

Новые подходы к лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы: ингибиторы PARP

А.А. Грицкевич^{1✉}, ORCID: 0000-0002-5160-925X, grekaa@mail.ru

И.Г. Русаков², ORCID: 0000-0002-0945-2498, igorrusakov@mail.ru

Т.П. Байтман¹, ORCID: 0000-0002-3646-1664, bit.t@mail.ru

С.В. Мишугин², ORCID: 0000-0002-6751-2399, sergeymishugin@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

² Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из ведущих причин онкологической смертности мужского населения. В настоящее время патогенез РПЖ достаточно подробно изучен, что делает возможным в большинстве случаев успешное радикальное лечение. Однако примерно у 30% пациентов традиционные методики (радикальная простатэктомия, лучевая терапия, андрогенная депривационная терапия и др.) неэффективны: развивается кастрационно-резистентный (КРРПЖ) и метастатический (МРПЖ) рак предстательной железы. Благодаря достижениям современной молекулярной онкологии сегодня известны «обходные пути», генетические и эпигенетические сочетания, позволяющие РПЖ прогрессировать, несмотря на отсутствие андрогенной стимуляции. Персонализированный подход в онкологии, постепенно входящий в стандарты терапии мКРРПЖ, позволяет не только своевременно выявить специфические мутации, но и верно подобрать наиболее эффективную при них терапию. В настоящее время наиболее перспективными группами лекарственных средств для лечения мКРРПЖ являются ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), блокаторы иммунных контрольных точек и вещества, тропные к мембране простатспецифического антигена (ПСА), – PSMA-таргетная терапия. В статье предпринята попытка суммировать актуальные данные об ингибиторах PARP. Препараты этой группы, наиболее эффективные в отношении злокачественных новообразований с мутациями в генах *BRCA1/2* и успешно применяемые при раке яичников, молочной железы и поджелудочной железы, были одобрены для лечения мКРРПЖ не так давно. Появление молекулярно-генетических тестов позволило сделать лечение мКРРПЖ более персонализированным. В настоящее время проводятся исследования эффективности ингибиторов PARP при других генетических и эпигенетических изменениях, а также в сочетании с иными терапевтическими препаратами.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак, ингибиторы PARP, персонализированная медицина, олапариб

Для цитирования: Грицкевич А.А., Русаков И.Г., Байтман Т.П., Мишугин С.В. Новые подходы к лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы: ингибиторы PARP. *Медицинский совет*. 2021;(45):44–50. doi: 10.21518/2079-701X-2021-45-44-50.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The new approaches to the treatment of castration-resistant prostate cancer: PARP inhibitors

Alexander A. Gritskevich^{1✉}, ORCID: 0000-0002-5160-925X, grekaa@mail.ru

Igor G. Rusakov², ORCID: 0000-0002-0945-2498, igorrusakov@mail.ru

Tatiana P. Baitman¹, ORCID: 0000-0002-3646-1664, bit.t@mail.ru

Sergey V. Mishugin², ORCID: 0000-0002-6751-2399, sergeymishugin@yandex.ru

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² Pletnev State Clinical Hospital; 32, 11 Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Abstract

Prostate cancer (PC) is one of the leading causes of cancer death in the male population. Currently, the pathogenesis of prostate cancer has been studied in sufficient detail, which makes a successful radical treatment possible in most cases. However, in about 30% of patients traditional methods (e.g., radical prostatectomy, radiation therapy, androgen deprivation therapy – ADT, etc.) are ineffective, and castration-resistant (CRPC) and metastatic (mPC) types of PC are developing. Due to the advances in modern molecular oncology, various “workarounds”, genetic and epigenetic combinations, that allow PC to progress despite the absence of androgenic stimulation, are known nowadays. A personalized approach in oncology, which gradually becomes one of the standards for mCRPC therapy, allows not only to identify specific mutations, but also to select the most effective therapy for them in the most correct way. Now the most promising groups of the drugs for mCRPC treatment are poly(ADP-ribose)-polymerase

(PARP) inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and prostate-specific membrane antigen (PSMA) targeted therapy. This article attempts to summarize the current data on PARP inhibitors. The drugs of this group are especially effective for malignant neoplasms with mutations in the *BRCA 1/2* genes, and successfully used in ovarian, breast and pancreatic cancer. They have been approved for the treatment of mCRPC a not so long ago. The advent of personalized companion tests has made the treatment of mCRPC more precise. Nowadays studies on the effectiveness of PARP inhibitors for mCRPC with other genetic and epigenetic changes, as well as in combination with other therapeutic agents, are notably actual.

Keywords: prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer, PARP inhibitors, personalized medicine, olaparib

For citation: Gritskevich A.A., Rusakov I.G., Baitman T.P., Mishugin S.V. The new approaches to the treatment of castration-resistant prostate cancer: PARP inhibitors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S):44–50. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-44-50.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В России в 2019 г. рак предстательной железы (РПЖ) являлся одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин, занимая второе место (15,7%) после опухолей легких. В структуре заболеваемости обоих полов он занял четвертое место – 7,1%. Стандартизированный показатель заболеваемости составил 43,48 на 100 тыс. мужчин. В 2019 г. число впервые выявленных случаев РПЖ достигло 45 763, тогда как в 2009 г. оно составляло 25 215. Прирост заболеваемости за последние 10 лет составил беспрецедентные 49,6%. Смертность от РПЖ также растет (в 2009 г. – 9 971, а в 2019 г. – уже 13 205 случаев). При этом, несмотря на значительное увеличение числа больных ранними формами заболевания, 40% пациентов на момент выявления заболевания имеют местно-распространенные и метастатические формы РПЖ [1].

Кастратионно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) – форма заболевания, характеризующаяся маркерной (уровень ПСА) и/или радиологической прогрессией на фоне кастратионного уровня тестостерона (Т) в сыворотке крови пациента [2]. По данным литературы, у 17–33% пациентов, прошедших радикальную простатэктомию, в дальнейшем диагностируют биохимический рецидив (БХР), и примерно у 30% таких больных происходит отдаленное метастазирование [3]. В настоящее время, несмотря на наличие нескольких вариантов лечения метастатического КРРПЖ (мКРРПЖ), благоприятно влияющих на продолжительность жизни, у большинства больных мКРРПЖ не удается избежать значительного ухудшения качества жизни и инвалидизации [4]. Медиана ожидаемой продолжительности жизни при мКРРПЖ составляет менее 3 лет, а в случае неэффективности 2-й линии терапии, проводимой по поводу кастратионной резистентности, – менее 1 года [5]. Несмотря на достижения современной онкоурологии, у этой группы пациентов сохраняется значительная потребность в эффективных методах лечения, что делает особенно актуальным изучение генетических и молекулярных особенностей мКРРПЖ.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РПЖ ассоциирован с взаимосвязанными генетическими и эпигенетическими изменениями [6, 7]. Соматические и герминальные мутации в генах репарации ДНК определены у 20% пациентов с мКРРПЖ. На данный момент наиболее изучены мутации в генах *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM*, *RAD51D*, *BRCA1* и *PALB2* [8–10].

Ключевыми в патогенетическом механизме развития РПЖ являются андрогенные рецепторы (АР), основной фактор транскрипции (т.е. белок, который связывается с ДНК или хроматином и регулирует экспрессию ряда генов). При наиболее распространенном, классическом пути активизации АР связывается с лигандами-андрогенами (5 α -дигидротестостерон и Т), что обеспечивает АР-димеризацию, транслокацию в ядро клетки и активацию программы транскрипции, обеспечивающей «выживание» и пролиферацию клетки, а также секрецию ПСА [6, 7, 11]. Комплекс андроген-АР также может инициировать активацию нескольких сигнальных каскадов (MAPK/ERK и АКТ) через неядерную передачу сигналов, что осуществляется быстрее, чем классический путь активации [8, 12]. Кроме того, может произойти лиганд-независимая активация АР через факторы роста (цитокины, интерлейкин 6) [13, 14] с последующей активацией протеинкиназы и MAPK-пути, фосфорилирования АР, или стимуляция коактиватором, таким как инсулиноподобный фактор роста АР [15, 16]. Альтернативные пути активации стимулируют различные гены в отличие от классического АР-сигнального пути и могут быть причиной развития кастратионной резистентности [17, 18].

Несколько менее понятен механизм воздействия эпигенома на развитие опухоли. Эпигеном включает метилирование ДНК и модификации гистонов (ацетилирование или метилирование), подавляющие или активирующие экспрессию генов. В некоторых случаях подобная активность влияет на длительность пребывания хроматина в «открытом» состоянии, что, в свою очередь, влияет на активацию или ингибирование генов [19]. Изучение генома первичного и метастатического РПЖ позволило выявить мутационные «поломки» во многих эпигенетических регуляторных

механизмах. Эпигенетические изменения были выявлены в 20% случаев поздних стадий РПЖ [20].

Участники нидерландско-американского исследования во главе с М.М. Pomerantz собрали базу данных об эпигеномах людей разных возрастов, сопоставив эти данные с состоянием ПЖ (здоровая ткань простаты, локализованный РПЖ, полученные от пациентов образцы метастазов РПЖ). В этой базе учитывали различные модели развития мРПЖ, в т.ч. изменения, вызванные нарушением связывания АР и наличием двух дополнительных факторов, белков НОХВ13 и FOXA1, участвующих как в формировании ПЖ, так и в развитии ее новообразований. В базу данных вошел и эпигенетический маркер регуляторных элементов генома: ацетилирование лизина 27 в гистоне H3 (H3K27ac) [21].

В ходе рассматриваемого исследования было сделано три значимых вывода. Первый позволяет объяснить, как репрограммирование эпигенома воздействием на АР влияет на прогрессирование РПЖ. Метастаз-специфические АР-связывающие участки совмещаются с хроматином, который изначально «открыт» у обследуемых с нормальной ПЖ и при локализованном РПЖ. Эти открытые участки хроматина «отмечены» НОХВ13 и FOXA1 (т.е. факторы транскрипции уже существуют в тканях нормальной ПЖ). Вероятно, эти же белки прямо или косвенно обеспечивают доступ АР к локусам генетической регуляции в метастатических опухолевых клетках, отличительной чертой которых является H3K27 ацетилирование, сходное с таковым в нормальной зародышевой ткани ПЖ. Вполне возможно, что существование таких «ориентиров» в нормальной ткани ПЖ и является отправной точкой для изучения эпигенетических механизмов РПЖ [21].

Второе и, возможно, наиболее показательное открытие связано с теорией С.Н. Waddington, предложившего термин «эпигенетика» для описания «раздела биологии, изучающего причинно-следственные связи между генами и их продуктами, создающими фенотип» [22].

Одной из задач исследования М.М. Pomerantz et al. было выяснить, существует ли эпигенетическая программа развития мРПЖ изначально и клетки ПЖ лишь адаптируются к ней или же эта программа формируется постепенно. Множественные доказательства указывают на связь мРПЖ и зародышевого этапа развития простаты. При анализе метастатически-специфических сайтов связывания с АР исследователи выявили наборы генов, которые были активны во время развития простаты, в том числе гены Wnt-пути. Кроме того, удалось определить, что эпигенетический паттерн мРПЖ (H3K27ac) отличался от нормального эпигенома взрослого и, как и в метастазах других злокачественных новообразований, в большей степени был похож на эпигеном эмбриональной клетки уrogenитального синуса. Наконец, гены-носители H3K27ac в метастазах РПЖ человека в большей степени экспрессировались эмбриональными, нежели сформировавшимися, тканями мышинной простаты. Эти данные поддерживают гипотезу о том, что эпигеном метастазов РПЖ более схож с таковым в зародышевых клетках ПЖ, которые активно пролиферируют и мигрируют. Учитывая роль

репрограммирования АР при метастатическом процессе, эти изменения эпигенома скорее способствуют появлению метастазов, чем являются их следствием [21].

Третья «находка» – то, что регуляция генетической последовательности, которая была определена АР и H3K27ac в мРПЖ, частично совпадает с герминальными генетическими вариантами при наследственном РПЖ. Возможно, эти вариации влияют на эпигенетическую активность простат-специфических регуляторных элементов генетической экспрессии [21].

С клинической точки зрения основной недостаток работы М.М. Pomerantz et al., определяющий точность результатов, связан с применением трансплантируемых моделей опухоли. Кроме того, исследование не включало некоторые значимые фазы развития РПЖ, такие как метастатический биохимически рецидивирующий РПЖ, проявляющийся только изменениями ПСА после первичного противоопухолевого лечения, и мРПЖ, чувствительный к гормональной депривации. Планируется продолжить исследования на образцах человеческих метастазов РПЖ, провести эпигенетический анализ циркулирующих опухолевых клеток, а также выявить более специфичные для РПЖ эпигенетические модуляторы [19].

ИНГИБИТОРЫ PARP: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Изменения в геноме ассоциированы с более агрессивным течением РПЖ и менее благоприятным прогнозом, однако их постепенное изучение позволяет разрабатывать дополнительные терапевтические подходы, расширяя возможности успешного лечения [23]. Одним из перспективных современных направлений терапии мРПЖ являются препараты из группы ингибиторов PARP. PARP катализируют полимеры АДФ-рибозы, которые, в свою очередь, модифицируют гистоны и ядерные белки, таким образом выполняя важную роль в поддержании целостности генома. Процесс поли-АДФ-рибозилирования был впервые описан Р. Chambon et al. в 1963 г. [24].

Семейство PARP включает 18 белков, кодируемых различными генами и имеющих единый консервативный каталитический домен [25]. В зависимости от характера генотоксического воздействия активация PARP может стимулировать как защитные реакции, так и гибель клеток по пути апоптоза или некроза. Представители этого семейства белков способны восстанавливать структуру ДНК в местах одно- и двунитевых разрывов. Их активность возрастает при взаимодействии с участками, содержащими разрывы. В ответ на повреждения ДНК фермент «узнает» разрыв, связывается с его концами за счет «цинковых пальцев» и синтезирует АДФ-рибозные цепочки, ковалентно связывающиеся с акцепторными белками или с собственной молекулой путем перемещения единицы АДФ-рибозы от НАД⁺. Так в месте разрыва происходит декомпактизация хроматина, что облегчает доступ ферментам репарации. При чрезмерной активности PARP в клетке возникает дефицит НАД⁺ и АТФ, что вызывает энергетическую недостаточность и апоптоз [26].

Активная выработка PARP – один из защитных механизмов опухолевой клетки [27]. Изначально это открытие пытались использовать для повышения эффективности химиотерапии, однако исследования показали, что ингибиторы PARP значительно снижают выживаемость клеток с мутациями генов *BRCA1/2* уже в качестве монотерапии: клетки с дефектными белками *BRCA1/2* неспособны к восстановлению двунитевых разрывов ДНК посредством процесса гомологичной рекомбинации и используют другие пути восстановления ДНК, в частности путь PARP. Ингибирование этого пути приводит к гибели, так называемой «синтетической смерти» клеток вследствие грубых генетических нарушений [28–31]. В соответствии с концепцией «синтетической смерти» ингибиторы PARP продемонстрировали продолжительную эффективность у больных раком яичников, молочной железы и мКРПЖ [32].

ИНГИБИТОРЫ PARP В ЛЕЧЕНИИ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эффективность ингибиторов PARP при РПЖ впервые была подтверждена в исследованиях TOPARP A и B, что позволило перейти к PROfound, рандомизированному проспективному исследованию III фазы, оценивающему эффективность олапариба у больных мРПЖ с первичной устойчивостью к гормональным препаратам (абиратерону или энзалутамиду), а также с мутациями генов *BRCA1/2* или *ATM* (когорты А) или другими мутациями генов репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации (когорты Б). Пациентов рандомизировали на группы: пациенты из первой группы получали олапариб в дозе 300 мг 2 раза в день, из второй – гормональную терапию. Устойчивость к химиотерапии таксанами не являлась обязательным условием отбора пациентов. Среди 387 пациентов, рандомизированных в исследование, мутации гена *BRCA2* были выявлены у 33%, *ATM* и *CDK12* – у 22 и 23% пациентов соответственно. 45% пациентов, принимавших участие в исследовании, получали ранее терапию доцетаксолом, 20% получали доцетаксел и кабацитаксел. В когорте А лечение олапарибом показало значительные преимущества в выживаемости без радиологического прогрессирования (рВБП) (7,4 мес. против 3,6 мес.; ОР 0,34; ДИ 95%; $p < 0,001$), а также отмечена более высокая частота объективного ответа на терапию (33% против 2%; ОР 20,86; 95% ДИ 4,18–379,18; $p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Преимущество олапариба подтверждено во всей исследуемой популяции (когорты А + Б): рВБП была достоверно выше (5,8 мес. против 3,5 мес.; ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,63; $p < 0,001$). На основании результатов исследования PROfound 10 августа 2020 г. МЗ РФ одобрило применение олапариба при мКРПЖ у пациентов с мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после новых гормональных препаратов¹. FDA также зарегистрировало персонализированные диагностические тесты для выявления

пациентов с мутациями ДНК: FoundationOne CDx (Foundation Medicine, Inc.) и BRACAnalysis CDx test (Myriad Genetic Laboratories, Inc.)² [33].

Однорукавное исследование II фазы TRITON2 (NCT02952534) было посвящено другому ингибитору PARP – рупаррибу. Больные мКРПЖ с мутациями в *BRCA1/2*, *ATM* или других определенных до начала лечения генах, прошедшие АДТ и терапию таксанами, получали рупарриб в дозе 600 мг дважды в день. У большинства участников исследования (суммарно 190 человек) были изменения в *BRCA1/2* ($n = 98$), также мутации генов *ATM* ($n = 57$), *CDK12* ($n = 14$), *CHEK2* ($n = 7$) и другие мутации ($n = 14$). У пациентов с мутациями *BRCA1/2* уровень объективного ответа и ПСА составили 44 и 52% соответственно. Ответ на терапию по данным лучевых и лабораторных исследований был значительно ниже у пациентов с мутациями *ATM* (9,5 и 3,5%), *CDK12* (0 и 7%) и *CHEK2* (0 и 14% соответственно). Уровень объективного ответа был схож у пациентов с герминогенными (38%) и соматическими мутациями *BRCA1/2* (49%). На основании достаточно высокой эффективности рупарриб был в ускоренном порядке одобрен FDA для лечения больных мКРПЖ с мутациями *BRCA1/2* при неэффективности гормональных препаратов и химиотерапии таксанами [34].

В исследовании TALAPRO-1 (NCT03148795) больные мКРПЖ с моно- или биаллельными мутациями ДНК получали терапию талазопарибом, 1 мг в день. При промежуточном анализе результатов рассмотрено 86 случаев, из них у 46 пациентов были мутации *BRCA1/2*, у 18 – *ATM*, 4 – *PALB2*. У пациентов с мутациями *BRCA1/2* уровни объективного и биохимического ответов были подтверждены в 41,5 и 61% случаев соответственно, с промежуточным показателем ВБП по данным лучевой диагностики 8,2 мес. (95% ДИ 5,6–19,2) [35].

Нирапариб – другой ингибитор PARP, применяемый при мКРПЖ. Во II фазе исследования GALAHAD пациенты с первичным прогрессированием на гормональной терапии с биаллельными мутациями ДНК или герминальными мутациями *BRCA1/2* получали терапию нирапарибом 300 мг в день. У пациентов с биаллельными мутациями *BRCA1/2* уровень объективного ответа был 41%, при этом среднее значение ВБП составило 8,2 мес. (95% ДИ 5,2–11,1) [36].

На основании высоких результатов исследований талазопариб и нирапариб, вероятнее всего, будут одобрены для лечения мКРПЖ в ближайшем будущем [32].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Р., 67 лет, обратился на консультацию к онкологу НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского в апреле 2019 г. с жалобами на затрудненное мочеиспускание. Общее состояние удовлетворительное (ECOG 1). При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости и малого таза, выполненной пациентом ранее по рекомендации терапевта по месту

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг (ЛП-005941 от 26.11.2019) с учетом изм. 2 от 03.11.2020.

² FDA highlights of prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208558s014lbl.pdf.

жительств, выявлены увеличенные парааортальные лимфатические узлы и изменение костной плотности. Уровень ПСА составлял 110 нг/мл.

Рекомендована ПЭТ-КТ. При исследовании выявлены гиперметаболические опухоли левой доли ПЖ и множественные очаги поражения костной ткани, увеличенные парааортальные и подвздошные лимфатические узлы. Выполнена биопсия ПЖ под ультразвуковым контролем. По результатам патоморфологического исследования подтверждена аденокарцинома, количество баллов по шкале Глисона $4 + 3 = 7$.

Пациент получил 2 инъекции гозерелина подкожно (10,8 мг в апреле и июле 2019 г.). Уровни ПСА в июле и октябре 2019 г. составили 19,25 и 89 нг/мл соответственно. В связи с отрицательной динамикой (рост уровня ПСА, выявленный в октябре 2019 г.) начата терапия абиратерона ацетатом, 1 г, с преднизолоном, золедроновой кислотой. АДТ гозерелином продолжена. Однако в ноябре 2019 г. пациент отметил появление костных болей. По данным ПЭТ-КТ от ноября 2019 г. отмечено усиление накопления контрастного вещества костными очагами. Проведена лучевая терапия правой подвздошной и крестцовой областей, после чего уровень ПСА оставался повышенным – 113,7 нг/мл. С декабря 2019 г. начата терапия доцетакселом (75 мг/м² 1 раз в 3 нед.) в сочетании с АДТ (гозерелин). Терапевтический ответ был положительным, к январю 2020 г. уровень ПСА составил 9 нг/мл. Пациент прошел 9 циклов терапии доцетакселом и продолжил лечение абиратерона ацетатом, преднизолоном, золедроновой кислотой. Вновь был отмечен рост ПСА (до 35,5 нг/мл) в мае 2020 г. ПСА продолжал расти, достигнув 150 нг/мл через 2 мес. По данным ПЭТ-КТ от августа 2020 г. отмечено прогрессирование заболевания (увеличение в размерах ранее имевшихся опухолевых очагов). Начата терапия энзалутамидом (160 мг) с АДТ, с незначительным положительным эффектом.

Проведено генетическое тестирование, по результатам которого выявлена мутация в гене *BRCA2*. Принято решение перейти к монотерапии олапарибом 300 мг 2 раза в день. К началу терапии уровень ПСА составлял 211,2 нг/мл, ECOG 2. После 2 циклов лечения ПЭТ-КТ продемонстрировала частичный ответ (уменьшение опухолевых очагов на 36%). ПСА составил 6,8 нг/мл. После 4 циклов отмечена дальнейшая регрессия опухоли с полной регрессией метастазов в парааортальных лимфоузлах. Уровень ПСА – 5,9 нг/мл.

В настоящее время пациент продолжает лечение, признаков прогрессирования не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мутации генов репарации путем гомологичной рекомбинации (*HRR*), в том числе *BRCA1/2*, обнаружены у 20–25% больных мКРПЖ [37]. В 2019 г. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) рекомендовало генетическое тестирование всех больных РПЖ [38]. В России такие исследования проводятся пациентам с КРПЖ с 2019 г. Ингибиторы PARP вошли в стандарты лечения РПЖ также недавно: в США, некоторых странах Европы и России их применение было одобрено в 2020 г., что, на наш взгляд, делает ценным каждое наблюдение использования этих препаратов в клинической практике [33]. Приведенный нами клинический случай иллюстрирует успешное применение олапариба при мКРПЖ с наличием мутации гена *BRCA2*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что ингибиторы PARP постепенно успешно входят в стандарты терапии мКРПЖ, и сегодня остается ряд нерешенных вопросов. Так, необходимо продолжить изучение эффективности препаратов этой группы при наличии мутаций других генов: *PALB2*, *FANCA* и *CHEK2*. Кроме того, необходимо исследовать эффективность этих препаратов в комбинированной терапии. В настоящее время проводятся исследования (NCT03012321, NCT03395197), основанные на использовании взаимного потенцирования антиандрогенных препаратов и ингибиторов PARP у пациентов с/без мутаций генов репарации ДНК [39, 40], а также исследования эффективности терапии мКРПЖ ингибиторами PARP и радиом-223 (напр., NCT03317392), ингибиторами PARP и ингибиторами иммунных контрольных точек (напр., NCT03834519, NCT03810105) [32].

Появление в арсенале онкологов ингибиторов PARP, а также возможность применять их в зависимости от результатов персонализированного тестирования позволили приблизиться к индивидуальному подходу в лечении мКРПЖ.



Поступила / Received 31.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2021

Принята в печать / Accepted 27.04.2021

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова О.А. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2019_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf.
- Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M., Higano C., Basch E., Fizazi K. et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1402–1418. doi: 10.1200/JCO.2015.64.2702.
- Jun A., Zhang B., Zhang Z., Hu H., Dong J.-T. Novel Gene Signatures Predictive of Patient Recurrence-Free Survival and Castration Resistance in Prostate Cancer. *Cancers*. 2021;13(4):917. doi: 10.3390/cancers13040917.
- Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1180–1192. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
- Гафганов Р.А., Гармаш С.В., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: современный взгляд на медикаментозную терапию и альтернативная регуляция опухолевых клеток. *Онкоурология*. 2018;14(1):107–116. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-107-116.
- Quigley D.A., Dang H.X., Zhao S.G., Lloyd P., Aggarwal R., Alumkal J.J. et al. Genomic hallmarks and structural variation in metastatic prostate cancer. *Cell*. 2018;174(3):758–769.e9. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.039.
- Salameh A., Lee A.K., Cardó-Vila M., Nunes D.N., Efsthathiou E., Staquicini F.I. et al. PRUNE2 is a human prostate cancer suppressor regulated by

- the intronic long noncoding RNA PCA3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:8403–8408. doi: 10.1073/pnas.1507882112.
8. Zhao S.G., Chen W.S., Li H., Foye A., Zhang M., Sjöström M. et al. The DNA methylation landscape of advanced prostate cancer. *Nat Genet*. 2020;52(8):778–789. doi: 10.1038/s41588-020-0648-8.
 9. Chung J.H., Dewal N., Sokol E., Mathew P., Whitehead R., Millis S.Z. 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.
 10. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F., De Sarkar N., Abida W., Beltran H. et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443–453. doi: 10.1056/NEJMoa1603144.
 11. Davey R.A., Grossmann M. Androgen receptor structure, function and biology: From bench to bedside. *Clin Biochem Rev*. 2016;37(1):3–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27057074/>
 12. Zarif J.C., Miranti C.K. The importance of non-nuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Cell Signal*. 2016;28(5):348–356. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.01.013.
 13. Hobisch A., Eder I.E., Putz T., Horninger W., Bartsch G., Klocker H., Culig Z. Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor. *Cancer Res*. 1998;58(20):4640–4645. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9788616/>
 14. Ueda T., Mawji N.R., Bruchovsky N., Sadar M.D. Ligand-independent activation of the androgen receptor by interleukin-6 and the role of steroid receptor coactivator-1 in prostate cancer cells. *J Biol Chem*. 2002;277(41):38087–38094. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9788616/>
 15. Kim H.J., Lee W.J. Ligand-independent activation of the androgen receptor by insulin-like growth factor-I and the role of the MAPK pathway in skeletal muscle cells. *Mol Cells*. 2009;28(6):589–593. doi: 10.1007/s10059-009-0167-z.
 16. Kim H.J., Lee W.J. Insulin-like growth factor-I induces androgen receptor activation in differentiating C2C12 skeletal muscle cells. *Mol Cells*. 2009;28(3):189–194. doi: 10.1007/s10059-009-0118-8.
 17. Chandrasekar T., Yang J.C., Gao A.C., Evans C.P. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol*. 2015;4(3):365–380. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.05.02.
 18. Maitland N.J. Resistance to Antiandrogens in Prostate Cancer: Is It Inevitable, Intrinsic or Induced? *Cancers*. 2021;13(2):327. doi: 10.3390/cancers13020327.
 19. Arap W., Pasqualini R., Costello J.F. Prostate Cancer Progression and the Epigenome. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2287–2290. doi: 10.1056/NEJMcibr2030475.
 20. Ge R., Wang Z., Montironi R., Jiang Z., Cheng M., Santoni M. et al. Epigenetic modulations and lineage plasticity in advanced prostate cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(4):470–479. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.002.
 21. Pomerantz M.M., Qiu X., Zhu Y., Takeda D.Y., Pan W., Baca S.C. et al. Prostate cancer reactivates developmental epigenomic programs during metastatic progression. *Nat Genet*. 2020;52(8):790–799. doi: 10.1038/s41588-020-0664-8.
 22. Waddington C.H. *The strategy of the genes*. London: George Allen & Unwin; 1957. doi: 10.4324/9781315765471.
 23. Castro E., Romero-Laorden N., Del Pozo A., Lozano R., Medina A., Puente J. PROPAIR-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.
 24. Citarelli M., Teotia S., Lamb R.S. Evolutionary history of the poly(ADP-ribose) polymerase gene family in eukaryotes. *BMC Evol Biol*. 2010;10(1):308. doi: 10.1186/1471-2148-10-308.
 25. Долгашева Д.С., Певзнер А.М., Ибрагимова М.К., Литвяков Н.В., Цыганов М.М. Ингибиторы PARP1 в терапии рака молочной железы. Механизм действия и клиническое применение. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(1):55–64. doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-55-64.
 26. Ефремова А.С., Шрам С.И., Мясоедов Н.Ф. Доксорубин вызывает временную активацию процесса поли-АДФ-рибозилирования белков в клетках H9c2. *Доклады Академии наук*. 2015;464(6):745–749. doi: 10.7868/S0869565215300246.
 27. Langelier M.F., Pascal J.M. PARP-1 mechanism for coupling DNA damage detection to poly-(ADP-ribose) synthesis. *Curr Opin Struct Biol*. 2013;23(1):134–143. doi: 10.1016/j.sbi.2013.01.003.
 28. Alkhatib H.M., Chen D., Cherney B., Bhatia K., Notario V., Giric C. et al. Cloning and expression of cDNA for human poly-(ADP-ribose) polymerase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(5):1224–1228. doi: 10.1073/pnas.84.5.1224.
 29. Konecny G.E., Kristeleit R.S. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Brit J Cancer*. 2016;115(10):1157–1173. doi: 10.1038/bjc.2016.311.
 30. Ramus S.J., Gayther S.A. The contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer. *Mol Oncol*. 2009;3(2):138–150. doi: 10.1016/j.molonc.2009.02.001.
 31. Neuhausen S.L., Ozcelik H., Southey M.C., John E.M., Godwin A.K., Chung W. et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers in the Breast Cancer Family Registry: an open resource for collaborative research. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;116(2):379–386. doi: 10.1007/s10549-008-0153-8.
 32. Tripathi A., Balakrishna P., Agarwal N. PARP inhibitors in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Treat Res Commun*. 2020;24:1–3. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100199.
 33. De Bono J.S., Mateo J., Fizazi K., Saad F., Shore N., Sandhu S. et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091–2102. doi: 10.1056/NEJMoa1911440.
 34. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N. et al. Genitourinary tumours, prostate. *Ann Oncol*. 2019;30(5S):v325–v355. doi: 10.1093/annonc/mdz248.
 35. De Bono J.S., Mehra N., Higano C.S., Saad F., Buttiglieri C., van Oort I.M. et al. TALAPRO-1: a phase II study of talazoparib (TALA) in men with DNA damage repair mutations (DDRmut) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) – updated interim analysis (IA). *J Clin Oncol*. 2020;38(15S):5566. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5566.
 36. Fizazi K., Maillard A., Penel N., Baciarello G., Allouache D., Daugaard G. et al. A phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GECAP1 04). *Ann Oncol*. 2019;30(5S):v851–v934. doi: 10.1093/annonc/mdz394.
 37. Marshall C.H., Fu W., Wang H., Baras A.S., Lotan T.L., Antonarakis E.S. Prevalence of DNA repair gene mutations in localized prostate cancer according to clinical and pathologic features: association of Gleason score and tumor stage. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(1):59–65. doi: 10.1038/s41391-018-0086-1.
 38. Mohler J.L., Antonarakis E.S. NCCN Guidelines Updates: Management of Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5):583–586. doi: 10.6004/jnccn.2019.5011.
 39. Polkinghorne W.R., Parker J.S., Lee M.X., Kass E.M., Spratt D.E., Iaquinta P.J. Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. *Cancer Discov*. 2013;3(11):1245–1253. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0172.
 40. Asim M., Tarish F., Zecchini H.I., Sanjiv K., Gelali E., Massie C.E. et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun*. 2017;8(1):374–384. doi: 10.1038/s41467-017-00933-y.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova O.A. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*. Moscow: Herzen Moscow Oncology Research Institute, a branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 252 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2019_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf.
2. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M., Higano C., Basch E., Fizazi K. et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1402–1418. doi: 10.1200/JCO.2015.64.2702.
3. Jun A., Zhang B., Zhang Z., Hu H., Dong J.-T. Novel Gene Signatures Predictive of Patient Recurrence-Free Survival and Castration Resistance in Prostate Cancer. *Cancers*. 2021;13(4):917. doi: 10.3390/cancers13040917.
4. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1180–1192. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
5. Gafanov R.A., Garmash S.V., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Metastatic castration-resistant prostate cancer: a current view on drug therapy and alternative tumor cell regulation. *Cancer Urology*. 2018;14(1):107–116. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-107-116.
6. Quigley D.A., Dang H.X., Zhao S.G., Lloyd P., Aggarwal R., Alumkal J.J. et al. Genomic hallmarks and structural variation in metastatic prostate cancer. *Cell*. 2018;174(3):758–769.e9. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.039.
7. Salameh A., Lee A.K., Cardó-Vila M., Nunes D.N., Efstathiou E., Staquicini F.I. et al. PRUNE2 is a human prostate cancer suppressor regulated by the intronic long noncoding RNA PCA3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:8403–8408. doi: 10.1073/pnas.1507882112.
8. Zhao S.G., Chen W.S., Li H., Foye A., Zhang M., Sjöström M. et al. The DNA methylation landscape of advanced prostate cancer. *Nat Genet*. 2020;52(8):778–789. doi: 10.1038/s41588-020-0648-8.
9. Chung J.H., Dewal N., Sokol E., Mathew P., Whitehead R., Millis S.Z. 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.
10. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F., De Sarkar N., Abida W., Beltran H. et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443–453. doi: 10.1056/NEJMoa1603144.

11. Davey R.A., Grossmann M. Androgen receptor structure, function and biology: From bench to bedside. *Clin Biochem Rev.* 2016;37(1):3–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27057074/>
12. Zarif J.C., Miranti C.K. The importance of non-nuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Cell Signal.* 2016;28(5): 348–356. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.01.013.
13. Hobisch A., Eder I.E., Putz T., Horninger W., Bartsch G., Klocker H., Culig Z. Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor. *Cancer Res.* 1998;58(20): 4640–4645. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9788616/>
14. Ueda T., Mawji N.R., Bruchovsky N., Sadar M.D. Ligand-independent activation of the androgen receptor by interleukin-6 and the role of steroid receptor coactivator-1 in prostate cancer cells. *J Biol Chem.* 2002;277(41): 38087–38094. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9788616/>
15. Kim H.J., Lee W.J. Ligand-independent activation of the androgen receptor by insulin-like growth factor-I and the role of the MAPK pathway in skeletal muscle cells. *Mol Cells.* 2009;28(6):589–593. doi: 10.1007/s10059-009-0167-z.
16. Kim H.J., Lee W.J. Insulin-like growth factor-I induces androgen receptor activation in differentiating C2C12 skeletal muscle cells. *Mol Cells.* 2009;28(3):189–194. doi: 10.1007/s10059-009-0118-8.
17. Chandrasekar T., Yang J.C., Gao A.C., Evans C.P. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol.* 2015;4(3):365–380. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.05.02.
18. Maitland N.J. Resistance to Antiandrogens in Prostate Cancer: Is It Inevitable, Intrinsic or Induced? *Cancers.* 2021;13(2):327. doi: 10.3390/cancers13020327.
19. Arap W., Pasqualini R., Costello J.F. Prostate Cancer Progression and the Epigenome. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2287–2290. doi: 10.1056/NEJMcibr2030475.
20. Ge R., Wang Z., Montironi R., Jiang Z., Cheng M., Santoni M. et al. Epigenetic modulations and lineage plasticity in advanced prostate cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(4):470–479. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.002.
21. Pomerantz M.M., Qiu X., Zhu Y., Takeda D.Y., Pan W., Baca S.C. et al. Prostate cancer reactivates developmental epigenomic programs during metastatic progression. *Nat Genet.* 2020;52(8):790–799. doi: 10.1038/s41588-020-0664-8.
22. Waddington C.H. The strategy of the genes. London: George Allen & Unwin; 1957. doi: 10.4324/9781315765471.
23. Castro E., Romero-Laorden N., Del Pozo A., Lozano R., Medina A., Puente J. PROPAIR-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.
24. Citarelli M., Teotia S., Lamb R.S. Evolutionary history of the poly(ADP-ribose) polymerase gene family in eukaryotes. *BMC Evol Biol.* 2010;10(1):308. doi: 10.1186/1471-2148-10-308.
25. Dolgashova D.S., Pevzner A.M., Ibragimova M.K., Litvyakov N.V., Tsyganov M.M. PARP1 inhibitors in breast cancer therapy. Mechanism of action and clinical use. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System.* 2020;16(1):55–64. (In Russ.) doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-55-64.
26. Efremova A.S., Shram S.I., Myasoedov N.F. Doxorubicin causes transient activation of protein poly-ADP-ribosylation in H9c2 cardiomyocytes. *Doklady Akademii nauk = Reports of the Academy of Sciences.* 2015;464(6):745–749. (In Russ.) doi: 10.7868/S0869565215300246.
27. Langelier M.F., Pascal J.M. PARP-1 mechanism for coupling DNA damage detection to poly-(ADP-ribose) synthesis. *Curr Opin Struct Biol.* 2013;23(1): 134–143. doi: 10.1016/j.sbi.2013.01.003.
28. Alkhatib H.M., Chen D., Cherney B., Bhatia K., Notario V., Giric C. et al. Cloning and expression of cDNA for human poly-(ADP-ribose) polymerase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(5):1224–1228. doi: 10.1073/pnas.84.5.1224.
29. Konecny G.E., Kristeleit R.S. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Brit J Cancer.* 2016;115(10):1157–1173. doi: 10.1038/bjc.2016.311.
30. Ramus S.J., Gayther S.A. The contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer. *Mol Oncol.* 2009;3(2):138–150. doi: 10.1016/j.molonc.2009.02.001.
31. Neuhausen S.L., Ozelik H., Southey M.C., John E.M., Godwin A.K., Chung W. et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers in the Breast Cancer Family Registry: an open resource for collaborative research. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(2):379–386. doi: 10.1007/s10549-008-0153-8.
32. Tripathi A., Balakrishna P., Agarwal N. PARP inhibitors in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Treat Res Commun.* 2020;24:1–3. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100199.
33. De Bono J.S., Mateo J., Fizazi K., Saad F., Shore N., Sandhu S. et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091–2102. doi: 10.1056/NEJMoa1911440.
34. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N. et al. Genitourinary tumours, prostate. *Ann Oncol.* 2019;30(5S):V325–V355. doi: 10.1093/annonc/mdz248.
35. De Bono J.S., Mehra N., Higano C.S., Saad F., Buttiglieri C., van Oort I.M. et al. TALAPRO-1: a phase II study of talazoparib (TALA) in men with DNA damage repair mutations (DDRmut) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) – updated interim analysis (IA). *J Clin Oncol.* 2020;38(15S):5566. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5566.
36. Fizazi K., Maillard A., Penel N., Baciarello G., Allouache D., Daugaard G. et al. A phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAP1 04). *Ann Oncol.* 2019;30(5S):V851–V934. doi: 10.1093/annonc/mdz394.
37. Marshall C.H., Fu W., Wang H., Baras A.S., Lotan T.L., Antonarakis E.S. Prevalence of DNA repair gene mutations in localized prostate cancer according to clinical and pathologic features: association of Gleason score and tumor stage. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(1):59–65. doi: 10.1038/s41391-018-0086-1.
38. Mohler J.L., Antonarakis E.S. NCCN Guidelines Updates: Management of Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5.5):583–586. doi: 10.6004/jnccn.2019.5011.
39. Polkinghorn W.R., Parker J.S., Lee M.X., Kass E.M., Spratt D.E., Iaquinta P.J. Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. *Cancer Discov.* 2013;3(11):1245–1253. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0172.
40. Asim M., Tarish F., Zecchini H.I., Sanjiv K., Gelali E., Massie C.E. et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun.* 2017;8(1):374–384. doi: 10.1038/s41467-017-00393-y.

Информация об авторах:

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; grekaa@mail.ru

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; igorrusakov@mail.ru

Байтман Татьяна Павловна, аспирант отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; bitt@mail.ru

Мишугин Сергей Владимирович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; sergeymishugin@yandex.ru

Information about the authors:

Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Urology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; grekaa@mail.ru

Igor G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician on Oncology, Pletnev State Clinical Hospital; 32, 11 Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; igorrusakov@mail.ru

Tatiana P. Baitman, Graduate Student of the Urology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; bitt@mail.ru

Sergey V. Mishugin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncourological Department, Pletnev State Clinical Hospital; 32, 11 Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; sergeymishugin@yandex.ru