7150/jca.30410
- Godet I., Gilkes D.M. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther.* 2017;4(1):10.15761/ICST.1000228. DOI: 10.15761/ICST.1000228
- Roberts N.J., Jiao Y., Yu J., Kopelovich L., Petersen G.M., Bondy M.L., et al. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov.* 2012;2(1):41–6. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0194
- Sultanbaev A., Nasretidinov A., Sultanbaeva N., Menshikov K., Musin S., Izmailov A., et al. Hereditary prostate cancer screening. *Eur Urol Open Sci.* 2020;21(Suppl. 3):S155. DOI: 10.1016/S2666-1683(20)36212-1
- van Os N.J., Roeleveld N., Weemaes C.M., Jongmans M.C., Janssens G.O., Taylor A.M., et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clin Genet.* 2016;90(2):105–17. DOI: 10.1111/cge.12710
- Zhen D.B., Rabe K.G., Gallinger S., Syngal S., Schwartz A.G., Goggins M.G., et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A muta-

- tions in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. *Genet Med*. 2014;17(7):569–77. DOI: 10.1038/gim.2014.153
- 33 Matsubayashi H., Takaori K., Morizane C., Kiyozumi Y. Familial pancreatic cancer and surveillance of high-risk individuals. *Gut Liver*. 2019;13(5):498–505. DOI: 10.5009/gnl18449
 - 34 Konings I.C.A.W., Harinck F., Poley J.-W., Aalfs C.M., van Rens A., Krak N.C., et al. Prevalence and progression of pancreatic cystic precursor lesions differ between groups at high risk of developing pancreatic cancer. *Pancreas*. 2017;46(1):28–34. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000725
 - 35 Chaffee K.G., Oberg A.L., McWilliams R.R., Majithia N., Allen B.A., Kidd J., et al. Prevalence of germ-line mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history. *Genet Med*. 2018;20(1):119–27. DOI: 10.1038/gim.2017.85
 - 36 Borecka M., Zemankova P., Vocka M., Soucek P., Soukupova J., Kleiblova P., et al. Mutation analysis of the PALB2 gene in unselected pancreatic cancer patients in the Czech Republic. *Cancer Genet*. 2016;209(5):199–204. DOI: 10.1016/j.cancergen.2016.03.003
 - 37 Wong W., Raufi A.G., Safyan R.A., Bates S.E., Manji G.A. BRCA Mutations in pancreas cancer: spectrum, current management, challenges and future prospects. *Cancer Manag Res*. 2020;12:2731–42. DOI: 10.2147/CMAR.S211151
 - 38 Masamune A., Kikuta K., Hamada S., Nakano E., Inui A., et al. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2018;53(1):152–60. DOI: 10.1007/s00535-017-1388-0
 - 39 Rebours V., Boutron-Ruault M.C., Schnee M., Férec C., Maire F., Hammel P., et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):111–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01597.x
 - 40 Shelton C.A., Umapathy C., Stello K., Yadav D., Whitcomb D.C. Hereditary pancreatitis in the United States: survival and rates of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(9):1376. DOI: 10.1038/s41395-018-0194-5
 - 41 Keihanian T., Barkin J.A., Souto E.O. Early detection of pancreatic cancer: risk factors and the current state of screening modalities. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2021;17(6):254–62. PMID: 34776799
 - 42 Syngal S., Brand R.E., Church J.M., Giardiello F.M., Hampel H.L., Burt R.W., et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223–62. DOI: 10.1038/ajg.2014.435
 - 43 Tattersall A., Ryan N., Wiggins A.J., Rogozńska E., Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2(2):CD007929. DOI: 10.1002/14651858.CD007929.pub4
 - 44 Tutt A., Robson M., Garber J.E., Domchek S.M., Audeh M.W., Weitzel J.N., et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376(9737):235–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60892-6
 - 45 Lowery M.A., Lee A., Tobias E., Sung P., Bhanot U., Shakra R., et al. Evaluation of PARP inhibition as a platinum sparing strategy in Brca2-deficient pancreatic tumors. *J Clin Oncol*. 2014;32:e15237. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl. e15237
 - 46 McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Martin N.M., Smith G.C., Ashworth A. BRCA2-deficient CAPAN-1 cells are extremely sensitive to the inhibition of Poly (ADP-Ribose) polymerase: an issue of potency. *Cancer Biol Ther*. 2005;4(9):934–6. DOI: 10.4161/cbt.4.9.2141
 - 47 Lowery M.A., Kelsen D.P., Stadler Z.K., Yu K.H., Janjigian Y.Y., Ludwig E., et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist*. 2011;16(10):1397–402. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0185
 - 48 Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K., Audeh M.W., Friedlander M., Balmaña J., et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):244–50. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2728
 - 49 Lowery M.A., Kelsen D.P., Capanu M., Smith S.C., Lee J.W., Stadler Z.K., et al. Phase II trial of veliparib in patients with previously treated BRCA-mutated pancreas ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2017;89:19–26. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.11.004
 - 50 Kunzmann V., Algül N., Goekkurt E., Siegler G.M., Martens U.M., Waldschmidt D., et al. 67IOConversion rate in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) after nab-paclitaxel/gemcitabine- or FOLFIRINOX-based induction chemotherapy (NEOLAP): Final results of a multicenter randomised phase II AIO trial. *Ann Oncol*. 2019;30(5):247. DOI: 10.1093/annonc/mdz247
 - 51 Dahan L., Williet N., Le Malicot K., Phelip J.M., Desrame J., Bouché O., et al. Randomized phase II trial evaluating two sequential treatments in first line of metastatic pancreatic cancer: results of the PANOPTIMOX-PRODIGE 35 Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(29):3242–50. DOI: 10.1200/JCO.20.03329
 - 52 Golan T., Hammel P., Reni M., Cutsem E.V., Macarulla T., Hall M.J., et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:317–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1903387
 - 53 O'Reilly E.M., Lee J.W., Lowery M.A., Capanu M., Stadler Z.K., Moore M.J., et al. Phase 1 trial evaluating cisplatin, gemcitabine, and veliparib in 2 patient cohorts: Germline BRCA mutation carriers and wild-type BRCA pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer*. 2018;124(7):1374–82. DOI: 10.1002/cncr.31218
 - 54 O'Reilly E.M., Lee J.W., Zalupski M., Capanu M., Park J., Golan T., et al. Randomized, multicenter, phase II trial of gemcitabine and cisplatin with or without veliparib in patients with pancreas adenocarcinoma and a germline BRCA/PALB2 mutation. *J Clin Oncol*. 2020;38(13):1378–88. DOI: 10.1200/JCO.19.02931
 - 55 Murai J., Zhang Y., Morris J., Ji J., Takeda S., Doroshow J.H., et al. Rationale for poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in combination therapy with camptothecins or temozolomide based on PARP trapping versus catalytic inhibition. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349(3):408–16. DOI: 10.1124/jpet.113.210146
 - 56 Yap T.A., Plummer R., Azad N.S., Helleday T. The DNA damaging revolution: PARP inhibitors and beyond. *Am Soc Clin Oncol Edu*. 2019;39:185–95. DOI: 10.1200/EDBK_238473
 - 57 McCann K.E. Advances in the use of PARP inhibitors for RCA1/associated breast cancer: talazoparib. *Future Oncol*. 2019;15(15):1707–15. DOI: 10.2217/fon-2018-0751
 - 58 Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.L., Lee M.K., Pennil C.C., Rendi M.H., et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014;20(3):764–75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2287
 - 59 Golmard L., Castéra L., Krieger S., Moncoutier V., Abidallah K., Tenreiro H., et al. Contribution of germline deleterious variants in the RAD51 paralogs to breast and ovarian cancers. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(12):1345–53. DOI: 10.1038/s41431-017-0021-2
 - 60 Villarroel M.C., Rajeshkumar N.V., Garrido-Laguna I., De Jesus-Acosta A., Jones S., Maitra A., et al. Personalizing cancer treatment in the age of global genomic analyses: PALB2 gene mutations and the response to DNA damaging agents in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(1):3–8. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0893
 - 61 Chan D., Clarke S., Gill A.J., Chantrill L., Samra J., Li B.T., et al. Pathogenic PALB2 mutation in metastatic pancreatic adenocarcinoma and neuroendocrine tumour: a case report. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(4):817–9. DOI: 10.3892/mco.2015.533
 - 62 Shroff R.T., Hendifar A., McWilliams R.R., Geva R., Epelbaum R., Rolfe L., et al. Rucaparib monotherapy in patients with pancreatic cancer and a known deleterious BRCA mutation. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.17.00316. DOI: 10.1200/PO.17.00316
 - 63 Lowery M.A., Jordan E.J., Basturk O., Ptashkin R.N., Zehir A., Berger M.F., et al. Real-time genomic profiling of pancreatic ductal adenocarcinoma: potential actionability and correlation with clinical phenotype. *Clin Cancer Res*. 2017;23(20):6094–100. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0899
 - 64 Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Sc D.M., Oza A.M., Mahner S., et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2154–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310
 - 65 Swisher E.M., Lin K.K., Oza A.M., Scott C.L., Giordano H., Sun J., et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):75–87. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9
 - 66 Clarke N., Wiechno P., Alekseev B., Sala N., Jones R., Kocak I., et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):975–86. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30365-6
 - 67 Hussain M., Mateo J., Fizazi K., Saad F., Shore N.D., Sandhu S., et al. LBA12_PR — PROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann Oncol*. 2019;30(suppl.5):v881–2. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.039