

# Gyógyszeres kezelési lehetőségek BRCA-asszociált daganatokban

KAHÁN ZSUZSANNA

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Szeged

## Levezetési cím:

Dr. Kahán Zsuzsanna, Szegedi Tudományegyetem,  
Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Szeged,  
Korányi fasor 12.; e-mail: kahan.zsuzsanna@med.u-szeged.hu,  
tel.: +36-62-546122

## Közlésre érkezett:

2020. január 23.

## Elfogadva:

2020. február 10.

A DNS javító mechanizmusáért felelős *BRCA1/2* gének germinális vagy szomatikus mutációja célpontként szolgálhat hatékony kezelésükhöz. A *BRCA* gének hibás működése olyan terápiás beavatkozásokkal szemben teszi védtelenné a daganatot, mint a DNS-támadáspontú kemoterápiák, illetve a DNS-javítást célzó PARP-inhibitorok. Bár a *BRCA*-mutáció egy sor daganatban kimutatható, e specifikus terápiák csak az úgynevezett BRCA-asszociált daganatokban hatásosak: a petefészek, emlő, hasnyálmirigy, prosztata rákja és a ritka méhtestszarkómák egyes eseteiben. A *BRCA*-vizsgálat szükségessége ezeknél rendre felmerül, hiszen eltérés esetén többlet kezelési módszerek állnak rendelkezésre. Míg petefészek- és prosztatarákban germinális és szomatikus mutáció, emlő- és hasnyálmirigyrákban germinális, méhtestszarkóma esetén többnyire szomatikus *BRCA*-mutáció jelzi a BRCA-függőséget; a platinaérzékenység a DNS-javító mechanizmusok egyébként gyakori gyengeségét jelezve, petefészekrákban helyettesítheti a molekuláris vizsgálatot. A platinaalapú kemoterápia a BRCA-dependens daganatban gyakran hatékony, az egyelőre petefészek-, emlő- és hasnyálmirigyrákban törzskönyvezett PARP-inhibitorok mindenekelőtt a petefészekrák kezelésében hoztak áttörést, de a felsorolt esetekben is új terápiás opcióként alkalmazhatók. *Magy Onkol* 64:13–24, 2020

**Kulcsszavak:** BRCA, célzott terápia, örökletes daganatok, PARP-gátlók, platinaalapú kemoterápia

*Germinal or somatic mutations of the BRCA genes may serve as therapeutic targets. Deficient functioning of the BRCA genes render the cancer vulnerable to such therapeutic interventions as chemotherapy with DNA-targeted agents and PARP inhibitors targeting DNA repair capacity. Although BRCA mutations may be detected in a large variety of cancers, the mentioned specific therapies are efficient in the so called BRCA-associated cancers only including ovarian, breast, pancreatic, prostate cancers and the rare uterine sarcomas. While in ovarian and prostate carcinomas both germinal and somatic, in breast and pancreatic cancers exclusively germinal, and in uterine sarcomas mostly somatic mutations specify the tumor as BRCA-dependent; platinum-sensitivity in ovarian cancer may replace BRCA testing by indicating the presence of frequent DNA repair deficiency. Platinum-based chemotherapy is frequently efficient in BRCA-dependent cancers, while PARP inhibitors yet registered for ovarian, breast and pancreatic cancers bring paradigm change in the treatment of ovarian cancer and provide an additional treatment option of the others.*

*Kahán Z. Medical treatment options in BRCA-associated cancers. *Magy Onkol* 64:13–24, 2020*

**Keywords:** BRCA, targeted therapy, inherited cancer syndrome, PARP inhibitors, platinum-based chemotherapy

**BEVEZETÉS**

A *BRCA1* és *BRCA2* klasszikus tumorsuppresszor gének, megfelelő működésük a genom stabilitásához szükséges. A *BRCA1* gén által kódolt fehérje a checkpoint-aktivációért és DNS-javításért felel, míg a *BRCA2* fehérje a homológ rekombinációban (HR) játszik központi szerepet (1–3). Hibás működést eredményező örökletes mutációjuk jelentős kockázatot jelent néhány daganat viszonylag fiatal korban történő megjelenésére, ezek között is legismertebb az örökletes emlő- és petefészekrák szindróma („hereditary breast and ovarian cancer syndrome”, HBOC) (4–7). A *gBRCA1*-, illetve *gBRCA2*-mutáció jelenléte nem kizárólag az emlőrák (kumulatív rizikó: 72%, illetve 69%) és petefészekrák (kumulatív rizikó: 44%, illetve 17%), de a hasnyálmirigyrák (*BRCA2*-mutáció, kumulatív rizikó: 7%), és a prosztatatarák (kumulatív rizikó, *BRCA1*-mutáció: 16%, *BRCA2*-mutáció: 20%) kockázatát is emeli. A génettérés felelős a daganat kialakulásáért, és célpont lehet a hatékony kezeléshez, ezért ezeket a daganatokat *BRCA*-asszociált rákoknak nevezik (8). A HR funkció deficiens működéséhez (HRD) egyéb, a HR mechanizmusban részt vevő gének örökletes hibája is vezethet, ezek penetranciája kisebb a *BRCA* génekénél, de támadásuknak ugyancsak terápiás konzekvenciája lehet (1. táblázat).

Mivel daganatos betegségekben egyre több molekuláris genetikai vizsgálatot végeznek akár a beteg örökletes hajlama, mutációhordozása, akár a tumorban észlelt szerzett (szomatikus) mutáció kimutatására, és mindkét esetben gyakran egész sor gén (génpanel) vizsgálatát elvégzik, az eddiginél egyre pontosabban állapítható meg előfordulásuk a népességben. Ezért az új érában az örökletes génettérések

előfordulása várhatóan nőni fog, a szomatikus mutációk megjelenéséről pedig árnyaltabb kép alakulhat ki. Ugyanakkor terápiás jelentőségük megértése, illetve célzott kihasználásuk további előrelépéseket követel (8, 9).

A *BRCA* gének hibás működése olyan terápiás beavatkozásokkal szemben teszi védtelenné a daganatot, amelyek a DNS javító mechanizmusait támadják, ezek kiemelkedő hatékonyságú, specifikus terápiák. Ilyenek a gyakorlatban is alkalmazott DNS-támadáspontú kemoterápiák (platina, antraciklin, alkilálószer), illetve a DNS-javítást célzó PARP-inhibitorok. Az eddigi tapasztalatok alapján germinális *BRCA*-mutáció esetén e szereknek kiemelkedő a hatékonyságuk, míg a daganatban kimutatható szomatikus *BRCA*-mutáció esetén hatékonyságuk mértéke elmarad a germinális mutációnál észlelthez képest; a *BRCA*-vad típusú eseteknél nem ad jobb eredményt, mint más, nem specifikus terápia. Tovább színezi a helyzetet, hogy *BRCA*-mutáció egy sor daganatban kimutatható (germinális és/vagy szomatikus mutáció). Az MSKCC tekintélyes számú (17 152 előrehaladott stádiumú daganatos beteg 18 392 vér- és daganatmintája) kohorszában 55 tumortípusból 38-nál, az esetek 4,9%-ában volt kimutatható a *BRCA* gének eltérése. E pozitív esetek több mint fele a *BRCA*-asszociált tumortípusba (emlő, petefészek, hasnyálmirigy és prostata) tartozott, és az esetek több mint felénél (2,7%) germinális mutációról volt szó (8). Mennyiben felelős a *BRCA*-mutáció a daganat kialakulásáért? Mennyiben függ a daganat a deficiens *BRCA*-működéstől? Ennek megítélése a genetikai eltérés típusa, természete (patogén, nem patogén, ismeretlen jelentőségű, vagyis „variant of unknown significance, VUS”),

**1. TÁBLÁZAT.** Lehetséges örökletes génhibák emlő-, petefészek-, hasnyálmirigy- vagy prosztatadaganat hátterében

Kórkép	Génhiba	Rákrizikó	Lehetséges célpont, célzott terápia
Örökletes emlő- és petefészekrák	<i>BRCA1/2, APC, ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, MLH1, MSH6, NBN, NF1, PALB2, PMS2, RAD50, RAD51C, RAD51D</i>	emlő, petefészek, pankreász, prostata, férfi emlőrák, vastagbél	HRD (platina, PARP-gátló) ATM: sugárterápia?
Lynch-I, II szindróma	<i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	vastagbél, méhtest, petefészek, GI, agydaganat, emlő	immunellenőrző pont (gátló)
Li-Fraumeni-szindróma	<i>TP53</i>	emlő, lágyszarkóma, csontszarkóma, agydaganat, leukémia, mellékvesekéreg	
Cowden-szindróma	<i>PTEN</i>	emlő, pajzsmirigy, méhtest, petefészek, GI	
Örökletes lobuláris emlőrák/gyomorrák	<i>CDH1</i>	emlő, gyomor	EGFR-család (EGFR-gátlók)
Multiple mole melanóma	<i>CDKN2A</i>	melanóma, hasnyálmirigy, emlő	CDK4/6 (gátló)
Peutz-Jeghers-szindróma	<i>STK11/LKB1</i>	hasnyálmirigy, GI, tüdő, emlő, uterus, petefészek	mTOR (gátló)?
Örökletes pankreatitisz	<i>PRSS1, SPINK1</i>	hasnyálmirigy	

A legjelentősebb rákrizikót okozó génhibák vastagított betűvel szedve. HRD: homológ rekombináció deficiencia, PARP: poli(ADP-ribóz) polimeráz, EGFR: epidermális növekedési faktor receptor, GI: gasztrointesztinális, mTOR: mammalian target of rapamycin

és a daganatban megjelenő fenotípusának (HRD) vizsgálata alapján lehetséges. Az a tapasztalat ugyanis, hogy a daganat PARP-inhibitor-érzékenysége a daganat hibás BRCA-funkció dependenciájának függvénye. A daganat valódi „BRCA-függősége” szinte kizárólag az örökletes jellemzőket mutató BRCA-asszociált daganatok esetében fordul elő, vagyis az emlő-, petefészek-, hasnyálmirigy- és prosztatákarcinómák; az egyetlen kivétel a sporadikus méhtestszarkóma, mely daganat (szomatikus) BRCA-mutációja (homozigóta BRCA2-deléció) az esetek 6,5%-ában fordul elő, és valódi BRCA-függőséget mutat, illetve PARP-inhibitor-kezelésre tartós jó választ ad. Ezért felmerül a sBRCA-mutáns uteruszszarkómák alcsoportjának BRCA-asszociált altípusként történő elkülönítése [8].

Az elmondottak alapján úgy tűnik, a BRCA-mutáció (legyen az germinális vagy szomatikus) vizsgálata/szűrése és terápiás támadása elsősorban a BRCA-asszociált tumorok esetében megalapozott; a BRCA-függőség feltérképezése legkörültekintőbben komplex vizsgálattal lehetséges, mely magába foglalja a germinális és szomatikus BRCA-mutációs státuszon kívül a HRD-státusz, vagyis a BRCA-függés fenotípusvizsgálatát. A továbbiakban a BRCA-asszociált tumorokkal kapcsolatos terápiás tapasztalatokat foglaljuk össze.

### PARP-GÁTLÓK

A DNS-károsodás a sejtosztódás velejárája, melynek kijavítására az egészséges sejtek javító mechanizmusok segítségével, megfelelően válaszolnak („DNA repair response, DRR”). A poli(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) 1, 2 és 3 enzimek a DNS egylánc-törés-típusú hibáinak („single strand break”, SSB) kijavításában játszanak fontos szerepet e komplex folyamat szükségességének jelzésében, és a hibajavításban részt vevő egyéb molekulák toborzásában, vagyis a „base excision repair”, BER mechanizmus aktiválásában [10, 11]. A PARP enzimek a sérült DNS-hez kötődve poli(ADP-ribóz) (PAR) láncok képzésével aktiválják a BER mechanizmusban részt vevő egyéb molekulákat („pariláció”), majd autoparilációval válnak le a DNS-ről. Amennyiben a PARP-gátló az enzimhez kötődve marad, az akadályozza a BER javító mechanizmusban részt vevő egyéb fehérjék toborzását. Ez utóbbi jelenség a PARP-gátló elfogó, angolul „trapping” tulajdonsága, melynek képessége a PARP-gátlók között különböző fokú. Ez utóbbi képesség nagyban befolyásolja a PARP-gátló hatását a HR-deficiens sejtekben, és természetesen az alkalmazott dózist is. Abban az esetben, ha a sejtekben a DNS-javító mechanizmus károsodott, vagy túlterhelődik pl. DNS-károsító kemoterápia (pl. alkilálószer, topoizomeráz-gátlók) alkalmazása miatt, a PARP-gátlás a DNS-törések, illetve kettős lánc-törések felszaporodásához vezet, mely a sejt halálát okozza. Ez utóbbi a helyzet a deficiens HR vagy egyéb DNS-javító mechanizmussal (pl. „non-homologous end-joining”, NHEJ vagy „microhomology-mediated end-joining”, MHEJ) rendelkező sejtekben, mely tumorok a PARP-gátlók alkalmazásának célcsoportja.

2. TÁBLÁZAT. PARP-gátlók aktivitása, dózisa

	Célpont	„Trapping” képesség	Dózis
Veliparib	PARP 1, 2	-	2×50–300 mg
Olaparib	PARP 1, 2, 3	+	2×400/300 mg
Rukaparib	PARP 1, 2, 3	++	2×600 mg
Niraparib	PARP 1, 2	+++	300 mg
Talazoparib	PARP 1, 2	++++	1 mg

PARP: poli(ADP-ribóz) polimeráz

A PARP-gátlók a HR-normál sejtekben nem okoznak károsodást, de a HR-deficiens sejtekben a két javító mechanizmus (HRR/NHEJ és BER) szimultán károsodása sejthalálhoz vezet. Ezt a művi előidézett jelenséget nevezzük szintetikus letalitásnak. A BRCA-vad daganatsejtek PARP-gátlóra mutatott toleranciája a BRCA1- vagy BRCA2-deficiens sejtekhez képest 1000-szeres.

Az elégtelen DRR terápiás kihasználása régi törekvés az onkológiában, de csak nemrég kerültek klinikai alkalmazás fázisába a kismolekulájú úgynevezett PARP-gátlók, így a veliparib (Abbvie), rukaparib (Pfizer/Clovis), olaparib (KuDOS/AstraZeneca), niraparib (Merck/Tesaro) és a második generációs talazoparib (Lead/Biomarin/Medivation/Pfizer). A PARP-gátlók aktivitását, szokványos dózist a 2. táblázatban, indikációit a 3. táblázatban foglaljuk össze.

A PARP-gátlók törzskönyvezés szerinti alkalmazásához a várható hatásosság előrejelzésére általában a germinális (vérből) vagy szomatikus (tumorból) BRCA-mutáció igazolása szükséges, hiszen a tapasztalat szerint valamennyi indikációban a legjobb hatás gBRCA-mutáns esetekben észlelhető, míg sBRCA-mutáns esetekben mérsékelt, bár pl. petefészekrákban akár BRCA-eltérés nélkül is eredményes lehet. Az egyéb, PARP-gátlóra esetleg érzékenyítő eltérések (pl. más BRCA-szerű viselkedést, „BRCAness”-t okozó génhiba, genomikus hegek vagy funkcionális biomarkerek) kimutatásának helye még bizonytalan.

Tehát germinális vagy szomatikus BRCA-mutáció hiányában is deficiens lehet a HR mechanizmus, mely jelenséget BRCAness-nek nevezik. Ennek hátterében egyéb gének károsodása vagy funkcionális eltérése áll. A BRCAness-t mutató tumorok tehát nem gBRCA-mutáció miatt alakulnak ki, de lehet bennük sBRCA-mutáció, vagy más gének (pl. ATM, ATR, PALB2, FANC) vagy DNS-kettőtörés kijavításához szükséges funkciók sérülése, mely miatt nemcsak a PARP-gátlókra, de pl. platinára is érzékenyebbek. A BRCAness különösen jellemző a high-grade szerozus petefészekrák, az előrehaladott prosztatákra és hasnyálmirigyrák. A PARP-gátlókkal tripla-negatív emlőrákban szerzett tapasztalatok alapján valószínűleg ritkább a BRCAness, hiszen a DNS-repair-t célzó kezelésekre adott válasz viszonylag rövid, és a gBRCA-esetekre szorítkozik. A PARP-gátlókat a már törzsköny-

3. TÁBLÁZAT. PARP-gátlók a klinikai gyakorlatban indikációk szerint

Hatóanyag	Törzskönyvezés	Klinikai alkalmazás	BRCA-mutáció	Platina-szenzitivitás (+ előírás, - nem előírás)	Dózis
Olaparib (Lynparza, AstraZeneca)	EMA, FDA (s/gBRCA-mutáns platina-szenzitív kiújuló high-grade szerózus petefészekrák fenntartó kezelése)	petefészek/petevezeték/peritóneumrák 2. vonal, fenntartó	g/s	+	2×400 mg kapsz.
	FDA (gBRCA-mutáns petefészekrák ≥3 vonal KT után)	petefészek/petevezeték/peritóneumrák ≥3 vonal KT után	g/s	-	2×400 mg kapsz. vagy 2×300 mg tabl.
	FDA (s/gBRCA-mutáns platinaszenzitív high-grade szerózus petefészekrák fenntartó kezelése)	petefészek/petevezeték/peritóneumrák 1. vonal, fenntartó	(g/s)	+	2×300 mg tabl.
	FDA, EMA (HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy áttétes emlőrák, taxán+antraciklin, illetve hormonreceptor-pozitív esetben megelőző palliatív endokrin terápia után, kivéve, ha nem adható)	áttétes emlőrák	g	-	2×300 mg tabl.
	FDA (áttétes hasnyálmirigy, ≥6 hét platinaalapú KT után)	hasnyálmirigy	g	+	2×300 mg
Rukaparib (Rubraca, Pfizer/Clovis)	FDA, EMA (g/sBRCA-mutáns petefészekrák ≥2 vonal KT után, vagy ha több platinakezelés nem adható)	petefészek/petevezeték/peritóneumrák ≥2 vonal KT után	g/s	-	2×600 mg
	FDA (s/gBRCA-mutáns platinaszenzitív high-grade szerózus petefészekrák fenntartó kezelése)	petefészek/petevezeték/peritóneumrák 1. vonal, fenntartó	g/s	+	2×600 mg
Niraparib (Zejula, Merck/Tesaro)	FDA, EMA (platinaalapú kemoterápiára válaszoló, kiújuló high-grade szerózus petefészekrák fenntartó kezelése)	petefészek/petevezeték/peritóneumrák 1. vonal, fenntartó	-	+	2×300 mg
	FDA (gBRCA-mutáns petefészekrák ≥3 vonal KT után)	petefészek/petevezeték/peritóneumrák ≥3 vonal KT után	g/s vagy HRD	-	2×300 mg
Talazoparib (Talzenna, Pfizer)	FDA, EMA (gBRCA-mutáns, HER2-negatív lokálisan előrehaladott vagy áttétes emlőrák, taxán+antraciklin, illetve hormonreceptor-pozitív esetben megelőző endokrin terápia után, kivéve ha nem adható)	áttétes emlőrák	g	-	1 mg

PARP: poli(ADP-ribóz) polimeráz, g: germinális, s: szomatikus, KT: kemoterápia, FDA: Food and Drug Administration, EMA: European Medicines Agency

vezett indikációkon kívül vizsgálják hasnyálmirigyrákban, gasztro-özofageális, uteruszarcinómában, prosztatárakban, tüdőrákban, uroteliális karcinómában, illetve emlőrákban (neo)adjuváns indikációban [12].

A PARP-inhibitorok okozta mellékhatások előfordulása nagyban függ az alkalmazott szertől, pl. az esetleges kemoterápiás kombinációtól, a terápia elrendezésétől, a beteg állapotától. Az esetek többségében tipikus mellékhatások jelentkeznek: hányinger, hányás, hasmenés, fáradékonyság, anémia, trombopénia, neutropénia, fejfájás. Mintegy 30–50%-ban grade 3–4 mellékhatás is előfordul, és ez 30–40%-ban

dóziscsökkentéshez, illetve 5%-ban a kezelés megszakításához vezet. Elvéve mielodiszpláziás szindrómát vagy akut mieloid lekémiát észleltek [11–13].

Számos nyitott kérdés vár válaszra. Hogyan választhatók ki a PARP-gátlóra jól reagáló esetek? Mi jelezheti előre a PARP-gátlókra mutatott rezisztenciát, és hogyan lehet kivédeni? Milyen kombinációkkal javíthatóak az eredmények? Vizsgálatok folynak kemoterápiás kombinációkkal, immunterápiával, egyéb molekuláris célpontú terápiákkal (mTOR-gátló, CDK4/6 gátlók) és emlőrákban hormonterápiával. Biztató közlések találhatóak a TOPACIO/KEYNOTE-162

vizsgálat keretében PARP-gátló talazoparib és immunellen-  
őrzőpont-gátló pembrolizumab kombinált alkalmazásával  
platinarezisztens petefészekrákban [15], előrehaladott trip-  
la-negatív emlőrákban [16] és prosztatarákban [17]. Távlati  
lehetőség a PARP-inhibitorokon túl egyéb DNS-javító me-  
chanizmusok (DRR) célzott támadása, több ígéretes szert  
tesztelnek a klinikumban [12].

### KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK HR-DEFICIENS PETEFÉSZEKRÁKBAN

A HR-deficiencia általános jelenség petefészekrákban, az  
összes eset felénél, a high-grade szerozus karcinómák kö-  
zött 50–60%-ban fordul elő, és különféle germinális vagy  
szomatikus genetikai eltérések lehetnek hátterében. Az  
örökletes génhiba sokféle lehet [1. táblázat], leggyakrabban  
a HR-gének, ezen belül a *BRCA1/2* gén mutációról van szó.  
*gBRCA*-mutáció összességében 15%-ban igazolható, szöveti  
(szomatikus/sporadikus) *BRCA*-mutáció további 5%-ban van  
jelen, és újabb 30%-nál *BRCA*-szerű fenotípus miatt HRD-re  
utaló eltérés, pl. „genomikus heg”. A fenotípusbeli jelleg-  
zetesség és a terápiás érzékenység oka lehet a HR mecha-  
nizmushoz kötött nem-*BRCA* gének eltérése (*EMSY*, *PTEN*,  
*ATM*, *ATR*, *RAD51C* vagy Fanconi-anemia-related gene, ese-  
tenként 1–3%) vagy a HR-ben részt vevő gének epigenetikus  
eltérése, rendellenes metilációja [18]. Az e mechanizmushoz  
kötött célzott terápiák közül kizárólag a PARP-inhibitorok  
alkalmazásával foglalkozunk, hiszen a platinaalapú kemote-  
rápia a petefészekrákok standard elsődleges (neoadjuváns,  
adjuváns és palliatív) kezelése. A platinakezelésre adott  
kedvező válasz visszaigazolja a szintetikus letalitás me-  
chanizmusú törekvésekre várható kedvező terápiás hatást.  
A platinaérzékeny esetek mintegy 40%-ánál germinális vagy  
szomatikus *BRCA*-mutáció van jelen [20]. Fontos tehát a pla-  
tinaszenzitivitás, a megelőző platinaterápiára adott válasz és  
annak tartama. A platinarezisztencia kialakulása a várható  
keresztrezisztencia miatt a PARP-gátló hatástalanságát vetíti  
előre. A platinaérzékenység, csakúgy, mint a *gBRCA*-pozitív  
kedvező prognosztikus tényezőnek számít [19, 20].  
Egy metaanalízis mintegy 18000 eset feldolgozása alapján  
kedvezőbb progressziómentes (PFS) és teljes túlélés (OS)  
várható *BRCA1/2* mutáció esetén szemben az ilyen mutációt  
nem hordozó esetekkel, OS: HR 0,67 [95% CI 0,57–0,78], PFS:  
HR 0,62 [95% CI 0,53–0,73] [20].

A petefészekrákok háromnegyede fatális kimenetelű, és  
kevés előrelépés történt a megelőzés vagy a kuratív kezelés  
terén. A túlélés fokozatos javulását eredményezte azonban  
a modern kemoterápia (platinaalapú) megjelenése, majd  
a molekuláris célzott terápiák bevezetése. A petefészekrákok  
többsége jól reagál az elsővonalas kemoterápiára. Emiatt  
lehet jelentősége az elsővonalas kemoterápia befejezése  
után a jó hatást fenntartó kezelési stratégiának. A klassziku-  
san fenntartó kezelésként alkalmazott alacsonyabb dózisú,  
intenzitású kemoterápia nem váltotta be a reményeket [21].  
A molekuláris célzott terápiák alkalmazása viszont új, eddig

nem látott sikert hozott, köztük a PARP-gátlók, angiogene-  
ziszgátlók és hedgehog-gátlók fenntartó alkalmazása.

A PARP-inhibitorok a klinikai gyakorlatban először a *BRCA*-  
pozitív petefészekrákok esetében hoztak áttörést [22–24]. Az  
első kedvező eredmények olaparib-monoterápiával születtek  
[22–25]. Fázis I–II-es vizsgálatokban *gBRCA*-pozitív esetekben  
34–41%, negatív esetekben 24% válaszártát sikerült elérni  
többszörösen előkezelt betegeknél [11]. Az FDA az olaparibot  
a *BRCA*-mutációt mutató, megelőzően 3 vagy több, a rukapa-  
ribot megelőzően legalább 2 vonalban kemoterápiával kezelt  
esetekre fogadta be; ebben a populációban platinaszenzi-  
tivitás esetén 9,4–11,4, platinarezisztens esetben 5,3–5,5,  
*BRCA*-pozitív esetben 12,8 és *BRCA*-vad esetben 5,2 hónap  
PFS várható [25, 26].

A PARP-gátlók fenntartó alkalmazása több ezer beteg  
kezelési eredménye alapján különösen a korai ellátási von-  
alban hoz áttörést. A kulcsfontosságú Study 19 fázis III-as  
vizsgálatban rekuráló platinaszenzitív petefészekrák miatt  
platinatartalmú kemoterápiában részesült betegeknél, a ke-  
moterápiát követően, fenntartó kezelésként alkalmazva az  
olaparibot, a PFS a placebokarhoz képest 8,4 vs. 4,8 hónap  
(HR 0,35), *gBRCA*-mutáció esetén 11,2 vs. 4,3 hónap (HR 0,18)  
volt [25]. 2014 decemberében az EMA befogadta az olaparibot  
fenntartó terápiaként platinaszenzitív, recidiváló high-grade  
szerozus, *BRCA*-mutáció-pozitív petefészekrák kezelésére.  
A SOLO-2 vizsgálat megerősítette ezeket az eredményeket  
(PFS 19,1 vs. 5,5 hónap, HR 0,30). 2018-ban az indikációt  
kiterjesztették valamennyi platinaszenzitív esetre, *BRCA*-stá-  
tusztól függetlenül [25–27]. A SOLO-1 vizsgálat az olaparib  
még kifejezettebb hatékonyságát igazolta III/IV. stádiumú  
petefészekrákban elsővonalban alkalmazott platinaalapú  
kemoterápia után bevezetett fenntartó kezelésként, ennek  
alapján az olaparibot elsővonalban adott kemoterápia után  
fenntartó kezelésként is törzskönyvezték [4. táblázat]. 2019-  
ben további 3 nagy fázis III-as vizsgálat (VELIA-GOG 3045,  
PRIMA/ENGOT-OV26/GOG3012 és PAOLA-1/ENGOTov25)  
egybehangzó eredménye igazolta az első vonalban fenntar-  
tó terápiaként alkalmazott olaparib, niraparib és veliparib  
PFS-re vonatkozó hasonló mértékű relatív hatását platina-  
szenzitív tumorok fenntartó kezelésekként [28–33]. A felsorolt  
vizsgálatok konzisztens eredménye szerint a kemoterápiát  
követő fenntartó PARP-inhibitor-terápia (valamennyi vizsgált  
hatóanyag esetében) hatékonyan kitolja a progresszióig eltelt  
időt, vagyis a hatóanyagcsoport sajátossága, „class effect”.  
A különféle hatóanyagok vizsgálata bár különféle betegpopu-  
lációkban történt, a progresszió kitolására vonatkozó hatásuk  
(HR-érték) hasonló [4. táblázat]. A hatás a legkifejezettebb  
a germinális *BRCA*-mutációt hordozóknál, mérsékeltőbb  
a csupán HRD-pozitív esetekben, és csekélyebb, de megtartott  
a *BRCA*-vad, HRD-negatív eseteknél [19]. A korai fenntartó  
PARP-inhibitor-terápiával kapcsolatos egybehangzó eredmé-  
nyek paradigmaváltást hoztak a petefészekrák kezelésében.  
Számos nyitott kérdés maradt. Érdemes a PARP-inhibito-  
rokat valamennyi betegnél alkalmazni, vagy csak *BRCA* vagy

**4. TÁBLÁZAT.** PARP-inhibitorok platinaszenzitív petefészekrákban

Vizsgálat	Indikáció, betegek száma	Kezelési karok	HR	PFS (hónap)
Study 19 fázis III [25]	másodvonalbeli platinaalapú kemoterápiát követően fenntartó terápia, n=265 <i>BRCA</i> -mutáns eset	olaparib	PFS: 0,18 [0,10–0,31] OS: 0,52 [0,28–0,97]	11,2 vs. 4,3
SOLO-2 fázis III [25]	másodvonalbeli platinaalapú kemoterápiát követően fenntartó terápia, n=295 <i>BRCA</i> -mutáns eset	olaparib	PFS: 0,30 [0,22–0,41]	19,1 vs. 5,5
NOVA fázis III [25, 33]	másodvonalbeli platinaalapú kemoterápiát követően fenntartó terápia, n=555	niraparib	0,27 [0,17–0,41] 0,45 [0,34–0,61] 0,38 [0,24–0,59]	<i>gBRCA</i> -mutáció: 21 vs. 5,5 (p<0,001) nem <i>gBRCA</i> -mutáns: 9,3 vs. 3,9 HRD-pozitív: 12,9 vs. 3,8 (p<0,001) <i>gBRCA</i> -vad: 6,9 vs. 3,8 (p=0,02)
Ariel 3 fázis III [25]	másodvonalbeli platinaalapú kemoterápiát követően fenntartó terápia, n=564	rukaparib	0,23 [0,16–0,34] 0,32 [0,24–0,42]	<i>g/sBRCA1/2</i> mutáció: 16,6 vs. 5,4 (p<0,001) HRD: 13,6 vs. 5,4 (p=0,0001) ITT: 10,8 vs. 5,4 (p=0,0001)
SOLO 1 [25, 31]	elsődvonalas kemoterápia alatt és után fenntartó terápia, n=391 <i>BRCA</i> -mutáns eset	olaparib	0,30 [0,23–0,41]	>36 vs. 13,8
VELIA-GOG 3045 [32]	elsődvonalas kemoterápia alatt és után fenntartó terápia, n=1140	veliparib	0,44 [0,28–0,68] 0,57 [0,43–0,76] 0,68 [0,56–0,83]	<i>g/sBRCA</i> -mutáció: 34,7 vs. 22,0 (p<0,001) HRD ( <i>BRCA</i> -mutáció is): 31,9 vs. 20,5 (p<0,001) ITT: 23,5 vs. 17,3 (p<0,001)
PRIMA/ENGOT-OV26/GOG3012 [30]	FIGO III, elsődvonalas/indukciós kemoterápia után fenntartó terápia, n=733	niraparib	0,62 [0,50–0,76] 0,43 [0,31–0,59]	ITT: 13,8 vs. 8,2 (p<0,001) HRD: 21,9 vs. 10,4 (p<0,001)
PAOLA-1/ ENGOT-ov25 [29]	elsődvonalas/indukciós kemoterápia után fenntartó terápia bevacizumabbal kombinációban, n=806	olaparib+bevacizumab	0,59 [0,49–0,72] 0,33 [0,25–0,45] 0,43 [0,28–0,66]	ITT: 22,1 vs. 16,6 (p<0,0001) <i>BRCA</i> -mutáció: 37,2 vs. 21,7 (p<0,001) HRD ( <i>BRCA</i> -mutáció nélkül): 28,1 vs. 16,6 (p<0,001)

PARP: poli(ADP-ribóz) polimeráz, HR: relatív kockázat (hazard ratio), PFS: progressziómentes túlélés, OS: teljes túlélés, ITT: intention-to-treat

HRD biomarkerre pozitív esetekben? Érdemes-e a későbbi kezelési vonalakban ismét alkalmazni? Milyen mértékben javítja a kombinált kezelés (pl. kemoterápiával, bevacizumabbal) a monoterápia hatását? Milyen további kombinációk javíthatják az eredményeket?

### ÖRÖKLETES EMLŐRÁK KEZELÉSE

A mintegy 10%-ban előforduló örökletes emlőrákok kialakulásáért valamilyen germinális génhiba (1. táblázat) tehető felelőssé, mely az érintett családtagokban tipikus daganatok viszonylag fiatal életkorban való halmozódását okozhatja. E gének többsége a DNS-javító mechanizmusok szereplője (DNS-repair gének), patogén mutációjuk deficiens működést okoz (1. táblázat).

A *gBRCA1*- és *gBRCA2*-mutáns emlőrákok fenotípusa, biológiai tulajdonságai eltérőek, a *BRCA1*-mutáció általá-

ban a bazális tripla-negatív emlőrák megjelenésének, míg a *BRCA2*-mutáció a luminális B fenotípusnak kedvez. Bár mindkét eltérés a HR-funkció sérülését okozza, kemoszenzitivitásuk mértéke és spektruma mégis különböző; a PARP-gátlók esetében hasonló jelenséggel nem kell számolni [34–36].

### Kemoterápia

A *BRCA*-mutáns daganatok kemoterápiára tipikusan érzékenyek. Egy visszatekintő analízis szerint az antraciklint, taxánt vagy alkilálószeret tartalmazó kemoterápiára elsősorban *BRCA2*-mutáció esetén várható a sporadikus esetekhez képest jobb válasz és kedvezőbb progressziómentes túlélés, míg a *BRCA1*-mutáns eseteknél a sporadikus tripla-negatív esetekhez képest különbség nem észlelhető [14].

A topoizomeráz II enzim gátlásával ható antraciklinek hatékonysága a *BRCA*-mutáns emlőrákoknál kiemelkedő [13,

14). Előrehaladott emlőrákban a taxánok bár a gBRCA2-mutáns eseteknél a sporadikus esetekhez képest magasabb válaszarányt hoznak, a gBRCA1-mutáns eseteknél gyakori rezisztencia észlelhető. A neoadjuváns szisztémás terápia-hoz alkalmazott többnyire kombinált sémák esetében nehéz a taxánok hatását differenciáltan értékelni, és az eredmények is ellentmondásosak (13, 14, 36).

A BRCA1- és BRCA2-mutáció a DNS-szálak közötti, illetve DNS-szálon belüli keresztkötésekkel ható platinakészítmények iránti fokozott érzékenységet okoz, előrehaladott/áttétes emlőrákban és neoadjuváns elrendezésben egyaránt kiemelkedő hatásuk van (5. táblázat).

Egy fázis II-es multicentrikus, áttétes tripla-negatív emlőrákos vizsgálatban a kisszámú BRCA-mutáns esetnél kedvezőbb válaszarányt észleltek ciszplatin- (32,6%), mint karboplatin- (18,7%) monoterápia alkalmazásával (37). A metasztatikus indikációban rendkívül fontos információt nyújt a TNT study, amely szerint, míg a tripla-negatív betegcsoportban elsővonalban alkalmazott docetaxel- vagy karboplatin-monoterápia egyforma hatékonyságú, a gBRCAm

esetekben a karboplatin-monoterápia jelentősen jobb eredményt ad a docetaxel-monoterápiánál (38). Az előny a gBRCAm hiánya esetén a tumor HRD- (szomatikus mutáció/epigenetikus változás) pozitivitása mellett nem ilyen kifejezett (5. táblázat).

Tripla-negatív emlőrákban a CALGB40603 [Alliance] vizsgálat a platinatartalmú neoadjuváns kezelés előnyét mutatta a patológiai teljes regresszió (pCR) arányában (39), melyet a GeparSixto vizsgálat is megerősített (39). Míg az első a betegségmentes túlélés (DFS) tekintetében nem igazolt előnyt, utóbbi ennek jelentős javulását is kimutatta. A GeparSixto vizsgálat külön elemezte a BRCA-mutáns, illetve a HRD eseteket, ezekben még jelentősebb volt a pCR-arány karboplatin mellett, bár a DFS különbsége csak trendszerű volt (39) (5. táblázat). Byrski és mtsai korai közlésében 107 gBRCA1m betegnél 4 ciklus ciszplatin-terápia után 61%-os pCR-arányt észlelt (39), és hasonlóan kitűnő hatékonyságot észlelt áttétes emlőrákban 6 ciklus ciszplatin-monoterápia alkalmazásával (39). Mindkét vizsgálatban szerepeltek hormonreceptor-negatív és -pozitív esetek egyaránt.

5. TÁBLÁZAT. Platinaalapú kemoterápiás klinikai vizsgálatok tripla-negatív és BRCA-mutáns emlőrákban

Vizsgálat (referencia)	Indikáció, betegek száma	Kezelési karok	Eredmények: összes	Eredmények: gBRCAm/HRD+, gBRCAm
CALGB40603 Alliance (39)	neoadjuváns, n=443 TNBC	pacli → 4AC pacli+beva → 4AC pacli+carbo → 4AC pacli+carbo+beva → 4AC	pCR: 54% (carbo+) vs. 41% (carbo-) (p=0,029) DFS: NS	
GeparSixto (39)	neoadjuváns, n=588 TNBC+HER2+ (n=35 gBRCAm, n=21 sBRCAm)	pacli+carbo+Ldoxo pacli+Ldoxo	pCR: 61,5% (carbo+) vs. 53,2% (carbo-) (p=0,005) HR (DFS): 0,56 (p=0,022) OS: NS	pCR: 61,5% vs. 50,8% (összes gBRCAm) pCR: 63,5% vs. 39,9% HR(DFS): 0,49 (p=0,059) (csak gBRCAm)
Byrski et al (39)	neoadjuváns, n=107 gBRCA1m	4×ciszplatin 75 mg/m <sup>2</sup>		pCR: 61%
Byrski et al (39)	MBC n=20, gBRCA1m n=14, gBRCA2m n=6	6×ciszplatin 75 mg/m <sup>2</sup>		ORR: 80% CR: 45% PR: 35% PFS: 12 hónap OS: 30 hónap
TBCRC009 (37)	TNMBC, 1-2. vonal, n=86, gBRCA1-2 n=11, HRD n=32	ciszplatin 75 mg/m <sup>2</sup> vagy carbo AUC6	ORR: 25,6%	ORR: 54,5% (gBRCAm/HRD+)
TNT (38)	MBC 1. vonal, n=376 TNBC, n=43 gBRCAm, n=81 HRD+	docetaxel karboplatin	ORR: NS PFS: NS	ORR: 68% vs. 33% (p=0,01) (gBRCAm/HRD+) PFS: 6,8 vs. 4,4 hónap (p=0,04) (gBRCAm/HRD+) ORR: 42,6% vs. 32% (gBRCAm) PFS: 4,4 vs. 3,1 hónap (p=0,40) (gBRCAm)

HRD: homológ rekombinációs deficiencia, TNBC: tripla-negatív emlőrák, pacli: paklitaxel, beva: bevacizumab, carbo: karboplatin, AC: doxorubicin-ciklofoszfamid, Ldoxo: liposzómás doxorubicin, HR: kockázati arány, sBRCAm: szomatikus BRCA-mutáció, pCR: az invazív tumor teljes patológiai regressziója az emlőben és a nyirokcsomókban neoadjuváns kezelés után, DFS: betegségmentes túlélés, MBC: áttétes emlőrák, PFS: progressziómentes túlélés, OS: teljes túlélés, NS: nem szignifikáns, ORR: tumorválaszára

### PARP-inhibitorok

Valamennyi tárgyalt PARP-gátlót tesztelték emlőrákban is [40]. Ellentétben a *BRCA*-pozitív egyéb (pl. ovárium- vagy prosztatatarakos) esetekkel, a PARP-gátlók hatékonysága kizárólag a germinális mutációt hordozókra korlátozódik, és nem igazolható a szomatikus mutáns vagy *BRCAness* esetekben. A legtöbb tapasztalat monoterápia alkalmazásával gyűlt össze, az olaparib és talazoparib áttétes emlőrák indikációjában történő törzskönyvezése ekként történt 2018-ban [39–45].

Számos fázis II-es vizsgálatban vizsgálták az olaparib hatékonyságát áttétes emlőrákban. Az első áttérést hozó fázis II-es klinikai vizsgálat kemoterápiával több vonalban előkezelt *gBRCAm* áttétes emlőrákos esetekben igazolta az olaparib dóziszfüggő hatékonyságát és tolerálhatóságát [41]. A talazoparib többszörösen előkezelt, *gBRCA*-mutáns esetekben 21–37%-os válaszrátát, 38–66% klinikai haszon arányt eredményezett a fázis II-es ABRAZO vizsgálatban [43]; ez egyben a platina-előkezelés hatását is vizsgálta. A kemoterápiával masszívan előkezelt, de még platina-szenzitívnek tartott *gBRCA1/2m* áttétes emlőrákos eseteket két kohorszban tanulmányozták. Az első kohorsz betegei platina-előkezelésben részesültek, míg a második betegsorozatban platinanaiiv betegeket vizsgáltak. Kedvezőbb PFS-t és tumorválaszt észleltek a platinanaiiv esetekben. A talazoparib hatása a platinamentes időszak hosszával arányosan javult.

Az elmúlt 2 évben jelent meg mindkét hatóanyag fázis III-as vizsgálata ugyanebben a betegpopulációban az onkológus által preferált kemoterápiával összehasonlítva [6. táblázat]. Az OlympiAD randomizált, nyílt vizsgálatban  $\leq 2$  vonalbeli

kemoterápia megengedett, hormonreceptor-pozitív esetben legalább egy endokrin terápia elvárt, platinarezisztencia (adjuváns platinakezelés után 6 hónapon belüli progresszió vagy metasztatikus indikációban platinakezelés alatti progresszió) kizárási kritérium volt. A beválasztott betegek mintegy felénél tripla-negatív volt a daganat, és minden negyedik beteg platina-előkezelésben részesült [44]. A válaszráta (60% vs. 29%), a komplett remisszió aránya (9% vs. 2%) és a PFS jelentősen kedvezőbb volt a kevésbé toxikus PARP-inhibitor-karon (7 vs. 4,2 hónap) a betegek valamennyi alcsoportjában. A teljes túlélés jelentősen, mintegy 8 hónappal kedvezőbb volt abban az esetben, ha a beteg a beválasztást megelőzően kemoterápiát nem kapott. A válasz időtartama nem különbözött a két kar között, 6,4 vs. 7,1 hónap volt. Az életminőség (QOL) romlása olaparib mellett később következett be, mint kemoterápia mellett.

Az EMBRACA randomizált, nyílt fázis III-as vizsgálatban hasonló beválasztási kritériumok mellett (megelőző  $\leq 3$  vonalbeli kemoterápia megengedett) az OlympiAD vizsgálatot konzisztens hatékonyságot detektáltak. A tumorválasz 62,6% vs. 27,2% (HR 5,0,  $p < 0,001$ ), a teljes remisszió 5,5% vs. 0% volt. A PFS 8,6 vs. 5,6 hónap volt. A talazoparibkaron ugyancsak jelentősen később jelentkezett a QOL hanyatlása [45, 46].

A fázis III-as OlympiAD és EMBRACA vizsgálatok eredményét összesítő metaanalízis szerint a PARP-inhibitor-monoterápia mellett a PFS 44%-kal (HR 0,56, 95% CI 0,45–0,70), a válaszráta négyszer (HR 4,15, 95% CI 2,82–6,10) kedvezőbb a PARP-inhibitorral, mint a kemoterápiával ebben a betegpopulációban, de a teljes túlélésben nincs szignifikáns különbség (HR 0,82, 95% CI 0,64–1,05), és később következik be a QOL hanyatlása [47].

**6. TÁBLÁZAT.** Fázis III-as vizsgálatok PARP-inhibitor *gBRCA*-mutáns emlőrákban történt alkalmazásával

	OlympiAD (44) olaparib vs. cape/eri/vino	EMBRACA (45) talazoparib vs. cape/eri/vino/gem	BROCADE-3 (48) carbo-paclitaxeliparib
Terápiás vonal	1-3	1-4	1-3
Megelőző adjuváns/ neoadjuváns terápia	87%	83%	70%
Elsővonalas kezelés	33%	39%	81%
TNBC	50%	45%	48%
Platina-előkezelés	28,5%	17,6%	8,4%
Válaszráta	59,9% vs. 28,8%	62,6% vs. 27,2%	78% vs. 61,3%
PFS	7,0 vs. 4,2 hónap	8,6 vs. 5,6 hónap	14,5 vs. 12,6 hónap (vizsgáló) 19,3 vs. 13,5 hónap (független értékelő)
OS	19,3 vs. 17,1 hónap 22,6 vs. 14,7 hónap (első vonalban)	22,3 vs. 19,5 hónap	33,5 vs. 28,2 hónap
Cross-over	nincs	nincs	van
Medián utánkövetési idő	25,5 hónap	11,2 hónap	36 hónap

PARP: poli[ADP-ribóz] polimeráz, cape: kapecitabin, carbo: karboplatin, eri: eribulin, pacli: paklitaxel, vino: vinorelbin, gem: gemcitabin, TNBC: tripla-negatív emlőrák, PFS: progressziómentes túlélés, OS: teljes túlélés



Ezen eredmények a célzott terápia előnyeit a kemoterápiával szemben ugyan igazolták, de a magas válaszráta ellenére a válasz időtartama rövid volt, gyorsan kialakult a rezisztencia. Felvetődik, hogy a kombinált terápia vagy a petefészekrák esetében sikeres indukciós kemoterápiát követő fenntartó PARP-inhibitor stratégia eredményesebb-e?

A PARP-inhibitor-kemoterápia kombinációs stratégiát tesztelte a BROCADE fázis II-es vizsgálat. Ebben 290 gBRCA-mutáns beteget 3 kezelési karra (paklitaxel-karboplatin-veliparib vs. paklitaxel-karboplatin-placebo vs. temozolomid-veliparib) soroltak [48]. A veliparibkezelés a kemoterápiával együtt progresszióig vagy tűrhetetlen toxicitásig folytatódott. A PFS 14,1 vs. 12,3 (HR 0,789, 95% CI 0,536–1,162) vs. 7,4 hónap (HR 1,858, 95% CI 1,278–2,702), az OS 28,3 vs. 25,9 (HR 0,750, 95% CI 0,503–1,117) vs. 19,1 hónap (HR 1,483, 95% CI 1,032–2,131), a válaszráta 77,8% vs. 61,3% vs. 28,6% volt a három csoportban. A paklitaxel-karboplatin kezelés mellett észlelt mellékhatások a két kezelési karon hasonlóak voltak, míg a temozolomid-veliparib terápia kíméletesebb volt, bár gyakrabban okozott hányingert.

A BROCADE-3 kettős vak placebokontrollált fázis III-as vizsgálat ezekre az eredményekre is alapozva a kombinációs-fenntartó elrendezést vizsgálta [48]. Mintegy 500 gBRCA-positív, legfeljebb 2 vonalbeli kemoterápiával előkezelt betegnél 2:1 randomizációval, toxicitásig folytatott paklitaxel-karboplatin±veliparib kezelést követően veliparib/placebo fenntartó terápia indult. A PFS 14,5 vs. 12,6 hónap (HR 0,71, 95% CI 0,57–0,88), a válaszráta 75,8 vs. 74,1%, a klinikai haszonráta 90,7 vs. 93,2%, a válasz időtartama 14,7 vs. 11,0 hónap volt [6. táblázat]. Három év utánkövetésnél a veliparibkaron a betegek 26%-a, a kontrollkaron 11% volt progressziómentes. A teljes túlélésben nem volt különbség (a cross-over megengedett volt!), erre vonatkozóan érett adatok később várhatóak. Az esetek 10%-ában került sor kivonásra mellékhatás miatt. A BROCADE-3 vizsgálat eredményei mindenekelőtt a hatékony platinatartalmú kemoterápia előtérbe helyezésére (mely kétségtelenül a platinaszenzitív esetek szelekcióját eredményezi), és a fenntartó terápia potenciáljára hívják fel a figyelmet ebben a betegcsoportban. A vizsgálat utal továbbá a PARP-gátlók adjuváns, neoadjuváns komplex ellátásba történő beépítésének fontosságára is. A talazoparib gBRCA-mutáns emlőrákban 20 fős pilot, majd fázis II-es vizsgálat tanúsága szerint a neoadjuváns elrendezésben, monoterápiaként, kemoterápia nélkül 63%-ban eredményezett kiemelkedő patológiai regressziót (52% teljes patológiai regresszió, 11% minimális reziduális tumortömeg) [49]. Az Olympia vizsgálat olaparib kemoterápiát követő 1 éves adjuváns alkalmazását vizsgálja magas rizikójú gBRCA-positív esetekben.

Ígéretes további klinikai vizsgálatok is zajlanak PARP-gátlókkal (adjuváns, neoadjuváns alkalmazással), illetve tesztelik az együtt adást kemoterápiával, immunellenőrzőpont-gátló terápival és más molekuláris célzott szerekkel. Izgalmas terület a lehetőség hasznosítása nem germinális HRD esetén.

## HASNYÁLMIRIGYRÁK

A pankreászrák a betegek kb. 10%-ában családi halmozódást mutat, és becslések szerint 10–20%-ban van a háttérben örökletes hajlam, illetve 1–2%-ban van szó BRCA-mutációról. Egy 326 fős hasnyálmirigyrákos kohorszban 14 esetben (4,6%) észleltek gBRCA1- (n=3) vagy gBRCA2- (n=11) mutációt. Bár a betegek családi anamnézise vagy egyéb jellemzői nem sugallták volna genetikai szűrés szükségességét, a mutáció jelenléte összefüggésben állt a pozitív családi anamnézissel és különösen az askenázi zsidó eredettel [50]. Egy genetikai konzultációra jelentkező hasnyálmirigyrákos betegcsoportban még magasabb arányban fordult elő BRCA-mutáció: 159 beteg közül 24-nél észleltek patogén mutációt (13 esetben BRCA2-, 4 esetben BRCA1- és 1 esetben PALB2-mutáció) [51]. Lowery és mtsai nagy hasnyálmirigyrákos betegcsoportban mintegy 20%-ban találtak örökletes génelterést a megbetegedés háttérében [52]. A hasnyálmirigyrákra hajlamosító génelteréseket az 1. táblázatban foglaltuk össze. Az NCCN- és az ASCO-ajánlások családi halmozódás esetén genetikai tanácsadást sürgetnek, és szükség esetén a rizikócsoportba tartozók szűrését. Egyre több tapasztalat gyűlik össze a genetikai eltérés szerint alkalmazott célzott terápiával is: a BRCA-mutáció érzékenyít platinatartalmú kemoterápiára és PARP-inhibitorra.

A BRCA-mutációra pozitív pankreászrák platinaalapú kemoterápiájára és PARP-inhibitor-kezelésére vonatkozóan szórványos irodalmi adat áll rendelkezésre [7. táblázat]. Huszonkilenc, BRCA- vagy PALB2-mutációt hordozó előrehaladott hasnyálmirigyrákos beteg esetében jelentősen jobb túlélés volt elérhető platinaalapú kemoterápiával, mint az ilyen mutációt nem hordozók vagy nem platinnal kezelt betegek esetében [53]. Egy 102 beteg adatán alapuló metaanalízis ugyancsak igazolta a jelentős előnyt platinaalapú kemoterápiával, de egyben felhívta a figyelmet prospektív klinikai vizsgálat szükségességére [54]. Lowery és mtsai mind platina-kemoterápiára, mind PARP-inhibitorra jó terápiás érzékenységet írtak le egy kisszámú BRCA-positív betegcsoportban [55]. Veliparib-monoterápia platinnal is előkezelt betegpopulációban nem eredményezett objektív választ, de 25%-ban következett be betegségstabilizáció [56]. Fázis I-es vizsgálat alapján [57] indított fázis II-es vizsgálatban kezeletlen, gBRCA-mutáns előrehaladott hasnyálmirigyrákban platina-gemcitabin kemoterápia mellett kiváló kezelési eredményeket észleltek, melyen azonban veliparib hozzáadása nem javított [58, 59] [7. táblázat].

Az NCCN szakmai ajánlása gBRCA-mutáns hasnyálmirigyrákban mind indukciós, mind palliatív kezelésként ajánlja a platinatartalmú kemoterápiát, illetve a metasztatikus indikációban platina után PARP-inhibitorok alkalmazását.

## PARP-GÁTLÓK PROSZTATARÁKBAN

Az előrehaladott prosztatarákos betegek kb. 12%-a, lokalizált betegségben a betegek kb. 5%-a örökletes, a DNS-javító mechanizmusok valamelyikét, többnyire a HR-t érintő génhibát

**7. TÁBLÁZAT.** PARP-gátlók gBRCA-mutáns hasnyálmirigyrák kezelésében (fázis I-II-es vizsgálatok)

Vizsgálat (referencia)	Indikáció, betegek száma	Kezelési karok	Hatékonyság
Kaufman et al [54]	Lokálisan előrehaladott, n=23	olaparib	ORR: 21,7% PFS: 4,6 hónap OS: 9,8 hónap
Shroff et al [54]	Lokálisan előrehaladott/metasztatikus, n=19	rukaparib	ORR: 21,1%
Lowery et al [52]	Lokálisan előrehaladott/metasztatikus, n=16	veliparib	ORR: 0% PFS: 1,7 hónap OS: 3,1 hónap
De Bono et al [54]	Lokálisan előrehaladott/metasztatikus, n=10	talazoparib	ORR: 20% SD: 10% CBR: 30%
O'Reilly et al [57]	Lokálisan előrehaladott/metasztatikus, n=9	veliparib+gemcitabin+ciszplatin	ORR: 77,8 OS: 23,3 hónap
O'Reilly et al [58]	Lokálisan előrehaladott/metasztatikus, n=50	gemcitabin+ciszplatin± veliparib	ORR: 74% vs. 65% PFS: 10,1 vs. 9,7 hónap OS: 15,5 vs. 16,4 hónap

PARP: poli(ADP-ribóz) polimeráz, ORR: tumorválaszráta, PFS: progressziómentes túlélés, OS: teljes túlélés, SD: stabil betegség, CBR: klinikai haszon aránya

hordoz [17]. Leggyakrabban a *BRCA2* (5,3%), majd a *CHEK2* (1,9%), *ATM* (1,6%), illetve a *BRCA1* (1%) gén érintett, mely a PARP enzimek fokozott kifejeződését is okozza. A szöveti HR-géneltérés még gyakoribb. Egy 221 fős különféle prosztatarákos betegkohorsznál míg 19%-ban észlelték a HR-gének örökletes mutációját, a szomatikus mutációk aránya 27% volt [60]. Ezek az adatok fordították a figyelmet a PARP-gátlók prosztatarákban történő vizsgálatára.

Kezdeti kisszámú, de pozitív tapasztalat után számos fázis II-es, majd fázis III-as vizsgálat indult el többszörösen előkezelt prosztatarák késői vonalban történő PARP-gátló-kezelésével. A fázis II-es TOPARP-A vizsgálatban 49 áttétes kasztrációrezisztens prosztatarákos (mCRPC) betegnél a standard kezelési lehetőségek kihasználása után alkalmaztak olaparib-monoterápiát. Az elsődleges végpont a tumorválasz volt (>50%-os PSA-csökkenés, radiológiai regresszió, illetve keringő daganatsejtek számának csökkenése), és valamennyi betegnél megvizsgálták a tumor HR-gén-státuszát szekvenálással. A válaszráta 33% volt a teljes betegcsoportban; az esetek 33%-ában talált *BRCA*- vagy egyéb HR-gén-mutáció jól előrejelezte a kedvező hatékonyságot: 16 válaszadó közül 14-nél volt pozitív [61].

A TOPARP-B fázis II-es klinikai vizsgálatban 98 mCRPC-s beteget kezeltek olaparibbal. A HR-gének valamelyikének szomatikus mutációja bevételi kritérium volt. A betegek 54%-a (2×400 mg olaparib), illetve 39%-a (2×300 mg olaparib) válaszolt a kezelésre jelentős PSA-csökkenéssel, radiológiai regresszióval vagy a keringő daganatsejtek számának csökkenésével [62]. *BRCA1/2* mutáció esetén a válasz kiemelkedő (84,3%), *PALB2*-mutáció esetén 57,1% volt. A radiológiaiilag igazolható PFS 5,5, illetve 5,6 hónap volt a magasabb, illetve alacsonyabb dózissal kezelt csoportban, a teljes túlélés 14,3

és 10,1 hónap volt. A legkedvezőbb PFS-t a *BRCA1/2* mutáns csoportban észlelték (8,3 hónap), és e betegek egyharmada >1 éven át folytatta a kezelést.

A fázis II-es TRITON2 vizsgálatba olyan többszörösen (legalább egyvonalbeli kemoterápia és antiandrogén terápia) előkezelt mCRPC-s eseteket választottak be, akiknél 15 HR-gén valamelyikének germinális vagy szomatikus mutációja kimutatható volt. A bevonásra tervezett betegek száma 157, a terápia 2×600 mg rukaparib, a kezdeti eredmények absztrakt formátumban jelentek meg [63]. Kiemelkedő eredményt a *BRCA*-pozitív esetekben észleltek.

Az olaparib és rukaparib e fázis II-es vizsgálatok eredménye alapján a HR-deficiens mCRPC indikációban ígéretes, áttörést hozó („breakthrough”) FDA-státuszt kapott 2016-ban, illetve 2018-ban.

A fázis II-es GALAHAD vizsgálat hasonló beválasztási kritériumok mellett (folyékony biopsziával vizsgálva a mutációs státuszt) a niraparib-monoterápia hatását vizsgálja. Az összesített válaszráta a *BRCA1/2* mutáns esetek között 65% volt.

Említést érdemel, hogy az mCRPC-s betegcsoportban PARP-gátlók mellett legfontosabb grade 3–4 mellékhatás a transfúzióval szupportálható anémia volt.

Számos további vizsgálat van folyamatban a PARP-gátlók szekvenciális kezelésben optimális pozíciója és a lehetséges kombinációk tanulmányozására. Mivel a modern antiandrogén kezelések egyre inkább a korai vonalakba kerülnek, nagy várakozás övezi a különféle mCRPC indikációban alkalmazható célzott terápiákat, melyek között a PARP-gátlók hatékonyságot mutatnak a HR-deficiens alcsoportban. Kérdés, hogy kiterjeszhető-e alkalmazásuk a HR-intakt esetekre, például kombinációkkal (androgénreceptor-szignálgátlók vagy im-

munellenőrzőpont-gátlók). Utóbbira utal a KEYNOTE-365 (NCT02861573) vizsgálat, melyben jó eredménnyel alkalmaztak olaparibot és pembrolizumabot HR-deficienciát nem mutató mCRPC-s betegeknél [17].

### BRCA-POZITÍV MÉHTESTSZARKÓMA

Lágyrészsarkómákban gyakori molekuláris eltérés a HR-gének, köztük a *BRCA1/2* gének mutációja. Seligson és mtsai a TCGA és egyéb rákgenom-adatbázisok feldolgozásával 1236 lágyrészsarkómás, illetve 1312 leiomyosarkómás eset adatait vizsgálták [64]. Válogatlatlan lágyrészsarkómás esetek között a HR-génelterés 11%-ban fordult elő, és ezek közül 1-2% érintette a *BRCA1/2* gént. Ennél kétszer gyakoribb volt a HR-génelterés a leiomyosarkómák alcsoportjában a liposarkómákhoz vagy egyéb típusokhoz képest (19% vs. 10%, ill. 9%). A leiomyosarkómákra a HR-gének patogén szekvenciaváltozása és a *BRCA1/2* gén elvesztése volt jellemző. Különbőség mutatkozott azonban az uterusz-

sarkóma és a többi leiomyosarkóma között abban, hogy az előbbi esetében szignifikánsan nagyobb arányban (10% vs. 1%) fordult elő elsősorban a *BRCA2*, esetleg a *BRCA1* gén vesztese. Az egyéb HR-gének mutációja tekintetében nem volt különbség. HR-deficienciára utaló molekuláris eltérést összességében az uteruszsarkómák 23%-ában detektáltak. A feldolgozásban 4 esetet ismertettek, akiknél PARP-inhibitorral hosszas betegségstabilizációt sikerült elérni [64].

Laitman és mtsai örökletes *BRCA1/2*-mutációt hordozó askenázi zsidó populációban vizsgálták méhtestszarkóma előfordulását. Összesen 2627 esetet vetettek össze *BRCA*-mutációra negatív, életkor szerint illesztett kontrollcsoporttal. Az uteruszsarkóma kockázata csaknem 38-szoros volt a rizikócsoportban [65].

A fentiek alapján indokolt lehet a *BRCA* vagy egyéb HR-gének molekuláris vizsgálata méhtestszarkóma esetén, illetve amennyiben örökletes mutáció felmerül, a g*BRCA*-státusz vizsgálata.

### IRODALOM

1. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature* 378:789–792, 1995
2. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 266:66–71, 1994
3. Roy R, Chun J, Powell SN. *BRCA1* and *BRCA2*: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 12:68–78, 2011
4. Lynch HT, Deters CA, Snyder CL, et al. *BRCA1* and pancreatic cancer: pedigree findings and their causal relationships. *Cancer Genet Cytogenet* 158:119–125, 2005
5. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 336:1401–1408, 1997
6. Easton DF, Ford D, Bishop DT, et al. Breast and ovarian cancer incidence in *BRCA1*-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 56:265–271, 1995
7. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Am Med Assoc* 317:2402–2416, 2017
8. Jonsson P, Bandlamudi C, Cheng ML, et al. Tumour lineage shapes *BRCA*-mediated phenotypes. *Nature* 571:576–579, 2019
9. Manickam K, Buchanan AH, Schwartz MLB, et al. Exome sequencing-based screening for *BRCA1/2* expected pathogenic variants among adult biobank participants. *JAMA Network Open* 1:e182140, 2018
10. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science* 355:1152–1158, 2017
11. Taylor KN, Eskander RN. PARP inhibitors in epithelial ovarian cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 13:145–158, 2018
12. Gourley C, Balmaña J, Ledermann JA, et al. Moving from poly (ADP-ribose) polymerase inhibition to targeting DNA repair and DNA damage response in cancer therapy. *J Clin Oncol* 37:2257–2269, 2019
13. Nicolas E, Bertucci F, Sabatier R, Gonçalves A. Targeting *BRCA* deficiency in breast cancer: What are the clinical evidences and the next perspectives? *Cancers (Basel)* 10:12, 2018
14. Kriege M, Seynaeve C, Meijers-Heijboer H, et al. Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Clin Oncol* 27:3764–3777, 2009
15. Konstantinopoulos PA, Waggoner S, Vidal GA, et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2019, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1048
16. Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg L, et al. Open-label clinical trial of niraparib combined with pembrolizumab for treatment of advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *JAMA Oncol* 2019, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1029
17. Adashek JJ, Jain RK, Zhang J. Clinical development of PARP inhibitors in treating metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cells* 8:8, 2019
18. George A, Kaye S, Banerjee S. Delivering widespread *BRCA* testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 14:284–296, 2017
19. Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T, et al. The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: „Class Action” or not? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 131:83–89, 2018
20. Xu K, Yang S, Zhao Y. Prognostic significance of *BRCA* mutations in ovarian cancer: an updated systematic review with meta-analysis. *Oncotarget* 8:285–302, 2017
21. Mei L, Chen H, Wei DM, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD007414, 2013
22. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 376:245–251, 2010
23. Kaye SB, 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* 30:372–379, 2012
24. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, nonrandomised study. *Lancet Oncol* 12:852–861, 2011
25. Tomai F, Bardhi E, Di Pinto A. Parp inhibitors as maintenance treatment in platinum sensitive recurrent ovarian cancer: An updated meta-analysis of randomized clinical trials according to *BRCA* mutational status. *Cancer Treat Rev* 80:101909, 2019
26. Jorge S, Swisher EM, Norquist BM, et al. Patterns and duration of primary and recurrent treatment in ovarian cancer patients with germline *BRCA* mutations. *Gynecol Oncol Rep* 29:113–117, 2019
27. Labidi-Galy SI, de La Motte Rouge T, Derbel O, et al. Clinical factors associated with prolonged response and survival under olaparib as maintenance therapy in *BRCA* mutated ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 155:262–269, 2019
28. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 381:2403–2415, 2019

29. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 381:2416–2428, 2019
30. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 381:2391–2402, 2019
31. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 379:2495–2505, 2018
32. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF et al. VELIA/GOG-3005: Integration of veliparib (V) with front-line chemotherapy and maintenance in women with high-grade serous carcinoma of ovarian, Fallopian tube, or primary peritoneal origin (HGSC). *Ann Oncol* 30(suppl\_5):v851–v934, 2019
33. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 375:2154–2164, 2016
34. Garutti M, Pelizzari G, Bartoletti M, et al. Platinum salts in patients with breast cancer: A focus on predictive factors. *Int J Mol Sci* 20:3390, 2019
35. Telli ML, Hellyer J, Audeh W, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) status predicts response to standard neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative or BRCA1/2 mutation-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 168:625–630, 2018
36. Paluch-Shimon S, Friedman E, Berger R, et al. Neo-adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in triple-negative breast cancer among BRCA1 mutation carriers and non-carriers. *Breast Cancer Res Treat* 157:157–165, 2016
37. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: A multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 33:1902–1909, 2015
38. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 24:628–637, 2018
39. Kahán Zs, Tari G, Enyedi M, Haracska L. Hogyan befolyásolja a BRCA-státusz az emlőrák ellátását 2019-ben? *Klin Onkol* 6:13–22, 2019
40. Turk AA, Wisinski KB. PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside. *Cancer* 124:2498–2506, 2018
41. Tutt A, Robson M, Garber JE, 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* 376:235–244, 2010
42. Exman P, Barroso-Sousa R, Tolanev SM. Evidence to date: talazoparib in the treatment of breast cancer. *Onco Targets Ther* 12:5177–5187, 2019
43. Turner NC, Telli ML, Rugo HS, et al. A phase II study of talazoparib after platinum or cytotoxic nonplatinum regimens in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutations (ABRAZO). *Clin Cancer Res* 25:2717–2724, 2019
44. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 377:523–533, 2017
45. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 379:753–763, 2018
46. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EM-BRACA phase III trial. *Ann Oncol* 29:1939–1947, 2018
47. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Single-agent PARP inhibitors for the treatment of patients with BRCA-mutated HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 3:e000361, 2018
48. Dieras VC, Han HS, Kaufman B, et al. Phase 3 study of veliparib with carboplatin and paclitaxel in HER2-negative advanced/metastatic gBRCA-associated breast cancer. *Ann Oncol* 30 [suppl\_5]:v851–v934, 2019
49. Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, et al. Neoadjuvant talazoparib for patients with operable breast cancer with a germline BRCA pathogenic variant. *J Clin Oncol* 38:388–394, 2020
50. Holter S, Borgida A, Dodd A, et al. Germline BRCA mutations in a large clinic-based cohort of patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 33:3124–3129, 2015
51. Salo-Mullen EE, O'Reilly EM, Kelsen DP, et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 121:4382–4388, 2015
52. Lowery MA, Wong W, Jordan EJ, et al. Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms. *J Natl Cancer Inst* 110:1067–1074, 2018
53. Wattenberg MM, Asch D, Yu S, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer* 122:333–339, 2020
54. Rebelatto TF, Falavigna M, Pozzari M, et al. Should platinum-based chemotherapy be preferred for germline BReast CAncer genes (BRCA) 1 and 2-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 80:101895, 2019
55. Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist* 16:1397–1402, 2011
56. Lowery MA, Kelsen DP, Capanu M, et al. Phase II trial of veliparib in patients with previously treated BRCA-mutated pancreas ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 89:19–26, 2018
57. O'Reilly EM, Lee JW, Lowery MA, 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* 124:1374–1382, 2018
58. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, 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, doi: 10.1200/JCO.19.02931
59. Ohmoto A, Yachida S, Morizane C. Genomic features and clinical management of patients with hereditary pancreatic cancer syndromes and familial pancreatic cancer. *Int J Mol Sci* 20:p11: E561, 2019
60. Abida W, Armenia J, Gopalan A, et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. *JCO Precis Oncol* 2017, doi: 10.1200/PO.17.00029
61. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 373:1697–1708, 2015
62. Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21:162–174, 2020
63. Abida W, Bryce AH, Vogelzang NJ, et al. Results from TRITON2: Phase 2 study of rucaparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) associated with homologous recombination repair (HRR) gene alteration. *Ann Oncol* 29(suppl\_8): viii271–viii302, 2018
64. Seligson ND, Kautto EA, Passen EN, et al. BRCA1/2 functional loss defines a targetable subset in leiomyosarcoma. *Oncologist* 24:973–979, 2019
65. Laitman Y, Michaelson-Cohen R, Levi E, et al. Uterine cancer in Jewish Israeli BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer* 125:698–703, 2019