

Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы

О.А. Маилян¹, А.С. Калпинский², И.В. Решетов¹, К.М. Нюшко^{2, 3}, Б.Я. Алексеев^{2, 3}, С.П. Кокин⁴, В.А. Стаканов², М.П. Головащенко²

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

³Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

⁴Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1

Контакты: Овсен Араатович Маилян oskarmailyan@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Достигнуты значительные успехи в раннем выявлении и лечении локализованного РПЖ, однако метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (мКРРПЖ) остается одной из наиболее сложных для лечения проблем в онкоурологии. Для улучшения результатов лечения пациентов на этой стадии заболевания необходима разработка персонализированных вариантов терапии, основанных на определении биологических предикторов. При мКРРПЖ мутации в генах репарации ДНК выявляют у ~23 % больных мКРРПЖ. Обнаружение данных мутаций у пациентов с РПЖ имеет важную клиническую значимость. РПЖ с мутациями в генах репарации ДНК может быть чувствителен к ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (poly(ADP-ribose)-polymerase, PARP). В нескольких исследованиях II и III фаз продемонстрирована эффективность ингибиторов PARP с высокой частотой объективных ответов в лечении мКРРПЖ у пациентов с мутациями в генах репарации ДНК, что, несомненно, является более персонализированным подходом в лечении. Идентификация наследственных мутаций в генах репарации ДНК — важный прогностический фактор для родственников пробанда (как для мужчин, так и для женщин), который в дальнейшем может использоваться для генетического консультирования пациентов и применения стратегии снижения риска злокачественных заболеваний.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, мутации в генах репарации ДНК, PARP-ингибитор, соматические мутации, герминальные мутации

Для цитирования: Маилян О.А., Калпинский А.С., Решетов И.В. и др. Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы. Онкоурология 2021;17(1):82–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-82-88.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-82-88



Clinical significance of mutations in DNA repair genes in patients with metastatic prostate cancer

O.A. Mailyan¹, A.S. Kalpinskiy², I.V. Reshetov¹, K.M. Nyushko^{2, 3}, B. Ya. Alekseev^{2, 3}, S.P. Kokin⁴, V.A. Stakanov², M.P. Golovashchenko²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

⁴N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignant tumor in men. Significant advances have been made in the early detection and treatment of localized PCa, but metastatic castration-resistant PCa (mCRPC) remains one of the most challenging problems to treat in oncology. To improve treatment outcomes for patients at this stage of the disease, it is necessary to develop personalized therapy options based on the definition of biological predictors. In mCRPC, mutations in DNA repair genes are detected in ~23 % of patients with mCRPC. Detection of these mutations in patients with PCa has important clinical relevance. PCa with mutations in DNA repair genes may be sensitive

to poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP) inhibitors. Several studies II and III phase have demonstrated the effectiveness of PARP inhibitors with a high objective response rate in the treatment of mCRPC in patients with mutations in the DNA repair genes, which is definitely a more personalized approach to treatment. Identification of hereditary mutations in DNA repair genes is an important prognostic factor for the proband's relatives (for both men and women), which can later be used for genetic counseling of patients and the application of strategies to reduce the risk of malignant diseases.

Key words: prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer, mutations in DNA repair genes, PARP inhibitor, somatic mutations, germline mutations

For citation: Mailyan O.A., Kalpinskiy A.S., Reshetov I.V. et al. Clinical significance of mutations in DNA repair genes in patients with metastatic prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):82–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-82-88.

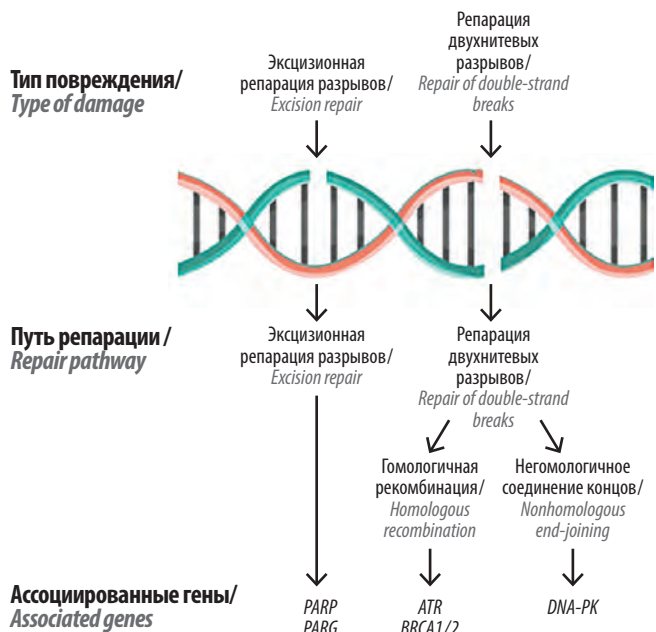
Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В 2019 г. в России было зарегистрировано 45 763 новых случая РПЖ и 13 205 случаев смерти от этого заболевания. РПЖ составил 15,2 % в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Стандартизированный показатель заболеваемости РПЖ составил 43,48 случая на 100 тыс. мужского населения, показатель смертности – 12,09 случая на 100 тыс. Прирост показателя смертности за последние 10 лет составил 6,3 %, показателя заболеваемости – 49,6 %. Средний возраст больных РПЖ – 69,5 года, однако в возрасте 40–59 лет заболевание встречается в 11,2 % от общего числа работоспособных мужчин. В 2019 г. на учете в онкологических учреждениях находились более 258 794 пациентов, из них в течение 5 лет и более – 111 288 мужчин. Несмотря на то что у большинства мужчин (59,7 %) диагностировали локализованный РПЖ I и II стадий, метастатический РПЖ (мРПЖ) выявляли у 18,7 % пациентов. Летальность больных РПЖ в течение года с момента установки диагноза по-прежнему остается высокой и составляет 7,3 % [1].

К основным методам лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ относят хирургический, дистанционную лучевую терапию и брахитерапию. Несмотря на это у многих пациентов развивается прогрессирование заболевания с появлением отдаленных метастазов, а также формируется терапевтическая резистентность к андроген-депривационной терапии. В настоящее время достигнуты значительные успехи в раннем выявлении и лечении локализованного РПЖ, тем не менее метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (мКРРПЖ) остается одной из наиболее распространенных причин смерти у мужчин. На стадии мКРРПЖ на фоне продолжающейся пожизненно андроген-депривационной терапии применяют такие препараты, как ингибиторы синтеза андрогенов (абиратерона ацетат), ингибиторы андрогеновых рецепторов (энзалутамид) и химиотерапевтические препараты группы таксанов (доцетаксел и кабазитаксел) [2]. Однако до недавнего времени отсутствовали стратегии лечения мКРРПЖ, основанные

на определении биомаркеров и персонифицированных подходах к терапии.

При РПЖ выявляют мутации в генах репарации ДНК. Механизм, с помощью которого эти мутации приводят к канцерогенезу и прогрессии опухоли при РПЖ, недостаточно изучен, но наличие генетических aberrаций генов репарации ДНК выявляют у ~23 % больных мКРРПЖ [3–5]. Мутации в генах репарации ДНК могут быть соматическими (встречаются у 22 % больных мРПЖ) и герминальными (встречаются у 19 % пациентов с мРПЖ) [6].

Система восстановления повреждений ДНК для устранения эндогенных угроз, возникающих во время клеточного метаболизма и гидролитических реакций или экзогенных повреждений, постоянно воздействующих на ДНК, представляет собой комплекс из нескольких сложных путей, предназначенных для защиты генома и сохранения его целостности. Поддержание целостности генома необходимо для предотвращения развития злокачественных опухолей. Геномная нестабильность – неотъемлемое свойство большинства злокачественных опухолей. Мутации в генах репарации ДНК способствуют дестабилизации клеток РПЖ, что в дальнейшем приводит к смерти клеток. Повреждение ДНК возможно в виде однонитевого разрыва ДНК и двухцепочного разрыва ДНК в ответ на множество повреждающих факторов. Наиболее распространенными однонитевыми повреждениями ДНК являются повреждение нуклеотидов, вызванное реактивными эндогенными метаболитами, а также спонтанные модификации оснований под воздействием окислительных агентов. Эти повреждения восстанавливаются с помощью механизма эксцизионной репарации, включающего репарацию однонитевого разрыва, эксцизионную репарацию оснований и нуклеотидов [7–9]. При двухцепочных разрывах ДНК используется 2 главных пути репарации – с участием негомологичного соединения концов цепей ДНК и гомологической рекомбинации хромосом (более точный метод репарации). Клетки, которые не способны восстановить повреждения ДНК, подвергаются апоптозу [8, 10, 11]. Мутации в генах репарации ДНК выявляют в 17,4 % случаев (см. рисунок) [12].



Восстановление повреждения цепей ДНК с модификацией спирали ДНК [7, 9, 11]
DNA repair with DNA helix modification [7, 9, 11]

Рак предстательной железы с мутациями в генах репарации ДНК может быть чувствителен к ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (poly(ADP-ribose)-polymerase, PARP). Энзимы PARP воздействуют на таргетные белки посредством АДФ-рибозы в реакции поли-АДФ-рибозирования (PARylation), участвуют в восстановлении однонитевых разрывов [9]. Эта реакция представляет собой посттрансляционную модификацию белков, в результате чего формируется разветвленный полимер [10]. Выделяют 17 типов PARP-белков, однако только PARP1 и PARP2 связаны с мутациями в генах репарации ДНК. Важно отметить, что пути репарации ДНК, связанные с PARP, также тесно связаны с передачей сигналов андрогенным рецепторам, которые являются ключевыми регуляторами роста опухоли и основными точками воздействия при РПЖ [13, 14]. Все ингибиторы PARP, как PARP1, так и PARP2, подавляют каталитическую активность [15]. В тех случаях, когда блокируется фермент PARP, клетки не могут эффективно восстанавливать однонитевые и двухнитевые разрывы. Накопление этих разрывов при нарушении их восстановления в случае мутаций в генах репарации ДНК ведет к селективной гибели опухолевых клеток [16].

В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрены 4 ингибитора PARP, которые рекомендованы для лечения больных раком молочной железы и раком яичников [15, 17, 18]. У пациентов с семейным анамнезом рака

молочной железы и рака яичников существует высокая вероятность (40 %) обнаружения мутаций в генах *BRCA1/2*, а у мужчин в этих семьях соответственно — высокий риск развития РПЖ по сравнению с общим населением. У мужчин с мутацией в гене *BRCA1* риск развития РПЖ выше в 3,8 раза, с мутацией в гене *BRCA2* — в 8,6 раза [19, 20]. Мутации в генах *BRCA* связаны с более агрессивными формами РПЖ, в том числе с высоким риском прогрессирования и худшими показателями общей выживаемости [21–23].

В литературы опубликованы 3 крупных метаанализа, целью которых была оценка статуса мутации *BRCA* и риска выявления РПЖ. В опубликованный в 2011 г. метаанализ включили 8 исследований с участием 5705 пациентов с РПЖ и 13 218 мужчин контрольной группы. В данном метаанализе статистически значимого повышения риска РПЖ у мужчин с мутациями *BRCA* не выявлено (отношение шансов 1,36; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,87–2,14; $p = 0,18$) [24].

В метаанализе 2017 г., включившем 10 исследований, изучались показатели общей выживаемости и опухолевоспецифической выживаемости у 525 носителей мутаций *BRCA2* и у 8463 мужчин контрольной группы. Статистически значимые более низкие показатели общей и опухолевоспецифической выживаемости были выявлены у носителей мутаций по сравнению с таковыми в контрольной группе, при этом отношение рисков (ОР) составило 2,53 (ДИ 95 % 2,10–3,06; $p < 0,001$) и 2,21 (ДИ 95 % 1,64–2,99; $p < 0,001$) [25].

М. Oh и соавт. в 2019 г. опубликовали результаты еще одного метаанализа, в котором оценили риск возникновения РПЖ среди носителей мутации в генах *BRCA* и ОВ больных РПЖ с мутациями в генах *BRCA*. Риск развития РПЖ оказался в 1,9 раза выше у носителей мутаций в генах *BRCA*, причем в 1,35 раза при *BRCA1* и в 2,64 раза при *BRCA2*. Частота мутаций в генах *BRCA* у больных РПЖ составила 0,9 % для *BRCA1* и 2,2 % для *BRCA2*, что выше, чем частота мутаций в общей популяции. По мнению авторов, у больных РПЖ с мутациями в генах *BRCA2* прогноз заболевания более неблагоприятный и показатели общей выживаемости хуже. Таким образом, мутации в генах *BRCA* являются значимым прогностическим фактором для стратификации пациентов с РПЖ высокого риска [26]. На основании этих данных в 2018 г. были обновлены рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), в которых предложено проводить тестирование всех пациентов с мРПЖ на герминальные мутации *BRCA1/2* [27].

С.С. Pritchard и соавт. в 2016 г. исследовали герминальные мутации в генах репарации ДНК у 692 пациентов. Общая частота герминальных мутаций в генах репарации ДНК у больных мРПЖ составила 11,8 % ($n = 82$). Мутации идентифицировали в 16 различных генах, включая *BRCA2* (37 мутаций (44 % от общего числа

мутаций)), *ATM* (11 (13 %)), *CHEK2* (10 (12 %)), *BRCA1* (6 (7 %)), *RAD51D* (3 (4 %)) и *PALB2* (3 (4 %)). У большинства пациентов с выявленными мутациями диагностировали опухоль с высокой суммой баллов по шкале Глисона, что является неблагоприятным прогностическим фактором: у 56 (76 %) пациентов диагностировали РПЖ высокого риска (сумма баллов по шкале Глисона 8–10), у 15 (21 %) – промежуточного риска (сумма баллов по шкале Глисона 7), у 2 (3 %) – низкого риска (сумма баллов по шкале Глисона 6). Семейный анамнез РПЖ подтвержден у 72 из 82 пациентов с выявленными мутациями и у 537 из 610 пациентов без мутаций. В обеих группах у 22 % мужчин (16 из 72 пациентов с мутациями, 117 из 537 пациентов без мутаций) были родственники 1-й линии больные РПЖ. Однако у 51 (71 %) из 72 пациентов с мутациями оказались родственники 1-й линии с наличием злокачественного заболевания, отличного от РПЖ, тогда как у 270 (50 %) из 537 пациентов без мутаций родственников 1-й линии со злокачественными заболеваниями не было. При расширенном изучении родословной у пробандов с мутациями выявлены следующие злокачественные заболевания: рак молочной железы (24 пробанда), рак яичников (10 пробандов), лейкемия и лимфома (6 пробандов), рак поджелудочной железы (7 пробандов), другие виды рака желудочно-кишечного тракта (18 пробандов) [28].

В 2019 г. E. Castro и соавт. опубликовали результаты исследования PROREPAIR-B, в которое в период с января 2013 г. по апрель 2016 г. были включены 419 пациентов с РПЖ из 38 учреждений. Средний возраст участников исследования составил 66,2 (40,8–92,1) года, 48,2 % пациентов уже имели метастазы. В общей когорте пациентов выявили 68 (16,2 %) носителей мутаций, включая 14 (6,2 %) с мутацией *BRCA2*, 8 с мутацией *ATM*, 4 с мутацией *BRCA1*. Распространенность мутаций *ATM/BRCA1/BRCA2* оказалась значительно выше у пациентов с мКРППЖ, чем в целом в испанской популяции (6,2 % против 0,7 %; $p < 0,001$). Среднее время от начала андроген-депривационной терапии у пациентов с мРПЖ до развития мКРППЖ статистически значимо было меньше у пациентов, являющихся носителями мутаций, чем у неносителей (22,8 мес против 28,4 мес), особенно у пациентов с мутациями в гене *BRCA2* по сравнению с неносителями (22,8 мес против 13,2 мес; $p = 0,048$) [29, 30].

Впервые эффективность ингибиторов PARP при РПЖ была продемонстрирована в нескольких исследованиях II и III фаз. Олапариб – первый одобренный для больных мКРППЖ ингибитор PARP. В исследовании II фазы эффективность олапариба была оценена у больных РПЖ с мутациями в гене *BRCA1* или *BRCA2*. Ингибиторы PARP продемонстрировали 50 % частоту объективных ответов у пациентов с КРППЖ [31]. В исследовании II фазы TOPARP лечение олапарибом у пациентов с КРППЖ с соматическими или герми-

нальными мутациями в генах репарации ДНК также показало высокую частоту (88 %) объективных ответов у больных мКРППЖ, ранее получавших терапию абиратероном/энзалутамидом (98 %) или кабазитакселом (58 %). Среди пациентов с мКРППЖ, включенных в исследование, мутации в генах репарации ДНК выявили у 33 % больных [32]. Ответ на лечение в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК зарегистрировали только в 6 % случаев [33].

В исследовании II фазы TOPARP-B продемонстрирована клиническая эффективность ингибиторов PARP у пациентов мКРППЖ с мутациями в генах репарации ДНК, имеющих прогрессирование на фоне терапии таксанами ($n = 98$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 5,4 мес. Анализ подгрупп для каждого измененного гена показал следующую частоту ответа (определенную как в исследовании TOPARP-A): *BRCA1/2* – 83 % (25/30; медиана ВБП 8,1 мес); *PALB2* – 57 % (4/7; медиана ВБП 5,3 мес); *ATM* – 37 % (7/9; медиана ВБП 6,1 мес); *CDK12* – 25 % (5/204; медиана ВБП 2,9 мес). Самый лучший результат в снижении уровня простатического специфического антигена более чем на 50 % зарегистрирован в группах *BRCA1/2* (73 %; 22/30) и *PALB2* (67 %; 4/6) [33].

Рукапариб – еще один перспективный ингибитор PARP, применявшийся в исследовании II фазы TRITON2 у больных мКРППЖ с наличием герминальных или соматических мутаций (*BRCA1/2*) в генах репарации ДНК, ранее получавших терапию ингибиторами андрогеновых рецепторов и таксанами. По состоянию на 2 июля 2019 г. 98 пациентов с мутациями в генах *BRCA* получили терапию препаратом рукапариб. Медиана наблюдения составила 13,0 (4,1–25,8) мес. В группе больных с мутациями *BRCA* частота объективного ответа составила 43,9 % (25/57) (95 % ДИ 30,7–57,6 %). Снижение уровня простатического специфического антигена более чем на 50 % зарегистрировали у 51 из 98 (52,0 %) пациентов (95 % ДИ 41,7–62,2 %) [34].

Нирапариб также продемонстрировал многообещающие результаты в лечении мРПЖ. В исследовании II фазы GALAHAD использовали препарат нирапариб для лечения больных мКРППЖ с мутациями в генах репарации ДНК, имеющих прогрессирование на фоне терапии антиандрогенами нового поколения и химиотерапии таксанами. Генетическая панель включает следующие гены: *BRCA1/2*, *ATM*, *FANCA*, *PALB2*, *CHEK2*, *BRIP1* и *HDAC2*. Частота объективного ответа составила 63 % для 46 пациентов с мутациями в генах *BRCA1/2* и 17 % для 35 пациентов с остальными мутациями. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты были гематологические (анемия III и IV степени у 25 %; тромбоцитопения у 15 %) [35]. В настоящее время препарат нирапариб изучается в рандомизированном исследовании III фазы MAGNITUDE, в котором применяется комбинация нирапариба с абиратероном

в сравнении с монотерапией абиратероном (+ плацебо) у больных мКРППЖ.

Единственным завершенным является исследование III фазы PROfound. Это первое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности олапариба у больных мКРППЖ с прогрессирующим на фоне лечения новыми гормональными препаратами и наличием мутаций в генах репарации ДНК. Пациентов рандомизировали на контрольную и экспериментальную группы. В экспериментальной группе пациенты получали олапариб (300 мг в таблетках 2 раза в сутки), в контрольной группе — терапию ингибиторами андрогеновых рецепторов нового поколения (энзалутамид/абиратерон). В зависимости от наличия тех или иных мутаций пациентов разделили на когорты: когорту А (мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*) и когорту В (мутации в генах *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*). Частота объективных ответов, общая выживаемость и ВВП были достоверно больше в группе олапариба. ВВП в когорте А в контрольной группе составила 3,55 мес, в группе олапариба — 7,39 мес (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,38–0,63; $p < 0,001$). ВВП в общей популяции (когорты А + когорты В) в контрольной группе составила 3,52 мес, в группе олапариба — 5,82 мес (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,38–0,63; $p < 0,001$). Частота объективных ответов в общей популяции в контрольной группе — 4,5 %, в группе олапариба — 21 %. Общая

выживаемость в общей популяции в контрольной группе — 14 мес, в группе олапариба — 17,3 мес (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,61–1,03) [36]. По результатам этого исследования в мае 2020 г. FDA одобрило применение препарата олапариб для пациентов с мКРППЖ с наличием мутаций в генах *BRCA1/2* или *ATM*, которые ранее получали терапию энзалутамидом или абиратероном [31].

Герминальные и соматические мутации в генах репарации ДНК являются одним из ключевых механизмов развития злокачественных заболеваний в популяции. Обнаружение мутаций в генах репарации ДНК позволяет идентифицировать лиц и семьи, которые имеют предрасположенность к злокачественным заболеваниям, и определять варианты рака, которые чувствительны для специфических препаратов. Выявление данных мутаций у пациентов с РПЖ имеет важную клиническую значимость. Во-первых, такие препараты, как ингибиторы PARP, продемонстрировали высокую эффективность у больных мКРППЖ с мутациями в генах репарации ДНК, что, несомненно, является более персонализированным подходом в лечении. Во-вторых, идентификация герминальных мутаций в генах репарации ДНК — важный прогностический фактор для родственников пробанда (как для мужчин, так и для женщин), который в дальнейшем может использоваться для генетического консультирования пациентов и применения стратегии снижения риска злокачественных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 250 p. (In Russ.)].
2. Lang S.H., Swift S.L., White H. et al. A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. *Int J Oncol* 2019;55(3):597–616. DOI: 10.3892/ijo.2019.4842.
3. Castro E., Mateo J., Olmos D. et al. Targeting DNA repair: the role of parp inhibition in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Cancer J* 2016;22(5):353–6. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000219.
4. Robinson D., van Allen E.M., Wu Y.M. et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–28. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.001.
5. Chung J.H., Dewal N., Sokol E. et al. Prospective comprehensive genomic profiling of primary and metastatic prostate tumors. *JCO Precis Oncol* 2019;3:PO.18.00283. DOI: 10.1200/PO.18.00283.
6. 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;2017:PO.17.00029. DOI: 10.1200/PO.17.00029.
7. Caldecott K.W. Single-strand break repair and genetic disease. *Nat Rev Genet* 2008;9(8):619–31. DOI: 10.1038/nrg2380.
8. Hoeijmakers J.H. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med* 2009;361(15):1475–85. DOI: 10.1056/NEJMra0804615.
9. Clancy S. Genetic Recombination. *Nat Educat* 2008;1(1):41.
10. Bürkle A., Virág L. Poly(ADP-ribose): PARadigms and PARadoxes. *Mol Aspects Med* 2013;34(6):1046–65. DOI: 10.1016/j.mam.2012.12.010.
11. Литвинов С.В. Основные пути репарации двойных разрывов геномной ДНК и взаимодействия между ними. *Цитология и генетика* 2014;48(3):64–77. [Litvinov S.V. The main pathways for the repair of double breaks in genomic DNA and interactions between them. *Citologiya i genetika = Cytology and Genetics* 2014;48(3):64–77. (In Russ.)].
12. Heeke A.L., Pishvaian M.J., Lynce F. et al. Prevalence of homologous recombination-related gene mutations across multiple cancer types. *JCO Precis Oncol* 2018;2018:PO.17.00286. DOI: 10.1200/PO.17.00286.
13. Langelier M.F., Eisemann T., Riccio A.A. et al. PARP family enzymes: regulation and catalysis of the poly(ADP-ribose) posttranslational modification. *Curr Opin Struct Biol* 2018;53:187–98. DOI: 10.1016/j.sbi.2018.11.002.
14. Caffo O., Vecchia A., Kinspergher S. et al. Aberrations of DNA repair pathways in prostate cancer: future implications for clinical practice? *Front Cell Dev Biol* 2018;6:71. DOI: 10.3389/fcell.2018.00071.
15. Rouleau M., Patel A., Hendzel M.J. et al. PARP inhibition: PARP1 and beyond.

- Nat Rev Cancer 2010;10(4):293–301. DOI: 10.1038/nrc2812.
16. Virtanen V., Paunu K., Ahlskog J.K. et al. Rationale and current clinical development. *Genes (Basel)* 2019;10(8):565. DOI: 10.3390/genes10080565.
 17. Cook S.A., Tinker A.V. PARP Inhibitors and the evolving landscape of ovarian cancer management: a review. *BioDrugs* 2019;33(3):255–73. DOI: 10.1007/s40259-019-00347-4.
 18. Keung M.Y.T., Wu Y., Vадgama J.V. PARP inhibitors as a therapeutic agent for homologous recombination deficiency in breast cancers. *J Clin Med* 2019;8(4):435. DOI: 10.3390/jcm8040435.
 19. Kote-Jarai Z., Leongamornlert D., Saunders E. et al. *BRCA2* is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105(8):1230–4. DOI: 10.1038/bjc.2011.383.
 20. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117–30. DOI: 10.1086/375033.
 21. Swift S.L., Lang S.H., White H. et al. Effect of DNA damage response mutations on prostate cancer prognosis: a systematic review. *Future Oncol* 2019;15(28):3283–303. DOI: 10.2217/fon-2019-0298.
 22. Edwards S.M., Evans D.G., Hope Q. et al. Prostate cancer in *BRCA2* germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *Br J Cancer* 2010;103(6):918–24. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605822.
 23. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Савинкова А.В. и др. Влияние герминальных мутаций в гене *CHEK2* на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы. *Онкоурология* 2018;14(4):53–67. [Matveev V.B., Kirichek A.A., Savinkova A.V. et al. Impact of germline *CHEK2* mutations on biochemical relapse free survival and metastasis free survival after radical treatment for patients with prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):53–67. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-53-67.
 24. Fachal L., Gómez-Caamaño A., Celeiro-Muñoz C. et al. *BRCA1* mutations do not increase prostate cancer risk: results from a meta-analysis including new data. *Prostate* 2011;71(16):1768–79. DOI: 10.1002/pros.21394.
 25. Cui M., Gao X.S., Gu X. et al. *BRCA2* mutations should be screened early and routinely as markers of poor prognosis: evidence from 8,988 patients with prostate cancer. *Oncotarget* 2017;8(25):40222–32. DOI: 10.18632/oncotarget.16712.
 26. Oh M., Alkhusaym N., Fallatah S. et al. The association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: a meta-analysis. *Prostate* 2019;79(8):880–95. DOI: 10.1002/pros.23795.
 27. NCCN Guideline with Evidence Blocks – Prostate Cancer Version 2.2021. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf.
 28. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F. et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(5):443–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1603144.
 29. 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.
 30. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Филиппова М.Г. и др. Влияние герминальных мутаций в генах *BRCA2* и *CHEK2* на время до развития кастрационной резистентности у больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. *Урология* 2019;(5):79–85. [Matveev V.B., Kirichek A.A., Filippova M.G. et al. Impact of germline *BRCA2* and *CHEK2* mutations on time to castration resistance in patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer. *Urologiya = Urologia* 2019;(5):79–85. (In Russ.)]. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.5.79-85>.
 31. 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.
 32. Mateo J., Carreira S., Sandhu S. et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(18):1697–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1506859.
 33. 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* 2020;21(1):162–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30684-9.
 34. Abida W., Patnaik A., Campbell D. et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a *BRCA1* or *BRCA2* gene alteration. *J Clin Oncol* 2020;38(32):3763–72. DOI: 10.1200/JCO.20.01035.
 35. Smith M.R., Sandhu S.K., Kelly W.K. et al. Pre-specified interim analysis of GALAHAD: a phase II study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD). *Ann Oncol* 2019;30(suppl_5):v851–934. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.
 36. de Bono J., Mateo J., Fizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091–102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440.

Вклад авторов

О.А. Маилян: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
 А.С. Калпинский, Б.Я. Алексеев: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
 И.В. Решетов, К.М. Ньюшко: получение данных для анализа;
 С.П. Кокин, В.А. Стаканов: обзор публикаций по теме статьи;
 М.П. Головащенко: разработка дизайна, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

O.A. Mailyan: article writing, reviewing of publications of the article's theme;
 A.S. Kalpinskiy, B.Ya. Alekseev: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
 I.V. Reshetov, K.M. Nyushko: obtaining data for analysis;
 S.P. Kokin, V.A. Stakanov: reviewing of publications of the article's theme;
 M.P. Golovashchenko: design developing, article writing, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Маилян / O.A. Mailyan: <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
И.В. Решетов / I.V. Reshetov: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>
К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
С.П. Кокин / S.P. Kokin: <https://orcid.org/0000-0002-9783-7530>
В.А. Стаканов / V.A. Stakanov: <https://orcid.org/0000-0002-8970-2505>
М.П. Головащенко / M.P. Golovashchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7719-9976>

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: 15.03.2021. Принята к публикации: 31.03.2021.
Article submitted: 15.03.2021. Accepted for publication: 31.03.2021.