

Клиническое значение герминальных мутаций в гене *BRCA1/2* при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (обзор литературы)

В. Е. Моисеенко¹, А. В. Павловский¹, С. А. Попов¹, Д. А. Гранов¹, А. С. Турлак¹, Г. Р. Аванесян²

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы занимает лидирующие позиции по смертности среди всех злокачественных новообразований. Пятилетняя выживаемость больных составляет менее 9%. При мутации в гене *BRCA* риск возникновения опухоли повышается, однако влияние данной мутации на клиническое течение болезни мало изучено и представляет определенный научно-практический интерес. Представлен обзор мировой литературы о клиническом значении герминальных мутаций – рисках возникновения злокачественного новообразования, выборе тактики лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: герминальные мутации, рак поджелудочной железы, *BRCA1/2*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical significance of germline mutations in *BRCA1/2* gene in pancreatic ductal adenocarcinoma (literature review)

V. E. Moiseenko¹, A. V. Pavlovskii¹, S. A. Popov¹, D. A. Granov¹, A. S. Turlak¹, G. R. Avanesyan²

¹Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academician A. M. Granov, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Pancreatic ductal adenocarcinoma occupies a leading position in mortality among other malignant neoplasms. The five-year survival of patients is less than 9%. Risk of a tumor development increases with a mutation in the *BRCA* gene, however, the effect of this mutation on the clinical course of the disease has been poorly studied and is of certain scientific and practical interest. A review of the world literature on the clinical significance of germline mutations – the risks of malignancy, the choice of treatment tactics – is presented.

KEYWORDS: germline mutations, pancreatic cancer, *BRCA1/2*.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Ввиду отсутствия организационных мер по выявлению на ранних стадиях, резистентности к существующим схемам химиотерапии, недостаточной клинической значимости молекулярно-таргетной терапии протоковая аденокарцинома поджелудочной железы остается важной проблемой клинической онкологии. По данным Международного фонда изучения рака, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы занимает лидирующие позиции по смертности среди остальных злокачественных новообразований и является одной из самых частых причин смертельных исходов от неоплазий во всем мире. Пятилетняя выживаемость больных, страдающих злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, составляет менее 9%. В литературе обсуждается вопрос о роли герминальных и соматических мутаций в развитии и исходах данной нозологии. С точки зрения молекулярной генетики, развитие протоковой аденокарциномы поджелудочной железы является результатом активации онкогенов и инактивации опухолевых супрессо-

ров. Методики секвенирования нового поколения выявили множество генетических изменений, которые соотносятся и с герминальными, и с соматическими мутациями, а их клиническое значение и по сей день продолжает активно изучаться. Наиболее часто при протоковой аденокарциноме выявляются соматические мутации в генах, таких как *KRAS*, и генов репарации *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, а также у данной группы больных были зарегистрированы различные герминальные мутации (*BRCA2*, *BRCA1*, *PALB2*, *CDKN2A*, *ATM*, *TP53* и гены репарации несоответствия *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*), причем наибольшая распространенность мутаций приходилась на гены семейства *BRCA1/2*. Клиническое значение соматических мутаций при раке поджелудочной железы продолжает обсуждаться. В последние десятилетия в литературе особенный интерес авторов и исследователей обращен в сторону клинического использования герминальных мутаций, в особенности *BRCA1/2*, у пациентов, страдающих протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. Проведение литературного обзора и систематизации

этой информации поможет сформировать представление о значении герминальных мутаций в диагностике, лечении и прогнозировании протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Целью данной работы: анализ и систематизация литературных данных о клинической роли герминальных мутаций *BRCA1/2*, выявляемых при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы.

Высокий уровень заболеваемости и летальности от протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (ПАПЖ) является актуальной проблемой практической онкологии. По данным сервиса Всемирной организации здравоохранения Globocan, в 2023 году в мире было зарегистрировано 64050 случаев ПАПЖ и 50550 смертей от нее [1]. В 2019 году показатель распространенности ПАПЖ среди населения России составил 13,6 случая на 100 тыс. человек, а уровень данного показателя в 2014 году – 11,5 случая на 100 тыс. человек [2]. Технологии оказания медицинской помощи больным ПАПЖ продолжают совершенствоваться, однако цифры летальности среди населения России по причине этого неопластического заболевания остаются высокими. В 2019 году в РФ от ПАПЖ умерли 19719 человек [3]. В Санкт-Петербурге показатель летальности ПАПЖ в 2019 году составил 47,9%, а годовичная летальность с момента установки диагноза в 2019 году зарегистрирована на уровне 67,4% [4]. Неутешительные медико-статистические показатели ПАПЖ связаны с поздним обращением пациентов, а также резистентностью опухоли к существующим схемам химиотерапевтического лечения. Ввиду недостатка программ скрининга и выявления данного заболевания на ранних стадиях, отсутствия патогномичной симптоматики на момент первичного обращения более чем у 80% пациентов заболевание представлено поздними стадиями, что в значительной мере ухудшает прогноз пациентов [5, 6]. По данным ряда мультицентровых исследований, пятилетняя выживаемость пациентов, страдающих ПАПЖ, получающих лечение, составляет 28,8%, а медиана общей выживаемости – 11,1 месяца [7, 8].

Наиболее распространенными герминальными являются мутации генов *BRCA1/2*, *PALB2*, *CDKN2A*, *ATM*, *p53 (TP53)*, *MLH1*, *MSH2* и *MSH6*, при этом наибольшая частота герминальных мутаций встречается в гене *BRCA2* и достигает 17% [9]. При нормальном функционировании клетки стабильность генома поддерживается за счет системы распознавания дефектов последовательности ДНК киназами *ATM* и *ATR*, молекулами преобразования сигнала *CHK2* и *BRCA1* и эффекторами инициации репарации *BRCA2* и *RAD51*. Также в системе имеются молекулы – координаторы взаимодействия распознавания и репарации, такие как *PALB2* и *BRIP1*. Стоит отметить, что именно *BRCA2* играет более специфическую роль в репарации ДНК, регулируя активность *RAD51*, необходимой для гомологичных рекомбинаций. Мутации генов, кодирующих перечисленные белки, могут стать причиной синдрома наследственной ПАПЖ. По мнению ряда авторов, именно нарушения в данной системе играют основополагающую роль в развитии ПАПЖ [10]. С точки зрения степени «стабильности» хромосомного аппарата клеток при ПАПЖ, можно выделить следующие виды хромосомной структуры,

которые лежат в основе развития опухолевой ткани ПАПЖ: стабильные структуры, локальная перестройка хромосом, рассеянный тип перестройки хромосом и нестабильная структура хромосом. По данным M. Roberts *et al.*, последний тип встречается почти в 14% случаев ПАПЖ у человека и содержит мутации в генах, ответственных за восстановление ДНК (*BRCA2*, *PALB2* и *ATM*) [10]. Большинство зарегистрированных случаев ПАПЖ считаются спорадическими, однако примерно от 5 до 10% имеют соотношение с семейным анамнезом заболевания, что определяется как наличие у пациента двух и более родственников первого порядка или трех и более родственников любого порядка с диагнозом ПАПЖ. Риск возникновения ПАПЖ в течение жизни при наличииотягощенного семейного анамнеза по данному заболеванию возрастает в 2,3–3,2 раза в зависимости от количества заболевших родственников [11]. В литературе описаны наследственные синдромы и заболевания, которые связаны с повышенным риском развития ПАПЖ, в их числе – синдром семейных атипичных невусов и меланомы (FAMM-синдром), синдром Пейтца – Егерса, синдром Линча, наследственный панкреатит, наследственный рак молочной железы и яичников [12, 13]. Таким образом, у пациентов с семейным анамнезом ПАПЖ высок вероятен статус носительства *BRCA*. Частота мутаций *BRCA1* при ПАПЖ не изучалась так же активно, как *BRCA2*, однако недавнее исследование Zhen *et al.*, показало, что мутации зародышевой линии *BRCA1* присутствуют у 1,2% пациентов с ПАПЖ [14]. Таким образом, определение *BRCA*-мутаций в популяции групп риска развития ПАПЖ потенциально поможет выявлять эту патологию на ранних стадиях.

Герминальные мутации: риск возникновения и развития ПАПЖ

В то время как выявление пациентов с наличием мутаций *BRCA1/2* становилось все более оправданным для определения риска развития ПАПЖ в группах отягощенного семейного анамнеза, активные исследования в области персонализированного лечения онкологических пациентов повысили клиническую значимость выявления носителей мутаций гена *BRCA*. Однако рекомендации по генетическому тестированию различаются в зависимости от региона и в первую очередь основаны на фенотипе рака, который включает семейный анамнез рака поджелудочной железы, происхождение (ашкенази) и клиническую картину развернутой стадии заболевания. В последнее время рекомендации по генетическому тестированию наследственных форм рака молочной железы, простаты, яичников и ПАПЖ все чаще подвергаются критике со стороны различных исследователей, поскольку ежегодно появляются обновленные данные, свидетельствующие о том, что существующие организационные алгоритмы скрининга, основанные на связи с семейным анамнезом неэффективны, что приводит к позднему выявлению этих неоплазий. В 2007 году в ходе исследования пациенток, страдающих раком молочной железы и яичников на мутации *BRCA1/2*, проведенного группой авторов из Норвегии, было выявлено, что 50% пациентов с мутациями зародышевой линии *BRCA* не имеют семейного анамнеза рака, связанного с мутациями гена *BRCA* [15]. С тех пор многочисленные исследования в разных популяциях, включая пациентов с ПАПЖ, подтвердили эти результаты, показав отсутствие четкой связи

между наличием мутаций *BRCA* и семейным анамнезом [16–21]. Кроме того, недавнее исследование с использованием результатов прямого генетического тестирования у пациентов ашкенази показало, что 20% носителей генов ашкенази не идентифицируют себя как потомков ашкенази и, следовательно, потенциально будут исключены из критериев скрининга существующих программ, включающих происхождение ашкенази как один из основополагающих признаков риска развития наследственных форм рака, в частности ПАПЖ. В данном исследовании авторы также обнаружили, что из 393 носителей мутаций генов *BRCA1/2* с доступными данными о семейном анамнезе рака 44% не имели семейного анамнеза рака, связанного с *BRCA* [22]. Недавнее исследование IMPACT, проведенное группой авторов из США, показало, что из 76 пациентов, страдающих распространенными формами ПАПЖ, герминальные мутации выявлены у 21,5%. Авторы обратили особое внимание, что более половины пациентов исследуемой группы не подходили по критериям включения, используемым в программах скрининга на основе фенотипических данных и семейного анамнеза [23]. В совокупности полученные литературные данные убедительно подтверждают расширение показаний к генетическому тестированию для пациентов, групп риска ПАПЖ без семейного анамнеза, а также для больных с установленным диагнозом ПАПЖ для определения тактики противоопухолевого лечения [24].

В литературе достаточно данных о том, что наличие мутаций гена *BRCA* повышает риск возникновения ПАПЖ, однако влияние данных мутаций на клинические особенности развития болезни недостаточно изучены и представляют определенный клинический интерес. Проведенные когортные исследования показали, что у пациентов, страдающих ПАПЖ и имеющих герминальные мутации *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CDKN2A* и *ATM*, заболевание диагностируется раньше, чем у пациентов без мутаций [25, 26]. Однако исследование, проведенное С. Ferrone *et al.* в популяции пациентов ашкенази, страдающих ПАПЖ, не выявило существенных различий между наличием мутаций *BRCA* и какими-либо клинико-патологическими признаками болезни, в том числе моментом манифестации ПАПЖ [27]. Прогностическая роль мутаций *BRCA* при ПАПЖ окончательно не определена. Исследование Т. Golan *et al.*, включавшее пациентов ПАПЖ с различным статусом мутаций *BRCA*, показало, что медиана общей выживаемости пациентов, получающих терапию при наличии *BRCA*-мутаций, составляет 14 месяцев, а для больных без установленных герминальных мутаций – 12 месяцев. Стоит отметить, что на момент публикации медиана общей выживаемости у пациентов ПАПЖ с ранними стадиями заболевания вообще не была достигнута, поскольку 52% пациентов были живы на протяжении 60 месяцев с начала проведения исследования [28]. Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что пациенты, страдающие ПАПЖ с выявленными мутациями *BRCA*, могут иметь значительно лучший прогноз, чем общая популяция больных ПАПЖ. Более поздние исследования «случай – контроль», проведенные группой Blair *et al.*, показали, что общая выживаемость и безрецидивный период после перенесенной операции у пациентов ПАПЖ с мутациями *BRCA1* и *BRCA2*, в сравнении с контрольной группой без мутаций, оказались достоверно ниже. Другое

исследование «случай – контроль», сравнивающее пациентов ПАПЖ на ранних стадиях с мутацией *BRCA*, перенесших хирургическую резекцию, с контрольной группой с *BRCA* – диким типом, не выявило статистически значимых различий медианы общей выживаемости в группах. Авторы пришли к выводу, что мутации *BRCA* не имели прогностического значения при ранних стадиях ПАПЖ [29]. По данным анализа 500 случаев базы генетических образцов пациентов, страдающих ПАПЖ, «Узнай свою опухоль» (Know Your Tumor), группа авторов из США установила статистически значимую взаимосвязь между наличием герминальных мутаций *BRCA* и результатами лечения платиносодержащими схемами химиотерапии. В этой же работе авторы отметили тот факт, что у пациентов на фоне прогрессирования ПАПЖ наличие герминальных мутаций связано с лучшими результатами химиотерапевтического лечения даже без добавления препаратов платины в терапевтические схемы [30].

***BRCA*-мутации: препараты платины и ПАПЖ**

Несмотря на то что проведенные многоцентровые исследования эффективности применения схем FOLFIRINOX и «гемцитабин плюс наб-паклитаксел» в лечении ПАПЖ доказали более высокую эффективность вышеупомянутых схем в сравнении с монотерапией препаратом гемцитабин, исследователям еще предстоит провести сравнительные многоцентровые рандомизированные исследования для получения данных о том, какая схема более эффективна. Недавнее исследование, проведенное у 485 пациентов с локализованными и местнораспространенными формами ПАПЖ, выявило более достоверную связь применения схемы FOLFIRINOX с более высокой частотой ответов в сравнении со схемой «гемцитабин плюс наб-паклитаксел» (19 против 6%; $p = 0,001$), однако в данной работе авторы сообщили о том, что показатели общей выживаемости в группах исследования схем химиотерапии достоверно не различались [31]. Ретроспективные исследования применения схем FOLFIRINOX и «гемцитабин плюс наб-паклитаксел» в лечении метастатических стадий ПАПЖ показали взаимно противоположные результаты эффективности предлагаемых схем и влияния их на общую выживаемость больных. Большая часть авторов сходятся во мнении, что достоверных различий в применении данных схем при лечении метастатических стадий ПАПЖ пока не получено [32, 33]. Учитывая полученные результаты исследований, а также данные о крайне высокой токсичности, связанной с применением схемы FOLFIRINOX, поиск маркеров «чувствительности» к тем или иным компонентам химиотерапевтических схем может стать важным моментом в подборе оптимального режима лечения ПАПЖ. Фенотип опухолей с герминальными мутациями *BRCA1/2*, по мнению ряда авторов, делает их более чувствительными к химиопрепаратам, вызывающим повреждение структуры ДНК, например препаратам платины. Проведенные ранее исследования показали, что клетки с диким типом *BRCA1* более чувствительны к лечению цисплатином [33]. При наличии *BRCA*-мутаций эти клетки не могут должным образом восстанавливать повреждение ДНК, что приводит к нестабильности генома и гибели клеток [34]. На сегодняшний день в литературе представлены ряд работ, посвященных эффективности схемы FOLFIRINOX у пациентов с мутациями *BRCA*. Наи-

более крупное исследование провели Golan *et al.* в 2014 году. В него был включен 71 пациент ПАПЖ с наличием *BRCA*-мутации. В данной работе авторы пришли к выводу, что среди пациентов с зарегистрированной прогрессией ПАПЖ цифры общей выживаемости оказались значительно выше в группе больных, получавших платиносодержащие схемы химиотерапии (22 против 9 месяцев) [35]. В дальнейшем ряд других ретроспективных когортных исследований также показали достоверное улучшение исходов лечения пациентов *BRCA*-положительных ПАПЖ как с локализованными, так и местнораспространенными и метастатическими стадиями болезни при использовании препаратов платины. Blair *et al.* в своем исследовании показали, что медиана выживаемости значительно выше в группе *BRCA*-положительных больных, получивших платиносодержащие схемы химиотерапии после проведения оперативного лечения ПАПЖ, в сравнении с группой *BRCA*-положительных пациентов, которым препараты платины не назначали (31,0 против 17,8 месяца) [36]. В исследовании Reiss *et al.* авторы показали, что медиана общей выживаемости у пациентов, страдающих ПАПЖ, с наличием мутаций *BRCA1*, *BRCA2* или *PALB2*, получавших препараты платины, по сравнению с пациентами, получавшими лечение без применения платины, составила 20,1 против 15,5 месяца [37]. S. Yu *et al.* в своей обзорной статье сообщили, что у *BRCA*-положительных пациентов с ПАПЖ, которым была выполнена операция после проведения неoadъювантной химиотерапии с применением препаратов платины, общая выживаемость составила 23,1 месяца (HR = 0,12) [38]. Учитывая, что большинство литературных данных включают в себя результаты ретроспективных одноцентровых исследований, сделать однозначный вывод о взаимосвязи мутаций *BRCA1/2* с чувствительностью ПАПЖ к препаратам платины преждевременно. Для решения данного вопроса необходимо проведение рандомизированного контролируемого мультицентрового исследования. Более того, в литературе также недостаточно освещен вопрос сравнения эффективности схем FOLFIRINOX или «гемцитабин плюс цисплатин».

BRCA-мутации: PARP-ингибиторы и ПАПЖ

Чувствительность *BRCA*-дефицитных опухолей к ингибированию PARP была впервые описана в 2005 году, когда исследователи *in vitro* определили, что потеря функции как *BRCA*, так и PARP приводит к гибели клеток [39]. PARP представляет собой важное семейство ферментов, активация которых происходит в ответ на повреждения ДНК. Хотя точный механизм действия PARP-белков до конца не изучен, одна из теорий гласит, что ингибирование PARP-белков предотвращает восстановление одноцепочечных разрывов ДНК в клетках, приводя к накоплению ряда ошибок, что приводит к геномной нестабильности и гибели клеток. Ингибирование активности PARP оценено в ходе I фазы исследования препарата олапариб, и была подтверждена активность исследуемого вещества в нескольких различных типах опухолей, содержащих *BRCA*-мутации [40]. При раке яичников ингибиторы PARP одобрены FDA для использования в качестве поддерживающей терапии у пациенток с рецидивирующими формами болезни, у которых ранее был достигнут полный или частичный ответ на препараты платины [41]. При распространенном раке молочной железы

PARP-ингибиторы продемонстрировали улучшение безрецидивной выживаемости у пациенток с HER2-отрицательными опухолями с положительной мутацией *BRCA* [42]. Учитывая успех применения ингибиторов PARP при различных видах рака, ассоциированных с *BRCA*, интерес исследователей был обращен на применение этих препаратов у пациентов с *BRCA*-положительными ПАПЖ. На сегодняшний день в литературе есть данные о проведении нескольких этапов II фазы исследования активности PARP-ингибиторов у такой группы больных [43–45]. В исследовании B. Kaufmann *et al.* в группе из 23 пациентов с местнораспространенными стадиями ПАПЖ, прогрессией на фоне двух линий химиотерапии и мутациями *BRCA1/2*, частота ответов на лечение препаратом олапариб составила 21,7% [45]. Однако в работе M. Lowery *et al.* при исследовании активности велипариба в качестве третьей линии терапии у 16 пациентов с распространенными стадиями *BRCA*-положительной ПАПЖ авторы не зарегистрировали ни одного объективного ответа на лечение. По мнению авторов, данная ситуация могла быть связана с наличием различий в механизмах действия олапариба и велипариба. Кроме того, авторы указывают на большой (до 88% пациентов) процент применения препаратов платины в популяции группы исследования, а также высокие цифры прогрессирования заболевания на фоне лечения (64% больных спрессиоровали в течение месяца с начала лечения), что может указывать на высокий уровень резистентности опухоли к терапии в целом [44]. В доступной нам литературе описаны комбинированные режимы, включающие химиотерапию и ингибиторы PARP. Исследование фазы II по сравнению комбинации схемы «гемцитабин и цисплатин» с велипарибом или без него в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенными формами ПАПЖ и наличием мутаций *BRCA1/2* или *PALB2* не показало значимого преимущества комбинации терапии с велипарибом (74,1 против 65,2%; $p = 0,55$) [43].

Относительно недавно были опубликованы данные исследования Pancreas Cancer Olaparib Ongoing (POLO), целью которого было определение активности олапариба в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ПАПЖ после ответа на химиотерапию препаратами платины. По данным результатов проведенного исследования, выживаемость без прогрессии была значительно выше в группе олапариба (7,4 против 3,8 месяца). На момент публикации данные по общей выживаемости пациентов в группах исследования были предварительными, но показали отсутствие существенной разницы в этом показателе между группами (18,9 против 18,1) [46]. В работе O'Reilly *et al.*, включавшей 10 пациентов с *BRCA* или *PALB2*-положительными ПАПЖ, получивших не менее четырех курсов платиносодержащей терапии и впоследствии получающих ингибитор PARP в качестве поддерживающей терапии, авторы зарегистрировали медиану безрецидивной выживаемости на уровне 23,4 месяца [43]. В свете полученных результатов FDA одобрило олапариб для поддерживающей терапии у пациентов с метастатическими стадиями *BRCA1/2*-положительных ПАПЖ, которые не прогрессировали, по крайней мере, в течение 16 недель на терапии препаратами первой линии. Однако на сегодняшний день окончательно не решен вопрос

о перспективах назначения PARP-ингибиторов у пациентов с *PALB2*- и *ATM*-мутациями.

BRCA-мутации: иммунотерапия

Ингибиторы контрольных точек (анти-PD1/PDL1 и CTLA-4) произвели революцию в лечении многих видов рака, но их эффективность в отношении ПАПЖ остается ограниченной. Нестабильность генома и повышенная общая мутационная нагрузка мутантных *BRCA* приводят к появлению неоантигенов, которые могут повышать эффективность иммунотерапии опухолей, в том числе ПАПЖ [47]. Недавно опубликованные данные свидетельствуют о том, что опухоли с мутацией *BRCA2* проявляют повышенную активность в контрольных точках и воздействуют на иммунное микроокружение самой опухоли [37]. Эти данные породили теорию об ассоциации между мутациями *BRCA* и *PD-L1*, при которой экспрессия данного маркера в ПАПЖ может выступать в качестве прогностического маркера для иммунотерапии [48, 49]. Новая стратегия лечения ПАПЖ с мутациями *BRCA* заключается в комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек и ингибиторов PARP. Учитывая, что лечение с применением PARP-ингибиторов увеличивает экспрессию PD-L1 и общую мутационную нагрузку, сочетание с иммунотерапией потенциально может иметь синергетическое действие на ПАПЖ. В настоящее время проводятся исследования эффективности PARP-ингибиторов в комбинации с ингибиторами и блокаторами иммунных контрольных точек. Предварительные результаты этих испытаний имеют многообещающие результаты [50]. В настоящее время проводится клиническое исследование PARPVAX, целью которого является определение эффективности комбинации PARP-ингибиторов с нирапарибом плюс либо ипилимумабом, либо ниволумабом в качестве поддерживающей терапии после достижения объективного ответа на платиносодержащую терапию (NCT03404960). Также активно проходит исследование II фазы изучения режимов комбинированной терапии, включающих олапариб плюс дурвалумаб и их влияние на геномные маркеры при ПАПЖ (NCT03851614). Относительно недавно было начато клиническое исследование, сравнивающее эффективность комбинации олапариба с пембролизумабом в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ПАПЖ с мутациями *BRCA1/BRCA2* (NCT04548752). Учитывая последние данные о эффективности PARP-ингибиторов при ПАПЖ, использование их в комбинации с блокаторами иммунных контрольных точек остается активной областью исследований.

Заключение

Клиническое применение знаний о *BRCA*-мутациях при ПАПЖ находится на начальном этапе. Однако в последние годы были достигнуты значительные успехи в данном направлении. Вероятно, расширение показаний для диагностики этих мутаций в будущем может войти в протоколы выявления групп риска ПАПЖ и в качестве маркера чувствительности ПАПЖ к терапевтическим агентам.

Список литературы / References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73 (1): 17–48. <https://doi.org/10.3322/caacc.21763>
2. Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Гранов Д.А., Карданова И.Г., Кочорова Л.В., Доданова И.В. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в Российской Федерации: ретроспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021; 28 (3): 97–111. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-97-111>
3. Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Гранов Д.А., Карданова И.Г., Кочорова Л.В., Доданова И.В. Incidence rates of pancreatic malignancies in the Russian Federation: A retrospective cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021; 28 (3): 97–111. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-97-111>
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021; 252.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). М.: Moscow Research Institute of Oncology n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology. 2021; 252.
6. Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Гранов Д.А., Кочорова Л.В., Доданов, И.В., Хиж В.В., Язенок А.В., Яковенко Т.В. Анализ статистических показателей населения Санкт-Петербурга, страдающих злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2021; 23 (2): 155–164. <https://doi.org/10.17816/bmra60343>
7. Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Гранов Д.А., Кочорова Л.В., Доданов, И.В., Хиж В.В., Язенок А.В., Яковенко Т.В. Analysis of statistical indicators of the population of St. Petersburg suffering from malignant neoplasms of the pancreas. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021; 23 (2): 155–164. <https://doi.org/10.17816/bmra60343>
8. Моисеенко В.Е., Пономарев П.А., Павловский А.В., Гранов Д.А., Кочорова Л.В., Вишняков Н.И. Анализ клинических характеристик пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, получивших медицинскую помощь в стационарах Санкт-Петербурга в период с 2015 по 2020 год. *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.* 2022; 29 (2): 16–23. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-2-16-23>
9. Моисеенко В.Е., Пономарев П.А., Павловский А.В., Гранов Д.А., Кочорова Л.В., Вишняков Н.И. Analysis of the clinical characteristics of patients with malignant neoplasms of the pancreas who received medical care in hospitals in St. Petersburg in the period from 2015 to 2020. *Scientific notes of the First St. Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlova.* 2022; 29 (2): 16–23. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-2-16-23>
10. Trikuathanon G., Lou E., Maitra A., Majumder S. Early detection of pancreatic cancer: Current state and future opportunities. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021; 37 (5): 532–538. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000770>
11. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., Psarelli E.E., Valle J.W., Hallora C.M., Faluy O., O'Reilly D.A., Cunningham D., Wadsley J., Darby S., Meyer T., Gilmore R., Anthoney A., Lind P., Glimelius B., Falk S., Izbicki J.R., Middleton G.W., Büchler M.W. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017; 389 (10073): 1011–1024. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32409-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32409-6)
12. Conroy T., Desseigne F., Ychou M., et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364 (19): 1817–1825. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1011923>
13. Murphy K.M., Brune K.A., Griffin C. 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.
14. Roberts N.J., Norris A.L., Petersen G.M. et al. Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer. *Cancer Discov.* 2016; 6 (2): 166–175. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-15-0402>
15. Salo-Mullen E.E., O'Reilly E.M., Kelsen D.P., Ashraf A.M., Lowery M.A., Yu K.H., Reidy D.L., Epstein A.S., Lincoln A., Saldia A., Jacobs L.M., Rau-Murthy R., Zhang L. et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. *Cancer.* 2015; 121: 4382–4388. <https://doi.org/10.1002/cncr.29664>
16. Greer J.B., Lynch H.T., Brand R.E. Hereditary pancreatic cancer: A clinical perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23: 159–70. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.02.001>
17. Greer J.B., Whitcomb D.C., Brand R.E. Genetic predisposition to pancreatic cancer: A brief review. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2564–2569. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01475.x>
18. Zhen D.B., Rabe K.G., Gallinger S., Syngal S., Schwartz A.G., Goggins M.G., Hruban R.H., Cote M.L., McWilliams R.R., Roberts N.J., Cannon-Albright L.A., Li D., Moyes K., Wenstrup R.J., Hartman A.R., Seminara D., Klein A.P., Petersen G.M. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: A PACGENE study. *Genetics in Medicine.* 2015; 17 (7): 569–577. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.153>
19. Møller P., Hagen A.I., Apold J., Maehle L., Clark N., Fiane B., Løvstett K., Hovig E., Vabø A. Genetic epidemiology of BRCA mutations – family history detects less than 50% of the mutation carriers. *Eur J Cancer.* 2007; 43: 1713–1717. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.04.023>
20. Holter S., Borgida A., Dodd A., Grant R., Semotiuk K., Hedley D., Dhani N., Narod S., Akbari M., Moore M., Gallinger S. Germline BRCA mutations in a large clinic-based cohort of patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3124–3129. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.7401>
21. Shindo K., Yu J., Suenaga M., Fesharakizadeh S., Cho C., Macgregor-Das A., Siddiqui A., Witmer P.D., Tamura K., Song T.J., Navarro Almario J.A., Brant A., Borges M., Ford M., Barkley T., He J., Weiss M.J., Wolfgang C.L., Roberts N.J., Hruban R.H., Klein A.P., Goggins M. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 3382–3390. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.72.3502>
22. Kondo T., Kanai M., Kou T., Sakuma T., Mochizuki H., Kamada M., Nakatsui M., Uza N., Kodama Y., Masui T., Takaori K., Matsumoto S., Miyake H., Okuno Y., Muto M. Association between homologous recombination repair gene mutations and response to oxaliplatin in pancreatic cancer. *Oncotarget.* 2018; 9: 19817–19825. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24865>
23. Gabai-Kapara E., Lahad A., Kaufman B., Friedman E., Segev S., Renbaum P., Beeri R., Gal M., Grinshpun-Cohen J., Djemal K., Mandell J.B., Lee M.K., Benur U., Catane R., King M.C., Levy-Lahad E. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111: 14205–14210. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415979111>
24. Manchanda R., Loggenberg K., Sanderson S., Burnell M., Wardle J., Gessler S., Side L., Balogun N., Desai R., Kumar A., Dorkins H., Wallis Y., Chapman C., Taylor R., Jacobs C., Tomlinson I., McGuire A., Beller U., Menon U., Jacobs I. Population testing for cancer predisposing BRCA1/BRCA2 mutations in the Ashkenazi-Jewish community: A randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107: 379–390. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju379>
25. Metcalfe K.A., Poll A., Royer R., Ilacuchacqui M., Tulman A., Sun P., Narod S.A. Screening for founder mutations in BRCA1 and BRCA2 in unselected Jewish women. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 387–391. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.25.0712>

22. Tennen R.I., Laskey S.B., Koelsch B.L., McIntyre M.H., Tung J.Y. Identifying Ashkenazi Jewish BRCA1/2 founder variants in individuals who do not self-report Jewish ancestry. *Sci Rep*. 2020; 10: 7669. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63466-x>
23. Mandelker D., Zhang L., Kemel Y., Stadler Z.K., Joseph V., Zehir A., Pradhan N., Arnold A., Walsh M.F., Li Y., Balakrishnan A.R., Syed A., Prosad M., Nafa K., Carlo M.L., Cadoo K.A., Sheehan M., Fleischut M.H., Salo-Mullen E., Trotter M., Lipkin S.M., Lincoln A., Mukherjee S., Ravichandran V., Cambria R., Galle J., Abida W., Arcila M.E., Benayed R., Shah R., Yu K., Bajorin D.F., Coleman J.A., Leach S.D., Lowery M.A., Garcia-Aguilar J., Karloff P.W., Sawyers C.L., Dickler M.N., Saltz L., Motzer R.J., O'Reilly E.M., Scher H.I., Baselga J., Klimstra D.S., Solit D.B., Hyman D.M., Berger M.F., Ladanyi M., Robson M.E., Offit K. Mutation detection in patients with advanced cancer by universal sequencing of cancer-related genes in tumor and normal DNA vs guideline-based germline testing. *JAMA*. 2017; 318: 825–835. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11137>
24. Daly M.B., Pilarski R., Yurgelun M.B., Berry M.P., Buys S.S., Dickson P., Domchek S.M., Elkanany A., Friedman S., Garber J.E., Goggins M., Hufon M.L., Khan S., Klein C., Kohlmann W., Kurian A.W., Laronga C., Litton J.K., Mak J.S., Menendez C.S., Merajver S.D., Norquist B.S., Offit K., Pal T., Pederson H.J., Reiser G., Shannon K.M., Viswanathan K., Weitzel J.N., Wick M.J., Wisinski K.B., Dwyer M.A., Darlow S.D. NCCN Guidelines. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic cancer. A PACGENE study. *Genet Med*. 2015; 17: 569–577. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.153>
25. Zhen D.B., Rabe K.G., Gallinger S., Syngal S., Schwartz A.G., Goggins M.G., Hruban R.H., Cole M.L., McWilliams R.R., Roberts N.J., Cannon-Albright L.A., Li D., Moyes K., Wenstrup R.J., Hartman A.R., Seminara D., Klein A.P., Petersen G.M. BRCA1, BRCA2, PALB2 and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: A PACGENE study. *Genet Med*. 2015; 17: 569–577. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.153>
26. Smith A.L., Wong C., Cuggia A., Borgida A., Holter S., Hall A., Connor A.A., Bascuñana C., Asselah J., Bouganin M., Poulin V., Jolivet J., Vafiadis P., Le P., Martel G., Lemay F., Beaudoin A., Rafazand K., Chaudhury P., Barkun J., Metrakos P., Marcus V., Omeroglu A., Chong G., Akbari M.R., Faulkes W.D., Gallinger S., Zogopoulos G. Reflex testing for germline BRCA1, BRCA2, PALB2 and ATM mutations in pancreatic cancer: Mutation prevalence and clinical outcomes from two canadian research registries. *JCO Precision Oncology*. 2018; 2: 1–16. <https://doi.org/10.1200/po.17.00098>
27. Ferrone C.R., Levine D.A., Tang L.H., Allen P.J., Jamagin W., Brennan M.F., Offit K., Robson M.E. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 433–438. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.18.5546>
28. Golan T., Kanji Z.S., Epelbaum R., Devaud N., Dagan E., Holter S., Aderka D., Paluch-Shimon S., Kaufman B., Gershoni-Baruch R., Hedley D., Moore M.J., Friedman E., Gallinger S. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014; 111: 1132–1138. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.418>
29. Golan T., Sella T., O'Reilly E.M., Katz M.H., Epelbaum R., Kelsen D.P., Borgida A., Maynard H., Kinder H., Friedman E., Javle M., Gallinger S. Overall survival and clinical characteristics of BRCA mutation carriers with stage I/II pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2017; 116: 697–702. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.19>
30. Pishvaee M.J., Blais E.M., Brody J.R., Lyons E., DeArbeloa P., Hendifar A., Mikhail S., Chung V., Sahai V., Sahal D.P.S., Bellakbira S., Thach D., Rahib L., Madhavan S., Matrisian L.M., Petricoin E.F. 3rd. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: A retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21: 508–518. [https://doi.org/10.1016/s1473-2045\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/s1473-2045(20)30074-7)
31. Perri G., Prakash L., Qiao W., Varadhachary G.R., Wolff R., Fogelman D., Overman M., Pant S., Javle M., Koay E.J., Herman J., Kim M., Ikoma N., Tzeng C.W., Lee J.E., Katz M.H.G. Response and survival associated with first-line FOLFIRINOX vs Gemcitabine and nab-Paclitaxel chemotherapy for localized pancreatic ductal adenocarcinoma. *JAMA Surg*. 2020; 155: 832–839. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.2286>
32. Willet N., Saint A., Pointet A.L., Tougeron D., Pernot S., Pozet A., Bechade D., Trouilloud I., Lourenco N., Hautefeuille V., Locher C., Desrues J., Artru P., Thiriot Bidault A., Le Roy B., Pezet D., Philip J.M., Taieb J. FOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel as first-line therapy in patients with metastatic pancreatic cancer: A comparative propensity score study. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2019; 12: 1756284819878660. <https://doi.org/10.1177/1756284819878660>
33. Bhattacharyya A., Ear U.S., Koller B.H., Weichselbaum R.R., Bishop D.K. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275: 23899–23903. <https://doi.org/10.1074/jbc.c000276200>
34. Mylavaram S., Das A., Roy M. Role of BRCA mutations in the modulation of response to platinum therapy. *Frontiers in Oncology*. 2018; 8: 16. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00016>
35. Golan T., Kanji Z.S., Epelbaum R., Devaud N., Dagan E., Holter S., Aderka D., Paluch-Shimon S., Kaufman B., Gershoni-Baruch R., Hedley D., Moore M.J., Friedman E., Gallinger S. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014; 111: 1132–1138. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.418>
36. Blair A.B., Groot V.P., Gemenetzis G., Wei J., Cameron J.L., Weiss M.J., Goggins M., Wolfgang C.L., Yu J., He J. BRCA1/BRCA2 germline mutation carriers and sporadic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2018; 226: 630–637. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.021>
37. Reiss K.A., Yu S., Judy R., Symecko H., Nathanson K.L., Domchek S.M. Retrospective survival analysis of patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma and germline BRCA or PALB2 mutations. *JCO Precis Oncol*. 2018; 2: 1–9. <https://doi.org/10.1200/po.17.00152>
38. Yu S., Agarwal P., Mantani R., Symecko H., Spielman K., O'Hara M., O'Dwyer P.J., Schneider C., Teitelbaum U., Nathanson K.L., Domchek S.M., Reiss K.A. Retrospective survival analysis of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA or PALB2 mutation. *JCO Precis Oncol*. 2019; 2: 1–11. <https://doi.org/10.1200/po.18.00271>
39. Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B., Santaros M., Dillon K.J., Hickson I., Knights C., Martin N.M., Jackson S.P., Smith G.C., Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005; 434: 917–922. <https://doi.org/10.1038/nature03445>
40. Mirza M.R., Coleman R.L., González-Martín A., Moore K.N., Colombo N., Ray-Coquard I., Pignata S. The forefront of ovarian cancer therapy: Update on PARP inhibitors. *Ann Oncol*. 2020; 31: 1148–1159. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.004>
41. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Oza A.M., Mahner S., Redondo A., Fabbro M., Ledermann J.A., Lorusso D., Vergote I., Ben-Baruch N.E., Marth C., Magdy R., Christensen R.D., Berck J.S., Dørum A., Tinker A.V., du Bois A., González-Martín A., Follana P., Benigno B., Rosenberg P., Gilbert L., Rimel B.J., Buscema J., Balser J.P., Agarwal S., Matulis D.A. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375: 2154–2164. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611310>
42. Litton J.K., Rugo H.S., Eth J., Hurvitz S.A., Gonçalves A., Lee K.H., Fehrenbacher L., Yerushalmi R., Mina L.A., Martin M., Roché H., Im Y.H., Quek R.G.W., Markova D., Tudor I.C., Hannah A.L., Eiermann W., Blum J.L. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018; 379: 753–763. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1802905>
43. O'Reilly E.M., Lee J.W., Zalupski M., Capanu M., Park J., Golan T., Tahover E., Lowery M.A., Chou J.F., Sahai V., Brenner R., Kindler H.L., Yu K.H., Zervoudakis A., Vemuri S., Stadler Z.K., Do R.K.G., Dhani N., Chen A.P., Kelsen D.P. 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: 1378–1388. PMID: 31976786 DOI: 10.1200/JCO.19.02931.
44. Lowery M.A., Kelsen D.P., Capanu M., Smith S.C., Lee J.W., Stadler Z.K., Moore M.J., Kindler H.L., Golan T., Segal A., Maynard H., Hollywood E., Moynahan M., Salo-Mullen E.E., Do R.K.G., Chen A.P., Yu K.H., Tang L.H., O'Reilly E.M. Phase II trial of veliparib in patients with previously treated BRCA-mutated pancreas ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2018; 89: 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.11.004>
45. Kaufman B., Shapiro-Frommer R., Schmutzler R.K., Audeh M.W., Friedlander M., Balmaña J., Mitchell G., Fried G., Stemmer S.M., Hubert A., Rosengarten O., Steiner M., Loman N., Bowen K., Fielding A., Domchek S.M. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 244–250. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.56.2728>
46. Golan T., Hammel P., Reni M., Van Cutsem E., Macarulla T., Hall M.J., Park J.O., Hochhauser D., Arnold D., Oh D.Y., Reinacher-Schick A., Tortora G., Alglu H., O'Reilly E.M., McGuinness D., Cui K.Y., Schlienger K., Locker G.Y., Kindler H.L. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381: 317–327. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1903387>
47. Waddell N., Pajic M., Patch A.M., Chang D.K., Kassahn K.S., Bailey P., Johns A.L., Miller D., Nones K., Quek K., Quinn M.C., Robertson A.J., Fadlullah M.Z., Brunxer T.J., Christ A.N., Harilwong I., Idrisoglu S., Manning S., Nourse C., Nourbakhsh E., Wani S., Wilson P.J., Markham E., et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 2015; 518: 495–501. <https://doi.org/10.1038/nature14380>
48. Sato H., Niimi A., Yasuhara T., Permata T.B.M., Hagiwara Y., Isono M., Nuryadi E., Sekine R., Oike T., Kokori S., Yoshimoto Y., Held K.D., Suzuki Y., Kono K., Miyagawa K., Nakano T., Shibata A. DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells. *Nat Commun*. 2017; 8: 175. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01883-9>
49. Seebach A., Zimmer K., Kocher F., Puccini A., Xiu J., Nabhan C., Elliott A., Goldberg R.M., Grothey A., Shields A.F., Battaglin F., El-Deiry W.S., Philip P.A., Marshall J.L., Hall M., Korn W.M., Lenz H.J., Wolf D., Feistritz C., Spizzo G. Molecular characteristics of BRCA1/2 and PALB2 mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. *ESMO Open*. 2020; 5: e000942. PMID: 33229504. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000942>
50. Vikas P., Borcherdig N., Chennamadhavuni A., Garje R. Therapeutic potential of combining PARP inhibitor and immunotherapy in solid tumors. *Front Oncol*. 2020; 10: 570. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00570>

Статья поступила / Received 15.06.23

Получена после рецензирования / Revised 06.10.23

Принята в печать / Accepted 11.10.23

Сведения об авторах

Моисеенко Владислав Евгеньевич, к.м.н., врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2¹. E-mail: tmpr@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5058-8821

Павловский Александр Васильевич, д.м.н., г.н.с.¹. E-mail: prof.pavlovskiy@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3994-1329

Попов Сергей Александрович, к.м.н., врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2¹. E-mail: spsergey@inbox.ru. ORCID: 0000-0004-5158-8895

Гранов Дмитрий Анатольевич, д.м.н., проф., акад. РАН, научный руководитель¹. E-mail: d.granov@gmail.ru. ORCID: 0000-0002-8746-8452

Турлак Анастасия Сергеевна, клинический ординатор кафедры радиологии, хирургии и онкологии¹. E-mail: a_turlak18@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2207-767x

Аванесян Гарри Рубенович, студент VI курса педиатрического факультета²

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Моисеенко Владислав Евгеньевич. E-mail: tmpr@inbox.ru

Для цитирования: Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Попов С.А., Гранов Д.А., Турлак А.С., Аванесян Г.Р. Клиническое значение герминальных мутаций в гене BRCA1/2 при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2023; (36): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-7-12>

About authors

Moiseenko Vladislav E., PhD Med, surgeon, oncologist of Dept of Surgery No. 2¹. E-mail: tmpr@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5058-8821

Pavlovsky Alexander V., DM Sci (habil.), chief researcher¹. E-mail: prof.pavlovskiy@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3994-1329

Popov Sergey A., PhD Med, surgeon, oncologist of Dept of Surgery No. 2¹. E-mail: spsergey@inbox.ru. ORCID: 0000-0004-5158-8895

Granov Dmitry A., DM Sci (habil.), professor, academical of RAS, scientific director¹. E-mail: d.granov@gmail.ru. ORCID: 0000-0002-8746-8452

Turlak Anastasia S., clinical resident of Dept of Radiology, Surgery and Oncology¹. E-mail: a_turlak18@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2207-767x

Avanesyan Garry R., 6th year student of Faculty of Pediatrics²

¹Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academical A.M. Granov, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Moiseenko Vladislav E. E-mail: tmpr@inbox.ru

For citation: Moiseenko V.E., Pavlovskii A.V., Popov S.A., Granov D.A., Turlak A.S., Avanesyan G.R. Clinical significance of germline mutations in BRCA1/2 gene in pancreatic ductal adenocarcinoma (literature review). *Medical alphabet*. 2023; (36): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-7-12>

