

# 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

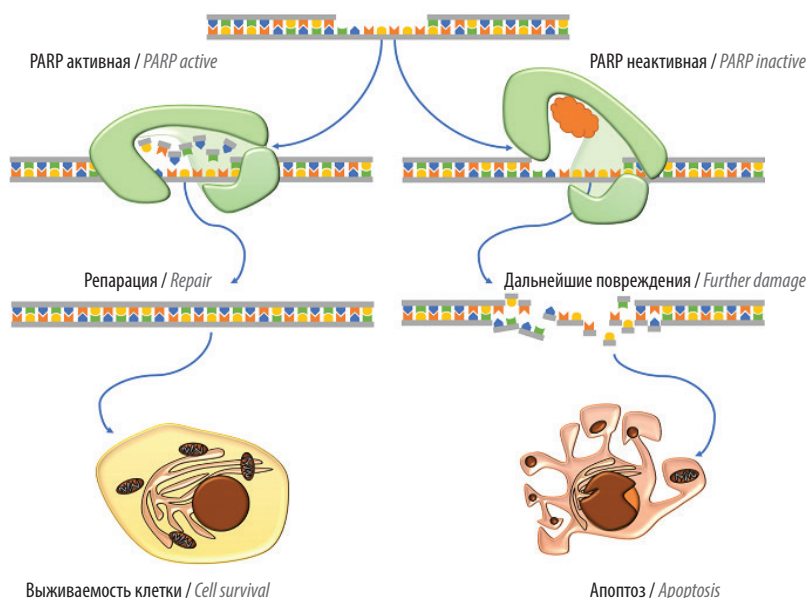
в них мутации обеспечивают высокоточный процесс репарации, который является ключевым для восстановления потенциально летальных двуцепочечных разрывов ДНК. Мутации ключевых генов, вовлеченных в процесс репарации (*BRCA2*, *BRCA1*, *CDK12*, *ATM*, *FANCD2*, *RAD51C*), обнаруживали у 20–30 % пациентов с мКРРПЖ [3, 4]. При этом у почти 3/4 пациентов с мКРРПЖ 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  $\geq 8$  ( $p = 0,00003$ ), 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-риболизирования, 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 мКРРПЖ [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 поврежденных 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 (ВБП) 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  $\geq 8$  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  $\geq 50$  % от исходного или снижение количества циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) с  $\geq 5$  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 ВБП (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), ВБП, ОВ, время до увеличения уровня ПСА на  $\geq 25$  %, 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  $\geq 40$  нед. Снижение уровня ПСА на  $\geq 50$  % 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  $\geq 50$  % 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  $\geq 5$  на 7,5 мл крови (за исключением пациентов с исходно измеримыми образованиями диаметром  $\geq 2$  см по данным компьютерной томографии) и уровень ПСА  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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  $\geq 50$  % от исходного, снижение (конверсия) уровня ЦОК с  $\geq 5$  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  $\geq 50$  % — 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 мКРПЖ 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 мКРПЖ, 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 мКРПЖ, 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 мКРПЖ 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 мКРПЖ, 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 Bono и соавт. представили результаты проспективного рандомизированного открытого клинического исследования III фазы PROfound (NCT02987543) по сравнению эффективности энзалутамида, абиратерона и олапариба в лечении пациентов с мКРПЖ 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*,

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 исследование [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 нерандомизированное иницированное 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 $\geq 50$ % – 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 $\geq 50$ % 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 нерандомизированное иницированное исследование [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 $\geq 50$ % от исходного, снижение (конверсия) уровня циркулирующих опухолевых клеток с $\geq 5$ 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 $\geq 50$ % from baseline, decrease (conversion) in the level of circulating tumor cells from $\geq 5$ 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
Study 08 (NCT01972217), II фаза, многоцент- ровое двойное слепое рандомизи- рованное плацебо- контролируемое [19] Study 08 (NCT01972217), phase II, multicenter double-blind randomized placebo-controlled [19]	142 пациента с мКРПЖ 142 patients with mCRPC	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	Пациентов рандомизировали на 2 группы. Пациенты 1-й группы ( $n = 71$ ) получали 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; $n = 71$ )	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
PROfound (NCT02987543), III фаза, перекрест- ное рандомизи- рованное открытое [22] PROfound (NCT02987543), phase III, prospective randomized open-label [22]	387 пациентов с мКРПЖ и альтерна- цией генов HRR 387 patients with mCRPC and HRR gene alterations	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>BARO1</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>BARO1</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> )	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 на- значили 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)	Среди носителей <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> или <i>ATM</i> (когорта А) лечение олапарибом было ассоциировано со значитель- но 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. Объективный ответ на терапию зарегистрировали у 33 % пациентов 1-й группы и только у 2 % пациентов 2-й группы. Снижение уровня ПСА на $\geq 50$ % 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 $\geq 50$ % 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 ( $p = 0,02$ )



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 международное. 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; ВБП – 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 ВБП (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 ВБП в 1-й и 2-й группах составила 7,4 и 3,6 мес, а доля пациентов с зарегистрированной ВБП через 12 мес от начала лечения – 28,11 и 9,4 % соответственно. При этом при сравнении совокупности данных по обоим 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  $\geq 50$  % 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 мКРППЖ, 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 мКРППЖ и альтерацией генов HRR. В августе 2020 г. олапариб был одобрен в России

в качестве монотерапии мКРППЖ 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 PROpel расширит спектр знаний об олапарибе. Предполагается, что комбинация олапариба с абиратероном может быть также высокоэффективна в лечении пациентов с мКРППЖ 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](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](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., Boysen 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/critrevukaryotgeneexpr.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=](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=](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/lynpazra-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.