

Международный опыт применения олапариба при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы: обзор литературы

В.Б. Матвеев, О.А. Халмурзаев, О.И. Евсюкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Всеволод Борисович Матвеев vsevolodmatveev@mail.ru

В представленном обзоре литературы рассмотрена проблема лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы и его связь с соматическими и герминальными мутациями генов, отвечающих за репарацию путем гомологичной рекомбинации (*homologous recombination repair, HRR*). В августе 2020 г. олапариб был одобрен в России в качестве монотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, после прогрессирования на фоне терапии новыми гормональными препаратами. Мы представили обзор основных клинических исследований эффективности, безопасности и переносимости олапариба при терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, HRR-мутации, BRCA, олапариб

Для цитирования: Матвеев В.Б., Халмурзаев О.А., Евсюкова О.И. Международный опыт применения олапариба при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы: обзор литературы. *Онкоурология* 2020;16(4):197–206.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-197-206



International experience of using olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer: literature review

V.B. Matveev, O.A. Khalmurzaev, O.I. Evsyukova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The following review presents a problem of metastatic castration-resistant prostate cancer and its association with germline or somatic mutations in homologous recombination repair (HRR). In 2020, olaparib was approved in the Russian Federation as a monotherapy for metastatic castration-resistant prostate cancer with germline or somatic mutations of genes involved in DNA repair by homologous recombination, after progression on therapy with new hormonal drugs. We describe a review of the main olaparib clinical trials assessing its efficacy, safety and tolerance in metastatic castration-resistant prostate cancer patients.

Key words: prostate cancer, HRR mutations, BRCA, olaparib

For citation: Matveev V.B., Khalmurzaev O.A., Evsyukova O.I. International experience of using olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer: literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):197–206. (In Russ.).

Введение

На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин [1]. По данным А.Д. Каприна и соавт., распространенность РПЖ с 2009 по 2019 г. возросла с 68,1 до 176,3 случая на 100 тыс. населения, при этом удельный вес случаев РПЖ, выявленных на I–II стадии, за эти годы также несколько вырос (с 44,8 до 59,7 %) [2]. При этом если увеличение распространенности данного заболевания, вероятнее всего, обусловлено улучшением диагностики, то сохраняющийся малый охват пациентов с РПЖ ранних стадий вызывает опасения [1]. Из приведенной

статистики следует, что почти в 40 % случаев РПЖ выявляют на поздних стадиях, что существенно осложняет лечение и ухудшает прогноз для пациентов. Стоит отметить, что смертность от РПЖ за период с 2008 по 2018 г. увеличилась почти на 30 % [2].

Наибольшие трудности в лечении представляет кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ), особенно его метастатическая форма (МКРРПЖ). Согласно результатам последних исследований у больных МКРРПЖ чаще, чем у пациентов с неметастатической формой РПЖ, обнаруживают мутации генов репарации повреждений ДНК путем гомологичной рекомбинации (*homologous recombination repair, HRR*). Данные гены при отсутствии

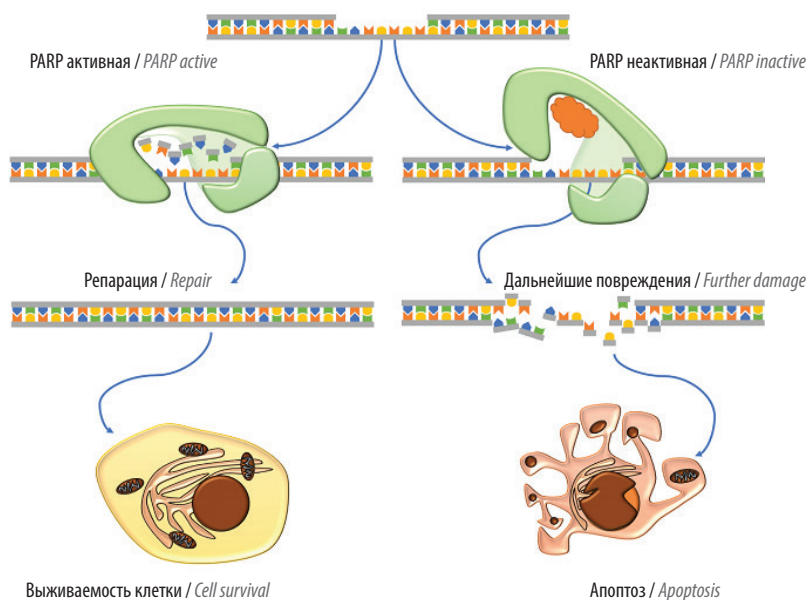
в них мутации обеспечивают высокоточный процесс репарации, который является ключевым для восстановления потенциально летальных двуцепочечных разрывов ДНК. Мутации ключевых генов, вовлеченных в процесс репарации (*BRCA2*, *BRCA1*, *CDK12*, *ATM*, *FANCD2*, *RAD51C*), обнаруживали у 20–30 % пациентов с мКРППЖ [3, 4]. При этом у почти 3/4 пациентов с мКРППЖ и выявленными мутациями отсутствует семейный анамнез РПЖ [5, 6]. В более раннем исследовании Е. Castro и соавт. проанализировали особенности опухолей и клинические исходы у 2019 пациентов с РПЖ (18 носителей мутаций *BRCA1*, 61 носитель мутаций *BRCA2* и 1940 пациентов без мутаций). Исследователи обнаружили, что у носителей мутации *BRCA1/2* значительно чаще, чем у пациентов без мутаций, выявляли более агрессивно протекающий фенотип РПЖ: наличие данной мутации было ассоциировано с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 8 ($p = 0,00003$), прогрессированием до стадии Т3/Т4 ($p = 0,003$), вовлечением лимфатических узлов ($p = 0,00005$), а также с формированием отдаленных метастазов ($p = 0,005$). Авторы также установили, что мутации *BRCA* связаны с низкой выживаемостью больных на фоне стандартной терапии РПЖ: медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов без мутаций составила 12,9 года, в то время как у носителей мутаций – 8,1 года ($p = 1 \times 10^{-7}$) [7]. Сопоставимые результаты были получены и в более поздних исследованиях этих авторов [6, 8].

В связи с выявлением роли нарушения процесса репарации ДНК путем гомологичной репарации в развитии РПЖ был начат поиск соответствующей

таргетной терапии. Одним из ключевых ферментов, участвующих в процессе репарации, является поли(аденозиндифосфат[АДФ]-рибоза)-полимераза (poly(ADP-ribose)polymerase, PARP), а именно ее изоформы PARP-1, -2 и -3. Изоформы PARP играют полифункциональную роль в различных клеточных процессах, в частности в процессах транскрипции, репликации и репарации ДНК, модификации структуры хроматина, клеточной пролиферации, рекомбинации, транскрипции, а также апоптоза. PARP прочно связывается с местами разрывов на цепи ДНК, катализирует реакцию аутополиАДФ-рибозирования, после чего отсоединяется от ДНК, предоставляя доступ другим ферментам репарации к месту разрыва для завершения репарации поврежденного участка (см. рисунок) [9, 10]. В связи с этим изучение ингибиторов PARP как потенциальных противоопухолевых препаратов приобрело большой научный интерес, в том числе при мКРППЖ [11].

Олапариб является мощным ингибитором PARP-1, -2 и -3 человека. Связываясь с активным участком PARP, который уже присоединен с ДНК, олапариб предотвращает отсоединение фермента, тем самым блокируя доступ ферментов, осуществляющих репарацию путем удаления одиночных азотистых оснований, к месту разрыва цепи и, соответственно, блокируя ошибочную репарацию [12, 13].

Олапариб был впервые одобрен для клинического применения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов



Роль поли(аденозиндифосфат[АДФ]-рибоза)-полимеразы (PARP) в регуляции репарации поврежденной ДНК, выживаемости клеток и апоптоза
Role of poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) in the regulation of DNA repair, cell survival, and apoptosis

США (Food and Drug Administration, FDA) [14] и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) в конце 2014 г. [15], в России препарат применяется с 2016 г. [12].

Цель обзора – рассмотрение наиболее тяжелой с точки зрения лечения и неблагоприятной по прогнозу формы РПЖ – мКРППЖ – и обобщение результатов исследований эффективности, безопасности и переносимости противоопухолевого препарата олапариб в терапии данной патологии.

Мировой опыт применения олапариба в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Сведения об основных регистрационных клинических исследованиях олапариба, в ходе которых подробно изучали его профиль эффективности и безопасности, обобщены в таблице. Эффективность олапариба изучали в лечении не только РПЖ, но и других *BRCA*-ассоциированных ЗНО.

Проспективное многоцентровое нерандомизированное исследование II фазы Study 42 – первое исследование эффективности препарата. В нем оценили эффективность монотерапии олапарибом в лечении распространенных рецидивирующих ЗНО с подтвержденными герминальными мутациями *BRCA1/2*. В исследовании приняли участие 298 пациентов в возрасте 29–79 лет (медиана возраста 56 лет) с различными ЗНО: раком яичников ($n = 178$), фаллопиевых труб ($n = 4$), первичным раком брюшины ($n = 11$), раком молочной железы ($n = 61$), грудной железы ($n = 1$), поджелудочной железы ($n = 23$), РПЖ ($n = 8$) и раком других локализаций ($n = 12$). Больным назначали непрерывную терапию 28-дневными курсами олапариба в дозе 400 мг 2 раза в сутки перорально. Терапию продолжали до прогрессирования заболевания. В случае токсичности дозу препарата могли снижать до 200 или 100 мг 2 раза в сутки или временно приостанавливать лечение. Первичной конечной точкой считали ответ опухоли в соответствии с критериями ответа солидных опухолей на лечение (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST), при этом ответ должен был сохраняться не менее 28 сут. Оценку опухоли проводили до начала лечения и далее через каждые 2 цикла терапии. Вторичными конечными точками служили объективный ответ (у пациентов с измеримыми очагами при скрининге), выживаемость без прогрессирования (ВВП) и длительность ответа [16].

Среди пациентов с РПЖ медиана количества предшествующих линий терапии составляла 2 курса, при этом у всех больных на фоне предшествующего гормонального лечения наблюдали прогрессию опухоли. Ответ опухоли на лечение олапарибом зарегистрировали у 4 (50 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 15,7–84,3) пациентов, при этом во всех случаях

отмечали частичный ответ. Стабилизацию заболевания в течение ≥ 8 нед наблюдали у 2 (25 %) мужчин, прогрессирование – у 2 (25 %) [16].

В последствии для оценки противоопухолевой активности олапариба в отношении мКРППЖ была проведена серия открытых многоцентровых, инициированных исследователями клинических исследований II фазы TOPARP-A и TOPARP-B, основной целью которых стало выявление предиктивных биомаркеров ответа на лечение ингибитором PARP у больных мКРППЖ [4, 17].

В проспективное исследование в одной группе TOPARP-A включали пациентов с гистологически подтвержденным мКРППЖ (у которых опухоль прогрессировала после 1 или 2 линий химиотерапии). В рамках данного исследования все больные получали олапариб в дозе 400 мг 2 раза в сутки. Лечение продолжали до радиологического прогрессирования, явной клинической прогрессии опухоли, непереносимых побочных эффектов, отзыва согласия или смерти. В случае развития токсичности была предусмотрена возможность коррекции дозы. Первичной конечной точкой служила частота объективного ответа, которым считали любое из следующих событий: снижение уровня простатического специфического антигена (ПСА) на ≥ 50 % от исходного или снижение количества циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) с ≥ 5 на 7,5 мл крови исходно до < 5 на 7,5 мл крови во время лечения и сохранение результата по меньшей мере в течение 4 нед после терапии. Вторичными конечными точками были радиологическая ВВП (время до появления 2 новых очагов по данным скинтиграфии в сочетании с 2 дополнительными очагами при подтверждающем обследовании согласно критериям Рабочей группы по раку предстательной железы версии 2 (Prostate Cancer Working Group 2, PCWG2); время до прогрессирования согласно критериям RECIST версии 1.1 или смерти), ВВП, ОВ, время до увеличения уровня ПСА на ≥ 25 %, возрастание уровня ЦОК, безопасность олапариба. Оценку эффективности проводимого лечения выполняли каждые 12 нед с помощью данных компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии всего тела, а также измерения уровней ПСА и ЦОК. Для выявления потенциальных биомаркеров ответа на лечение проводили секвенирование ДНК свежих биопсийных образцов опухоли на наличие мутаций в генах репарации ДНК [4].

Всего в исследование были включены 50 пациентов в возрасте 40–79 лет (медиана возраста 67,5 года), у которых медиана времени с момента диагностики РПЖ составляла 5 лет. Все пациенты получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата, однако 1 больной был потерян для дальнейшего наблюдения через 1 нед от начала лечения. Всем пациентам ранее была проведена хирургическая или медикаментозная кастрация, 50 % – радикальная простатэктомия или лучевая терапия. Наиболее распространенными химиотерапевтическими

средствами, получаемыми в ходе предшествующих курсов химиотерапии, были доцетаксел (100 %), абиратерона ацетат (96 %) и кабазитаксел (58 %). Объективный ответ на терапию олапарибом зарегистрировали у 33 % (95 % ДИ 20–48) пациентов, медиана продолжительности лечения олапарибом у данных больных составила ≥ 40 нед. Снижение уровня ПСА на ≥ 50 % отметили у 11 (22 %) из 49 мужчин. Медиана уровня ЦОК у пациентов до начала терапии составляла 37 клеток на 7,5 мл крови, на фоне проводимого лечения целевого снижения уровня ЦОК достигли 14 (29 %) из 49 больных. До начала лечения измеряемые образования по критериям RECIST версии 1.1 отмечали у 32 (65 %) мужчин, у 6 (19 %) из них терапия олапарибом привела к подтвержденному частичному ответу по данным рентгенологического обследования. Наиболее распространенными НЯ III или IV степени токсичности были анемия (20 %), усталость (12 %), лейкопения (6 %), тромбоцитопения (4 %) и нейтропения (4 %). Снижение дозы до 300 мг 2 раза в сутки по причине токсичности потребовалось 12 (26 %) пациентам, причем наиболее распространенным НЯ, которое стало поводом для коррекции дозы, была анемия. Временное прекращение лечения олапарибом из-за НЯ потребовалось 3 (6 %) мужчинам [4].

До начала лечения и в ходе него проводили биопсию опухоли у всех пациентов, при этом у 28 больных были взяты образцы опухоли из кости, у 22 – из метастазов в лимфатических узлах или внутренних органах. У 43 из 49 пациентов полученные образцы опухоли были пригодны для секвенирования. Аберрации в генах HRR выявляли приблизительно у 33 % пациентов [4].

Исследователи обнаружили, что у пациентов с выявленными аберрациями в генах HRR объективный ответ на терапию олапарибом был статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем у пациентов без аберраций, и составил 88 % (14 из 16 пациентов) против 5 % (2 из 33 пациентов). Медиана радиологической ВБП была статистически значимо больше у носителей мутации (9,8 мес против 2,7 мес; $p < 0,001$), как и медиана ОВ (13,8 мес против 7,5 мес; $p = 0,05$). У всех 7 пациентов с делецией *BRCA2* зарегистрировали снижение уровня ПСА на ≥ 50 % от исходного, среди этих 7 пациентов измеряемые образования до начала лечения отмечали у 5 мужчин, и у всех них на фоне терапии олапарибом наблюдали частичный радиологический ответ. Среди 5 пациентов с мутациями *ATM* ответ на терапию олапарибом зафиксирован у 4 больных. Ответ на терапию также зарегистрировали у пациента с сочетанной мутацией *BRCA1* и *FANCA*, у пациента с биаллельной аберрацией *PALB2* и у пациента с биаллельной аберрацией *HDAC2* [4].

Исследование TOPARP-B, в отличие от TOPARP-A, являлось рандомизированным. Всего в период с апреля 2015 г. по август 2018 г. в исследование скринировали 711

пациентов в 17 исследовательских центрах Великобритании, из которых включили 98 мужчин с мКРРПЖ и вероятной патогенной мутацией или гомозиготной делецией в генах, отвечающих за репарацию повреждений ДНК путем гомологичной рекомбинации. Пациенты до начала исследования получили ранее 1–2 линии химиотерапии таксанами. Кроме того, критериями включения в исследование были уровень ЦОК ≥ 5 на 7,5 мл крови (за исключением пациентов с исходно измеримыми образованиями диаметром ≥ 2 см по данным компьютерной томографии) и уровень ПСА ≥ 2 нг/мл. В зависимости от назначенной дозы олапариба пациентов в соотношении 1:1 рандомизировали на 2 группы: пациенты 1-й группы получали препарат в дозе 300 мг 2 раза в сутки, пациенты 2-й группы – 400 мг 2 раза в сутки. Длительность одного цикла составляла 4 нед. Терапию продолжали до радиологического прогрессирования (определяли по критериям RECIST версии 1.1 для опухолей мягких тканей, при очагах в костях прогрессию диагностировали при появлении ≥ 2 очагов), непереносимой токсичности (по мнению исследователя) или отзыва согласия. Первичная конечная точка являлась составной и включала следующие исходы: объективный радиологический ответ (по критериям RECIST версии 1.1, модифицированным PCWG2), снижение уровня ПСА на ≥ 50 % от исходного, снижение (конверсия) уровня ЦОК с ≥ 5 до < 5 на 7,5 мл крови [17].

Медианная продолжительность наблюдения в рамках исследования составила 24,8 мес. В обеих группах преобладали пациенты с аберрациями гена *BRCA1/2* (15 и 17 пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно), *ATM* (10 и 11 пациентов), *CDK15* (15 и 6 пациентов) и *PALB2* (3 и 4 пациента). Первичная конечная точка поддавалась оценке у 92 мужчин (по 46 пациентов в каждой группе), при этом у 70 (76 %) мужчин была возможна оценка по критериям RECIST, у 89 (97 %) – оценка динамики уровня ПСА, у 55 (60 %) – оценка уровня ЦОК. Достижение комбинированной первичной конечной точки зарегистрировали у 18 (39,1 %; 95 % ДИ 25,1–54,6) из 46 пациентов 1-й группы и у 25 (54,3 %; 95 % ДИ 39–69,1) из 46 пациентов 2-й группы, однако межгрупповое различие отсутствовало ($p = 0,14$). Объективный ответ по критериям RECIST отметили у 6 (16,2 %; 95 % ДИ 6,2–32,0) из 37 мужчин 1-й группы и у 8 (24,2 %; 95 % ДИ 11,1–42,3) из 33 мужчин 2-й группы, снижение уровня ПСА на ≥ 50 % – у 13 (30,2 %; 95 % ДИ 17,2–46,1) из 43 и у 17 (37,0 %; 95 % ДИ 23,2–52,5) из 46, конверсию уровня ЦОК – у 13 (48,1 %; 95 % ДИ 28,7–68,1) из 27 и у 15 (53,6 %; 95 % ДИ 33,9–72,5) из 28 пациентов соответственно. При анализе в подгруппах в зависимости от типа мутаций исследователи обнаружили, что наилучший ответ на терапию (при оценке составной первичной конечной точки и отдельных ее

компонентов, а также радиологической ВБП) был у носителей мутаций в генах *BRCA1/2*. Среди 19 пациентов с мутациями *ATM* имели ответ на терапию 7 мужчин, среди 7 пациентов с мутациями *PALB2* – 4 [17].

Таким образом, результаты клинических исследований II фазы TOPARP-A и TOPARP-B подтвердили высокую противоопухолевую активность олапариба у больных мКРППЖ с мутацией в генах *HRR* [4, 17]. Полученные результаты согласуются с данными, которые опубликовали Y. Ma и соавт. [18].

В ходе другого клинического исследования II фазы Study 08, которое по дизайну являлось двойным слепым, изучали эффективность комбинации олапариба и абиратерона. Его проводили в 41 исследовательском центре в 11 странах, в том числе в России. В период с ноября 2014 г. по июль 2015 г. в исследование были включены 142 пациента с мКРППЖ, которых рандомизировали в 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 71$; медиана возраста 70 (65–75) лет) получали лечение комбинацией абиратерона в дозе 1000 мг 1 раз в сутки и олапариба 300 мг 2 раза в сутки, пациенты 2-й группы ($n = 71$; медиана возраста 67 (62–74) лет) – монотерапию абиратероном 1000 мг 1 раз в сутки (с плацебо олапариба). Оба препарата принимали внутрь. Первичной конечной точкой в данном исследовании служила радиологическая ВБП, которую рассчитывали от момента рандомизации до момента радиологического прогрессирования по критериям RECIST версии 1.1 для мягких тканей и PCWG2 для очагов в костях. Кроме этого, изучали наличие мутаций в следующих генах: *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L* [19].

Медиана времени наблюдения составила 15,6 мес в 1-й группе и 24,5 мес во 2-й. За указанный период радиологическое прогрессирование или смерть зарегистрировали у 46 (65 %) и 54 (76 %) мужчин 1-й и 2-й групп соответственно. Медиана радиологической ВБП у пациентов 1-й группы составила 13,8 мес (95 % ДИ 10,8–20,4), у пациентов 2-й группы – 8,2 мес (95 % ДИ 5,5–9,7), межгрупповое различие достигло статистической значимости (отношение рисков (ОР) 0,65; 95 % ДИ 0,44–0,97; $p = 0,034$) [19].

Наличие мутации *HRR* выявили у 11 (15 %) и 10 (14 %) мужчин 1-й и 2-й групп соответственно. В 1-й группе обнаружили мутации *ATM* ($n = 3$), *BRCA2* ($n = 2$), *CDK12* ($n = 2$), *CHEK2* ($n = 2$), *BRIP1* ($n = 1$) и *CHEK1* ($n = 1$), во 2-й – *ATM* ($n = 4$), *BRCA2* ($n = 4$), *CDK12* ($n = 1$) и *PALB2* ($n = 1$). Исследователи провели дополнительный анализ в подгруппах пациентов с мутациями *HRR* и определили, что радиологическое прогрессирование или смерть зарегистрировали у 8 (73 %) из 11 пациентов 1-й группы и у 7 (70 %) из 10 пациентов 2-й группы, при этом медиана радиологической ВБП составила 17,8 мес (95 % ДИ 2,9–27,6)

и 6,5 мес (95 % ДИ 2,7 – не достигнут) у мужчин 1-й и 2-й групп соответственно [19].

Таким образом, по результатам проведенного исследования авторы заключили, что комбинация олапариба и абиратерона более эффективна в лечении мКРППЖ, чем монотерапия абиратероном, что проявляется в первую очередь более длительной радиологической ВБП. Однако данная схема лечения характеризуется более высокой токсичностью [19].

Поскольку в предшествующем исследовании Study 08 [19] высокую эффективность сочетанного применения олапариба и абиратерона обнаружили и у пациентов с мКРППЖ без мутаций *HRR*, данную комбинацию продолжили изучать в исследовании III фазы (PROpel, NCT01972217) [20, 21]. Проводимое в настоящий момент исследование по дизайну также является двойным слепым, плацебоконтролируемым, международным (около 200 исследовательских центров в 20 странах). В исследование планируется включение приблизительно 720 пациентов с мКРППЖ, которые ранее не получали химио- или гормонотерапию по поводу данного заболевания. Больных рандомизируют в соотношении 1:1 на 2 группы: пациенты 1-й группы будут получать олапариб в дозе 300 мг 2 раза/сут + абиратерон 1000 мг 1 раз/сут, пациенты 2-й группы – плацебо олапариба + абиратерон по аналогичной схеме. Кроме этого, мужчины обеих групп будут получать преднизон/преднизолон 5 мг 2 раза в сутки. Первичной конечной точкой в данном исследовании также является радиологическая ВБП. Показатель рассчитывают как время от рандомизации до момента радиологического прогрессирования по критериям RECIST версии 1.1 для мягких тканей и PCWG3 для очагов в костях или до момента смерти от любой причины (в зависимости от того, что произойдет первым). В ходе исследования изучают целый ряд вторичных конечных точек, включая время до появления болевых ощущений (в том числе до появления потребности в использовании опиоидных анальгетиков), ОВ и др. В исследовании также планируется изучение *HRR*-статуса пациентов и фармакокинетических взаимодействий абиратерона и олапариба [20, 21].

Результаты последнего проведенного клинического исследования олапариба были опубликованы в 2020 г. J. de Vono и соавт. представили результаты проспективного рандомизированного открытого клинического исследования III фазы PROfound (NCT02987543) по сравнению эффективности энзалутамида, абиратерона и олапариба в лечении пациентов с мКРППЖ и альтерацией генов *HRR*. В исследовании приняли участие 387 пациентов, которых в зависимости от типа выявленных мутаций распределили в 2 когорты. В когорту А включили 245 больных с альтерациями в генах *BRCA1*, *BRCA2* или *ATM*, в когорту В – 142 пациентов с наличием 1 альтерации в других генах *HRR* (*BRIP1*, *BARD1*,

Обзор исследований эффективности олапариба в лечении РПЖ
Review of studies evaluating the efficacy of olaparib in the treatment of prostate cancer

Исследование, фаза, дизайн, ссылка Study, phase, design, reference	Популяция Study population	Статус HRR HRR status	Терапия Therapy	Основные результаты Main results
Study 42, II фаза, проспективное многоцентровое нерандомизированное [16] Study 42, phase II, prospective multicenter non-randomized [16]	298 пациентов с различными распространенными рецидивирующими злокачественными новообразованиями, 8 из которых с РПЖ 298 patients with various advanced recurrent malignancies; 8 of them with PCa	Герминальные мутации <i>BRCA1/2</i> – 100 % Germline mutations in the <i>BRCA1/2</i> genes – 100 %	Все больные получали непрерывную терапию 28-дневными курсами олапариба в дозе 400 мг 2 раза в сутки перорально до прогрессирования заболевания All patients received 400 mg of oral olaparib 2 times a day given in 28-day courses until disease progression	Ответ опухоли на лечение зарегистрировали у 4 (50 %) пациентов с РПЖ Partial response to treatment was observed in 4 (50 %) patients with PCa
TOPARP-A (NCT01682772), II фаза, открытое многоцентровое исследование исследователем [4] TOPARP-A (NCT01682772), phase II, open-label multicenter non-randomized investigator-driven [4]	50 пациентов с мКРПЖ 50 patients with mCRPC	Аберрации в генах репарации ДНК выявили у 16 (33 %) пациентов: аберрации в гене <i>BRCA2</i> – у 7 (14 %), в гене <i>ATM</i> – у 5 (10 %). Также выявили единичные случаи мутаций в генах <i>CHEK2</i> , <i>FANCA</i> , <i>PALB2</i> и <i>HDAC2</i> . Aberations in the DNA repair genes were detected in 16 patients (33 %), including aberrations in the <i>BRCA2</i> gene in 7 patients (14 %) and in the <i>ATM</i> gene in 5 patients (10 %). There were also few patients with mutations in the <i>CHEK2</i> , <i>FANCA</i> , <i>PALB2</i> , and <i>HDAC2</i> genes	Все больные получали олапариб в дозе 400 мг 2 раза в сутки All patients received 400 mg of olaparib 2 times a day	Объективный ответ на терапию олапарибом зарегистрировали у 33 % пациентов. Уменьшение уровня ПСА на ≥ 50 % – у 11 (22 %) из 49 мужчин. У пациентов с выявленными аберрациями объективный ответ на терапию олапарибом был значимо ($p < 0,001$) лучше, чем у пациентов без аберраций, и составил 88 % (14 из 16 пациентов) против 5 % (2 из 33 пациентов) Objective response to olaparib was registered in 33 % of patients. PSA decrease ≥ 50 % was observed in 11 out of 49 men (22 %). In patients with identified aberrations, the objective response rate to olaparib was significantly higher than that in patients without aberrations; 88 % (14 out of 16 patients) versus 5 % (2 out of 33 patients) ($p < 0,001$)
TOPARP-B, II фаза, открытое многоцентровое рандомизированное исследование исследователем [17] TOPARP-B, phase II, open-label multicenter randomized investigator-driven [17]	98 пациентов с мКРПЖ и патогенной мутацией или гомозиготной делецией в генах HRR 98 patients with mCRPC and pathogenic mutation or homozygous deletion in HRR genes	Мутации <i>BRCA1/2</i> – 30,6 и 34,7 % пациентов 1-й и 2-й групп соответственно; <i>ATM</i> – 20,4 и 22,4 % пациентов; <i>CDK15</i> – 30,6 и 12,2 % пациентов; <i>PALB2</i> – 6,1 и 2,0 % пациентов соответственно <i>BRCA1/2</i> mutations were identified in 30,6 % and 34,7 % of patients in groups 1 and 2 respectively; <i>ATM</i> mutations were identified in 20,4 % and 22,4 % of patients in groups 1 and 2 respectively; <i>CDK15</i> mutations were identified in 30,6 % and 12,2 % of patients in groups 1 and 2 respectively; <i>PALB2</i> mutations were identified in 6,1 % and 2,0 % of patients in groups 1 and 2 respectively;	Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 на 2 группы. Пациенты 1-й группы получали олапариб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, пациенты 2-й группы – 400 мг 2 раза в сутки. Терапию продолжали до радиологического прогрессирования, непереносимой токсичности или отзыва согласия Patients were randomized in two groups with a ratio of 1:1 to receive 300 mg of olaparib 2 times a day (group 1) or 400 mg of olaparib 2 times a day (group 2). Therapy was continued until radiological progression, intolerant toxicity, or withdrawal of consent	Первичная конечная точка являлась составной и включала следующие исходы: объективный радиологический ответ, снижение уровня ПСА на ≥ 50 % от исходного, снижение (конверсия) уровня циркулирующих опухолевых клеток с ≥ 5 до < 5 на 7,5 мл крови. Достижение комбинированной первичной конечной точки зарегистрировали у 18 (39,1 %) из 46 пациентов 1-й группы и у 25 (54,3 %) из 46 пациентов 2-й группы, межгрупповое различие отсутствовало ($p = 0,14$) The primary endpoint was a composite of objective radiological response, PSA decrease ≥ 50 % from baseline, decrease (conversion) in the level of circulating tumor cells from ≥ 5 to < 5 cells per 7.5 mL. The primary endpoint was achieved in 18 out of 46 patients from group 1 (39.1 %) and 25 out of 46 patients from group 2 (54.3 %) with no significant difference between the groups ($p = 0.14$)

Исследование, фаза, дизайн, ссылка Study, phase, design, reference	Популяция Study population	Статус HRR HRR status	Терапия Therapy	Основные результаты Main results
<p>Study 08 (NCT01972217), II фаза, многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое [19]</p> <p>Study 08 (NCT01972217), phase II, multicenter double-blind placebo-controlled [19]</p>	<p>142 пациента с мКРРПЖ 142 patients with mCRPC</p>	<p>Наличие мутаций HRR выявили у 15 и 14 % пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. <i>BRCA2</i> – 2,8 и 5,6 % пациентов; <i>ATM</i> – 4,2 и 5,6 % пациентов; <i>CDK12</i> – 2,8 и 1,4 % пациентов соответственно. Также в 1-й группе у 2,8 % пациентов обнаружили мутацию <i>CHEK2</i>, по 1,4 % – мутации <i>BRIP1</i> и <i>CHEK1</i>. Во 2-й группе также зарегистрировали мутацию <i>PALB2</i> у 1,4 % пациентов. HRR gene mutations were detected in 15 % and 14 % of patients from groups 1 and 2, respectively. <i>BRCA2</i> mutations were found in 2,8 % and 5,6 % of patients; <i>ATM</i> mutations were found in 4,2 % and 5,6 % of patients; <i>CDK12</i> mutations were found in 2,8 % and 1,4 % of patients, respectively. In group 1, 2,8 % of patients had <i>CHEK2</i> mutations; 1,4 % of patients had <i>BRIP1</i> mutations; and 1,4 % had <i>CHEK1</i> mutations. In group 2, 1,4 % of patients had <i>PALB2</i> mutations</p>	<p>Пациентов рандомизировали на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 71$) получили лечение комбинацией абиратерона 1000 мг 1 раз в сутки и олапариба 300 мг 2 раза в сутки, пациенты 2-й группы ($n = 71$) – монотерапию абиратероном 1000 мг 1 раз в сутки (с плацебо олапариба). Patients were randomized in two groups to receive 1000 mg of abiraterone once a day plus 300 mg of olaparib twice a day (group 1; $n = 71$) or 1000 mg of abiraterone once a day plus placebo (instead of olaparib; group 2; $n = 71$)</p>	<p>Радиологическое прогрессирование или смерть зарегистрировали у 46 (65 %) и 54 (76 %) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Медиана радиологической ВБП у пациентов 1-й группы составила 13,8 мес (95 % ДИ 10,8–20,4), у пациентов 2-й группы – 8,2 мес (95 % ДИ 5,5–9,7). При анализе в подгруппах пациентов с мутациями HRR определили, что радиологическое прогрессирование или смерть зарегистрировали у 8 (73 %) из 11 пациентов 1-й группы и у 7 (70 %) из 10 пациентов 2-й группы, при этом медиана радиологической ВБП составила 17,8 мес у пациентов 1-й группы и 6,5 мес у пациентов 2-й группы. Radiological progression or death was registered in 46 (65 %) and 54 (76 %) patients of groups 1 and 2, respectively. Median radiological PFS was 13,8 months in patients from group 1 (95 % CI 10,8–20,4 months) and 8,2 months (95 % CI 5,5–9,7 months) in patients from group 2. Among patients with HRR mutations, radiological progression or death was registered in 8 out of 11 patients from group 1 (73 %) and in 7 out of 10 patients from group 2 (70 %); median radiological PFS was 17,8 months in group 1 and 6,5 months in group 2</p>
<p>PROfound (NCT02987543), III фаза, перекрестивное рандомизированное открытое [22]</p> <p>PROfound (NCT02987543), phase III, prospective randomized open-label [22]</p>	<p>387 пациентов с мКРРПЖ и альтерацией генов HRR 387 patients with mCRPC and HRR gene alterations</p>	<p>В когорту А включили 245 больных с альтерациями в генах <i>BRCA1</i> (5 % от общего числа в когорте), <i>BRCA2</i> (49 %) или <i>ATM</i> (37 %), в когорту В – 142 пациента с наличием 1 альтерации в других генах HRR (<i>BRIP1</i>, <i>BAIRD1</i>, <i>CDK12</i>, <i>CHEK1</i>, <i>CHEK2</i>, <i>FANCL</i>, <i>PALB2</i>, <i>PPP2R2A</i>, <i>RAD51B</i>, <i>RAD51C</i>, <i>RAD51D</i> или <i>RAD54L</i>). Cohort A included 245 patients with <i>BRCA1</i> (5 % from the total number of patients in this cohort), <i>BRCA2</i> (49 %) or <i>ATM</i> (37 %) gene alterations. Cohort B included 142 patients with 1 alteration in other genes (<i>BRIP1</i>, <i>BAIRD1</i>, <i>CDK12</i>, <i>CHEK1</i>, <i>CHEK2</i>, <i>FANCL</i>, <i>PALB2</i>, <i>PPP2R2A</i>, <i>RAD51B</i>, <i>RAD51C</i>, <i>RAD51D</i>, or <i>RAD54L</i>)</p>	<p>Пациенты 1-й группы получали олапариб 300 мг 2 раза в сутки (162 больных когорты А и 94 больных когорты В), пациентам 2-й группы по усмотрению лечащего врача назначали или энзалутамид 160 мг/сут, или абиратерон 1000 мг/сут + преднизолон 5 мг 2 раза в сутки. Patients from group 1 received 300 mg of olaparib 2 times a day (162 patients of cohort A and 94 patients of cohort B); patients from group 2 received either 160 of enzalutamide daily or 1000 mg abiraterone daily + 5 mg of prednisone 2 times a day (investigator choice)</p>	<p>Среди носителей <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i> или <i>ATM</i> (когорты А) лечение олапарибом было ассоциировано со значительно более высокой выживаемостью ($p < 0,001$), чем лечение энзалутамидом или абиратероном: медиана ВБП в 1-й и 2-й группах составила 7,4 и 3,6 мес соответственно, а доля пациентов с зарегистрированной ВБП через 12 мес от начала лечения – 28,11 и 9,4 % соответственно. Objectivный ответ на терапию зарегистрировали у 33 % пациентов 1-й группы и только у 2 % пациентов 2-й группы. Снижение уровня ПСА на ≥ 50 % произошло у 43 % пациентов 1-й группы и у 8 % больных 2-й группы. Медиана общей выживаемости была также выше у пациентов 1-й группы: 18,5 мес против 15,1 мес ($p = 0,02$). In carriers of <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i> or <i>ATM</i> mutations (cohort A), olaparib ensured significantly higher survival ($p < 0,001$) than enzalutamide or abiraterone: median PFS in groups 1 and 2 was 7,4 and 3,6 months, respectively; 12-month PFS rate was 28,11 % and 9,4 % in groups 1 and 2, respectively. Objective response to therapy was registered in 33 % of patients from group 1 and only in 2 % of patients from group 2. PSA decrease ≥ 50 % was observed in 43 % of patients from group 1 and 8 % of patients from group 2. Median overall survival was also higher in group 1 than in group 2: 18,5 months versus 15,1 months ($p = 0,02$)</p>

Окончание таблицы
End of table

Исследование, фаза, дизайн, ссылка Study, phase, design, reference	Популяция Study population	Статус HRR HRR status	Терапия Therapy	Основные результаты Main results
PROpel (NCT01972217), III фаза, двойное слепое плацебо-контролируемое межгрупповое. Проводится в настоящее время PROpel (NCT01972217), phase III, double-blind placebo-controlled international. In progress	В исследование планируется включение приблизительно 720 пациентов с мКРРПЖ It is planned to enroll approximately 720 patients with mCRPC	Изучение HRR-статуса будет проводиться в рамках исследования HRR status will be analyzed in this trial	Больных рандомизируют на 2 группы в соотношении 1:1. Пациенты 1-й группы будут получать олапариб 300 мг 2 раза в сутки + абиратерон 1000 мг 1 раз в сутки, пациенты 2-й группы – плацебо олапариба + абиратерон по аналогичной схеме Patients will be randomized in two groups with a ratio of 1:1 to receive 300 mg of olaparib 2 times a day plus 1000 mg of abiraterone once a day (group 1) or 1000 mg of abiraterone once a day plus placebo (instead of olaparib)	Исследование проводится в настоящий момент The trial is in progress

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ПСА – простатический специфический антиген; ВВП – выживаемость без прогрессирования; ДИ – доверительный интервал.

Note. PCa – prostate cancer; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer; PSA – prostate specific antigen; PFS – progression-free survival; CI – confidence interval.

CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D или *RAD54L*). В зависимости от назначенного лечения больных рандомизировали в 2 группы в соотношении 2:1. Пациенты 1-й группы получали олапариб 300 мг 2 раза в сутки (162 больных когорты А и 94 больных когорты В), пациентам 2-й группы по усмотрению лечащего врача назначали или энзалутамид 160 мг/сут, или абиратерон 1000 мг/сут + преднизолон 5 мг 2 раза в сутки. Первичной конечной точкой считали ВВП (по критериям RECIST версии 1.1), подтвержденную рентгенологически, при централизованной оценке независимым заслепленным экспертом [22].

Исследователи выявили, что среди носителей *BRCA1, BRCA2* или *ATM* (когорты А) лечение олапарибом было ассоциировано со значительно более высокой выживаемостью ($p < 0,0014$; ОР 0,34; 95 % ДИ 0,25–0,47), чем лечение энзалутамидом или абиратероном: медиана ВВП в 1-й и 2-й группах составила 7,4 и 3,6 мес, а доля пациентов с зарегистрированной ВВП через 12 мес от начала лечения – 28,11 и 9,4 % соответственно. При этом при сравнении совокупности данных по обеим когортам (т.е. пациентам с любой мутацией HRR) различие также оставалось статистически значимым в пользу олапариба ($p < 0,0001$). Объективный ответ на терапию зарегистрировали у 33 % пациентов 1-й группы и только у 2 % больных 2-й группы. Снижение уровня ПСА на ≥ 50 % произошло у 43 % пациентов 1-й группы и у 8 % больных 2-й группы. Медиана ОВ была также выше у пациентов 1-й группы: 18,5 мес против 15,1 мес (ОР смерти 0,64; 95 % ДИ 0,43–0,97; $p = 0,02$) [22].

Заключение

Рак предстательной железы является гетерогенным заболеванием, при этом у пациентов с мКРРПЖ наиболее часто выявляют мутации генов, отвечающие за репарацию путем гомологичной рекомбинации (HRR), особенно мутации *BRCA1/2*. В связи с этим было предположено, что препараты, дополнительно блокирующие механизмы репарации, могут быть эффективны в лечении таких пациентов. Олапариб – мощный ингибитор PARP – фермента, контролирующего репарацию ДНК. При связывании с ДНК он предотвращает отсоединение PARP и фиксирует ее на ДНК, тем самым блокируя репарацию. В опухолевых клетках, в которых отсутствуют функциональные компоненты репарации путем гомологичной рекомбинации (за счет инактивации генов, прямо или косвенно участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, таких как *BRCA1, BRCA2, ATM, CDK12* и др.), двунитевые разрывы ДНК не могут быть точно и эффективно восстановлены путем гомологичной рекомбинации. Вместо этого репарация проводится альтернативными путями, такими как негомологичное соединение концов, связанными с внесением

в ДНК большого количества ошибок, что увеличивает геномную нестабильность. После нескольких циклов репликаций геномная нестабильность может достичь неприемлемых уровней и привести к гибели опухолевых клеток, которые изначально несут большую мутационную нагрузку по сравнению с нормальными клетками.

В ряде клинических исследований II–III фазы олапариб продемонстрировал высокую эффективность в лечении мКРПЖ, особенно при наличии подтвержденных мутаций HRR.

По результатам исследования Study 42, серий исследований TOPARP и исследования PROfound доказана высокая эффективность монотерапии олапарибом при лечении пациентов с мКРПЖ и альтерацией генов HRR. В августе 2020 г. олапариб был одобрен в России

в качестве монотерапии мКРПЖ с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, после прогрессирования на фоне терапии новыми гормональными препаратами [23]. Проводимое в настоящее время исследование PROrel расширит спектр знаний об олапарибе. Предполагается, что комбинация олапариба с абиратероном может быть также высокоэффективна в лечении пациентов с мКРПЖ без носительства мутаций HRR, что в первую очередь будет выражаться в улучшении клинических исходов у данных пациентов, способствовать более длительному периоду ВБП и увеличению ОВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Российское общество урологов, Ассоциация онкологов России, Российское общество онкоурологов, Российское общество клинической онкологии. Доступно по: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf. [Prostate cancer. Clinical guideline. Russian Society of Urologists, Russian Association of Oncologists, Russian Association of Oncological Urology, Russian Society of Clinical Oncology. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
3. Mateo J., Carreira S., Seed G. et al. Genomic profiling of primary prostate tumors from patients who develop metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *American Society of Clinical Oncology*, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5013.
4. Mateo J., Boisen G., Barbieri C.E. et al. DNA repair in prostate cancer: biology and clinical implications. *Eur Urol* 2017;71(3):417–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.037.
5. Nicolosi P., Ledet E., Yang S. et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol* 2019;5(4):523–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.6760.
6. Castro E., Romero-Laorden N., Del Pozo A. et al. PROREPAIR-B: a prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(6):490–503. DOI: 10.1200/JCO.18.00358.
7. Castro E., Goh C., Olmos D. Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1748–57. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882.
8. Castro E., Goh C., Leongamornlert D. et al. Effect of *BRCA* mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(2):186–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.022.
9. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Ингибиторы PARP – новое направление в лечении рака предстательной железы. *Русский медицинский журнал* 2017;25(16):1172–4. [Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Kravcov I.B., Fastovec S.V. PARP inhibitors are a new area in the treatment of breast cancer. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2017;25(16):1172–4. (In Russ.)].
10. Morales J.C., Li L., Fattah F.J. et al. Review of poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) mechanisms of action and rationale for targeting in cancer and other diseases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2014;24(1):15–28. DOI: 10.1615/critreveukaryotgeneexpr.2013006875.
11. Dziadkowiec K.N., Gąsiorowska E., Nowak-Markwitz E., Jankowska A. PARP inhibitors: review of mechanisms of action and *BRCA1/2* mutation targeting. *Prz Menopauzalny* 2016;15(4):215–9. DOI: 10.5114/pm.2016.65667.
12. Регистрационное удостоверение ЛП-003716 от 11.07.2016 Линпарза® (олапариб), капсулы, 50 мг, производства AstraZeneca UK (Великобритания) [Internet]. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b450c3e5-ff97-4d8d-b490-f12cc9c240a5&t=. [Registration certificate LP-003716 dated 11.07.2016 for Lynparza® (olaparib), 50-mg capsules, manufactured by AstraZeneca UK (UK) [Internet]. State Register of Medicines. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b450c3e5-ff97-4d8d-b490-f12cc9c240a5&t=. (In Russ.)].
13. AstraZeneca Canada Inc. Product monograph. Lynparza®. Olaparib Tablets, 100 mg and 150 mg, oral [Internet]. 2020. Available at: <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/downloads/productinformation/lymparza-tablets-product-monograph-en.pdf>.
14. Olaparib (Professional Patient Advice) [Internet]. Drugs.com. Available at: <https://www.drugs.com/ppa/olaparib.html>.
15. EMA. List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs). 2018.
16. 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):244–50. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2728.
17. Mateo J., Porta N., Bianchini D., McGovern U. 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* 2020;21(1):162–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30684-9.
 18. Ma Y., He L., Huang Q. et al. Response to olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer with germline *BRCA2* mutation: a case report. *BMC Med Gen* 2018;19(1):185. DOI: 10.1186/s12881-018-0703-9.
 19. Clarke N., Wiechno P., Alekseev B. et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):975–86. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30365-6.
 20. Clarke N.W., Armstrong A.J., Thiery-Vuillemin A. et al. PROpel: a randomized, phase III trial evaluating the efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone as first-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2019;37(7):suppl.
 21. Study on olaparib plus abiraterone as first-line therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer [Internet]. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732820>.
 22. De Bono J., Mateo J., Fizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Eng J Med* 2020;382(22):2091–102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440.
 23. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг (ЛП-005941 от 26.11.2019) с учетом изменения 2 от 03.11.2020. [Instructions for medical use of the drug Linparza, film-coated tablets, 100 and 150 mg (ЛП-005941 dated 11.26.2019), taking into account change 2 dated 11.03.2020. (In Russ.)].

Вклад авторов

В.Б. Матвеев, О.А. Халмурзаев, О.И. Евсюкова: планирование, поиск литературы, написание обзора.

Authors' contributions

V.B. Matveev, O.A. Khalmurzaev, O.I. Evsyukova: planning, literature search, and writing of this review.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

О.А. Халмурзаев / O.A. Khalmurzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7500-1815>

О.И. Евсюкова / O.I. Evsyukova: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6357>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 16.11.2020. **Принята к публикации:** 17.12.2020.

Article submitted: 16.11.2020. **Accepted for publication:** 17.12.2020.