Znaczenie inhibitorów PARP w terapii wybranych nowotworów złośliwych związanych z mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2

Bartosz Kopeć¹, Mateusz Sikora¹, Sylwia Śluczanowska-Głąbowska¹, Andrzej Pawlik¹

¹ Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Adres do korespondencji: Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, e-mail: pawand@poczta.onet.pl

Wstęp

Inhibitory polimerazy poli ADP-rybozy (PARPi, ang. *PolyADP-ribose polymerase inhibitors*) to nowa grupa leków przeciwnowotworowych, które blokują mechanizmy naprawy kwasu deoksyrybonukleinowego poprzez hamowanie działania enzymów z rodziny PARP. W 2014 r. wprowadzono olaparib jako pierwszy spośród inhibitorów PARP (PARPi), który został zaakceptowany przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) do terapii raka jajnika z mutacją genu BRCA1 lub BRCA2. Następnymi lekami zatwierdzonymi przez FDA w tym wskazaniu były rukaparib i niraparib [1].

Skuteczność leczenia nowotworów dziedzicznych, w których występuje defekt naprawy DNA, w postaci mutacji genów BRCA1 lub BRCA2, wynika z mechanizmu działania PARPi. U chorych z mutacjami genów BRCA1 lub BRCA2 działania naprawcze DNA zależne są od PARP. Prowadzi to do dalszego rozwoju choroby nowotworowej. Dlatego zastosowanie inhibitorów PARP uniemożliwia dalszy rozwój i namnażanie się komórek nowotworowych [1].

Uszkodzenia DNA występujące w przebiegu upośledzenia mechanizmów naprawczych DNA, zwiększają ryzyko powstawania nowotworów [2]. Zdrowe komórki przeciwdziałają uszkodzeniom DNA poprzez szlaki metaboliczne zwane odpowiedzią na uszkodzenia DNA (*DDR, DNA damage response*). DDR obejmuje rozpoznanie uszkodzenia DNA, a następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i naprawę DNA, co zapewnia integralność genomu. Enzymy PARP1 i PARP2 są istotnymi składowymi odpowiedzi na uszkodzenia DNA, wykrywają one defekty w strukturze

The role of PARP inhibitors in treatment of selected cancers associated with mutations in BRCA1 and BRCA2 genes

Common cancers related to mutations in BRCA1/BRCA2 genes are breast cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer. BRCA1 and BRCA2 are tumor suppressor genes which function is DNA repair. PARP inhibitors, similarly to damaged BRCA1/BRCA2 proteins handicap process of DNA repairment. Therapy with PARP inhibitors, with presence of inherited defects in DNA repair in cancer cells, cause accumulation of DNA damages what leads to synthetic lethality, but with limited influence on healthy cells. In 2014 olaparib was registered, as first of PARP inhibitors, in therapy of ovarian cancer related to BRCA1/BRCA2 mutation. In 2018 indications to olaparib apply have been expanded with metastatic breast cancer associated with BRCA1/BRCA2 mutation, which enabled to almost double the time without significant growth of tumor, when compared to classic chemotherapy.

Keywords: breast neoplasms, ovarian neoplasms, olaparib.

© Farm Pol, 2019, 75(3): 129–133

DNA i uczestniczą w transdukcji sygnału do białek efektorowych poprzez syntezę ujemnie naładowanych, rozgałęzionych łańcuchów poliADP-rybozy (PAR, ang. *PolyADP-ribose*). Połączenie uszkodzonego, jednoniciowego DNA z PARP1 w jego centrum allosterycznym skutkuje zmianą struktury centrum aktywnego i uruchomieniem funkcji katalitycznej. Następstwem zwiększonego stężenia PAR jest aktywacja naprawy DNA oraz odłączenie PARP1 od cząsteczki DNA [3]. Produkty białkowe genów BRCA1 i BRCA2, podobnie jak białka PARP1 i PARP2, biorą udział w naprawie defektów DNA. Białka BRCA1 i BRCA2 są niezbędne do naprawy dwuniciowego DNA (dsDNA, ang. *double-stranded DNA*) w procesie naprawy błędów powstałych w trakcie rekombinacji homologicznej

(HRR, ang. *homologous recombination repair*). Defekty w genach BRCA1 lub BRCA2, przy obecności niekorzystnych czynników środowiskowych, mogą przyczyniać się do kumulacji mutacji DNA, a tym samym do rozwoju nowotworów [4]. Blokowanie białek PARP w komórkach nowotworowych z upośledzonymi białkami BRCA1 lub BRCA2 powoduje utratę dwóch ważnych mechanizmów naprawy DNA, co prowadzi do apoptozy lub śmierci komórki [5]. Ze względu na różną budowę molekularną poszczególnych przedstawicieli inhibitorów PARP, cząstki te wykazują różne powinowactwo do kinaz wewnątrzkomórkowych. Antolin i wsp. przeprowadzili badanie metodą modelowania komputerowego, w którym sprawdzali potencjał blokujący trzech przedstawicieli PARPi przeciwko 16 wybranym kinazom. Badanie wykazało, że ruka-parib hamuje 9 z weryfikowanych kinaz – PIM1, PIM2, PRKD2, DYRK1A, CDK1, CDK9, HIPK2, CK2, oraz ALK, olaparib nie hamował żadnej z 16 kinaz, a veliparib hamował PIM1 i CDK9 (6). Póti i wsp. badali wpływ stosowania niraparibu na powstawanie mutacji w liniach komórkowych: ludzkiego gruczolakoraka jelita grubego DLD-1, limfoblastoma DT40, raka piersi z defektem SUM149PT genu BRCA1 oraz ksenograftach z raka piersi. Badanie wykazało, że długotrwale blokowanie PARP z użyciem niraparibu nie ma lub ma jedynie ograniczony wpływ na powstawanie nowych mutacji w analizowanych komórkach nowotworowych [7]. Stosowanie PARPi w terapii przeciwnowotworowej może być ograniczone przez hamujący wpływ tych leków na czynność komórek szpiku kostnego [8].

Zastosowanie PARPi w terapii raka piersi

Rak piersi jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych [9]. Około 20–25% pacjentów z dziedzicznym rakiem piersi i 5–10% wszystkich pacjentów z rakiem piersi ma mutacje w genie BRCA1 lub BRCA2. W styczniu 2018 r. FDA rozszerzyło wskazania do użycia olaparibu o przerzutowego raka piersi z mutacją w genach BRCA1 lub BRCA2. Jest to pierwszy lek zarejestrowany w tym wskazaniu. Wskazanie zostało ustalone na podstawie badania klinicznego, w którym brało udział 302 pacjentek z przerzutowym rakiem piersi bez nadekspresji receptora dla nabłonkowego czynnika wzrostu, z mutacją w genie BRCA1 lub BRCA2. W badaniu badano czas, w którym guzy nowotworowe nie wykazywały istotnego wzrostu po leczeniu. Mediana czasu dla leczenia olaparibem wynosiła 7 miesięcy, w porównaniu do 4 miesiąca u pacjentów przyjmujących tylko chemioterapię [10]. Tutt i wsp. badali skuteczność i toksyczność olaparibu w terapii zaawansowanego raka piersi z obecnością mutacji w genie BRCA1 lub BRCA2.

Do badania kwalifikowano kobiety w wieku powyżej 18 lat z Australii, Niemiec, Hiszpanii, Szwecji, Wielkiej Brytanii oraz USA. Połowa pacjentek (n=27) otrzymywała doustnie olaparib w dawce 400 mg dwa razy dziennie, a druga połowa (n=27) otrzymywała doustnie olaparib w dawce 100 mg dwa razy dziennie. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*) u pacjentek z pierwszej grupy wyniósł 41%, a u pacjentek z drugiej grupy 22%. Badacze ocenili toksyczność terapii jako niską, a najczęstszym działaniem niepożądanym w grupie pierwszej było zmęczenie, a w grupie drugiej nudności [11]. Siemeister i wsp. obserwowali w swoich badaniach, że działanie inhibitorów PARP może być wzmacniane przez użycie inhibitora kinazy początkowej, niehamowanej przez benzimidazole (BUB1, ang. *budding uninhibited by benzimidazole*) [12]. Ze względu na zwiększoną ekspresję liganda programowanej śmierci 1 (PD-L1, ang. *programmed death-ligand 1*), potrójnie ujemny rak sutka (TNBC, ang. *triple-negative breast cancer*) jest dobrym celem dla immunoterapii. Odpowiedź TNBC na działanie przeciwciała przeciwko PD-L1 lub białko programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, ang. *programmed cell death protein 1*) wynosi od 10 do 20%. Warunkiem interakcji pomiędzy PD-1 i PD-L1 jest glikozylacja PD-L1. Komórki TNBC wykazują istotnie wyższe stężenie glikozyłowanego PD-L1 niż inne komórki. W celu zmniejszenia stężenia aktywnej formy, PD-L1 2-deoksyglukoza może być stosowana jako analog glukozy. PARPi zwiększają ekspresję PD-L1, a stosowanie ich w skojarzeniu z 2-deoksyglukozą może zwiększać skuteczność terapii przeciwnowotworowej [12].

Rak jajnika

Podstawową pierwszą linią chemioterapii w leczeniu raka jajnika są pochodne platyny i paklitaksel, które na przestrzeni lat określiły średni czas przeżycia bez progresji choroby na około 11 miesięcy [14]. Poszukując nowych opcji terapeutycznych zaczęto wykorzystywać PARPi jako alternatywę dla dotychczas stosowanego leczenia, szczególnie w przypadku raków jajnika występujących z mutacją genów BRCA1/BRCA2 [15]. Mutacje te przyczyniają się do powstania niedoborów rekombinacji homologicznych (HRD, ang. *homologous recombination deficiency*), co przy stosowaniu PARPi prowadzi do śmierci komórki, określanej jako syntetyczna letalność poprzez zbyt duże nagromadzenie malformacji genetycznych [16].

Jako pierwszy z PARPi, wykorzystywanych w leczeniu raka jajnika, zaczął być stosowany olaparib, wykazujący skuteczność kliniczną wśród kobiet z mutacją w genach BRCA1/BRCA2 (17).

Kaye i wsp. przeprowadzili badanie, które miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olaparibu u pacjentek z rakiem jajnika i mutacją w genach BRCA1/BRCA2. Autorzy porównywali olaparib z doksorubicyną. Do badania zakwalifikowano 97 pacjentek z nawrotem raka jajnika w ciągu 12 miesięcy, po uprzedniej chemioterapii pochodnymi platyny i potwierdzoną mutacją genów BRCA1 lub BRCA2. Pacjentki podzielono na trzy grupy: przyjmujące 200 mg olaparibu dwa razy dziennie, 400 mg olaparibu dwa razy dziennie oraz 50 mg/m² doksorubicyny co 28 dni. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła odpowiednio dla grup: 6,5 miesiąca, 8,8 miesiąca oraz 7,1 miesiąca. Nie zaobserwowano istotnych różnic statystycznych pomiędzy przeżyciami wolnymi od progresji choroby w trzech grupach [18]. Badanie potwierdziło dotychczasowe wyniki dotyczące skuteczności leczenia olaparibem w dawce 400 mg, przyjmowanej dwa razy dziennie [19, 20]. Przytoczone badania przyczyniły się do zastosowania olaparibu w leczeniu kobiet z nawrotowym rakiem jajnika i mutacją germinálną w genach BRCA1/BRCA2, które wcześniej otrzymały co najmniej trzy linie chemioterapii [21].

W grudniu 2016 r. FDA zaaprobowała stosowanie rukaparibu w leczeniu raka jajnika u pacjentek, które otrzymały uprzednio co najmniej dwie linie chemioterapii i u których stwierdza się mutacje germinálne w genach BRCA1/BRCA2 bądź mutacje somatyczne [22]. W badaniach Kristeleit i wsp. oceniano całkowity odsetek odpowiedzi przy stosowaniu rukaparibu w leczeniu surowiczego raka jajnika, związanego z mutacjami germinálnymi w genach BRCA1 (71,4% badanych) i BRCA2 (28,6% badanych). Do badania zakwalifikowano 42 pacjentki z wrażliwym na chemioterapię pochodnymi platyny rakiem surowiczym jajnika, o niskim typie zróżnicowania histologicznego. Całkowity odsetek odpowiedzi oceniano na podstawie kryterium oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (RECIST, ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), który wynosił 59,5%. Z kolei, średni czas odpowiedzi na leczenie wynosił 7,8 miesiąca [23]. W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia rukaparibem przeprowadzono badanie ARIEL2, które zostało podzielone na dwie części. Prowadzono je na pacjentkach, z wrażliwym na chemioterapię pochodnymi platyny, rakiem surowiczym jajnika o niskim typie zróżnicowania histologicznego. W części pierwszej badania brało udział 204 pacjentek. Oceniano czas bez progresji choroby po zakończonym leczeniu oraz całkowity odsetek odpowiedzi, trwałość odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwo i farmakokinetykę. Rukaparib był podawany w dawce 600 mg dwa razy dziennie, przez 28 dni do czasu progresji

choroby lub przerwania leczenia z innego powodu. W celu oceny niedoboru rekombinacji homologicznej, badano genomową utratę heterozygotyczności (LOH, ang. *loss of heterozygosity*). Autorzy zdefiniowali niedobór rekombinacji homologicznej jako wartość genomowej utraty heterozygotyczności równej 14%. Ocena niedoboru rekombinacji homologicznej posłużyła do podzielenia 192 spośród 204 pacjentek na trzy grupy: pacjentki „BRCA-mutant” (40 osób, 20,8%), „BRCA-typu dzikiego z wysokim LOH” (82 osoby, 42,8%) i „BRCA-typu dzikiego z niskim LOH” (70 osób, 36,4%). Czas przeżycia wolnego od choroby wynosił odpowiednio dla grup: 12,8 miesiąca, 5,7 miesiąca i 5,2 miesiąca oraz różnił się istotnie statystycznie. Wskaźnik całkowitej oceny odpowiedzi oceniany na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych wynosił odpowiednio dla grup: 80%, 29%, 10%. Mediana trwałości odpowiedzi na leczenie wynosiła odpowiednio dla grup: 9,2 miesiąca, 10,8 miesiąca i 5,6 miesiąca. W drugiej części badania ARIEL2 oceniano całkowity odsetek odpowiedzi, kontrolę choroby oraz czas przeżycia wolny od progresji po zastosowaniu wcześniejszego leczenia pochodnymi platyny; oceniano wpływ wcześniejszej chemioterapii na te parametry. Badanie przeprowadzono na grupie 134 pacjentek z mutacją BRCA germinálną lub somatyczną, chorujących na surowiczego raka jajnika o niskim typie zróżnicowania histologicznego. Pacjentki podzielono na cztery grupy: wrażliwe na chemioterapię pochodnymi platyny, które zaczęły chemioterapię od pochodnych platyn (n=57, 42,5%), wrażliwe na chemioterapię pochodnymi platyny, ale nie zaczęły chemioterapii od pochodnych platyny (n=14, 10,4%), słabo odpowiadające na terapię pochodnymi platyny (n=49, 36,6%) i odporne na leczenie pochodnymi platyny (n=14, 10,4%). Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w wartości PFS [24, 25].

Leczenie PARPi wiąże się z działaniami niepożądanymi w postaci: zmęczenia, supresji szpiku, uszkodzenia nerek i wątroby, zapalenia nosogardzieli, wysypki oraz nadciśnienia tętniczego [21]. Szczególną uwagę zwracają powikłania gastroenterologiczne. W metaanalizie 12 badań klinicznych na 2286 pacjentkach z rakiem jajnika wykazano, że w trakcie leczenia raka jajnika preparatami PARPi dochodzi do nudności (68,8%), wymiotów (36,2%), biegunki (25,3%) oraz zaparć (25,3%). Autorzy metaanalizy sugerują, że ryzyko powikłań gastroenterologicznych, z wyjątkiem zaparć, jest istotnie podwyższone w przypadku leczenia PARPi [26].

Olaparib i rukaparib są PARPi wykorzystywanymi do leczenia nawrotowego raka jajnika związanego z mutacjami w genach BRCA1/BRCA2. W 2017 r. FDA zaakceptowała wprowadzenie do leczenia raka jajnika kolejnego PARPi – niraparibu [27].

Rak trzustki

Mutacje w genach BRCA1, BRCA2, PALB2 są potencjalnymi czynnikami predykcyjnymi warunkującymi leczenie nowotworów trzustki za pomocą chemioterapii opartej na pochodnych platyny oraz PARPi [28]. Dziedziczne raki trzustki stanowią około 2% nowotworów trzustki, spośród których mutacje w genach BRCA1/BRCA2 występują z częstością 5–10% [28, 29].

Badanie Shroff i wsp. oceniało bezpieczeństwo i skuteczność stosowania rukaparibu w leczeniu raka trzustki związanego z mutacją BRCA1/BRCA2. Do badania zakwalifikowano 19 pacjentów z miejscowo zaawansowanym/przerzutowym rakiem trzustki, którzy uprzednio otrzymali dwie linie chemioterapii. Pacjenci otrzymywali rukaparib w dawce 600 mg dwa razy dziennie, do czasu progresji choroby. U 16 pacjentów zidentyfikowano mutację BRCA1/BRCA2 typu germinacyjnego, u 3 typu somatycznego. U czterech pacjentów osiągnięto odpowiedź na leczenie: u dwóch częściową odpowiedź. U 63,2% pacjentów zaobserwowano nudności, a u 47,4% anemię w związku z leczeniem [30].

W innych badaniach oceniano leczenie raka przewodowego trzustki za pomocą olaparibu. Autorzy badali maksymalną tolerowaną dawkę olaparibu w połączeniu z irinocetanem, cisplatyną oraz mitomycyną C w 28 dniowym cyklu chemioterapii. Do badania zakwalifikowano 18 pacjentów z niesekcyjnym rakiem przewodowym trzustki. Całkowity odsetek odpowiedzi dla wszystkich pacjentów wynosił 23%. U jednego pacjenta z mutacją BRCA1 zaobserwowano trwałą odpowiedź kliniczną, która wynosiła więcej niż 4 lata. Niestety pacjent zmarł w związku z rozwinięciem zespołu mielodysplastycznego związanego z leczeniem. Autorzy zaobserwowali znaczącą toksyczność olaparibu w kombinacji z irinocetanem, cisplatyną i mitomycyną C [31].

W celu poprawy skuteczności leczenia, wciąż poszukuje się nowych rozwiązań w leczeniu raka trzustki. Inni badacze wykazali, że w wyniku działania PARPi materiał genetyczny komórek nowotworowych może być bardziej podatny na działanie radioterapii, szczególnie w przypadku nowotworów trzustki związanych z mutacją w genach BRCA1, BRCA2 i PALB2 [32, 33]. Lohse i wsp. oceniali wrażliwość nowotworów trzustki, związanych z mutacją w genie BRCA2 na leczenie radioterapią wraz z olaparibem. Badania przeprowadzono na zwierzętach. Według autorów, olaparib nie zwiększał wrażliwości nowotworu na promieniowanie jonizujące, gdy porównano go z leczeniem samą radioterapią [34].

Wnioski

Niestabilność genetyczna komórek nowotworowych jest nasilana przez działanie PARPi, co prowadzi do poprawy efektywności leczenia w chorobach nowotworowych. PARPi w większym stopniu ograniczają rozrost komórek nowotworowych niż standardowa chemioterapia cechująca się licznymi i większymi działaniami niepożądanymi. PARPi są lekami charakteryzującymi się większą skutecznością w leczeniu nowotworów dziedzicznych związanych z niektórymi mutacjami. Należy pamiętać o działaniach niepożądanych PARPi, a w szczególności powikłaniach gastroenterologicznych i hematologicznych. W celu zdefiniowania grupy pacjentów, którzy odnieśliby korzyści z leczenia PARPi wymagane są dalsze badania, skupiające się na dokładnym zidentyfikowaniu czynników predykcyjnych, umożliwiających wdrożenie ukierunkowanego leczenia.

Otrzymano: 2019.03.19 · Zaakceptowano: 2019.03.26

Piśmiennictwo

1. Antolín A.A., Mestres J.: Dual Inhibitors of PARPs and ROCKs. *ACS Omega* 2018, 3(10):12707–12712.
2. Lord C.J., Ashworth A.: PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science* 2017, 355(6330): 1152–1158.
3. Satoh M.S., Lindahl T.: Role of poly(ADP-ribose) formation in DNA repair. *Nature* 1992, 356(6367): 356–358.
4. Moynahan M.E., Jasin M.: Mitotic homologous recombination maintains genomic stability and suppresses tumorigenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010, 11(3): 196–207.
5. Lee J.-M., Ledermann J.A., Kohn E.C.: PARP inhibitors for BRCA 1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Ann Oncol.* 2014, 25(1): 32–40.
6. Antolín A.A., Mestres J.: Linking off-target kinase pharmacology to the differential cellular effects observed among PARP inhibitors. *Oncotarget* 2014, 5(10): 3023–3028.
7. Póti Á., Berta K., Xiao Y. et al.: Long-term treatment with the PARP inhibitor niraparib does not increase the mutation load in cell line models and tumour xenografts. *Br J Cancer* 2018, 119(11): 1392–1400.
8. Hopkins T.A., Ainsworth W.B., Ellis P.A. et al.: PARP1 trapping by PARP inhibitors drives cytotoxicity both in cancer cells and healthy bone marrow. *Mol Cancer Res.* 2019, 17(2): 409–419.
9. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2018. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2018.
10. FDA approves first treatment for breast cancer with a certain inherited genetic mutation [news release]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; January 12, 2018.
11. Tutt A., Robson M., Garber J.E. 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): 235–244.
12. Siemeister G., Mengel A., Fernández-Montalván A.E. et al.: Inhibition of BUB1 Kinase by BAY 1816032 Sensitizes Tumor Cells towards Taxanes, ATR and PARP Inhibitors in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res.* 2018.
13. Shao B., Li C.W., Lim S.O. et al.: Deglycosylation of PD-L1 by 2-deoxyglucose reverses PARP inhibitor-induced immunosuppression in triple-negative breast cancer. *Am J Cancer Res.* 2018, 8(9): 1837–1846.
14. Raja F.A., Counsell N., Colombo N. et al.: Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol.* 2013, 24(12): 3028–3034.
15. Farmer H., McCabe N., Lord C.J. et al.: Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005, 434(7035): 917–921.

16. Helleday T., Petermann E., Lundin C. et al.: DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2008, 8(3): 193–204.
17. Ledermann J.A.: PARP inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2016, 27(1): 40–44.
18. Kaye S.B., Lubinski J., Matulonis U. et al.: Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2012, 30(4): 372–379.
19. Domchek S.M., Aghajanian C., Shapira-Frommer R. et al.: Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol*. 2016, 140(2): 199–203.
20. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al.: Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015, 33(3): 244–250.
21. O’Cearbhaill R.E.: Using PARP Inhibitors in Advanced Ovarian Cancer. *Oncology (Williston Park)* 2018, 32(7): 339–343.
22. Drew Y., Ledermann J., Hall G. et al.: Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly-(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline BRCA mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer. *Br J Cancer*. 2016, 114(7): 723–730.
23. Kristeleit R., Shapiro G.I., Burris H.A. et al.: A phase I–II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2017, 23(15): 4095–4106.
24. Swisher E.M., Lin K.K., Oza A.M. 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.
25. Coleman R.L., Oza A.M., Lorusso D. et al.: Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017, 390(10106): 1949–1961.
26. Liu Y., Meng J., Wang G.: Risk of selected gastrointestinal toxicities associated with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis of published trials. *Drug Des Devel Ther*. 2018, 12: 3013–3019.
27. Scott L.J.: Niraparib: first global approval. *Drugs*. 2017, 77(9): 1029–1034.
28. Bhalla A., Saif M.W.: PARP-Inhibitors in BRCA-Associated Pancreatic Cancer. Highlights from the “50th ASCO Annual Meeting”. Chicago, IL, USA. May 30 – June 3, 2014. *JOP. J Pancreas (Online)* 2014, 15(4): 340–343.
29. Lucas A.L., Shakya R., Lipsyc M.D. et al.: High prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations with loss of heterozygosity in a series of resected pancreatic adenocarcinoma and other neoplastic lesions. *Clin Cancer Res*. 2013, 19(13): 3396–3403.
30. Shroff R.T., Hendifar A., McWilliams R.R. et al.: Rucaparib Monotherapy in Patients With Pancreatic Cancer and a Known Deleterious BRCA Mutation. *JCO Precis Oncol*. 2018, 2018: 10.
31. Yarchoan M., Myzak M.C., Johnson B.A. et al.: Olaparib in combination with irinotecan, cisplatin, and mitomycin C in patients with advanced pancreatic cancer. *Oncotarget* 2017, 8(27): 44073–44081.
32. Yang S.H., Kuo T.C., Wu H. et al.: Perspectives on the combination of radiotherapy and targeted therapy with DNA repair inhibitors in the treatment of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016, 22(32): 7275–7288.
33. Waddell N., Pajic M., Patch A.M. et al.: Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015, 518(7540): 495–501.
34. Lohse I., Kumareswaran R., Cao P. et al.: Effects of Combined Treatment with Ionizing Radiation and the PARP Inhibitor Olaparib in BRCA Mutant and Wild Type Patient Derived Pancreatic Cancer Xenografts. *PLoS One* 2016, 11(12): e0167272.