

Многоцентровое неинтервенционное исследование распространенности мутаций генов гомологичной рекомбинации и подходов к терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России (ADAM)

Б.Я. Алексеев^{1,2}, Ю.В. Анжиганова³, А.В. Султанбаев⁴, А.А. Быстров⁵, А.С. Орлов⁶, Г.В. Гопп⁷,
Е.И. Копыльцов⁸, А.В. Лыков⁹, В.А. Атдуев¹⁰, Г.Н. Алексеева¹¹, Л.М. Родыгин¹², С.А. Варламов¹³,
А.В. Шестаков¹⁴, М.Р. Матуров¹⁵, М.Ф. Урманцев¹⁵, Л.В. Ланкина¹⁶, Э.Л. Парсаданова¹⁷, В.Ю. Старцев¹⁸,
О.В. Ведрова¹⁹, С.Ю. Андреев¹⁹, А.А. Перевощиков¹⁹, О.А. Маилян²⁰, А.С. Калпинский²⁰

¹Научно-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;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

³КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

⁴ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1;

⁵ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

⁶ГБОУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

⁷ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

⁸БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;

⁹АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник»; Россия, 625048 Тюмень, ул. Шиллера, 12;

¹⁰ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 603001 Нижний Новгород, наб. Нижне-Волжская, 2;

¹¹ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59;

¹²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А;

¹³КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к;

¹⁴ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

¹⁵Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450083 Уфа, ул. Шафиева, 2;

¹⁶ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

¹⁷ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;

¹⁸ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

¹⁹ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»; Россия, 123112 Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, 21, стр. 1;

²⁰Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Алексей Сергеевич Калпинский dr.kalpinskiy@gmail.com

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний мужчин. В 2022 г. в России было зарегистрировано 48 025 новых случаев РПЖ и 12 896 случаев смерти от этого заболевания. Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ продолжает оставаться одной из распространенных причин смерти мужчин.

Цель исследования – определить распространенность мутаций генов гомологичной рекомбинации (HRR) у больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ в России и выявить различия в клинических характеристиках и исходах лечения пациентов с данными мутациями и без них.

Материалы и методы. В исследование включены 329 больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ из 20 центров. Пациентам проводили молекулярно-генетический анализ с использованием секвенирования нового поколения для выявления мутаций в 14 генах HRR. Статус мутаций определяли в 3 рутинных лабораториях и дополнительно валидировали в центральной независимой лаборатории.

Результаты. Мутации генов HRR выявили у 59 (19,28 %) из 329 пациентов. Наиболее часто встречались мутации *ATM* – у 14 (4,57 %), *BRCA2* – у 14 (4,57 %), *BRCA1* – у 6 (1,96 %). Терапию 1-й линии получили все пациенты, при этом антиандрогены нового поколения и таксаны использовали чаще всего. У пациентов с мутациями генов HRR медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при терапии 1-й линии была почти в 1,5 раза меньше: 12,8 мес против 20,8 мес у пациентов без мутаций ($p = 0,048$). Выявлено статистически значимое различие между исследуемыми группами по ВБП при терапии 1-й линии в зависимости от группы препаратов. У пациентов общей группы медиана ВБП при терапии антиандрогенами нового поколения составила 22 мес, в то время как у пациентов, получивших таксаны, – 8,22 мес ($p < 0,05$). У пациентов с мутациями генов HRR, получавших терапию 1-й линии антиандрогенами нового поколения, медиана ВБП составила 20,5 мес, в то время как у пациентов без мутаций – 23,1 мес ($p = 0,14$). У пациентов с мутациями, получавших терапию 1-й линии таксанами, медиана ВБП составила 6,15 мес, в то время как у пациентов без мутаций – 8,55 мес ($p = 0,4$).

Заключение. В исследовании ADAM в российской популяции доля носителей мутаций генов HRR оказалась чуть ниже (19,28 %), чем в опубликованных рандомизированных исследованиях. Также отмечаются иные структура распределения и частота наиболее распространенных мутаций. Пациенты с мутациями генов HRR демонстрировали худшие показатели ВБП и более агрессивное течение заболевания, в связи с чем требуется особый подход к лечению этой группы пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гомологичная рекомбинация, мутация генов гомологичной рекомбинации, антиандроген нового поколения, секвенирование нового поколения, молекулярно-генетический анализ

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Анжиганова Ю.В., Султанбаев А.В. и др. Многоцентровое неинтервенционное исследование распространенности мутаций генов гомологичной рекомбинации и подходов к терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России (ADAM). Онкоурология 2024;20(2):87–100.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-87-100>

Multicenter non-interventional study of prevalence of homologous recombination gene mutations and approaches to treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia (ADAM)

B. Ya. Alekseev^{1, 2}, Yu. V. Anzhiganova³, A. V. Sultanbaev⁴, A. A. Bystrov⁵, A. S. Orlov⁶, G. V. Gopp⁷, E. I. Kopyltsov⁸, A. V. Lykov⁹, V. A. Atduev¹⁰, G. N. Alekseeva¹¹, L. M. Rodygin¹², S. A. Varlamov¹³, A. V. Shestakov¹⁴, M. R. Maturov¹⁵, M. F. Urmantsev¹⁵, L. V. Lankina¹⁶, E. L. Parsadanova¹⁷, V. Yu. Startsev¹⁸, O. V. Vedrova¹⁹, S. Yu. Andreev¹⁹, A. A. Perevoshchikov¹⁹, O. A. Mailyan²⁰, A. S. Kalpinskiy²⁰

¹N.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;

²Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

³A. I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

⁴Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa 450054, Russia;

⁵Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

⁶Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboleva St., Yekaterinburg 620036, Russia;

⁷Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

⁸Clinical Oncology Dispensary; 9/1 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia;

⁹Health Unit “Neftyanik”; 12 Shiller St., Tyumen 625048, Russia;

¹⁰Privolzhsky District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency; 2 Nizhne-Volzhsкая Naberezhnaya, Nizhny Novgorod 603001, Russia;

¹¹Primorsky Regional Oncological Dispensary; 59 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;

¹²N. P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

¹³Altai Regional Oncological Dispensary; 110k Zmeinogorsky Trakt, Barnaul 656045, Russia;

¹⁴Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Kommunarka, Moscow 108814, Russia;

¹⁵Clinic of Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Shafiyev St., Ufa 450083, Russia;

¹⁶A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

¹⁷Sakhalin Regional Oncological Dispensary; 3 Gorky St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;

¹⁸Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

¹⁹AstraZeneca Pharmaceuticals LLC; Build. 1, 21 1st Krasnogvardeisky Proezd, Moscow 123112, Russia;

²⁰P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Alexey Sergeevich Kalpinskiy dr.kalpinskiy@gmail.com

Background. Prostate cancer (PCa) is one of the most common cancers of men. In 2022, 48,025 new PCa cases and 12,896 deaths from the disease were reported in Russia. Metastatic castration-resistant PCa still is one of the common causes of death in men.

Aim. To evaluate prevalence of homologous recombination repair gene (HRR) mutations in patients with metastatic castration-resistant PCa in Russia and to identify differences in clinical characteristics and treatment outcomes of patients with these mutations and without them.

Materials and methods. The study included 329 patients with metastatic castration-resistant PCa from 20 centers. Patients underwent molecular genetic analysis using next-generation sequencing to identify mutations in 14 HRR genes. The mutation status was determined in 3 routine laboratories and further validated in a central independent laboratory.

Results. The HRR gene mutations were detected in 59 (19.28 %) of 329 patients. The most common were *ATM* mutations – in 14 (4.57 %), *BRCA2* – in 14 (4.57 %), *BRCA1* – in 6 (1.96 %). All the patients received first-line therapy, with new-generation antiandrogens and taxanes being used most frequently. The patients with HRR gene mutations had nearly 1.5 times lower median of progression-free survival (PFS) with first-line therapy: 12.8 months vs. 20.8 months in patients without mutations ($p = 0.048$). There was statistically significant difference in PFS between the observed groups with first-line therapy depending on the treatment group. In patients of general group having been treated with new-generation antiandrogen therapy, the median of PFS was 22 months, while in patients who had received taxanes it was 8.22 months ($p < 0.05$). In patients with HRR gene mutations having been treated with first-line antiandrogens of novel generation, the median of PFS was 20.5 months, while in patients without mutations the PFS median was 23.1 months ($p = 0.14$). In patients with mutations and having been treated with first-line taxanes, the PFS median was 6.15 months, while in patients without mutations it was 8.55 months ($p = 0.4$).

Conclusion. In our ADAM study in the Russian population, the proportion of carriers of the HRR gene mutations was slightly lower (19.28 %) than that reported in published randomized trials. There is also a different distribution structure and frequency of the most frequent mutations. Patients with the HRR gene mutations exhibited worse PFS rates and more aggressive course of the disease, which requires a special approach to treatment of this group of patients.

Keywords: prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer, homologous recombination, mutation of homologous recombination, new generation antiandrogen, next generation sequencing, molecular genetic analysis

For citation: Alekseev B.Ya., Anzhiganova Yu.V., Sultanbaev A.V. et al. Multicenter non-interventional study of prevalence of homologous recombination gene mutations and approaches to treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia (ADAM). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):87–100. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-87-100>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В 2022 г. в России было зарегистрировано 48 025 новых случаев РПЖ и 12 896 случаев смерти от этого заболевания. Стандартизированный показатель заболеваемости РПЖ составил 44,34 случая на 100 тыс. мужского населения, показатель смертности — 11,44 случая. Прирост показателя смертности за последние 10 лет составил 1,44 %, показателя заболеваемости — 16,63 %. В 2019 г. на учете в онкологических учреждениях находились 290 176 пациентов, из них в течение 5 лет и более — 140 155. Несмотря на то что у большинства мужчин (63,02 %) диагностировали локализованный РПЖ I и II стадий, а доля местно-распространенного РПЖ III стадии за последние 10 лет снизилась в 2 раза (до 14,98 %), доля метастатического РПЖ остается высокой (21,62 %). Летальность больных

РПЖ в течение 1 года с момента постановки диагноза составляет 6,36 % [1].

Несмотря на значительный прогресс в раннем выявлении и лечении локализованного РПЖ, метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (мКРРПЖ) продолжает оставаться одной из распространенных причин смерти мужчин [2]. При лечении мКРРПЖ на фоне пожизненной андрогендепривационной терапии (АДТ) в мире, в соответствии с результатами рандомизированных клинических исследований (РКИ) II и III фаз, используют следующие препараты: антиандрогены нового поколения (энзалутамид), ингибиторы стероидогенеза (абиратерона ацетат), химиотерапевтические препараты группы таксанов (доцетаксел, кабацитаксел), радионуклидную и радиолигандную терапию (радий-223, лютеций-177-простатический специфический мембранный антиген), ингибиторы PARP (олапариб, рукапариб) и их комбинации с абира-

тероном (олапариб, нирапариб) и энзалутамидом (та-лазопариб) [3–17].

При РПЖ выявляют мутации генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR). Данные мутации выявляют примерно у 23 % больных мКРРПЖ [18–19].

Для определения распространенности мутаций генов HRR в российской популяции и особенностей течения ассоциированного с ними мКРРПЖ нами инициировано многоцентровое неинтервенционное проспективное когортное исследование ADAM, в котором приняли участие 20 центров.

Основная цель исследования — оценить распространенность мутаций генов HRR у пациентов с мКРРПЖ. Дополнительные цели: установить частоту различных альтераций генов, связанных с данными мутациями у пациентов с мКРРПЖ; определить различия демографических характеристик, схем лечения, клинических характеристик, а также исходов у пациентов с мКРРПЖ и мутациями генов HRR и без них; изучить соответствие результатов исследования патогенных мутаций генов HRR при определении в опухолевой ткани и анализе циркулирующей опухолевой ДНК у пациентов с мКРРПЖ.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись: мужской пол, возраст ≥ 18 лет, гистологически верифицированный диагноз ацинарной аденокарциномы, наличие мКРРПЖ, получение как минимум 1-й линии терапии мКРРПЖ, наличие архивного биопсийного материала первичной опухоли или метастатического очага и медицинской документации. Критерий исключения — участие пациента в других клинических исследованиях.

Всего с сентября 2020 по май 2021 г. скринированы 333 пациента, из них включены в исследование 329, а 4 пациента не соответствовали критериям включения. Молекулярно-генетическая часть работы основана на анализе результатов исследования материала опухоли 329 больных и образцов крови 70 пациентов с мКРРПЖ для анализа на циркулирующую опухолевую ДНК. Проведено молекулярно-генетическое исследование всех валидных образцов в целях определения наличия клинически значимых мутаций в 14 генах репарации двунитевых разрывов с помощью HRR: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*.

Материалом для исследования стали пробы ДНК, выделенные из фиксированных в 10 % забуференном формалине и залитых в парафин тканей опухоли. Исследование проводили с применением секвенирования нового поколения.

Статус мутации определяли в 3 лабораториях рутинной практики (центр лабораторной медицины Медицинского

института им. Березина Сергея, лаборатория фармакогеномики ИХБФМ СО РАН, отдел молекулярной генетики и клеточных технологий НМИЦ радиологии Минздрава России). Также в дополнительной центральной независимой лаборатории провели валидацию парафиновых блоков: реклассификацию всех положительных мутаций по базам данных, а также выборочный анализ (ресеквенирование) доступных парафиновых блоков, по результатам которого изменен статус мутаций некоторых образцов.

Сравнение когорт пациентов (с мутациями генов HRR и без них) проведено посредством точного критерия Фишера, χ^2 или t-критерия Стьюдента/Вилкоксона в зависимости от типа данных и их распределения. Исходом при построении таблиц регрессии Кокса является время до наступления смерти и отношение рисков (ОР) смерти в когортах пациентов. При этом для каждого включенного в модель фактора дана точечная оценка ОР и 95 % доверительный интервал (ДИ). Время до исхода (смерть) рассчитывалось с момента начала терапии мКРРПЖ. Для оценки функции выживаемости применен метод построения кривых Каплана—Майера в отношении общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) при получении 1-й и 2-й линий терапии, где в качестве условия выступает наличие или отсутствие у пациента мутаций, связанных с генами HRR.

В наблюдательное исследование включили медицинские данные 329 пациентов с мКРРПЖ, соответствующих критериям. Медиана возраста составила 68 (49–86) лет. Медиана времени от установки диагноза РПЖ до даты включения в исследование ADAM составила 44,81 (4,41–69,58) мес. Медиана продолжительности болезни — 10,21 (0–70,36) мес. Большинство включенных в исследование пациентов (236 (71,73 %)) имели первичное метастатическое (*de novo*) заболевание (IV стадия), в то время как прогрессирующий РПЖ диагностирован у 93 (28,27 %): I стадия — у 2 (0,61 %), II стадия — у 37 (11,25 %), III стадия — у 54 (16,41 %). У 282 (85,71 %) пациентов сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7 .

Данные о локализации и числе метастазов собирались для 2 временных точек — на момент постановки диагноза мКРРПЖ и на момент включения в исследование. Критерий множественности метастазов определялся 2 способами. При известном числе метастазов единичными считали от 1 до 4, а множественными — 5 и более. При неизвестном числе метастазов их множественность определяли исходя из клинических данных пациента. Всего на момент постановки диагноза мКРРПЖ множественные метастазы отмечались у 193 (58,66 %) пациентов. Наиболее распространенные локализации метастазов: кости — 268 (81,46 %), лимфатические узлы — 116 (35,26 %), легкие — 7 (2,13 %), печень — 4 (1,22 %), центральная нервная система — 3 (0,91 %). На момент включения в исследование множественные метастазы зарегистрированы у 214 (65,05 %) пациентов.

Терапию 1-й линии получили 326 (99,09 %) пациентов, из них: антиандрогены нового поколения — 149 (45,29 %), таксаны — 103 (31,31 %), абиратерона ацетат — 68 (20,67 %), радий-223 — 5 (1,52 %), митоксантрон — 1 (0,30 %). Медиана длительности терапии составила 10,36 (0,03–78,21) мес. Терапию 2-й линии получили 154 (46,81 %) пациента: антиандрогены нового поколения — 52 (15,81 %), таксаны — 58 (17,63 %), абиратерона ацетат — 27 (8,21 %), радий-223 — 11 (3,34 %), олапариб — 3 (0,91 %). Медиана длительности терапии составила 6,71 (0,03–38,47) мес. Терапию 3-й линии получили 68 (20,67 %) пациентов, медиана длительности составила 5,7 (0,69–30,81) мес. Терапию 4-й линии получили 26 (7,9 %) пациентов, медиана длительности составила 4,64 (0,79–40,5) мес. Терапию 5-й линии получили 5 (1,52 %) пациентов.

Результаты

Медиана времени от забора опухолевого материала до анализа в рамках исследования составила 3,2 года в когорте с мутациями генов HRR и 3,4 года в когорте без них. Более половины архивного материала получено с помощью биопсии предстательной железы у 254 (77,21 %) пациентов, после радикальной простатэктомии у 74 (22,49 %) и после метастазэктомии у 1 (0,30 %).

С учетом проведения секвенирования нового поколения, валидационных работ и разрешения дискордантных результатов тестов у 59 (19,28 %) пациентов был положительный статус мутации, из них у 56 (18,30 %) — в образцах опухолевой ткани (табл. 1). Положительный

статус мутаций в плазме крови выявлен у 5 (7,58 %) пациентов: *ATM* — у 3 (4,55 %), *BRCA2* — у 1 (1,52 %) и *PALB2* — у 1 (1,52 %).

Терапию 1-й линии получили все 59 (100 %) больных группы с мутациями генов HRR и 252 (98,82 %) больных группы без них, при этом медиана продолжительности терапии в группе с мутациями составила 8,52 (0,03–68,32) мес и 11,92 (0,2–78,21) мес в группе без них. Среди препаратов 1-й линии в группе с мутациями преобладали антиандрогены нового поколения (55,93 %), химиотерапию таксанами получили 40,68 % больных, а в группе без мутаций — 69,02 и 28,2 % соответственно.

Терапию 2-й линии получили 35 (59,32 %) больных группы с мутациями генов HRR и 112 (43,92 %) больных группы без них, при этом медиана продолжительности терапии в группе с мутациями составила 7,50 (0,49–38,47) мес и 6,71 (0,03–36,99) мес в группе без них. Среди препаратов 2-й линии в группе с мутациями преобладали антиандрогены нового поколения (33,9 %), химиотерапию таксанами получили 16,95 % больных, другую терапию — 8,47 %, а в группе без мутаций — 21,96; 18,04 и 3,92 % соответственно.

Терапию 3-й линии получили 17 (28,81 %) больных группы с мутациями генов HRR и 48 (18,82 %) больных группы без них, при этом медиана продолжительности терапии в группе с мутациями составила 5,08 (2,07–11,64) мес и 5,05 (0,69–30,81) мес в группе без них. Среди препаратов 3-й линии в группе с мутациями преобладали препараты другой терапии (11,86 %), антиандрогены нового поколения получили 8,47 % больных, химиотерапию таксанами — 8,47 %, а в группе без мутаций — антиандрогены нового поколения (8,63 %), химиотерапию таксанами (6,67 %) и другую терапию (3,53 %).

Терапию 4-й и 5-й линии получили соответственно 6,78 и 0 % больных группы с мутациями генов HRR и 8,24 и 1,96 % больных группы без них. Медиана продолжительности терапии 4-й линии не превышала 3–5 мес в обеих группах.

Лекарственная терапия с разделением по когортам и группам препаратов представлена в табл. 2.

При регрессионном анализе значимого влияния факторов в отношении оценки статуса мутаций не выявлено. Таким образом, согласно плану статистического анализа были проведены межгрупповые сравнения по всем переменным, включенным в модель логистической регрессии (возраст, стадия заболевания, отягощенность семейного анамнеза, сумма баллов по шкале Глисона, время до постановки диагноза мКРРПЖ, наличие метастазов в висцеральных органах или лимфатических узлах на момент постановки диагноза, ОВ 12, 19 или 24 мес после начала терапии, медиана ВБП при получении 1-й или 2-й линий лекарственной терапии). В результате выявлено статистически значимое различие между исследуемыми группами по ВБП при получении терапии 1-й линии. У пациентов с мутациями генов HRR медиана ВБП была почти

Таблица 1. Результаты секвенирования нового поколения архивных образцов опухолей. Доля различных генов с обнаруженными мутациями у больных с установленным статусом ($n = 306$)

Table 1. Sequencing results of a new generation of archived tumor samples. Proportion of different genes with detected mutations in patients with established status ($n = 306$)

Мутация гена Gene mutation	n (%)
<i>ATM</i>	14 (4,57)
<i>BRCA2</i>	14 (4,57)
<i>BRCA1</i>	6 (1,96)
<i>CDK12</i>	4 (1,30)
<i>PALB2</i>	4 (1,30)
<i>BRIP1</i>	3 (0,98)
<i>CHEK2</i>	3 (0,98)
<i>RAD51B</i>	2 (0,65)
<i>RAD51C</i>	2 (0,65)
<i>BARD1</i>	1 (0,32)
<i>RAD54L</i>	1 (0,32)
<i>FANCL</i>	1 (0,32)
<i>CHEK1</i>	1 (0,32)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	56 (18,30)

Таблица 2. Лекарственная терапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы
Table 2. Drug therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer

Терапия Therapy	Когорта с мутациями генов HRR (n = 59), n (%) Cohort with HRR gene mutations (n = 59), n (%)	Когорта без мутаций генов HRR (n = 255), n (%) Cohort without HRR gene mutations (n = 255), n (%)
1-я линия First line		
Антиандрогены Antiandrogenic	33 (55,93)	176 (69)
Таксаны Taxans	24 (40,68)	72 (28,2)
Другая Other	2 (3,39)	4 (1,6)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>59 (100)</i>	<i>252 (98,8)</i>
2-я линия Second line		
Антиандрогены Antiandrogenic	20 (33,9)	56 (21,96)
Таксаны Taxans	10 (16,95)	46 (18,04)
Другая Other	5 (8,47)	10 (3,92)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>35 (59,32)</i>	<i>112 (43,92)</i>
3-я линия Third line		
Антиандрогены Antiandrogenic	5 (8,47)	22 (8,63)
Таксаны Taxans	5 (8,47)	17 (6,67)
Другая Other	7 (11,86)	9 (3,53)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>17 (28,8)</i>	<i>48 (18,82)</i>
4-я линия Fourth line		
Антиандрогены Antiandrogenic	3 (5,09)	11 (4,31)
Таксаны Taxans	0	6 (2,35)
Другая Other	1 (1,69)	4 (1,57)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>4 (6,78)</i>	<i>21 (8,24)</i>
5-я линия Fifth line		
Антиандрогены Antiandrogenic	0	1 (0,39)
Таксаны Taxans	0	1 (0,39)
Другая Other	0	3 (1,17)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>0</i>	<i>5 (1,96)</i>

Примечание. n (%) — число (процент) пациентов, получавших как минимум 1 терапию данной группы. Здесь и в табл. 3–6: HRR — гомологичная рекомбинация.
Note. n (%) — number (percentage) of patients who received at least 1 therapy in this group. Here and in tables 3–6: HRR — homologous recombination.

Таблица 3. Оценка связи между наличием мутаций и различными факторами у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Результаты построения логистической регрессии

Table 3. Evaluation of association between presence of mutations and various factors in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. The logistic regression results

Показатель Characteristic	Когорта с мутациями генов HRR (<i>n</i> = 59) Cohort with HRR gene mutations (<i>n</i> = 59)	Когорта без мутаций генов HRR (<i>n</i> = 255) Cohort without HRR gene mutations (<i>n</i> = 255)
Возраст: Age: <i>n</i> медиана (min–max), лет median (min–max), years <i>p</i> (t-критерий) <i>p</i> (t-test)	59 67 (50–85) 0,439	252 67 (49–86) 0,439
Отягощенность семейного анамнеза: Burden of family history: не отягощен, <i>n</i> (%) not burdened, <i>n</i> (%) отягощен, <i>n</i> (%) burdened, <i>n</i> (%) <i>p</i> (χ^2 -критерий) <i>p</i> (χ^2 -test)	47 (79,66) 12 (20,34) >0,999	207 (82,14) 45 (17,86) >0,999
Стадия заболевания, <i>n</i> (%): Stage of disease, <i>n</i> (%) I–II III–IV III IV	8 (13,56) 51 (86,44) 12 (20,34) 39 (66,10)	29 (11,51) 223 (88,49) 41 (16,27) 182 (72,22)
Сумма баллов по шкале Глисона: Gleason score: 7–10, <i>n</i> (%) 1–6, <i>n</i> (%) <i>p</i> (χ^2 -критерий) <i>p</i> (χ^2 -test)	53 (89,83) 6 (10,17) >0,999	215 (85,32) 37 (14,68) >0,999
Время до постановки диагноза: Time to diagnosis: <i>n</i> медиана (min–max), мес median (min–max), months <i>p</i> (U-критерий) <i>p</i> (U-test)	59 28,73 (3,72–122,79) 0,740	252 29,81 (0–131,87) 0,740
Наличие метастазов в висцеральных органах на момент постановки диагноза: Presence of visceral organ metastases at the time of diagnosis: да, <i>n</i> (%) yes, <i>n</i> (%) нет, <i>n</i> (%) no, <i>n</i> (%) <i>p</i> (χ^2 -критерий) <i>p</i> (χ^2 -test)	6 (10,17) 53 (89,83) >0,999	12 (4,76) 240 (95,24) >0,999
Наличие метастазов в лимфатических узлах на момент постановки диагноза: Presence of lymph node metastases at the time of diagnosis: да, <i>n</i> (%) yes, <i>n</i> (%) нет, <i>n</i> (%) no, <i>n</i> (%) <i>p</i> (χ^2 -критерий) <i>p</i> (χ^2 -test)	21 (35,59) 38 (64,41) >0,999	89 (35,32) 163 (64,68) >0,999

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатель Characteristic	Когорта с мутациями генов HRR (n = 59) Cohort with HRR gene mutations (n = 59)	Когорта без мутаций генов HRR (n = 255) Cohort without HRR gene mutations (n = 255)
Общая выживаемость 12 мес после начала терапии: Overall survival 12 months after the start of therapy: n % (95 % доверительный интервал) % (95 % confidence interval) p	59 93,80 (87,10–100) 0,997	252 93,74 (90,72–96,86) 0,997
Общая выживаемость 19 мес после начала терапии: Overall survival 19 months after the start of therapy: n % (95 % доверительный интервал) % (95 % confidence interval) p	59 90,63 (82,10–100) 0,640	252 88,25 (83,95–92,77) 0,640
Общая выживаемость 24 мес после начала терапии: Overall survival 24 months after the start of therapy: n % (95 % доверительный интервал) % (95 % confidence interval) p	59 72,78 (58,50–90,54) 0,726	252 75,88 (69,21–83,19) 0,726
Медиана выживаемости без прогрессирования (1-я линия терапии): Median progression-free survival (first-line therapy): n медиана, мес median, months p (log-rank-критерий) p (log-rank test)	59 12,80 0,048	249 20,80 0,048
Медиана выживаемости без прогрессирования (2-я линия терапии): Median progression-free survival (second-line therapy): n медиана, мес median, months p (log-rank-критерий) p (log-rank test)	30 8,48 0,850	103 8,09 0,850

Таблица 4. Зависимость медианы выживаемости без прогрессирования от статуса мутации (1-я линия терапии)
Table 4. Dependence of median of progression-free survival on mutation status (first-line therapy)

Показатель Characteristic	Когорта с мутациями генов HRR (n = 59) Cohort with HRR gene mutations (n = 59)	Когорта без мутаций генов HRR (n = 255) Cohort without HRR gene mutations (n = 255)	Все пациенты (n = 329) All patients (n = 329)
n	59	249	321
Число событий Number of events	36	122	202
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median of progression-free survival, months	12,8	20,8	18,8
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	1,46 (1,004–2,11)		—
p	0,048		—

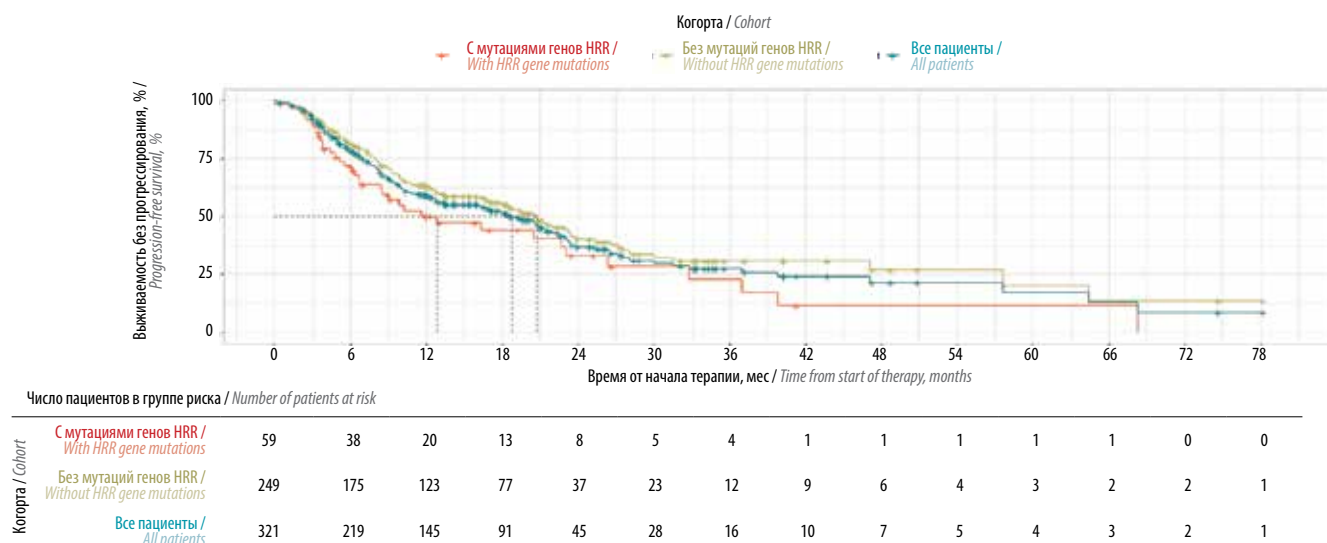


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования при получении 1-й линии терапии в общей группе пациентов, в группе с мутациями генов гомологичной рекомбинации и без них. HRR – гомологичная рекомбинация

Fig. 1. Progression-free survival when receiving first-line therapy in the general group of patients, in the groups with and without homologous recombination gene mutations. HRR – homologous recombination

в 1,5 раза меньше (12,8 мес), чем у пациентов без мутаций – 20,8 мес ($p = 0,048$) (табл. 3, 4, рис. 1).

Также выявлено статистически значимое различие между исследуемыми группами по ВБП при терапии 1-й линии в зависимости от группы препаратов. У пациентов общей группы терапии антиандрогенами нового поколения медиана ВБП составила 22 мес, а у получавших таксаны – 8,22 мес ($p < 0,05$). У пациентов с мутациями генов HRR медиана ВБП при терапии 1-й линии антиандрогенами нового поколения соста-

вила 20,5 мес, а у пациентов без мутаций – 23,1 мес ($p = 0,14$). У пациентов с мутациями, получавших терапию таксанами, медиана ВБП составила 6,15 мес, а у пациентов без мутаций – 8,55 мес ($p = 0,4$).

Результаты построения регрессии Кокса для оценки ОР смерти в зависимости от различных факторов представлены в табл. 5. Более высокие значения ВБП в общей группе, получавшей терапию 1-й ($p < 0,001$) и 2-й ($p = 0,027$) линии, связаны с уменьшением вероятности наступления смерти в 0,94 (95 % ДИ 0,91–0,97)

Таблица 5. Оценка влияния различных факторов на риск смерти больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Регрессионный анализ Кокса

Table 5. Evaluation of the influence of various factors on the risk of death in patients with metastatic castration-resistant prostate. Cox regression analysis

Фактор Factor	Подгруппа Subgroup	n	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Статус мутаций генов HRR Status of HRR gene mutations	Положительный/ отрицательный Positive/negative	59/252	1,07	0,55–2,06	0,845
Возраст Age	Все пациенты All patients	326	1,01	0,98–1,05	0,535
Время от постановки первичного диагноза (рак предстательной железы) до постановки диагноза мКРПЖ Time from primary diagnosis (prostate cancer) to diagnosis of mCRPC	Все пациенты All patients	326	1,00	0,99–1,01	0,869
Стадия первичного заболевания Stage of primary disease	III–IV/I–II	287/39	0,83	0,42–1,64	0,597
Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	7–10/1–6	279/47	0,89	0,45–1,75	0,725

Окончание табл. 5
 End of table 5

Фактор Factor	Подгруппа Subgroup	n	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Наличие метастазов в висцеральных органах на момент постановки диагноза мКРРПЖ Presence of visceral organ metastases at the time of mCRPC diagnosis	Положительный статус Positive status	18	1,31	0,48–3,62	0,599
Наличие метастазов в лимфатических узлах на момент постановки диагноза мКРРПЖ Presence of lymph node metastases at the time of diagnosis of mCRPC	Положительный статус Positive status	116	0,83	0,48–1,43	0,51
Выживаемость без прогрессирования (1-я линия терапии) Progression-free survival (first-line therapy)	Все пациенты All patients	321	0,94	0,91–0,97	<0,001
Выживаемость без прогрессирования (2-я линия терапии) Progression-free survival (second-line therapy)	Все пациенты All patients	138	0,92	0,86–0,99	0,027
Лечение таксанами (1-я линия терапии) Treatment with taxanes (first-line therapy)	Положительный статус Positive status	103	1,31	0,78–2,2	0,303
Лечение энзалутамидом (1-я линия терапии) Enzalutamide treatment (first-line therapy)	Положительный статус Positive status	149	1,14	0,68–1,89	0,62
Лечение антиандрогенами нового поколения (1-я линия терапии) Treatment with new generation antiandrogens (first-line therapy)	Положительный статус Positive status	68	0,52	0,26–1,02	0,059
Мутации генов Gene mutations	ATM/без мутаций ATM/no mutations	14/252	0,45	0,06–3,26	0,428
	BRCA1/без мутаций BRCA1/no mutations	6/252	1,32	0,31–5,52	0,708
	BRCA2/без мутаций BRCA2/no mutations	14/252	0,70	0,17–2,89	0,622
	Другие/без мутаций Other/no mutations	22/252	1,74	0,69–4,40	0,240

Примечание. мКРРПЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.
 Note. mCRPC — metastatic castration-resistant prostate cancer.

и 0,92 (95 % ДИ 0,86–0,99) раза соответственно. Также у пациентов с мутациями генов HRR, получавших терапию 1-й линии антиандрогенами нового поколения, отмечается тенденция уменьшения вероятности наступления смерти в 0,52 раза (95 % ДИ 0,26–1,02) ($p = 0,059$).

Медианы ОБ в общей группе пациентов, а также пациентов с мутациями генов HRR и без них не достигнуты (рис. 2, табл. 6). Достоверных различий между группами не выявлено, ОБ 24 мес после начала терапии в группе с мутациями генов HRR составила

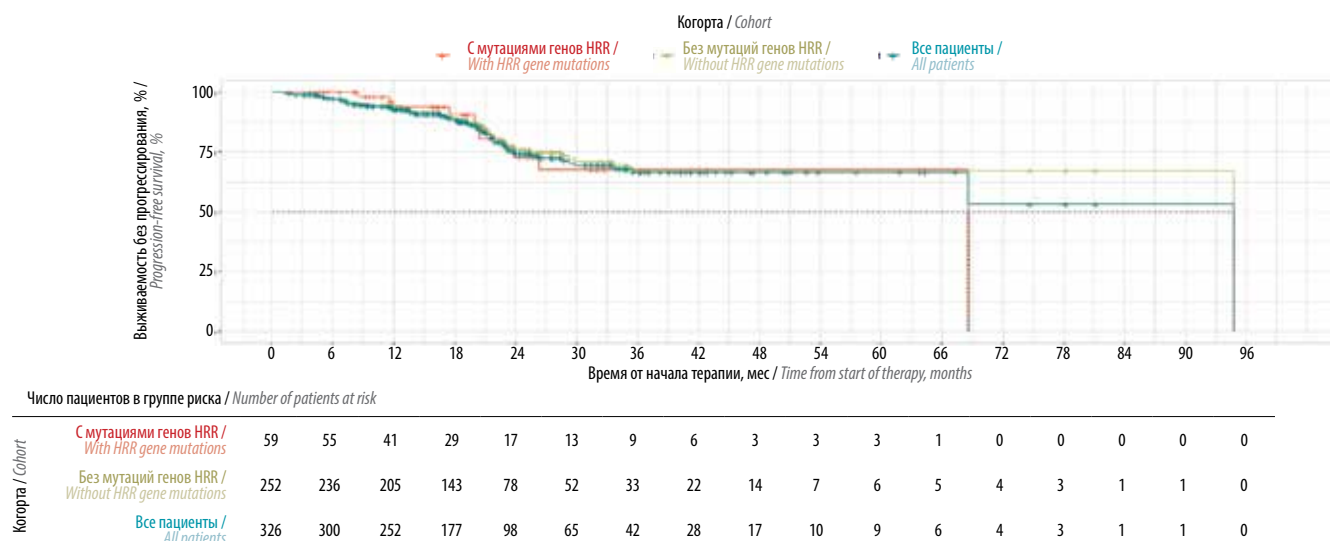


Рис. 2. Общая выживаемость в общей группе пациентов, в группе с мутациями генов гомологичной рекомбинации и без них. HRR — гомологичная рекомбинация

Fig. 2. Overall survival in the overall group of patients, in the group with and without homologous recombination gene mutations. HRR — homologous recombination

Таблица 6. Общая выживаемость групп пациентов

Table 6. Overall survival of patients in the groups

Показатель Characteristic	Когорта с мутацией генов HRR Cohort with HRR gene mutations	Когорта без мутаций генов HRR Cohort without HRR gene mutations	Все пациенты All patients
<i>n</i>	59	252	326
Число событий Number of events	11	47	63
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	—	—	—
Медиана времени наблюдения*, мес Median follow-up time*, months	17,49	19,44	19,05
Общая выживаемость 12 мес после начала терапии, % (95 % доверительный интервал) Overall survival 12 months after the start of therapy, % (95 % confidence interval)	93,80 (87,10–100)	93,74 (90,72–96,86)	93,06 (90,23–95,97)
Общая выживаемость 19 мес после начала терапии, % (95 % доверительный интервал) Overall survival 19 months after the start of therapy, % (95 % confidence interval)	90,63 (82,10–100)	88,25 (83,95–92,77)	87,62 (83,67–91,76)
Общая выживаемость 24 мес после начала терапии, % (95 % доверительный интервал) Overall survival 24 months after the start of therapy, % (95 % confidence interval)	72,78 (58,50–90,54)	75,88 (69,21–83,19)	74,18 (68,11–80,80)
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	1,07 (0,56–2,07)		—
<i>p</i>	0,835		—

*Время наблюдения рассчитывалось от начала терапии до даты завершения исследования/последнего визита/смерти.

*Follow-up time was calculated from the start of therapy to the examination completion date/last visit/death.

72,78 %, в группе без мутаций — 75,88 %, а в общей популяции больных — 74,18 % ($p = 0,835$).

Обсуждение

В настоящее время наиболее крупным исследованием популяции пациентов с мКРППЖ и мутациями генов HRR является исследование PROfound, в котором скринировали 4425 пациентов и проанализировали опухолевые образцы 4047 больных мКРППЖ секвенированием нового поколения. Исследовали мутации в 15 генах репарации ДНК: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIPI*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*. Интерпретируемый результат получили у 2792 (69 %) больных. Клинически значимые мутации выявили у 778 (27,9 %) пациентов. Наиболее часто встречались следующие мутации: *BRCA2* (8,7 %), *CDK12* (6,3 %), *ATM* (5,9 %), *CHEK2* (1,2 %), *BRCA1* (1 %), *PPP2R2A* (1 %), мутации с низкой распространенностью (1,7 %). В нашем исследовании ADAM в российской популяции доля носителей мутаций в генах репарации ДНК чуть ниже, чем в PROfound (19,28 %). Также отмечаются иные структура распределения и частота наиболее распространенных мутаций: *ATM* (4,57 %), *BRCA2* (4,57 %), *BRCA1* (1,96 %), *CDK12* (1,3 %), *PALB2* (1,3 %), *CHEK2* (0,98 %) [13].

В метаанализе 2017 г., включившем 10 исследований, оценивали ОВ и опухолевоспецифическую выживаемость у 525 носителей мутаций *BRCA2* и 8463 мужчин контрольной группы. Авторы продемонстрировали, что статистически значимое снижение показателей ОВ и опухолево-специфической выживаемости выявлено у носителей мутаций по сравнению с контрольной группой, при этом ОР составило 2,53 (95 % ДИ 2,10–3,06; $p < 0,001$) и 2,21 (95 % ДИ 1,64–2,99; $p < 0,001$). В нашем исследовании значимого влияния статуса мутации в генах репарации ДНК на ОВ не выявлено. Так, ОВ 24 мес после начала терапии в группе с мутациями генов HRR составила 72,78 %, в группе без них 75,88 % и в общей популяции больных 74,18 % ($p = 0,835$). Однако выявлено статистически значимое различие по ВБП между исследуемыми группами, получавшими терапию 1-й линии. Медиана ВБП пациентов с мутациями генов HRR оказалась почти в 1,5 раза меньше: 12,8 мес против 20,8 мес у пациентов без мутаций ($p = 0,048$) [20].

Кроме того, в нашем исследовании выявлено статистически значимое различие по ВБП между группами, получавшими терапию 1-й линии, в зависимости от группы препаратов. Так, медиана ВБП больных общей группы, получавших терапию антиандрогенами

нового поколения, составила 22 мес против 8,22 мес у пациентов, получавших таксаны ($p < 0,05$). Схожие результаты получили в исследовании OASIS, посвященном сравнению эффективности терапии АДТ в монорежиме с комбинированной гормональной терапией, АДТ в комбинации с антиандрогенами нового поколения и АДТ с доцетакселом в рутинной практике. В анализ включили 165 пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ, получивших терапию апалутамидом + АДТ; 643 — энзалутамидом + АДТ; 1064 — абиратерона ацетатом + АДТ; 293 — доцетакселом + АДТ; 543 — только АДТ. Выживаемость до развития кастрационной резистентности через 24 мес после начала терапии оказалась значительно выше у пациентов, впервые получавших антиандрогены нового поколения и АДТ (78 % в группе апалутамид + АДТ, 64 % в группе энзалутамид + АДТ, 66 % в группе абиратерона ацетат + АДТ), чем у тех, кто получал доцетаксел + АДТ (42 %) или только АДТ (60 %). Снижение риска смерти на 48 % наблюдали у пациентов, получавших апалутамид + АДТ, по сравнению с комбинацией доцетаксел + АДТ (скорректированное ОР 0,52; 95 % ДИ 0,16–0,75; $p < 0,01$). ОВ была выше у пациентов, получавших лечение комбинацией АДТ с антиандрогенами нового поколения, по сравнению с получавшими только АДТ [21].

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании ADAM в популяции из 329 больных мКРППЖ мутации в генах репарации ДНК в образцах опухолевой ткани выявили у 56 (18,3 %) пациентов. Чаще всего выявляли мутации *ATM* — у 14 (4,57 %), *BRCA2* — у 14 (4,57 %), *BRCA1* — у 6 (1,96 %), *CDK12* — у 4 (1,30 %), *PALB2* — у 4 (1,30 %); остальные мутации встречались редко (<1 %) и были выявлены у 14 пациентов. При оценке влияния факторов на ВБП и ОВ выявили статистически значимое различие по ВБП между исследуемыми группами, получавшими терапию 1-й линии. Также отмечено влияние вида терапии 1-й линии на ВБП: медиана ВБП при лечении антиандрогенами нового поколения была значимо больше, чем при лечении таксанами. Результаты нашего исследования ADAM подтверждают эффективность рутинного профилирования ДНК опухоли больных мКРППЖ в целях дальнейшего лечения таргетными препаратами. Определение мутаций в генах репарации ДНК должно войти в рутинную практику с учетом появления новых лекарственных вариантов лечения данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NIMITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
2. Achard V., Putora P.M., Omlin A. et al. Metastatic prostate cancer: treatment options. *Oncology* 2022;100(1):48–59. DOI: 10.1159/000519861
3. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513–20. DOI: 10.1056/NEJMoa0401318
4. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756–64. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.6.1756
5. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720
6. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X
7. FDA approved enzalutamide. Reference ID 4291091. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203415s014lbl.pdf
8. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096
9. FDA approved abiraterone acetate. Reference ID 2939553 Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202379lbl.pdf
10. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755
11. Sartor O., de Bono J., Chi K.N. et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385(12):1091–103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
12. Hussain M., Mateo J., Fizazi K. et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;383(24):2345–57. DOI: 10.1056/NEJMoa2022485
13. 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
14. Abida W., Campbell D., Patnaik A. et al. Rucaparib for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer associated with a DNA damage repair gene alteration: final results from the phase 2 TRITON2 study. *Eur Urol* 2023;84(3):321–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.05.021
15. Chi K.N., Rathkopf D., Smith M.R. et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(18):3339–51. DOI: 10.1200/JCO.22.01649
16. De Bono J.S., Mehra N., Scagliotti G.V. et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2022;23(5):e207] [published correction appears in *Lancet Oncol* 2022;23(6):e249]. *Lancet Oncol* 2021;22(9):1250–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00376-4
17. Agarwal N., Azad A.A., Carles J. et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet* 2023;402(10398):290]. *Lancet* 2023;402(10398):291–303. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01055-3
18. Castro E., Mateo J., Olmos D., de Bono J.S. 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
19. 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
20. 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
21. Maughan B.L., Munlde S., Nematian-Samani M. et al. Survival outcomes of APA as a starting treatment: impact in real-world patients with mCSPC (OASIS). *J Clin Oncol* 2024;42(4_suppl):65. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.65

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
Ю.В. Анжиганова, А.В. Султанбаев, А.А. Быстров, А.С. Орлов, Г.В. Гопп, Е.И. Копыльцов, А.В. Лыков, В.А. Аткуев, Г.Н. Алексеева, Л.М. Родыгин, С.А. Варламов, А.В. Шестаков, М.Р. Матуров, М.Ф. Урманцев, Л.В. Ланкина, Э.Л. Парсаданова, В.Ю. Старцев: получение данных для анализа;

О.В. Ведрова, С.Ю. Андреев, А.А. Перевошиков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

О.А. Маилян, А.С. Калпинский: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design, analysis of the obtained data, article scientific editing;

Yu.V. Anzhiganova, A.V. Sultanbaev, A.A. Bystrov, A.S. Orlov, G.V. Gopp, E.I. Kopyltsov, A.V. Lykov, V.A. Atduev, G.N. Alekseeva, L.M. Rodygin, S.A. Varlamov, A.V. Shestakov, M.R. Maturov, M.F. Urmantsev, L.V. Lankina, E.L. Parsadanova, V.Yu. Startsev: obtaining data for analysis;

O.V. Vedrova, S.Yu. Andreev, A.A. Perevoshchikov: developing the research design, analysis of the obtained data;

O.A. Mailyan, A.S. Kalpinskiy: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Ю.В. Анжиганова / Yu.V. Anzhiganova: <https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>

А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

А.С. Орлов / A.S. Orlov: <https://orcid.org/0009-0002-2359-8351>

Г.В. Гопп / G.V. Gopp: <https://orcid.org/0000-0001-7674-694X>
Е.И. Копыльцов / E.I. Kopyltsov: <https://orcid.org/0000-0003-3165-9118>
А.В. Лыков / A.V. Lykov: <https://orcid.org/0000-0002-1671-1195>
В.А. Аtdueв / V.A. Atduev: <https://orcid.org/0000-0003-4478-7282>
Г.Н. Алексеева / G.N. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0001-8253-2083>
М.Р. Матуров / M.R. Maturrov: <https://orcid.org/0000-0002-2455-9058>
М.Ф. Урманцев / M.F. Urmantsev: <https://orcid.org/0000-0002-4657-6625>
Э.Л. Парсаданова / E.L. Parsadanova: <https://orcid.org/0009-0001-5470-0219>
В.Ю. Старцев / V.Yu. Startsev: <https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>
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>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз».
Funding. The study was performed with the support of AstraZeneca Pharmaceuticals.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.