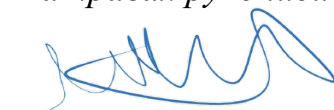


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Маилян Овсеп Араратович

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Решетов Игорь Владимирович

доктор медицинских наук, профессор

Алексеев Борис Яковлевич

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Эпидемиология рака предстательной железы.....	13
1.2 Методы лечения РПЖ.....	13
1.2.1 Гормональная терапия .....	13
1.2.2 Химиотерапевтическое лечение .....	14
1.2.3 Гормональная терапия нового поколения .....	15
1.3 Молекулярная патология РПЖ .....	18
1.3.1 Молекулярные подтипы кастрационно-резистентного рака предстательной железы .....	18
1.4 Мутации в генах репарации ДНК.....	21
1.5 Мировой опыт применения ингибиторов PARP в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы .....	26
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	29
2.1 Характеристика больных.....	29
2.1.1 Общая характеристика больных .....	29
2.1.2 Характеристика первично-метастатических пациентов.....	37
2.1.3 Характеристика первично-неметастатических больных РПЖ .....	40
2.2 Молекулярно-генетическое тестирование .....	44
2.2.1 Методика 1 (Лаборатория 1). Амплификационная таргетная NGS .....	45
2.2.2 Методика 2 (Лаборатория 2). Секвенирование на оборудовании MiSeq .....	47
2.2.3 Методика 3 (Лаборатория 3). GeneReader NGS system .....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
3.1 Результаты секвенирования нового поколения.....	51
3.1.1 Характеристика пациентов с мутациями в генах репарации ДНК.....	52
3.1.2 Характеристика пациентов без мутаций в генах репарации ДНК .....	56
3.1.3 Сравнение групп пациентов с наличием и без мутаций в генах репарации ДНК по основным характеристикам .....	60

3.2 Выживаемость без прогрессирования .....	61
3.2.1 Выживаемость без прогрессирования в общей группе .....	61
3.2.2 Анализ факторов прогноза на выживаемость без прогрессирования в общей группе .....	64
3.2.3 Выживаемость без прогрессирования в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК .....	71
3.2.4 Анализ факторов прогноза выживаемости без прогрессирования в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК .....	73
3.2.5 Выживаемость без прогрессирования в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК .....	78
3.2.6 Анализ факторов прогноза выживаемости без прогрессирования в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК.....	81
3.2.7 Сравнение ВБП в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК и без мутаций в генах репарации ДНК.....	83
3.3 Оценка общей выживаемости .....	84
3.3.1 Оценка общей выживаемости в общей группе .....	84
3.3.2 Общая выживаемость в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК.....	94
3.3.3 Оценка общей выживаемости в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК.....	103
3.3.4 Сравнение ОВ в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК и без мутаций в генах репарации ДНК.....	108
3.4 Анализ факторов риска прогрессирования заболевания.....	109
3.4.1 Однофакторный анализ факторов риска прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии .....	109
3.4.2 Многофакторный анализ факторов риска прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии .....	111
3.5 Анализ факторов риска смерти.....	112
3.5.1 Однофакторный анализ факторов риска смерти.....	113
3.5.2 Многофакторный анализ факторов риска смерти.....	114

ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	116
ВЫВОДЫ .....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Алгоритм лечения рака предстательной железы.....	139
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Дизайн исследования.....	140

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин [10]. В 2020 году в Российской Федерации зарегистрировали 38223 новых случаев РПЖ и 13456 человек умерли от этого заболевания. РПЖ занимает 14,9% в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Стандартизированный показатель заболеваемости мужского населения РПЖ составил 35,45 человек на 100 тысяч, а смертности – 12,08 на 100 тысяч. Прирост показателей смертности за последние 10 лет составил 6,3%, а прирост заболеваемости составил 30,6%. Кумулятивный риск развития РПЖ за 2020 год равен 4,76% [10]. Средний возраст больных РПЖ – 69,5 лет, однако в возрасте от 40–59 лет РПЖ встречается в 11,2% от общего количества работоспособных мужчин. В 2020 году на учете в онкологических учреждениях находилось более 269148 пациентов, из них 5 лет и более – 123695 мужчин. Несмотря на то, что у большинства мужчин (78,7%) диагностировали локализованный (60,7%) и местно-распространенный (18%) опухолевый процесс, первичный метастатический РПЖ (мРПЖ) выявляли у 20,6%. Летальность больных РПЖ в течение года с момента установки диагноза по-прежнему остается высокой и составила 6,8% [4, 10].

Для определения прогноза течения локализованного и местно-распространенного РПЖ применяются классификации оценки риска прогрессирования опухолевого процесса (D'Amico, NCCN, EAU, CAPRA), которые позволяют оптимизировать выбор лечебной тактики. У больных метастатическим РПЖ в последние годы широко стала применяться стратификация больных по объему и характеру метастатического поражения (критерии CHAARTED) и риску прогрессирования (критерии LATITUDE). Однако все эти прогностические системы используют для определения групп прогноза только клинические, радиологические, серологические и морфологические факторы [54, 76, 105, 106, 107, 108].

В то же время молекулярно-генетические маркеры крайне редко используются в стандартной клинической практике для уточнения риска прогрессирования и прогноза течения заболевания. Достижения в области геномики позволили выявить предполагаемые триггерные механизмы развития и прогрессирования РПЖ [78,84]. Одними из наиболее изученных генетических альтераций у больных РПЖ (так же, как и у больных раком молочной железы, яичников, поджелудочной железы) являются изменения ДНК, вызванные мутациями в генах репарации путем гомологичной рекомбинации ДНК (HRR). В настоящее время доказано, что наличие у мужчины герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 существенно повышает риск развития РПЖ, при этом опухоли у носителей мутаций развиваются в более молодом возрасте (<50 лет), чем в общей популяции больных РПЖ [51, 72, 79, 97]. В ряде исследований продемонстрировано, что у больных неметастатическим РПЖ с наличием мутаций в генах репарации ДНК (мгРДНК) чаще выявляют более распространенные и более злокачественные опухоли, чем у больных без мутаций. У больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ) мгРДНК являются предиктором эффективности препаратов – ингибиторов ферментов поли(АДФ-рибоза)-полимераз(PARP-ингибиторов). Один из препаратов этого класса (олапариб) зарегистрирован в РФ для лечения больных мКРРПЖ, прогрессирующих на фоне терапии абиратероном или энзалутамидом [76].

В то же время клиническое значение мгРДНК у больных метастатическим РПЖ изучено недостаточно. Отсутствуют данные о распространенности соматических и герминальных мутаций в российской популяции больных мКРРПЖ. Также неизвестно, влияет ли наличие мгРДНК, выявленных на стадии мКРРПЖ, на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных. Предикторное значение наличия мгРДНК для прогнозирования чувствительности к химиотерапии или терапии ингибиторами передачи андрогенного сигнала не установлено. В связи с этим представляется актуальным изучение распространенности мгРДНК в популяции больных мКРРПЖ и их

влияние на течение опухолевого процесса, эффективность терапии и выживаемость больных.

### **Степень разработанности темы исследования**

М. Oh и соавт. в 2019 г. продемонстрировали результаты метаанализа, в котором оценили риск возникновения РПЖ и ОБ среди пациентов-носителей мутации BRCA. Риск развития РПЖ оказался в 1,9 раза выше у носителей мутаций в генах BRCA, в 1,35 раза выше при BRCA1 и в 2,64 раза при BRCA2. Частота мутаций у пациентов РПЖ составила 0,9% для BRCA1 и 2,2% для BRCA2, что выше частоты мутаций в общей популяции. По мнению авторов, у пациентов РПЖ носителей мутаций BRCA2 более неблагоприятный прогноз заболевания и показатели ОБ хуже. Таким образом, мутации BRCA являются значительным прогностическим фактором для стратификации пациентов РПЖ высокого риска [9, 79]. На основании вышеуказанных данных в 2018 г. обновили рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), в которых предложено проводить тестирование всех пациентов мРПЖ на наследственные мутации BRCA1/2 [10, 76].

В настоящее время единственным завершенным исследованием III фазы является PROfound — это первое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности олапариба у пациентов мКРРПЖ с наличием мгрДНК и прогрессированием на фоне лечения антиандрогенами нового поколения [10]. На основании результатов данного исследования в мае 2020 г. FDA одобрило применение препарата олапариба для лекарственного лечения у пациентов мКРРПЖ, являющихся носителями мутаций в генах BRCA1/2 или ATM, ранее получающих терапию энзалутамидом или абиратероном [10, 46, 76, 110].

Соматические и наследственные мгрДНК являются одним из ключевых механизмов развития онкологических заболеваний в общей популяции. Идентификация мгрДНК позволяет выявить лиц и семьи, которые имеют предрасположенность к злокачественным заболеваниям, и в дальнейшем определять варианты злокачественных образований, которые будут чувствительны для специфической лекарственной терапии. Обнаружение данных мутаций у

пациентов РПЖ имеет важную клиническую значимость, потому что для данной группы пациентов открывается возможность лечения ингибиторами PARP [10]. Также определение наследственных мгрДНК является важным прогностическим фактором для родственников исследуемого пациента (как для мужчин, так и для женщин), который в дальнейшем можно применять в стратегии снижения риска злокачественных образований [10].

### **Цель исследования**

Цель исследования – оптимизация выбора тактики лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы на основании комплексного анализа факторов прогноза с учетом исследования статуса мутаций в генах репарации ДНК.

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту мутаций в генах репарации ДНК в опухолевой ткани у больных РПЖ, прогрессирующих до стадии мКРРПЖ.
2. Сравнить выживаемость без прогрессирования у больных мКРРПЖ с мутациями в генах репарации ДНК и без мутаций в генах репарации ДНК.
3. Сравнить общую выживаемость у больных мКРРПЖ с мутациями в генах репарации ДНК и без мутаций в генах репарации ДНК.
4. Провести комплексный анализ факторов прогноза, влияющих на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных мКРРПЖ.

### **Научная новизна**

Заключается в комплексном подходе к решению проблемы лечения пациентов РПЖ. Получены новые данные о прогностических факторах на основании клинического исследования. Впервые среди пациентов мКРРПЖ в российской популяции изучена частота мутаций в генах репарации ДНК, также произведена оценка влияния мутационного статуса и других факторов прогноза на выживаемость без прогрессирования и на общую выживаемость. На сегодняшний день существует ряд исследований, оценивающих молекулярные особенности, имеющие значение для прогнозирования и стратификации лечения.



## **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании результатов проведенного исследования проанализирована частота мутаций в генах репарации ДНК в выборке российской популяции.

В исследовании подтверждена сопоставимая с данными литературы частота мутаций в генах репарации ДНК – 27 пациентов (23,9 %). Наиболее часто выявлены мутации генов ATM (22%), BRCA1 (18,2%), BRCA2 (14,8%). По сравнению с данными литературы в российской популяции пациентов идентифицированы более частые мутации в иных, чем BRCA2. Таким образом выявлена минимальная панель определяемых генов в российской популяции. Влияние мутационного статуса на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость не доказана, что требует дальнейших исследований по данному вопросу. Также четко определены неблагоприятные факторы, достоверно влияющие на ОБ и ВБП у пациентов с мКРРПЖ.

## **Методология и методы исследования**

Проведено ретроспективное исследование по изучению частоты соматических мутаций в генах репарации ДНК методом секвенирования нового поколения и последующая оценка факторов прогноза, влияющих на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациентов мКРРПЖ.

В ходе проведения диссертационной работы использованы наблюдение, теоретический анализ и сравнение с последующей статистической обработкой полученного материала. Создана электронная база данных, получившая государственную регистрацию. Статистическая обработка результатов проведена общепринятыми в медицине методами с применением компьютерной техники и программного обеспечения.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

Частота мутаций в генах репарации ДНК в опухолевой ткани у больных мКРРПЖ составила 23,9% (27 пациентов). Выявленные мутации в нашей выборке из российской популяции пациентов оказались сопоставимы с данными наиболее крупных работ, опубликованных в литературе. Согласно проведенному исследованию мутации в генах репарации ДНК не оказывают влияния на общую

выживаемость и эффективность лекарственной терапии у больных мКРРПЖ, что может быть связано с небольшим размером исследуемой группы и требует дальнейшего изучения. Прослеживается тенденция к нескольким лучшим показателям выживаемости без прогрессирования на 1-й линии лекарственной терапии в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК. Наиболее значимые неблагоприятные факторы, оказывающие статистически достоверное влияние на общую выживаемость для общей группы по данным регрессионного анализа по Коксу: наличие отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии, группа препаратов лекарственной терапии 1-й линии и возрастная группа.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Данная работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне, включает большой клинический материал: 113 пациентов мКРРПЖ. Методическое построение клинического исследования отвечает принципам доказательной медицины. Способ формирования факторов прогноза заболевания, групп пациентов обеспечивает обоснованность научных положений и выводов. Полученные результаты изложены в диссертационной работе подробно, их достоверность определена выбором современных критериев оценки эффективности и статистической обработки данных.

Промежуточные и окончательные результаты, а также основные положения научного труда были представлены и доложены в рамках работы конференций, съездов и тезисов, в том числе на региональном съезде онкологов Юга онлайн, 6–7 ноября 2020 года; симпозиуме онкологических заболеваний мочеполовой системы ASCO GU 2022, 16 февраля 2022 года; Всероссийской конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии», г. Москва, 26 марта 2022 года; XVIII Международной Бурденковской научной конференции, г. Воронеж, 14–16 апреля 2022 года; XVII Международный конгресс российского общества онкоурологов, г. Санкт-Петербург, 29.09-30.09.2022г.; Всероссийская научно-практическая конференция «Булынинские чтения», г. Воронеж, 15.10.2022 год.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической

медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, 22.11.2022г., протокол № 2/11).

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования и практические рекомендации включены в лекционный курс на кафедре онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

Автор участвовал в выборе научного направления исследования, разработке цели и задач исследования, лично проводил обследование и консультирование пациентов на всех этапах лечения, назначал лекарственную терапию пациентам, проводил детальный анализ литературных источников по теме диссертационной работы, самостоятельно выполнял аналитическую и статистическую обработку полученных данных, занимался написанием научных статей. Выполнена разработка и внедрение электронной базы данных: свидетельство № 2022622453 от 28.09.2022г. «Данные о больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, подвергшихся генетическому секвенированию нового поколения». Личный вклад автора составляет 95% при создании базы данных пациентов и сборе данных, 95% при анализе полученных результатов исследования и формулировании направлений оптимизации, 80% при оформлении публикаций по теме диссертации.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология.

### **Публикации результатов исследования**

По результатам исследования автором опубликовано 4 печатных работы, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки

России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus; 1- иная публикация по теме диссертационного исследования.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав обсуждения, выводов и рекомендаций, списка литературы и 2 приложений. Работа иллюстрирована 43 рисунками, из них 2 рисунка в приложении, 30 таблицами. Обзор литературы проведен на основании анализа 119 источников, в том числе 16 российских и 103 зарубежных.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1 Эпидемиология рака предстательной железы**

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин [7, 10]. В 2020 году в Российской Федерации зарегистрировали 38223 новых случаев РПЖ и 13456 человек умерли от этого заболевания. РПЖ занимает 14,9% в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Стандартизированный показатель заболеваемости мужского населения РПЖ составил 35,45 человек на 100 тысяч, а смертности – 12,08 на 100 тысяч. Прирост показателей смертности за последние 10 лет составил 6,3%, а прирост заболеваемости составил 30,6% [10]. Кумулятивный риск развития РПЖ за 2020 год – 4,76%. Средний возраст больных РПЖ – 69,5 лет, однако в возрасте от 40–59 лет РПЖ встречается в 11,2% от общего количества работоспособных мужчин. В 2020 году на учете в онкологических учреждениях находилось более 269148 пациентов, из них 5 лет и более – 123695 мужчин. Несмотря на то, что у большинства (78,7%) мужчин диагностировали локализованный РПЖ I и II (60,7%), местно-распространенный III стадии (18%) и первичный метастатический РПЖ (мРПЖ) выявляли у 20,6%. Летальность больных РПЖ в течение года с момента установки диагноза по-прежнему остается высокой и составляет 6,8% [4, 10]. В настоящее время выделены определенные группы РПЖ, характеризующие состояние заболевания: отсутствие или наличие отдаленных метастазов (метастатический или неметастатический), кастрационно-резистентный (КР) или гормон-чувствительный РПЖ (ГЧРПЖ), структура первичной опухоли [91].

### **1.2 Методы лечения РПЖ**

#### **1.2.1 Гормональная терапия**

Тестостерон (Т) – один из главных факторов, участвующих в росте злокачественных клеток в предстательной железе. Андроген-депривационная

терапия (АДТ) является основным способом лекарственного лечения у пациентов с прогрессирующим РПЖ как при метастатическом гормон-чувствительном раке предстательной железы (мГЧРПЖ), так и при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы (КРРПЖ). Целью АДТ является снижение уровня циркулирующих в крови андрогенов до кастрационных значений (менее 20 нг/дл) [1,43,45].

Выделяют хирургический (билатеральная орхиэктомия) и лекарственный методы для достижения кастрационных значений Т. На основе радиоиммунного анализа, разработанного в 1960-х годах, уровень Т считался кастрационным при 50 нг/дл и ниже [36]. Применяемые современные методы подсчета уровня Т в крови показали, что при билатеральной орхиэктомии уровень Т равен 15 нг/дл. Данные выводы вместе с полученными результатами Ceder Y. и соавт., которые продемонстрировали улучшенную общую выживаемость (ОВ) и более длительное время до прогрессирования заболевания у пациентов с более низким уровнем Т, привели к консенсусу среди экспертов по РПЖ, что кастрационный уровень Т будет 20 нг/дл и ниже [37]. Несмотря на высокую вероятность ответа на АДТ, в среднем через 24–36 месяцев заболевание в конечном итоге приводит к КРРПЖ. При КРРПЖ начинается повышение уровня простат-специфического антигена (ПСА) и появление новых метастазов при кастрационных значениях Т [49]. При КРРПЖ происходит реактивация путей андрогенового рецептора (АР) за счет нескольких механизмов (амплификация гена АР, гиперэкспрессия корегуляторов АР, альтернативный сплайсинг гена АР, мутация гена АР), включая продукцию андрогенов надпочечниками и также клетками РПЖ [60]. Несмотря на это, продолжение подавления Т остается важным на протяжении всей КР стадии заболевания [80].

### **1.2.2 Химиотерапевтическое лечение**

До 2004 года при лечении мКРРПЖ использовали только антиандрогены, такие как бикалутамид и нилутамид [36], или кортикостероиды [98]. Первым

цитотоксическим химиотерапевтическим лекарством, одобренным для лечения мКРРПЖ, является митоксантрон, который применялся в качестве паллиативного лечения при болевом синдроме [99]. Доцетаксел является первым системным препаратом, продемонстрировавшим преимущества в общей выживаемости [81,100]. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 19,2 мес. в группе доцетаксела в сравнении с 16,3 мес. в группе митоксантрона [81,99,100]. Это изменило подход в лечении мКРРПЖ, а также повлияло на следующие поколения проспективных клинических исследований.

Кабазитаксел является химиотерапевтическим препаратом, продемонстрировавшим лекарственную активность при РПЖ, устойчивым к доцетакселу. В исследовании 2010 г. Johann Sebastian de Vono и соавторы продемонстрировали преимущества лечения кабазитакселом + преднизолоном в сравнении с митоксантроном при прогрессировании после лечения доцетакселом. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 2,8 месяцев (95% ДИ 2,4–3,0) в группе кабазитаксела и 1,4 месяца (1,4–1,7) в группе митоксантрона (отношение рисков (ОР) 0,74, 0,64–0,86,  $p < 0,0001$ ). Медиана ОВ составила 15,1 месяцев (95% ДИ 14,1–16,3) против 12,7 месяцев (11,6–13,7). Данный результат соответствует снижению на 30% риска смерти (ОР 0,70, 95% ДИ 0,59–0,83,  $p < 0,0001$ ) [48].

Новые исследования в области биологии РПЖ продемонстрировали усиленный аутокринный и паракринный синтез андрогенов клетками самой опухоли, продолжающей находиться под воздействием АДТ. Это опровергло ранние убеждения, что КРРПЖ устойчив к дальнейшему лечению гормональными препаратами [115]. Разработка новых гормональных препаратов, демонстрирующих эффективность при неметастатическом КРРПЖ (нмКРРПЖ) и мКРРПЖ кардинально изменила парадигму лечения КРРПЖ [58,73].

### **1.2.3 Гормональная терапия нового поколения**

За последнее десятилетие достигнуты значительные результаты в лечении мКРРПЖ, одобрены 2 лекарственных препарата гормональной терапии нового

поколения (абиратерона ацетат (АА), энзалутамид), также одобрены два гормональных препарата нового поколения для лечения мКРРПЖ (апалутамид, даролутамид) [29, 43, 45, 54, 55, 90, 94]. До недавнего времени отсутствовали стратегии лечения мКРРПЖ, основанные на определении биомаркеров и персонализированных подходах к терапии [10, 67]. В настоящее время FDA (Food and Drug Administration) одобрены 2 лекарственных препарата (олапариб [46, 110], рупапариб [19, 21, 111]), связанных с повреждениями в генах репарации ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) и также препарат пембролизумаб при высокой микросателлитной нестабильности (Приложение А) [22].

**Абиратерона ацетат.** В апреле 2011 года FDA одобрили применение ингибитора синтеза андрогенов, АА, в комбинации с преднизолоном для лечения пациентов мКРРПЖ, ранее получивших химиотерапевтическое лечение доцетакселом. В исследовании 3-й фазы COU-AA-301 – пациенты мКРРПЖ, ранее получавшие химиотерапевтическое лечение доцетакселом. Пациенты распределены на 2 группы: в 1-й группе пациенты получали лечение препаратом АА в комбинации с преднизолоном, во 2-й группе пациенты получали плацебо в комбинации с преднизолоном. Медиана ОВ в 1-й группе составила 15,8 месяцев в сравнении со 2-й группой 11,2 месяцев (ОР, 0,74; 95% ДИ, 0,64–0,86;  $p < 0,0001$ ). Время до радиологического прогрессирования, снижение уровня ПСА и болевого синдрома также продемонстрировали лучшие результаты в группе АА [47, 88, 112].

В исследовании 3 COU-AA-302 от 10 декабря 2012 года продемонстрировано преимущество лечения препаратом АА в комбинации с преднизолоном у пациентов, ранее не получавших терапию доцетакселом [87]. Медиана времени наблюдения составила 49,2 месяца (47,0–51,8). Медиана ОВ оказалась лучше в группе АА в сравнении с плацебо (34,7 мес. [95% ДИ 32,7–36,8] в сравнении с 30,3 мес. [28,7–33,3]; ОР 0,81 [95% ДИ 0,70–0,93];  $p = 0,0033$ ) [5, 87, 88].

**Энзалутамид.** В августе 2012 года FDA одобрили применение нового ингибитора андрогенного сигнала (ИАС) – энзалутамида – антиандрогена нового поколения (АНП) для лечения пациентов мКРРПЖ, которые ранее получали химиотерапевтическое лечение препаратом доцетакселом. В 3-й фазе исследования



AFFIRM (1199 пациентов, ранее получавших лекарственную терапию доцетакселом) продемонстрированы лучшие результаты ОВ в группе энзалутамида в сравнении с группой плацебо 18,4 мес. против 13,6 мес., со снижением риска смерти на 37% (HR, 0,63;  $P < 0,001$ ) [11, 90, 113].

В исследовании PREVAIL рандомизировано 1717 пациентов мКРРПЖ, ранее не получавших терапию доцетакселом. При медиане наблюдения в 12 месяцев ВБП составила 65% в группе энзалутамида по сравнению с 14% в группе плацебо. Медиана ОВ в группе энзалутамида составила 32,4 мес. против 20,3 мес. в группе плацебо [OR, 0,73; 95% ДИ, 0,63 – 0,85;  $p < 0,001$ ] [5, 29].

**Апалутамид.** В 2018 году FDA одобрили применение препарата апалутамид, также АНП, для лечения пациентов нмКРРПЖ. В 3-й фазе исследования SPARTAN сравнивали две группы пациентов (1207 пациентов) с нмКРРПЖ. В группе А (806 пациентов) пациенты принимали препарат апалутамид в комбинации с аЛГРГ, в то время как в группе Б (401 пациент) пациенты принимали плацебо в комбинации с аЛГРГ. Медиана безметастатической выживаемости составила 40,5 мес. в группе апалутамида в сравнении с 16,2 мес. в группе плацебо (OR = 0,28; ДИ от 0,23 до 0,35;  $p < 0,001$ ) [5, 94, 114].

В июле 2019 года опубликовали результаты исследования 3-й фазы TITAN. Изучали терапию препаратом апалутамид у пациентов мГЧРПЖ в сравнении с плацебо. Рандомизировали в группу А 525 пациентов, получающих комбинированную терапию апалутамида с аЛГРГ, в группу Б – 572 пациентов, получающих плацебо. Общая выживаемость (ОВ) через 24 мес. в группе А продемонстрировала лучшие результаты в сравнении с группой Б (82,4% в группе апалутамида в сравнении с 73,5% в группе плацебо) (ОШ = 0,67; ДИ 0,51 – 0,89;  $p = 0,005$ ). Радиографическая ВБП на 24 мес. Составила 68,2% в группе апалутамида и 47,5% в группе плацебо (ОШ = 0,48; ДИ 0,39 – 0,60;  $p < 0,001$ ). По результатам данных исследований в настоящее время препарат апалутамид рекомендован для лекарственной терапии при мГЧРЖП и нмКРРПЖ [1, 39].

До недавнего времени отсутствовали стратегии лечения мКРРПЖ, основанные на определении биомаркеров и персонифицированных подходах к

терапии. При РПЖ выявляют мутации в генах репарации ДНК (мгРДНК) [78]. Механизм, с помощью которого эти мутации приводят к канцерогенезу и прогрессии опухоли при РПЖ, недостаточно изучен. Наличие генетических aberrаций генов репарации ДНК выявляют у ~23% больных мКРРПЖ [10, 35, 40, 84]. Данные мутации могут быть наследственными (у 19% больных мРПЖ) и соматическими (у 22% больных мРПЖ) [10, 20].

### **1.3 Молекулярная патология РПЖ**

Наличие тех или иных генетических мутаций является важным фактором в изучении биологии, роста и распространения опухоли, на основании которого можно разрабатывать опухолевые биомаркеры и подбирать персонализированные терапевтические схемы лечения. Основным сигнальным путем при аденокарциноме предстательной железы является андрогеновый сигнальный путь. По сравнению с другими эпителиальными опухолями частота мутаций при РПЖ низкая, тем не менее их количество имеет тенденцию к росту по мере того, как опухоль прогрессирует до метастатического ГЧРПЖ (мГЧРПЖ) и мКРРПЖ. На генетическом уровне существуют важные различия между локализованными и КР формами заболевания. Наиболее частая находка при локализованном РПЖ, определяемая с помощью молекулярного секвенирования, это наличие однонуклеотидных вариантов, значение которых остается неясным. Также при локализованном РПЖ мутации андрогенового рецептора (АР) встречаются крайне редко в отличие от опухолей, прогрессирующих после гормональной терапии [6, 26, 89].

#### **1.3.1 Молекулярные подтипы кастрационно-резистентного рака предстательной железы**

КРРПЖ является одной из наиболее распространенных причин смерти у мужчин. Данная форма заболевания регистрируется на основании критерий Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG3) при радиологическом ( $\geq 2$  новых костных

очагов по данным контрольных обследований) или биохимическом прогрессировании (уровень ПСА > 2 нг/мл или значение ПСА > 25% от надира в 3-х последовательных измерениях с интервалом не менее одной недели) при кастрационных значениях уровня тестостерона (<50 нг/дл или <1,7 нмоль/л) [39, 59, 91].

В настоящее время самое большое исследование по молекулярной биологии КРРПЖ было опубликовано в 2015 г. [104]. В ходе исследования провели секвенирование опухолевых блоков 150 пациентов метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ). В результате выявили aberrации в генах, относящиеся к андрогеновым сигнальным путям в 71,3% случаев. Наибольшее количество мутаций ассоциированы с AR. Дополнительные мутации также описаны на других уровнях, связанных с андрогенным путем. Полученные данные позволили классифицировать КРРПЖ на различные молекулярные подтипы (Таблица 1) [2, 84, 94].

Таблица 1 – Молекулярные подтипы РПЖ

Молекулярные повреждения	Молекулярная подтипы повреждений	Частота встречаемости	Биологический смысл	Специфическая терапия
Андрогеновый рецептор	Амплификация Мутации Альтернативный сплайсинг Изменения в экспрессии AR Ко-регуляторы	4% на ранних стадиях; 20-30% распространены/рецидивирующей опухоли	Резистентность к андроген-депривационной терапии (АДТ)	Антиандрогены нового поколения (энзалутамид/абиратерон) Таксаны Комбинированная терапия (антиандрогены + PARPi/ иммунотерапия
PI3K-AKT	Потеря PTEN AKT/PI3K повреждение	49%	Резистентность к АДТ и PARPi	PTEN, AKT и PI3K ингибиторы (монотерапия/комбинации)
Путь репарации ДНК	Мутации в системе генов репарации ДНК	20–25%	Чувствительность к PARPi	PARPi
Другие	WNT Генетическое слияние	23% 18%	Резистентность к АДТ	Развитие новых терапевтических опция и комбинация

**Изменения в гене AR.** А. Генетическая амплификация AR приводит к усиленной экспрессии белка AR, что, в свою очередь, делает клетки РПЖ более чувствительными даже к низким концентрациям андрогена. Данные генетические амплификации не идентифицируются при мГЧРПЖ, поэтому усиление экспрессии AR может быть следствием гормональной терапии, приводящей в конечном итоге к КР стадии заболевания. Данные мутации встречаются на ранних стадиях РПЖ в 4–6% случаев и в 10–20% случаев при метастатических и прогрессирующих опухолях [85].

Б. Сплайсинг генов AR – это еще один вариант развития резистентности андрогенового пути, который впоследствии приводит к активации гена AR, независимо от связывания с лигандом. Данный вариант также связан с потерей чувствительности к лечению АНП и АА [24,85], однако данный вариант опухолевых изменений продолжает оставаться чувствительным к химиотерапевтическим препаратам (доцетаксел, кабазитаксел) [23, 104].

В. Экспрессии ко-регуляторов AR способствуют изменениям в ко-регуляторных белках, которые приводят к росту клеток РПЖ. Например: трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ), инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР1), интерлейкин 6 (ИЛ6) увеличивают активность AR путем фосфорилирования [52].

Г. Усиление стероидогенных сигнальных путей приводит к пролиферации клеток РПЖ через синтез андрогенов надпочечниками или внутриопухолевый синтез андрогенов. Сверхэкспрессия ферментов, участвующих в биосинтезе стероидов, и сверхэкспрессия цитохрома CYP17 являются ключевыми регуляторами в синтезе андрогенов надпочечниками при КРПЖ [74].

**Фосфоинозитид-3-киназный сигнальный путь (PI3K).** Сигнальный путь PI3K является вторым наиболее часто мутирующим путем при РПЖ. Соматические мутации присутствуют в 49% случаев. Самая распространенная мутация – это биаллельная потеря фосфатазы и гомолога тензина (PTEN). Данная мутация является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов, получающих терапию АА [28,61].

**Путь репарации ДНК.** Данный путь является третьим по частоте встречаемости среди всех подвидов молекулярных повреждений при РПЖ. Е. Castro и соавторы продемонстрировали, что герминальные и соматические мутации встречаются в 23% случаев от общей когорты пациентов у больных мКРРПЖ. BRCA2 мутация определялась чаще остальных (12,7%) [33]. Данные опухоли более чувствительны к химиотерапевтическому лечению препаратами платины и к ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (poly(ADPribose)-polymerase, PARP) [10, 50, 82]. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 ассоциированы с более агрессивными формами РПЖ, в том числе с высоким риском прогрессирования и худшими показателями ОВ [10, 51, 72, 79, 97].

**Сигнальный путь Wingless int1 (WNT).** Путь WNT является четвертым по частоте встречаемости (18%), включающий в себя мутации аденоматозной кишечной палочки и бета катенин 1 (БК1) [73, 92].

#### 1.4 Мутации в генах репарации ДНК

Наиболее перспективным в плане персонализированного подбора лекарственных препаратов для лечения КРРПЖ в настоящее время принято считать наличие мгрДНК [27].

Эндогенные повреждения, возникающие во время клеточного метаболизма и гидролитических реакций, или экзогенные угрозы, постоянно воздействующие на ДНК, устраняются с помощью системы восстановления повреждений ДНК. Это комплекс из нескольких сложных путей, предназначенных для защиты и сохранения целостности всего генома. Для предотвращения развития злокачественных опухолей (ЗО) необходимо поддержание целостности генома. Неотъемлемым свойством большинства ЗО является геномная нестабильность. МгрДНК способствуют дестабилизации клеток РПЖ, что в дальнейшем приводит к смерти клеток [10]. В ответ на множество повреждающих факторов встречается два вида повреждений цепи ДНК: однонитевый разрыв и двухцепочный разрыв ДНК. Наиболее частыми однонитевыми повреждениями ДНК являются

спонтанные модификации оснований под воздействием окислительных агентов, а также повреждение нуклеотидов, вызванное реактивными эндогенными метаболитами. Данные повреждения ДНК восстанавливаются с помощью механизма эксцизионной репарации, включающего эксцизионную репарацию оснований и нуклеотидов, репарацию однонитевого разрыва [10, 32, 38, 41, 57, 96]. При двухцепочных разрывах ДНК восстановление происходит за счет 2 главных путей репарации – гомологической рекомбинации хромосом (более точный метод репарации) и с участием негомологического соединения концов цепей ДНК (Рисунок 1) [10].

Клетки, которым не удастся восстановить повреждения ДНК, подвергаются апоптозу [8, 10, 30, 57]. МгрДНК выявляют в 17,4% случаев всех опухолевых локализаций [56].

РПЖ с мгрДНК чувствителен к ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (poly(ADP-ribose)-polymerase, PARP). Белки PARP воздействуют на таргетные белки посредством АДФ-рибозы в реакции поли-АДФ-рибозирования (PARylation), также участвуют в восстановлении одноцепочных разрывов [10, 41, 69, 77].

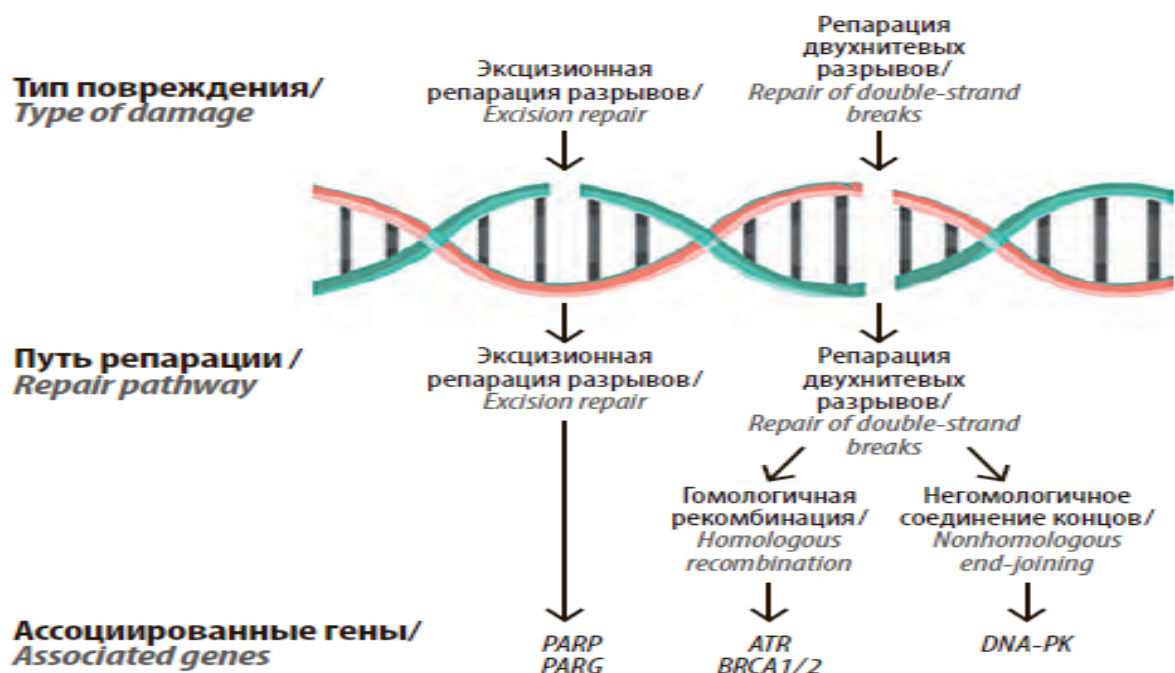


Рисунок 1 – Восстановление повреждения цепей ДНК

Данная реакция представляет собой посттрансляционную модификацию белков, в результате которой формируется разветвленный полимер [10, 31]. В настоящее время выделяют 17 типов PARP-белков, однако связаны с мгрДНК только PARP1 и PARP2. Важно отметить, что пути репарации ДНК, связанные с PARP, также тесно связаны с передачей сигналов AP [10, 31, 69]. Ингибиторы PARP (иPARP) подавляют каталитическую активность [86]. Клетки не могут эффективно восстанавливать однонитевые и двухнитевые разрывы в тех случаях, когда блокируется фермент PARP [10]. Накопление данных разрывов при нарушенном механизме их восстановления при мгрДНК приводит к селективной гибели опухолевых клеток [10, 14, 101, 102].

В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрены 4 иPARP, которые рекомендованы для лечения пациентов раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ) [10, 42, 65]. У больных с наследственным анамнезом РМЖ и РЯ существует вероятность (40%) обнаружения мутаций в генах BRCA1/2, а у мужчин в этих семьях – высокий риск развития РПЖ в сравнении с общим населением. У мужчин с мутацией в гене BRCA1 риск развития РПЖ выше в 3,8 раза, с мутацией BRCA2 – в 8,6 раз [10, 25, 66, 68]. Мутации в генах BRCA связаны с более агрессивными формами РПЖ, в том числе с высоким риском прогрессирования и худшими показателями ОБ [10, 13, 16, 51, 97, 102].

В литературе описаны 3 крупных метаанализа, целью которых была оценка риска выявления РПЖ и статуса мутации BRCA. В опубликованном метаанализе в 2011 г. включили 8 исследований с участием 5705 пациентов РПЖ и 13218 мужчин контрольной группы. По результатам данного метаанализа статистически значимого повышения риска РПЖ у мужчин-носителей мутации BRCA не выявлено (ОШ 1,36; 95% (ДИ) 0,87–2,14;  $p = 0,18$ ) [10, 52].

В метаанализе 2017 г., включившем 10 исследований, изучались показатели ОБ и опухолево-специфической выживаемости (ОСВ) у 525 пациентов с мутациями BRCA2 в сравнении с 8463 мужчинами контрольной группы. Более

низкие показатели ОБ и ОСВ выявлены у пациентов с мутациями в сравнении с контрольной группой. ОШ составило 2,53 (ДИ 95% 2,10–3,06;  $p < 0,001$ ) и 2,21 (ДИ 95% 1,64–2,99;  $p < 0,001$ ) [10, 44].

М. Oh и соавт. в 2019 г. продемонстрировали результаты метаанализа, в котором оценили риск возникновения РПЖ и ОБ среди пациентов-носителей мутации BRCA. Риск развития РПЖ оказался в 1,9 раза выше у носителей мутаций в генах BRCA, в 1,35 раза выше при BRCA1 и в 2,64 раза при BRCA2. Частота мутаций у пациентов РПЖ составила 0,9% для BRCA1 и 2,2% для BRCA2, что выше частоты мутаций в общей популяции. По мнению авторов, у пациентов РПЖ, носителей мутаций BRCA2, более неблагоприятный прогноз заболевания и показатели ОБ хуже. Таким образом, мутации BRCA являются значительным прогностическим фактором для стратификации пациентов РПЖ высокого риска [9,79]. На основании вышеуказанных данных в 2018 г. были обновлены рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), в которых предложено проводить тестирование всех пациентов мРПЖ на наследственные мутации BRCA1/2 [10, 76].

С. С. Pritchard и соавт. в 2016 г. исследовали наследственные мгрДНК у 692 больных. Общая частота наследственных мгрДНК у пациентов мРПЖ составила 11,8% ( $n = 82$ ). Мутации идентифицировали в 16 генах, включая BRCA2 (37 мутаций (44% от общего числа мутаций)), ATM – 11 (13%), CHEK2 – 10 (12%), BRCA1 – 6 (7%), RAD51D – 3 (4%) и PALB2 – 3 (4%). У большинства носителей мутаций диагностировали РПЖ с высокой суммой баллов по шкале Глисона, что является неблагоприятным фактором: у 56 (76%) РПЖ высокого риска (сумма баллов по шкале Глисона – 8–10), у 15 (21%) – промежуточного риска (сумма баллов по шкале Глисона – 7), у 2 (3%) – низкого риска (сумма баллов по шкале Глисона – 6). Семейный анамнез РПЖ положительный у 72 из 82 носителей мутаций и у 537 из 610 больных без мутаций. В обеих группах у 22% мужчин (16 из 72 больных с мутациями, 117 из 537 больных без мутаций) были родственники 1-й линии с верифицированным диагнозом РПЖ. Однако у 51 (71%) из 72 больных с мутациями оказались родственники 1-й линии с ЗО, отличного от РПЖ, в то время



как у 270 (50%) из 537 пациентов без мутаций родственников 1-й линии со ЗО не было. При развернутом анализе родословной у пробандов с мутациями выявили следующие случаи ЗО: РМЖ (24), РЯ (10), лейкемия и лимфома (6), рак поджелудочной железы (7), другие виды рака желудочно-кишечного тракта (18) [10, 83].

В 2019 г. E. Castro и соавт. продемонстрировали результаты исследования PROREPAIR-B, в которое в период с января 2013 года по апрель 2017 года вошли 419 пациентов с диагнозом РПЖ. Средний возраст участников исследования – 66,2 (40,8–92,1) лет, 48,2% больных уже имели метастазы. В общей когорте пациентов выявили 68 (16,2%) носителей мутаций, включая 14 (3,3%) с мутацией BRCA2, 8 (1,9%) с мутацией ATM, 4 (0,9%) с мутацией BRCA1. Распространенность мутаций BRCA1/BRCA2/ATM оказалась значительно выше у больных мКРППЖ, чем в целом в испанской популяции (6,2% против 0,7 %;  $p < 0,001$ ). Среднее время от начала АДТ у больных мРПЖ до развития мКРППЖ статистически значимо меньше у носителей мутаций, чем у неносителей (22,8 мес. против 28,4 мес.), особенно у пациентов с мутациями в гене BRCA2 по сравнению с неносителями (22,8 мес. против 13,2 мес.;  $p = 0,048$ ) [10, 12, 35].

В настоящее время наиболее крупным исследованием опубликованным в литературе является исследование PROFOUND, в которое скринировали 4425 обследованных пациентов. Проанализировали опухолевые образцы 4047 пациентов с мКРППЖ методом NGS. Исследовали мутации в 15 генах репарации ДНК: BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, и RAD54L [10]. Интерпретируемый результат получили у 2792 (69%) больных. Клинически значимые мутации выявили у 778 (27,9%) пациентов. Наиболее часто определялись следующие мутации: BRCA2 – 8,7%, CDK12 – 6,3%, ATM – 5,9%, CHEK2 – 1,2 %), BRCA1 – 1 %, PPP2R2A – 1%, мутации в генах низкой распространенности - 1,7%. Изменения в нескольких генах диагностировали у 2,1% пациентов, чаще всего в BRCA2 ( $n = 30$ ), CDK12 ( $n = 24$ ) или ATM ( $n = 13$ ) [46].

## 1.5 Мировой опыт применения ингибиторов PARP в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Эффективность иPARP впервые была продемонстрирована в нескольких исследованиях II и III фаз. Первый одобренный для пациентов мКРПЖ иPARP – олапариб. Во II-й фазе исследования эффективность олапариба была оценена у больных РПЖ с мутациями в гене BRCA1 или BRCA2. У больных КРПЖ иPARP продемонстрировали 50% частоту объективных ответов (ЧОО) [10, 62]. В исследовании II фазы TOPARP лечение олапарибом у больных КРПЖ с наследственными или соматическими мгрДНК также продемонстрировало высокую ЧОО (88%) у пациентов мКРПЖ, ранее получавших терапию абиратероном/энзалутамидом (98%) или кабазитакселом (58%). В данном исследовании среди больных мКРПЖ, мгрДНК зарегистрировали у 33% больных [70].

Во II-ой фазе исследования TOPARP-B продемонстрирована клиническая эффективность иPARP у больных мКРПЖ с мгрДНК, прогрессировавших на фоне химиотерапии таксанами (ХТТ) (n = 98). Медиана ВБП составила 5,4 мес. Для каждого измененного гена провели анализ подгрупп, который показал следующую частоту ответа (определенную как в исследовании TOPARP-A): BRCA1/2 – 83% (25/30; медиана ВБП – 8,1 мес.); PALB2 – 57% (4/7; медиана ВБП – 5,3 мес.); ATM – 37% (7/9; медиана ВБП – 6,1 мес.); CDK12 – 25% (5/204; медиана ВБП – 2,9 мес.). Лучший результат в снижении уровня ПСА более чем на 50% зарегистрирован в группах BRCA 1/2 (73%; 22/30) и PALB2 (67 %; 4/6) [10, 70, 71].

Еще одним перспективным иPARP является рукапариб, применявшийся в исследовании II-й фазы TRITON2 у пациентов мКРПЖ с наличием наследственных или соматических мгрДНК (BRCA 1/2), ранее принимавших терапию АНП и ХТТ [10]. По состоянию на 2 июля 2019 г. 98 больных с мутациями в генах BRCA получили терапию рукапарибом. Медиана наблюдения составила 13,0 (4,1–25,8) мес. В группе пациентов с мутациями BRCA ЧОО составила 43,9% (25/27) (95% ДИ 30,7–57,6%). Снижение уровня ПСА более чем на 50%

зарегистрировали у 51 из 98 (52%) больных (95% ДИ 41,7–62,2%) [10, 21]. На основании данного исследования в мае 2020 г. препарат рукапариб был одобрен FDA для лечения у пациентов мКРРПЖ с соматическими или герминальными мутациями BRCA 1/2, ранее получавших лечение АНП + ХТТ. Полное одобрение препарата рукапариб зависит от результатов 3-й фазы исследования TRITON3 (NCT02975934), рандомизированное исследование 3-й фазы препарата рукапариб в сравнении со стандартной терапией (АА, АНП или ХТТ) у пациентов мКРРПЖ с соматическими или герминальными мутациями BRCA1/2 или ATM, ранее получавших терапию АНП, но не получавших ХТТ. В настоящее время ожидаются результаты данного исследования [18].

Многообещающие результаты в лечении мРПЖ также продемонстрировал препарат нирапариб. В исследовании II фазы GALAHAD применяли препарат нирапариб для лечения пациентов мКРРПЖ с мгрДНК, у которых ранее было зарегистрировано прогрессирование на фоне терапии АНП и ХТТ. Генетическая панель включает следующие гены: BRCA1 2, ATM, FANCA, PALB2, CHEK2, BRIP1 и HDAC2. ЧОО составила 63% для 46 больных с мутациями BRCA 1/2 и 17% для 35 больных с остальными мутациями. Самыми частыми побочными эффектами были гематологические (анемия III и IV степени у 2 %; тромбоцитопения у 15%) [10, 95]. В настоящее время препарат нирапариб продолжает изучаться в рандомизированном исследовании III фазы MAGNITUDE, в котором применяется в комбинации с АА в сравнении с монотерапией АА + плацебо у пациентов мКРРПЖ [10, 17].

Единственным завершённым исследованием III фазы на сегодняшний день является PROfound. Первое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности олапарива у пациентов мКРРПЖ с наличием мгрДНК и прогрессированием на фоне лечения АНП. Больных рандомизировали на контрольную и экспериментальную группы. В экспериментальной группе больные получали олапариб (300 мг 2 раза в сутки), в контрольной группе терапию АНП (энзалутамид/АА). В зависимости от тех или иных мутаций больных разделили на когорты: когорта А (мутации BRCA1, BRCA2, ATM) и когорта В

(мутации BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L) [10]. ЧОО, ОВ и ВБП достоверно лучше в группе олапариба. ВБП в когорте А в контрольной группе составила 3,55 мес. в группе олапариба – 7,39 мес. (ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,63;  $p < 0,001$ ). ВБП в общей популяции (когорта А + когорта В) в контрольной группе составила 3,52 мес., в группе олапариба – 5,82 мес. (ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,63;  $p < 0,001$ ). ЧОО в общей популяции в контрольной группе – 4,5%, в группе олапариба – 21%. ОВ в общей популяции в контрольной группе – 14 мес., в группе олапариба – 17,3 мес. (ОР 0,79; 95% ДИ 0,61–1,03) [46]. На основании результатов данного исследования в мае 2020 г. FDA одобрило применение препарата олапариба для лекарственного лечения у пациентов мКРПЖ, являющихся носителями мутаций в генах BRCA1/2 или ATM, ранее получающих терапию энзалутамидом или АА [10, 76].

Соматические и наследственные мгрДНК являются одним из ключевых механизмов развития ЗО в общей популяции. Идентификация мгрДНК позволяет выявить лиц и семьи, которые имеют предрасположенность к ЗО, и в дальнейшем определять варианты ЗО, которые будут чувствительны для специфической лекарственной терапии. Обнаружение данных мутаций у пациентов РПЖ имеет важную клиническую значимость [10]. Во-первых, для данной группы пациентов открывается возможность лечения иPARP, что, несомненно, является более персонализированным подходом в лечении. Во-вторых, определение наследственных мгрДНК – важный прогностический фактор для родственников пробанда (как для мужчин, так и для женщин), который в дальнейшем можно применять в стратегии снижения риска ЗО.

## ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика больных

#### 2.1.1 Общая характеристика больных

Проведен ретроспективный анализ базы данных (Приложение Б). В настоящее исследование включили 113 больных мКРРПЖ. Используются данные 2-х центров: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России и КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»), включивших наибольшее количество пациентов в самое крупное в РФ многоцентровое проспективное исследование ADAM, в котором изучалась распространенность мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции больных РПЖ.

Диагноз РПЖ был установлен на разных этапах развития заболевания: 54 (47,7%) пациента с первично-метастатическим РПЖ и 59 (52,2%) пациентов с первично-неметастатическим РПЖ. У 108 (95,5%) пациентов нет второго онкологического заболевания, у 5-х (4,4%) есть: у 2-х (1,8%) пациентов рак мочевого пузыря, у 1-го (0,9%) рак лоханки, у 1-го (0,9%) рак прямой кишки и у 1-го (0,9%) рак легкого. У 6 (5,3%) пациентов родственники 1-й линии болели РПЖ, у 31 (27,4%) имели родственников второй линии со злокачественными заболеваниями.

Средний возраст больных составил  $67,8 \pm 7,9$  лет при этом возраст самого молодого больного составил 47 лет, а самого пожилого – 85 лет. Среднее значение стартового ПСА в общей группе составило 235,9 нг/мл (2,0–4405 нг/мл), медиана – 32,0 нг/мл, интерквартильный размах (ИР) – 13–100 нг/мл [7].

При стадировании пациентов использовалась классификация TNM (2017 г.) [119]. Клиническая стадия cT2a диагностирована у 1-го пациента (0,9 %), cT2b – у 3 пациентов (2,7 %), cT2c – 26 (23 %), cT3a – 32 (28,3 %), cT3b – 32 (28,3 %) и cT4 – 19 (16,8 %). Клиническая стадия cN1 диагностирована у 41 (36,3 %) пациента. Клиническую стадию cM1a выявили у 2-х (1,8 %) пациентов, cM1b – у 48 (42,4 %),

cM1c – у 4-х (3,5 %). Первично-неметастатический РПЖ зарегистрировали у 59 (52,3 %) пациентов.

По данным трансректальной биопсии ПЖ высокодифференцированная аденокарцинома с градацией по Глиссону 6 баллов (ISUP 1) верифицирована у 11 (9,8 %) больных, умеренно дифференцированная аденокарцинома с суммой баллов Глиссона 7 баллов (ISUP 2-3) – у 35 (30,9 %) больных, низкодифференцированная аденокарцинома с суммой баллов Глиссона 8–10 баллов (ISUP 4-5) – у 57 (50,4 %) пациентов, у 10-х (8,9 %) пациентов заключения по гистологическому исследованию утеряны (Таблица 2) [7].

Таблица 2 – Характеристика пациентов общей группы [7]

Характеристика	Количество больных, n	(%)
<b>Клиническая стадия cT</b>		
cT2a	1	0,9
cT2b	3	2,7
cT2c	26	23
cT3a	32	28,3
cT3b	32	28,3
cT4	19	16,8
<b>Клиническая стадия cN, n (%):</b>		
cN0	72	63,7
cN1	41	36,3
<b>Клиническая стадия cM, n (%):</b>		
cM0	59	52,3
cM1a	2	1,8
cM1b	48	42,4
cM1c	4	3,5
<b>Дифференцировка опухоли</b>		
Глиссон 6 (ISUP 1)	11	9,8
Глиссон 7 (ISUP 2-3)	35	30,9
Глиссону 8-10 (ISUP 4-5)	57	50,4
Неизвестно	10	8,9

В основном пациентов диагностировали с костными метастазами – 48 (42,4%), у 2 пациентов (1,8%) метастазы в лимфоузлах и у 4 (3,5%) пациентов метастазы в висцеральных органах. Паллиативное хирургическое лечение выполнили 4 (3,5%) больным, из которых 3 (2,7%) пациентам с олигометастатическим РПЖ (до 5 костных очагов) выполнили радикальную простатэктомию с расширенной тазовой лимфаденэктомией и 1 (0,9%) пациенту

выполнили паллиативную трансуретральную резекцию предстательной железы. Паллиативную лучевую терапию провели 2 пациентам (1,7%) на зону предстательной железы и малого таза, СОД 70-76 Гр.

**Лекарственная терапия первичного метастатического ГЧРПЖ.** В группу первичного метастатического ГЧРПЖ включили 54 (47,8%) пациента. В 1-й линии лекарственной терапии 33 (61,1%) пациента мГЧРПЖ получили терапию аЛГРГ, 4 (7,4%) – билатеральную орхиэктомию, 15 (27,8%) – химиогормональную терапию и 2 (3,7%) – комбинированную терапию АА + аЛГРГ. Химиогормональную терапию проводили препаратом доцетаксел в комбинации с аЛГРГ; 12 пациентам (79,1%) провели 6 курсов, 1 (6,7%) – 3 курса, 1 (6,7%) – 7 курсов, 1 (6,7%) – 10 курсов.

**Хирургическое и лучевое лечение РПЖ.** Гормональную неoadъювантную терапию провели 14 (12,4%) пациентам, которым в последующем выполнили радикальную простатэктомию (РПЭ) с расширенной тазовой лимфаденэктомией (РТЛАЭ) и 1 больному (0,9%) выполнили билатеральную орхиэктомию с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ).

Хирургическое лечение в объеме РПЭ с РТЛАЭ выполнили 30 (26,5%) пациентам и РПЭ без выполнения лимфаденэктомии – 3 (2,7%) больным.

После хирургического лечения установлены следующие патоморфологические стадии: стадия pT2 – 19 (57,6%), pT3a – 7 (21,2%), pT3b – 6 (18,1%) и pT4 – 1 (3,1%). Патоморфологическая стадия pN1 диагностирована у 16 (53,3%) пациентов.

По данным планового патоморфологического заключения после хирургического лечения верифицированы следующие гистологические варианты опухолей: высокодифференцированная аденокарцинома с градацией по шкале Глисона 6 баллов (ISUP 1) верифицирована у 1 (3,1%) больного, умеренно дифференцированная аденокарцинома с градацией по шкале Глисона 7 баллов (ISUP 2-3) – у 11 (33,3%) больных, низкодифференцированная аденокарцинома с градацией по шкале Глисона 8–10 баллов (ISUP 4-5) – у 18 (54,6%) пациентов и у 3 (9 %) пациентов данные гистологического исследования неизвестны [7]. В группе

больных, получающих неoadъювантную гормональную терапию, лечебный патоморфоз (ЛП) зарегистрировали у 6 пациентов (42,9%), у 8 (57,1%) пациентов ЛП не выявлено.

Первая степень ЛП подтверждена у 2 пациентов (14,3%), вторая степень – у 2 (14,3%) и третья степень – у 2 (14,3%) пациентов. Положительный край резекции (R1) выявили у 9 (27,2 %) пациентов (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристики пациентов, которым выполнено хирургическое лечение на этапе неметастатического РПЖ

Характеристика	Количество больных, n	(%)
<b>Патоморфологическая стадия pT</b>		
T2	19	57,6
T3a	7	21,2
T3b	6	18,1
T4	1	3,1
<b>Патоморфологическая стадия pN</b>		
N0	14	46,7
N1	16	53,3
<b>Дифференцировка опухоли</b>		
Глисон 6 (ISUP 1)	1	3,1
Глисон 7 (ISUP 2-3)	11	33,3
Глисон 8-10 (ISUP 4-5)	18	54,6
Дифференцировка не определена	3	9

Лучевую терапию провели 33 (29,2%) пациентам: ДЛТ на область предстательной железы и малого таза. Средняя СОД 68,3 Гр (4–76), медиана – 70 Гр. Также провели брахитерапию 3 (2,7 %) пациентам, СОД 147 Гр.

Биохимический рецидив зарегистрировали у 59 (32,7%) пациентов. Среднее время до биохимического рецидива составило 28 мес. (9–62 мес.), медиана – 26 мес. В большинстве случаев пациентам назначали АДТ аЛГРГ – 51 (86,4%). Четырем (6,8%) пациентам выполнили хирургическое лечение в объеме спасительной тазовой лимфаденэктомии. Другим 4 (6,8%) пациентам выполнили лучевую терапию на область малого таза и ложе предстательной железы (СОД 70-78 Гр).

**Лекарственная терапия мКРРПЖ.** Среднее время до развития мКРРПЖ составило 39,6 мес., медиана – 36 мес. (4–127 мес.), ИР – 18–57. Всем пациентам выполняли следующие обследования каждые 3 месяца: КТ органов грудной клетки,



брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием + остеосцинтиграфия или ПЭТ-КТ с 18F-PSMA/68Ga-PSMA. Контроль ПСА и общего тестостерона через месяц от начала терапии, далее 1 раз в 3 месяца. Среднее значение ПСА на момент постановки КР фазы в первично-неметастатического РПЖ составило 28,6 нг/мл (0,27–371 нг/мл), медиана – 9 нг/мл, ИР – 3–26 нг/мл. Согласно критериям CHAARTED ( $\geq 4$  костных метастазов, включая  $\geq 1$  метастаза за пределами позвоночника или таза и/или висцеральные метастазы – высокий риск; остальное – низкий риск) в наше исследование включили 55 (48,7%) пациентов высокого риска и 58 (51,3%) низкого риска. Пациентов с костными метастазами разделили на группы по количеству пораженных очагов: больные с олигометастатическим процессом (до 5 очагов) – 32 (32%) пациента, более 5 очагов в костях – 56 (56%) и superscan (поражение более 70% костной системы) – 12 (12%). Все варианты полученных препаратов в разных линиях представлены в Таблице 4.

Остеомодифицирующие препараты получали: 11 (9,7%) пациентов деносумаб и 47 (41,6%) золедроновую кислоту. Осложнения (остеонекроз нижней челюсти) на фоне приема остеомодифицирующих лекарств выявили у 5 (8,6%) пациентов.

**1-я линия лекарственного лечения мКРРПЖ.** В 1-й линии лечения мКРРПЖ чаще всего использовали антиандрогены нового поколения: у 34 (30%) пациентов АА, у 45 (39,9%) – энзалутамид. Также использовали ХТ доцетакселом у 31 (27,4%) пациента. У 1 (3,2%) пациента был проведен 1 курс ХТ доцетакселом, у 3 (9,6%) – 3 курса, у 1 (3,2%) – 4 курса, у 4 (13%) – 5 курсов, у 15 (48,4%) пациентов – 6 курсов, у 1 (3,2%) – 7 курсов, у 4 (13%) – 9 курсов, и у 2 (6,4%) пациентов – 10 курсов. Токсичность ХТ тяжелой степени тяжести (полинейропатия нижних конечностей), потребовавшая смены терапии, выявили у 2 больных (6,4%). У 2 (1,8%) пациентов проведена терапия бикалутамидом и у 1 (0,9 %) пациента проведена радионуклидная терапия радием-223 (Таблица 4).

Таблица 4 – Лекарственная терапия в общей группе пациентов мКРРПЖ

Препарат	Количество, n	%
<b>1 линия</b>	<b>113</b>	<b>100</b>
АА	34	30
Энзалутамид	45	39,9
Доцетаксел	31	27,4
Радий-223	1	0,9
Бикалутамид	2	1,8
<b>2 линия</b>	<b>63</b>	<b>100</b>
АА	6	9,5
Энзалутамид	30	47,7
Апалутамид	1	1,6
Доцетаксел	18	28,5
Кабазитаксел	4	6,3
Радий-223	2	3,2
Лютеций-177	1	1,6
Олапариб	1	1,6
<b>3 линия</b>	<b>34</b>	<b>100</b>
АА	4	11,7
Энзалутамид	9	26,4
Доцетаксел	7	20,5
Кабазитаксел	10	29,4
Апалутамид	1	3
Олапариб	1	3
Лютеций-177	1	3
Радий-223	1	3
<b>4 линия</b>	<b>17</b>	<b>100</b>
АА	1	5,9
Энзалутамид	3	17,7
Кабазитаксел	5	29,5
Лютеций-177	2	11,7
Радий-223	1	5,9
Эстрацит	1	5,9
Олапариб	2	11,7
Без терапии	2	11,7
<b>5 линия</b>	<b>1</b>	<b>100</b>
Лютеций-177	1	100

В настоящее время у 63 (55,7%) больных зарегистрировали прогрессирование заболевания и у 1 (0,9 %) зарегистрирован летальный случай не фоне прогрессирования заболевания. В большинстве случаев прогрессирование заболевания регистрировали на основании роста уровня ПСА (маркерное прогрессирование) – 34 (53,1%), у 8 (12,5%) пациентов – маркерное + радиологическое прогрессирование, у 8 (12,5%) – радиологическое прогрессирование, у 10 (15,7%) пациентов – симптоматическое + маркерное +

радиологическое прогрессирование и у 4 (6,2%) пациентов – симптоматическое прогрессирование.

Радиологическое прогрессирование оценивали по критериям RECIST v. 1.1: прогрессирование в нерегионарных лимфоузлах у 4 (15,4%) пациентов, прогрессирование, связанное с появлением костных очагов, у 17 (65,3%) больных, прогрессирование, связанное с появлением висцеральных очагов, у 4 (15,4%) пациентов и прогрессирование, связанное с появлением очагов в костях + метастазов в лимфоузлах, у 1 (3,9%) пациента.

**2-я линия лекарственного лечения мКРРПЖ.** Лекарственную терапию 2-й линии получили 63 (55,7%) пациента, чаще всего использовали антиандрогены нового поколения: у 6 (9,5%) пациентов – АА, у 30 (47,7%) – энзалутамид и у 1 (1,6%) – апалутамид. Реже использовали ХТ доцетакселом – у 18 (28,5%) пациентов и у 4 (6,3%) пациентов – ХТ препаратом кабазитакселом. Количество курсов ХТ: у 16 (72,7%) пациентов – ≤ 6; у 5 (22,8%) – от 7–10 курсов и у 1 (4,5%) пациента – 13 курсов. Токсичность ХТ (полинейропатия нижних конечностей) на 2-й линии выявлена у 4 (18,1%) пациентов. Также у 2 (3,2%) пациентов проведена системная радионуклидная терапия радием-223, у 1 (1,6%) пациента – радионуклидная терапия лютецием и у 1 (1,6%) пациента – терапия олапарибом. Токсичность терапии тяжелой степени тяжести на 2-й линии не зарегистрировали.

В настоящее время у 34 (54%) больных зарегистрировали прогрессирование заболевания и у 4 (6,4 %) пациентов зарегистрированы летальные случаи на фоне прогрессирования заболевания. В большинстве случаев регистрировали маркерное прогрессирование у 12 (35,3%) больных, у 9 (26,5%) пациентов маркерное + радиологическое прогрессирование, у 5 (14,7%) пациентов симптоматическое + маркерное прогрессирование, у 3 (8,8%) радиологическое прогрессирование, и у 5 (14,7%) пациентов симптоматическое + радиологическое + маркерное прогрессирование. Радиологическое прогрессирование оценивали по критериям RECIST v. 1.1: прогрессирование в нерегионарных лимфоузлах у 3 (17,6%) больных; прогрессирование, связанное с появлением костных очагов, – у 9 (53%), с появлением висцеральных метастазов – у 1 (5,9%) пациента; метастазов в

нерегинарных лимфоузлах и костях – у 3 (17,6%) пациентов и у 1 (5,9%) пациента – с появлением метастазов в нерегинарных лимфоузлах + костях + висцеральных органах.

**3-я линия лекарственного лечения мКРРПЖ.** Лекарственную терапию 3-й линии получили 34 (30%) пациента. В 3-й линии терапии мКРРПЖ использовали антиандрогены нового поколения: у 4-х (11,7%) пациентов – АА, у 9 (26,4%) пациентов – энзалутамид и у 1 (3%) – апалутамид. Также использовали ХТ доцетакселом у 7 (20,5%) пациентов и у 10 (29,4%) больных ХТ препарат кабазитаксел. Также у 1 (3%) пациента проведена терапия iPARP олапарибом, у 1 (3%) пациента была проведена системная радионуклидная терапия радием-223 и у 1 (3%) пациента – радионуклидная терапия лютецием. Токсичность терапии тяжелой степени тяжести на 3-й линии не зарегистрировали.

В настоящее время у 17 (50%) больных зарегистрировали прогрессирование заболевания и у 1 (3 %) пациента зарегистрирован летальный случаи на фоне прогрессирование заболевания. В большинстве случаев регистрировали маркерное прогрессирование у 7 (41,2%) пациентов, у 2 (11,7%) пациентов маркерное + радиологическое прогрессирование, у 2 (11,7%) пациентов радиологическое прогрессирование, у 3 (17,7%) пациентов симптоматическое + маркерное прогрессирование и у 3 (17,7%) пациентов симптоматическое + маркерное + радиологическое. Радиологическое прогрессирование оценивали по критериям RECIST v. 1.1 и PCWG 3: прогрессирование, связанное с метастазами в нерегинарных лимфоузлах + висцеральных органах, у 1 (14,2%) больного; прогрессирование, связанное с костным метастазированием, – у 3 (42,9%) пациентов; у 3 (42,9%) пациентов – прогрессирование в нерегинарных лимфоузлах + костных.

**4-я линия лекарственного лечения мКРРПЖ.** Лекарственную терапию на 4-й линии получили 15 (13,3 %) пациентов и 2 (1,8 %) пациента в настоящее время без терапии. В 4-й линии терапии мКРРПЖ использовали антиандрогены нового поколения: у 1 (5,9%) пациента – АА, у 3 (17,7%) – энзалутамид. Также использовали ХТ препаратом кабазитакселом у 5 (29,5%), 1 (5,9%) пациенту

провели системную радионуклидную терапию радием-223, у 1 (5,9%) – эстрацитом, у 1 (5,9%) – самарием, у 2 (11,7%) – лютецием и 2 (11,7%) – олапарибом. Токсичность терапии тяжелой степени тяжести на препаратах 4-й линии не зарегистрировали.

В настоящее время у 1 (0,9%) больного зарегистрировали прогрессирование заболевания и у 4 (3,5 %) пациентов зарегистрирован летальный случаи на фоне прогрессирование заболевания. Прогрессирование заболевания регистрировали по повышению уровня ПСА (маркерное прогрессирование) + радиологическое прогрессирование – 1 (10%). Радиологическое прогрессирование оценивали по критериям RECIST v. 1.1: прогрессирование в нерегионарных лимфоузлах + прогрессирование очагов в костях у 1 (100%) больного.

**5-я линия лекарственного лечения мКРРПЖ.** В 5-й линии терапии мКРРПЖ 1 пациент (100%) получает в настоящее время системную радионуклидную терапию лютецием. Токсичность терапии тяжелой степени тяжести на препаратах 5-й линии терапии не зарегистрировали. Пациент продолжает получать вышеуказанную терапию до прогрессирования заболевания.

Паллиативная лучевая терапия при КР фазе проведена у 8 (7%) пациентов с целью обезболивания. Хирургическое лечение у пациентов на КР фазе не проводили.

### **2.1.2 Характеристика первично-метастатических пациентов**

Средний возраст больных составил  $67,8 \pm 9,2$  лет при этом возраст самого молодого больного составил 47 лет, а самого пожилого – 85 лет. Среднее значение стартового ПСА в группе мГЧРПЖ составило 53 нг/мл (6,0–4405 нг/мл), медиана – 94,0 нг/мл, интерквартильный размах (ИР) – 35–274 нг/мл [7]. Включили 54 (47,7 %) пациента с первично-метастатическим РПЖ.

У большинства пациентов по данным комплексного обследования диагностировали местно-распространенные (сТ3а-Т4) формы РПЖ (92,7%) (Таблица 5).

Клинические стадии cT2b диагностированы у 1 (1,8%) пациента, cT2c – у 3 (5,5%), а местно-распространенные формы РПЖ диагностированы у 50 (92,5%) больных [7]. Клиническая стадия cN1 диагностирована у 28 (51,8%) пациентов. Клиническая стадия cM1a выявлена у 2 (3,7%) пациентов, cM1b – 48 (88,9%), cM1c – 4 (7,4%).

Таблица 5 – Характеристика больных мГЧРПЖ [7]

Характеристика	Количество больных, n	(%)
<b>Клиническая стадия cT</b>		
cT2b	1	1,8
cT2c	3	5,5
cT3a	13	24,1
cT3b	20	37,1
cT4	17	31,5
<b>Клиническая стадия cN, n (%):</b>		
cN0	26	48,2
cN1	28	51,8
<b>Клиническая стадия cM, n (%):</b>		
cM1a	2	3,7
cM1b	48	88,9
cM1c	4	7,4
<b>Дифференцировка опухоли</b>		
Глисон 6 (ISUP 1)	6	11,1
Глисон 7 (ISUP 2-3)	13	24,1
Глисон 8-10 (ISUP 4-5)	32	59,3
Нет данных	3	5,5

По данным трансректальной биопсии ПЖ высокодифференцированная аденокарцинома с градацией по шкале Глисона 6 баллов (ISUP 1) верифицирована у 6 (11,1%) больных, умеренно дифференцированная аденокарцинома с оценкой по шкале Глисона 7 баллов (ISUP 2-3) – у 13 (24,1%) больных, низкодифференцированная аденокарцинома с суммой по шкале Глисона 8-10 баллов (ISUP 4-5) – у 32 (59,3%) пациентов, у 3 (5,5%) пациентов данных гистологического исследования нет [7].

Чаще всего диагностировали костные метастазы – у 48 (88,9%) пациентов, метастазы в лимфоузлах – у 2 (3,7%) пациентов и метастазы в висцеральных органах – у 4 (7,4%) пациентов. Паллиативное хирургическое лечение выполнили 4 (7,4%) больным, из которых 3 (5,5%) пациентам с олигометастатическим РПЖ

(до 5 костных очагов) выполнили радикальную простатэктомию с расширенной тазовой лимфаденэктомией и 1 (1,8%) пациенту выполнили паллиативную трансуретральную резекцию предстательной железы. Паллиативную лучевую терапию провели 3 (5,5%) пациентам, 2 (3,7%) – ДЛТ на зону предстательной железы и малого таза, СОД 70-76 Гр, 1 (1,8%) с целью обезболивания на зону метастатического поражения (Th10 – Th 11).

В 1-й линии лекарственной терапии мГЧРПЖ 33 (61,1%) пациента получили терапию аЛГРГ, 4 (7,4%) – билатеральную орхиэктомию, 15 (27,7%) – химиогормональную терапию и 2 (3,7%) – комбинированную терапию АА + аЛГРГ. Химиогормональная терапия выполнялась препаратом доцетаксел в комбинации с аЛГРГ. У 12 (80,2%) пациентов проведено – 6 курсов, у 1 (6,6%) – 3 курса, 1 (6,6%) – 7 курсов, 1 (6,6%) – 10 курсов.

Все варианты полученных препаратов в разных линиях, начиная с мКРРПЖ стадии, представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Лекарственная терапия в группе первично метастатического РПЖ

Препарат	Количество, n	%
<b>1 линия</b>	<b>54</b>	<b>100</b>
АА	15	27,8
Энзалутамид	26	48,2
Доцетаксел	12	22,2
Бикалутамид	1	1,8
<b>2 линия</b>	<b>26</b>	<b>100</b>
АА	4	15,3
Энзалутамид	13	50
Доцетаксел	6	23
Кабазитаксел	1	3,9
Радий-223	1	3,9
Олапариб+Пембролизумаб	1	3,9
<b>3 линия</b>	<b>13</b>	<b>100</b>
АА	1	7,7
Энзалутамид	4	30,7
Доцетаксел	2	15,5
Кабазитаксел	4	30,7
Радий-223	1	7,7
Лютетий-177	1	7,7
<b>4 Линия</b>	<b>5</b>	<b>100</b>
Кабазитаксел	3	60
Энзалутамид	1	20
Лютетий-177	1	20

Среднее время до развития мКРРПЖ составило 25,8 мес., медиана – 20,5 мес. (4–90 мес.). Среднее значение ПСА на момент постановки КР фазы в группе мРПЖ составило 53 нг/мл (2,0–371 нг/мл), медиана – 13,0 нг/мл, ИР – 5–31 нг/мл. По критериям CHAARTED ( $\geq 4$  костных метастазов, включая  $\geq 1$  метастазу за пределами позвоночника или таза и/или висцеральный метастаз – высокий риск; остальное – низкий риск) диагностировали 38 (70,3%) пациентов высокого риска и 16 (29,7%) низкого риска. Пациентов с костными метастазами разделили на группы по количеству пораженных очагов: больные с олигометастатическим процессом – 6 (13,6%) пациентов, с более 5 очагами в костях – 34 (65,4%) и superscan (поражение более 70% костной системы) – 10 (21%) больных. Остеомодифицирующие препараты получали: 8 (14,8%) пациентов деносумаб и 28 (51,8%) золедроновую кислоту. Осложнения на фоне приема остеомодифицирующих лекарств (остеонекроз нижней челюсти) выявили у 5 (10%) больных.

### **2.1.3 Характеристика первично-неметастатических больных РПЖ**

Средний возраст больных составил 59 лет  $\pm$  6,4, при этом возраст самого молодого больного составил 55 лет, а самого пожилого – 82 года. Среднее значение стартового ПСА в группе РПЖ составило 37 нг/мл (2,0 – 708 нг/мл), медиана – 21,0 нг/мл, ИР – 10–33 нг/мл. У 2 (3,4%) пациентов уровень ПСА превысил значение 100 нг/мл, однако при комплексном обследовании данных за наличие отдаленных метастазов не получено [7]. Включили 59 (52,3%) пациентов с первично-неметастатическим РПЖ.

Клинические стадии сT1-T2b диагностированы у 3 (5%) пациентов, сT2c – 23 (38,9%), а местно-распространенные формы РПЖ диагностированы у 33 (56,1%) больных [7]. Клиническая стадия сN1 диагностирована у 13 (22,1%) пациентов. Клиническая стадия сM0 выявлена у всех пациентов данной группы.

По данным трансректальной биопсии ПЖ высокодифференцированная аденокарцинома с градацией по Глиссону 6 баллов (ISUP 1) верифицирована у 5 (8,4%) больных, умеренно дифференцированная аденокарцинома с суммой баллов



Глисона 7 баллов (ISUP 2-3) – у 22 (37,3%) больных, низкодифференцированная аденокарцинома с суммой баллов Глисона 8-10 баллов (ISUP 4-5) – у 25 (42,5%) пациентов, у 7 (11,8%) пациентов заключения по гистологическому исследованию утеряны (Таблица 7) [7].

Таблица 7 – Общая характеристика пациентов первично-неметастатическим РПЖ

Характеристика	Количество больных, n	(%)
<b>Клиническая стадия cT</b>		
cT1-T2b	3	5
cT2c	23	38,9
cT3a	19	32,3
cT3b	12	20,4
cT4	2	3,4
<b>Клиническая стадия cN</b>		
cN0	46	77,9
cN1	13	22,1
<b>Клиническая стадия cM</b>		
cM1a – cM1c	0	0
<b>Дифференцировка опухоли</b>		
Глисон 6 (ISUP 1)	5	8,4
Глисон 7 (ISUP 2-3)	22	37,3
Глисону 8-10 (ISUP 4-5)	25	42,5
Дифференцировка не определена	7	11,8

Хирургическое лечение в объеме РПЭ с РТЛАЭ выполнили 30 (50,8%) пациентам и РПЭ без выполнения лимфаденэктомии 3 (5%) больным.

Патоморфологические стадии после хирургического лечения: pT2 – 5 (15,1%), pT3a – 5 (15,1 %), pT3b – 19 (57,6 %) и pT4 – 4 (12,2 %). Патоморфологическая стадия pN1 диагностирована у 17 (51,5 %) пациентов.

По данным патоморфологического заключения после хирургического лечения верифицированы следующие гистологические варианты опухолей: высокодифференцированная аденокарцинома с градацией по Глисону 6 баллов (ISUP 1) верифицирована у 1 (3,1%) больного, умеренно дифференцированная аденокарцинома с суммой баллов Глисона 7 баллов (ISUP 2-3) – у 11 (33,3%) больных, низкодифференцированная аденокарцинома с суммой баллов Глисона 8-10 баллов (ISUP 4-5) – у 18 (54,5%) пациентов, у 3 (9,1 %) пациентов заключения по гистологическому исследованию утеряны [7]. В группе больных, получающих

неoadьювантную гормональную терапию, ЛП зарегистрирован у 6 (45,1%) пациентов (Таблица 8).

Первая степень ЛП выявлена у 2 (33,34%) пациентов, вторая степень – у 2 (33,33%) и третья степень – у 2 (33,33%) пациентов. Положительный край резекции (R1) диагностирован у 9 (27,3%) пациентов. Лучевую терапию провели 34 (57,6%) пациентам. ДЛТ на область предстательной железы и малого таза – 31 (91,2%) больному и брахитерапию – 3 (8,8%) пациентам. Средняя СОД 68,3 Гр (45–76), медиана – 70 Гр.

Биохимический рецидив зарегистрировали у 37 (62,7%) пациентов. Среднее время до биохимического рецидива составило 28 мес. (9–62 мес.), медиана – 26 мес. В большинстве случаев пациентам назначена АДТ аЛГРГ – 28 (47,4%).

Таблица 8 – Характеристика патоморфологического заключения в группе первичного неметастатического РПЖ

Характеристика	Количество больных, n	(%)
<b>Патоморфологическая стадия pT</b>		
T2	5	15,1
T3a	5	15,1
T3b	19	57,6
T4	4	12,2
<b>Патоморфологическая стадия pN</b>		
N0	16	48,5
N1	17	51,6
<b>Дифференцировка опухоли</b>		
Глисон 6 (ISUP 1)	1	3,1
Глисон 7 (ISUP 2-3)	11	33,3
Глисон 8-10 (ISUP 4-5)	18	54,5
Дифференцировка не определена	3	9,1

Среднее время до развития мКРРПЖ составила 52,3 мес., медиана – 52 мес. (6–127 мес.), ИР – 35-64. Среднее значение ПСА на момент постановки КР фазы в группе первично-неметастатического РПЖ составило 21,6 нг/мл (0,27–251 нг/мл), медиана – 5 нг/мл, ИР – 2,6–16 нг/мл. По критериям CHAARTED включили 17 (28,9%) пациентов высокого риска и 42 (71,1%) низкого риска. Пациенты с костными метастазами разделены по количеству пораженных очагов: олигометастатические – 26 (52%) пациентов, более 5 очагов в костях – 22 (44%) и superscan (поражение более 70% костной системы) – 2 (4%).

Остеомодифицирующие препараты получали: 3 (5%) пациента деносумаб и 19 (32,2%) больных золедроновую кислоту. Осложнения на фоне приема остеомодифицирующих лекарств не выявлены.

В 1-й линии лечения мКРРПЖ чаще всего использовали антиандрогены нового поколения: у 19 (32,2%) пациентов – АА, у 19 (32,2%) – энзалутамид. Также использовали ХТ доцетакселом у 19 (32,2%) пациентов. У 1 (5,3%) пациента был проведен 1 курс ХТ доцетакселом, у 1 (5,3%) – 3 курса, у 1 (5,3%) – 4 курса, у 4 (21%) – 5 курсов, у 11 (57,8%) пациентов – 6 курсов и у 1 (5,3%) – 7 курсов. Токсичность ХТ выявлена у 1 (5,2%) больного, в связи с чем произведена смена терапии. У 1 (1,7%) пациента проведена радионуклидная терапия радием-223; у 1 (1,7%) пациента проведена терапия бикалутамидом.

Все варианты полученных препаратов в группе первично-неметастатического РПЖ стадии сМ0 после прогрессирования до мКРРПЖ в разных линиях представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Лекарственная терапия в группе первично-неметастатического РПЖ после прогрессирования до мКРРПЖ

Препарат	Количество, n	%
<b>1 линия</b>	<b>59</b>	<b>100</b>
АА	19	32,2
Энзалутамид	19	32,2
Доцетаксел	19	32,2
Радий-223	1	1,7
Бикалутамид	1	1,7
<b>2 линия</b>	<b>37</b>	<b>100</b>
АА	2	5,4
Энзалутамид	17	46
Апалутамид	1	2,7
Доцетаксел	12	32,4
Кабазитаксел	3	8,1
Радий-223	1	2,7
Лютеций-177	1	2,7
<b>3 линия</b>	<b>20</b>	<b>100</b>
АА	3	15
Энзалутамид	5	25
Доцетаксел	4	20
Кабазитаксел	6	30
Апалутамид	1	5
Олапариб	1	5

Продолжение Таблицы 9

<b>4 линия</b>	<b>10</b>	<b>100</b>
АА	1	10
Энзалутамид	2	20
Кабазитаксел	2	20
Лютеций-177	1	10
Радий-223	1	10
Эстрацит	1	10
Олапариб	2	20
<b>5 линия</b>	<b>1</b>	<b>100</b>
Лютеций-177	1	100

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10.0.

## 2.2 Молекулярно-генетическое тестирование

Молекулярно-генетическая часть работы основана на анализе результатов исследования гистологического материала опухоли 113 больных РПЖ.

Для всех образцов, валидных для проведения молекулярно-генетического исследования, было проведено определение наличия клинически значимых вариантов (мутаций) в генах HRR (Homology Recombination Repair, репарацией двуцепочечных разрывов при помощи гомологичной рекомбинации): BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L [5]. Материалом для исследования являлись пробы ДНК, выделенные из фиксированных в 10% забуференном формалине и залитых в парафин (FFPE) тканей опухоли.

Исследование проводили с применением метода NGS (секвенирования следующего поколения), с использованием трех различных методик (Лаборатория 1 – 33 образцов, Лаборатория 2 – 27 образцов, Лаборатория 3 – 53 образцов опухолевой ткани мкрРПЖ).

### 2.2.1 Методика 1 (Лаборатория 1). Амплификационная таргетная NGS

Мутации в генах, связанных с HRR, выявляли при помощи собственной амплификационной таргетной NGS библиотеки. Для разработки праймеров обогащения целевыми последовательностями использовали программу NGS-PrimerPlex [64].

**Подготовка анализируемых образцов (Лаборатория 1).** Образцы FFPE опухоли, отобранные по соотношению опухолевых/нормальных клеток как пригодные для подготовки библиотек NGS, содержали не менее 10% опухолевых клеток. Выделение ДНК осуществлялось при помощи наборов реагентов (DNeasy Blood & Tissue Kit и QIAamp DNA FFPE Tissue Kit, Qiagen) [3]. Концентрация ДНК определялась методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (real-time-ПЦР) при помощи набора КАРА hgDNA Quantification and QC Kit (КАРА Biosystems).

**Подготовка библиотек NGS (Лаборатория 1).** Полученные пробы ДНК в количестве 24 нг использовались для приготовления библиотек testBRCA и testHRR (описание приведено в приложении). Приготовление библиотек осуществлялось при помощи home-made набора (лаборатория фармакогеномики, ИХБФМ СОРАН).

**Принцип метода.** Обогащение библиотек целевыми фрагментами происходит при помощи четырех мультиплексных реакций амплификации [64]. Мультиплексная амплификация целевых последовательностей ДНК осуществляется в первом раунде ПЦР при помощи N пар ген-специфичных праймеров, несущих на 5'-концах универсальные последовательности (хвосты) и одной пары универсальных праймеров, комплементарных указанным хвостам. N – число пар ген-специфичных праймеров, варьирует от 46 до 50 [3]. Ген-специфичные праймеры добавляются в низкой концентрации (1–32 нМ) и участвуют в первых циклах амплификации, последующие циклы амплификации осуществляются преимущественно при помощи универсальных праймеров, присутствующих в реакционной смеси в значительно более высокой концентрации

(500 нМ). Подобный подход позволяет уменьшить вариабельность продукции различных ампликонов мультиплексной ПЦР. Вспомогательные последовательности (пациент-специфичные индексирующие последовательности и последовательности, необходимые для секвенирования (p5, p7)) вводятся во втором раунде ПЦР путем добавления пары индексирующих праймеров до 1 мкМ концентрации в реакционной смеси [3]. Схема приготовления библиотеки приведена на Рисунке 2.

Продукты мультиплексных ПЦР каждого пациента объединяются и очищаются от компонентов реакционного буфера и неспецифических продуктов амплификации при помощи селективной (в зависимости от длины фрагментов ДНК) сорбции на магнитных частицах (Agencourt AMPure XP, Beckman Coulter). Далее определяется концентрация целевых продуктов ПЦР (Qubit 2.0, Thermo Fisher Scientific) отдельно для каждого пациента, и анализируемые образцы объединяются в библиотеку в эквимольном соотношении. Концентрация суммарной библиотеки осуществляется при помощи набора KAPA Library Quantification Kits, KAPABiosystems [3].

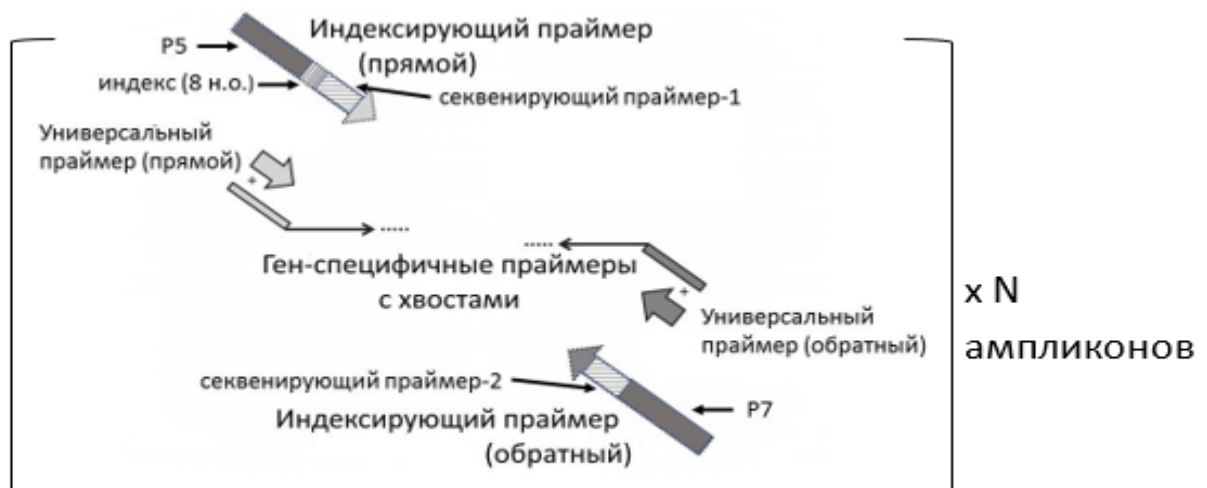


Рисунок 2 – Схематическая иллюстрация приготовления библиотеки. В первом раунде ПЦР (22 цикла) мультиплексная амплификация осуществляется при помощи ген-специфичных праймеров, несущих на 5'-концах универсальные «хвосты», и пары универсальных праймеров, комплиментарных хвостам. Индексирующие праймеры добавляются в реакцию только на заключительных циклах (последние 4 цикла) амплификации

Секвенирование библиотеки осуществлялось на приборе MiniSeq (Illumina) с использованием реагентов MiniSeq Mid-Output kit (300 п.о.) или MiniSeq High-Output kit (300 п.о.) с парными прочтениями по 150 п.о. с каждой стороны.

**Обработка данных и поиск вариантов (Лаборатория 1).** Анализ данных проводили с помощью программы BRCA-analyzer [63] с расширением списка анализируемых регионов и использованием программы Pisces вместо UnifiedGenotyper. Для фильтрации выявленных вариантов применялись следующие фильтры: минимальное число и процент прочтений, содержащих мутантный аллель, – 6% и 5% соответственно; p-value для проверки преобладания прочтений с мутантным аллелем только с одной стороны не более 0,1.

При анализе данных NGS (next generation Sequencing) учитывались следующие вариации анализируемых генов: (1) frameshift, stop gained, stop lost, start lost, splice acceptor, splice donor варианты; (2) missense и splice region варианты, зарегистрированные в ClinVar database в качестве “Pathogenic” или “Likely pathogenic” [3].

### 2.2.2 Методика 2 (Лаборатория 2). Секвенирование на оборудовании MiSeq

Для поиска вариантов в кодирующих участках генов HRR использовалась технология подготовки библиотек NimbleGen SepCapEZ Choice (Roche, Швейцария) с последующим секвенированием на оборудовании MiSeq (Illumina, США).

**Подготовка анализируемых образцов (Лаборатория 2).** Образцы FFPE опухоли, пригодные для подготовки библиотек NGS, содержали не менее 20% опухолевых клеток. ДНК из парафин фиксированной опухолевой ткани выделялось с помощью набора QIAamp DNA FFPE Mini Kit (Qiagen, Германия) на автоматической станции QIAcube (Qiagen). Концентрация ДНК измерялась на спектрофотометре NanoVue Plus (GE Healthcare, США) и составляла 50–100 нг/мкл [15].

**Подготовка библиотек NGS и секвенирование (Лаборатория 2).** Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen

SepCapEZ Choice (Roche, Швейцария) по протоколу, рекомендованному производителем. Секвенирование проводилось на приборе MiSeq (Illumina, США). Картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) проводилось при помощи алгоритма BWA-MEM, качество исходных данных, выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов проверялось с помощью FastQC, BAMQC и NGSrich. Среднее покрытие составило 100–200-х, доля корректно картированных прочтений – 99,1%, доля целевых регионов с покрытием выше 100-х – 92,8% [15].

**Обработка данных и поиск вариантов (Лаборатория 2).** Дедупликация, рекалибровка и поиск нуклеотидных вариаций выполнялись с помощью GATK4+Strelka2, полученный VCF-файл обрабатывался с помощью программы SnpSift (глубина прочтения более 10) и аннотировался с помощью SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, M-CAP, REVEL), баз данных dbSNP, ClinVar, HGMD Professional 2019.4, BRCA Exchange [15].

### 2.2.3 Методика 3 (Лаборатория 3). GeneReader NGS system

Мутации в генах, связанных с HRR, выявляли при помощи технологии GeneReader NGS system (QIAGEN) с использованием рекомендованной производителем методики обогащения методом мультиплексной ПЦР и подготовки амплификационной таргетной NGS библиотеки.

**Подготовка анализируемых образцов (Лаборатория 3).** FFPE образцы обработаны по стандартному протоколу. Образцы охарактеризованы по соотношению опухолевые/нормальные клетки. Образцы FFPE опухоли, пригодные для подготовки библиотек NGS, содержали не менее 20% опухолевых клеток. Опухолевые участки промаркированы патоморфологом, для выделения опухолевой ДНК использовался стандартный протокол для Maxwell 16 FFPE Tissue lowelution volume DNA Purification Kit на оборудовании Maxwell 16 instrument



(Promega GmbH, Mannheim, Germany). Для определения наличия ДНК, достаточной для ПЦР-амплификации, использовали протокол для ПЦР «в реальном времени» (qPCR).

Образцы, прошедшие контроль качества, содержащие необходимое количество материала использованы для целевого обогащения (target enrichment) по фиксированному производителем (Qiagen) ПЦР-протоколу. Общее количество геномной ДНК для каждого образца-матрицы для панели, содержащей кодирующие участки 15 генов, вовлеченных в HRR, составило 40 нг.

**Подготовка библиотек и секвенирование по протоколу GeneReader (Лаборатория 3).** Для создания библиотек использовалась технология таргетного обогащения ДНК методом ПЦР и набор QIAGEN GeneRead DNA Library Kit по автоматизированному протоколу на оборудовании QIAcube, согласно инструкции производителя. Обогащенная ДНК и готовые библиотеки качественно и количественно анализировали на оборудовании QIAGEN QIAxcel Advanced System, согласно инструкции производителя. Эмульсионную ПЦР и обогащение микробидов (beads) проводили с использованием набора GeneRead Clonal Amp Q Kit и автоматизированного протокола GeneRead QIAcube, согласно инструкции производителя. Библиотеки ампликонов секвенировали с использованием набора QIAGEN GeneRead Sequencing Q Kit по автоматизированному протоколу на оборудовании GeneReader instrument. Все указанные протоколы представлены (по адресу <http://www.qiagen.com>).

**Обработка данных GeneReader и поиск вариантов (Лаборатория 3).** Обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения QIAGEN Clinical Insight Analyze (QCI-A), включая вторичный анализ ридов (прочтений) FASTQ сгенерированных при анализе библиотек на GeneReader, выравнивание последовательности на референсный геном hg19, поиск вариантов (calling the variants), создание интерактивного отчета для визуализации и контроля качества данных секвенирования. Как мутантные рассматривались варианты, выявленные программой QCI-A secondary analysis pipeline, для которых использовалось пороговое значение не менее 5% мутантного аллеля.

Для каждого образца программой QCI-I был сгенерирован автоматический отчет по каждому из выявленных вариантов, валидированных на основе базы QIAGEN Knowledge Base, включая результат выявления мутации, ссылку на базы данных и клинические источники.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Результаты секвенирования нового поколения

После проведения секвенирования нового поколения в общей группе клинически значимые мгрДНК выявлены у 27 (23,9 %) пациентов: ATM – 6 (5,3%), BRCA1 – 5 (4,4 %), BRCA2 – 4 (3,5 %), CDK12 – 3 (2,6 %), CHEK2 – 2 (1,8%), PALB2 – 2 (1,8 %), BRIP1 – 2 (1,8 %), RAD51B – 1 (0,9 %), RAD51C – 1 (0,9 %) и BARD1 – 1 (0,9 %). (Рисунок 3, Таблица 10).

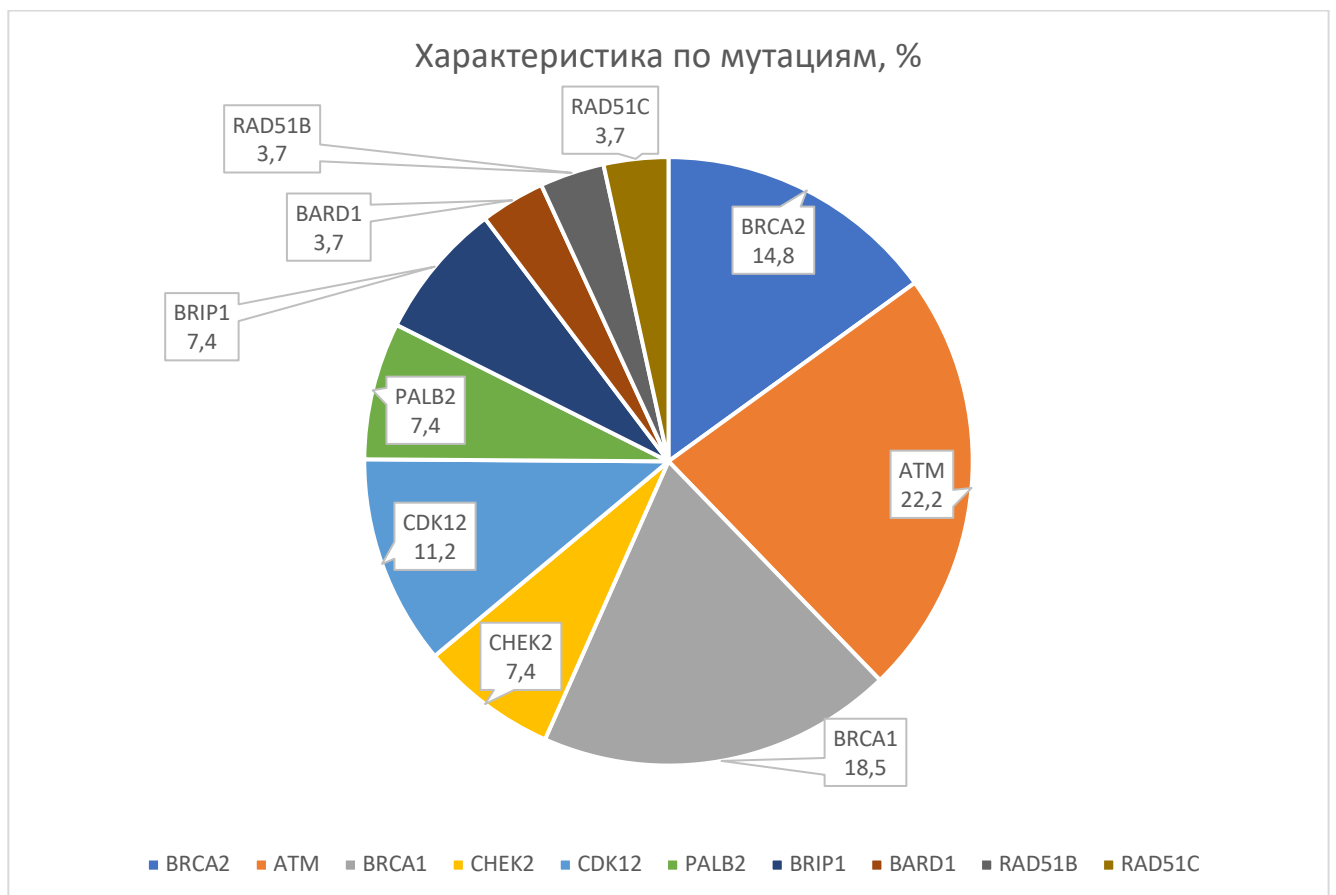


Рисунок 3 – Частота мутаций в генах репарации ДНК в исследуемой российской популяции

Таблица 10 – Результаты проведенного секвенирования нового поколения в общей группе

Мутации	Количество, n	От положительных мутаций, %	От общего числа пациентов, %
ATM	6	22,2	5,3
BRCA1	5	18,5	4,4
BRCA2	4	14,8	3,5

## Продолжение Таблицы 10

CDK12	3	11,2	2,6
CHEK2	2	7,4	1,8
PALB2	2	7,4	1,8
BRIP1	2	7,4	1,8
BARD1	1	3,7	0,9
RAD51B	1	3,7	0,9
RAD51C	1	3,7	0,9
Σ	27	100	23,9

**3.1.1 Характеристика пациентов с мутациями в генах репарации ДНК**

Средний возраст больных составил 67,1 лет  $\pm$  8,3, при этом возраст самого молодого больного составил 47 лет, а самого пожилого – 82 года. Среднее значение стартового ПСА в группе РПЖ составило 74,1 нг/мл (4,0–736 нг/мл), медиана – 24 нг/мл, ИР – 10–64 нг/мл. Включили в группу 27 (23,9 %) пациентов соответственно.

Клиническую стадию cT2b диагностировали у 2 (7,5%) пациентов, cT2c – 9 (33,3%), T3a – 4 (14,8 %), T3b – 8 (29,6 %) и T4 – 4 (14,8 %). Клиническая стадия cN1 диагностирована у 12 (44,5%) пациентов. Клиническая стадия cM1a выявлена у 1 (3,8%) пациента, cM1b – 8 (29,6%).

По данным трансректальной биопсии ПЖ высокодифференцированная аденокарцинома с градацией по Глиссону 6 баллов (ISUP 1) выявлена у 1 (3,8%) пациента, умеренно дифференцированная аденокарцинома с суммой баллов Глиссона 7 баллов (ISUP 2-3) – у 13 (48,1%) больных, низкодифференцированная аденокарцинома с суммой баллов Глиссона 8-10 баллов (ISUP 4-5) – у 11 (40,6%) пациентов и у 2 (7,5 %) пациентов гистологические заключения утеряны (Таблица 11) [7].

Гормональная неоадьювантная терапия проводилась у 11 (40,7%) пациентов, из которых 4 (14,8%) пациентам в последующем выполнили радикальную простатэктомию (РПЭ) с расширенной тазовой лимфаденэктомией (РТЛАЭ).

Хирургическое лечение в объеме РПЭ с РТЛАЭ выполнили 10 (37%) пациентам, 1 (3,8%) пациенту выполнили РПЭ без выполнения тазовой лимфаденэктомии и 1 (3,8%) пациенту с олигометастатическим РПЖ в объеме радикальной простатэктомии с расширенной тазовой лимфаденэктомией.

Таблица 11 – Характеристика пациентов с мгрДНК

Характеристика	Количество больных, n	(%)
<b>Клиническая стадия cT</b>		
cT2b	2	7,5
cT2c	9	33,3
cT3a	4	14,8
cT3b	8	29,6
cT4	4	14,8
<b>Клиническая стадия cN, n (%):</b>		
cN0	15	55,5
cN1	12	44,5
<b>Клиническая стадия cM, n (%):</b>		
cM0	18	66,6
cM1a	1	3,8
cM1b	8	29,6
cM1c	0	0
<b>Дифференцировка опухоли</b>		
Глисон 6 (ISUP 1)	1	3,8
Глисон 7 (ISUP 2-3)	13	48,1
Глисон 8-10 (ISUP 4-5)	11	40,6
Дифференцировка не определена	2	7,5

Патоморфологические стадии после хирургического лечения: стадия pT2 диагностированы у 2 (16,6%) пациентов, а местно-распространенные формы РПЖ диагностированы у 10 (83,4%) больных. Патоморфологическая стадия pN1 диагностирована у 6 (45,5%) пациентов.

По данным планового патоморфологического заключения после хирургического лечения верифицированы следующие гистологические варианты опухолей: высокодифференцированная аденокарцинома с градацией по Глисон 6 баллов (ISUP 1) верифицирована у 1 (8,4%) больного, умеренно дифференцированная аденокарцинома с суммой баллов Глисона 7 баллов (ISUP 2-3) – у 4 (33,3%) больных, низкодифференцированная аденокарцинома суммой Глисона 8-10 баллов (ISUP 4-5) – у 4 (33,3%) пациентов, у 3 (25 %) пациентов заключения по гистологическому исследованию утеряны. В группе больных, получающих неoadьювантную гормональную терапию, ЛП зарегистрирован у 4 (100%) пациентов (Таблица 12) [7].

Первая степень ЛП зарегистрирована у 3 (75%) пациентов, вторая степень – у 1 (25%). Положительный край резекции (R1) выявлен у 3 (25%) пациентов.

Таблица 12 – Характеристика пациентов с мгрДНК в группе пациентов с первичным неметастатическим РПЖ после хирургического пособия

Характеристика	Количество больных, n	(%)
<b>Патоморфологическая стадия pT</b>		
T2	2	16,6
T3a	3	25
T3b	6	50
T4	1	8,4
<b>Патоморфологическая стадия pN</b>		
N0	6	54,5
N1	6	45,5
<b>Дифференцировка опухоли</b>		
Глисон 6 (ISUP 1)	1	8,4
Глисон 7 (ISUP 2-3)	4	33,3
Глисон 8-10 (ISUP 4-5)	4	33,3
Дифференцировка не определена	3	25

ДЛТ РПЖ по радикальной программе на область предстательной железы и малого таза провели 8 (29,6%) пациентам. Среднее СОД 63,9 Гр (26–76), медиана – 70 Гр.

Биохимический рецидив зарегистрирован у 11 (40,7%) пациентов. Среднее время до биохимического рецидива составило 26 мес. (10–54 мес.), медиана – 23 мес. В большинстве случаев пациентам назначена АДТ аЛГРГ – 6 (22,2%). Трём (11,1%) пациентам выполнили хирургическое лечение в объеме спасительной тазовой лимфаденэктомии. Одному (3,7%) пациенту выполнили хирургическое лечение в объеме спасительной тазовой лимфаденэктомии с последующим назначением аЛГРГ.

Пациенты с первично-метастатическим ГЧРПЖ в 1-й линии лекарственной терапии получили по следующим схемам: 6 (22,2%) пациентов получили химиогормональную терапию, 2 (7,4%) пациента получили АДТ аЛГРГ и 1 (3,7%) пациенту выполнили билатеральную орхиэктомию. Химиогормональная терапия выполнялась препаратом доцетаксел в комбинации с аЛГРГ. У 5 (18,5%) пациентов было проведено 6 курсов, у 1 (3,7%) – 10 курсов. Побочных эффектов не выявлено.

Среднее время до развития мКРПЖ составило 38,1 мес., медиана – 36 мес. (6–125 мес.), ИР – 19–49. Среднее значение ПСА на момент постановки КР фазы в группе пациентов с мгрДНК составило 16,4 нг/мл (0,27–97 нг/мл), медиана – 6,5

нг/мл, ИР – 3–26 нг/мл. По критериям CHAARTED ( $\geq 4$  костных метастазов, включая  $\geq 1$  метастаза за пределами позвоночника или таза и/или висцеральный метастаз – высокий риск; остальное – низкий риск) диагностированы 13 (48,2%) пациентов высокого риска и 14 (51,8%) низкого риска. Пациенты с костными метастазами разделены по количеству пораженных очагов: олигометастатические – 7 (33,4%) пациентов, более 5 очагов в костях – 12 (57,1%) и superscan (поражение более 70% костной системы) – 2 (9,5%).

Остеомодифицирующие препараты получали: 3 (11,1%) пациента – деносумаб и 8 (29,6%) – золедроновую кислоту. Осложнения на фоне приема остеомодифицирующих лекарств не выявлены.

Лекарственная терапия у пациентов с мгрДНК с момента постановки диагноза мКРРПЖ представлена в Таблице 13.

Таблица 13 – Лекарственная терапия в группе пациентов с мгрДНК

Препарат	Количество, n	%
<b>1 линия</b>	<b>27</b>	<b>100</b>
АА	9	33,4
Энзалутамид	8	29,6
Доцетаксел	10	37
<b>2 линия</b>	<b>18</b>	<b>100</b>
АА	2	11,1
Энзалутамид	8	44,4
Доцетаксел	6	33,3
Кабазитаксел	1	5,6
Лютеций-177	1	5,6
<b>3 линия</b>	<b>10</b>	<b>100</b>
Энзалутамид	2	20
Апалутамид	1	10
Доцетаксел	1	10
Кабазитаксел	5	50
Олапариб	1	10
<b>4 линия</b>	<b>6</b>	<b>100</b>
Энзалутамид	2	40
Лютеций-177	1	20
Эстрацит	1	20
Олапариб	2	40

Для оценки влияния мутационного статуса на ВБП и ОВ пациентов мКРРПЖ выполнено сравнение с группой пациентов без наличия мгрДНК.

### 3.1.2 Характеристика пациентов без мутаций в генах репарации ДНК

Средний возраст больных составил  $68 \pm 7,7$  лет, при этом возраст самого молодого больного составил 49 лет, а самого пожилого – 85 лет. Среднее значение стартового ПСА в группе пациентов без мгрДНК составило 287,9 нг/мл (2,0–4405 нг/мл), медиана – 35 нг/мл, ИР – 16–129 нг/мл [7]. Включили в группу 86 (76,1 %) пациентов соответственно.

Клиническая стадия cT2a-T2b диагностирована у 2 (2,4%) пациентов, cT2c – у 17 (19,7%) пациентов, cT3a – 28 (32,6 %), cT3b – 24 (27,9 %) и cT4 – 15 (17,4 %). Клиническая стадия cN1 диагностирована у 29 (33,7%) пациентов. Клиническая стадия cM0 выявлена у 41 (48,7 %) пациента, cM1a у 1 (1,2%) пациента, cM1b – 40 (46,5%), cM1c – 4 (4,6%).

По данным трансректальной биопсии ПЖ высококодифференцированная аденокарцинома с градацией по Глиссону 6 баллов (ISUP 1) верифицирована у 10 (11,6%) больных, умеренно дифференцированная аденокарцинома с суммой баллов Глиссона 7 баллов (ISUP 2-3) – у 22 (25,5%) больных, низкодифференцированная аденокарцинома с суммой баллов Глиссона 8–10 баллов (ISUP 4-5) – у 46 (53,5%) пациентов, у 8 (9,4%) пациентов заключения по гистологическому исследованию утеряны (Таблица 14) [7].

Гормональная неoadъювантная терапия проводилась у 26 (30,2%) пациентов, из которых 9 (10,4%) пациентам в последующем выполнили радикальную простатэктомию (РПЭ) с расширенной тазовой лимфаденэктомией (РТЛАЭ).

Хирургическое лечение в объеме РПЭ с РТЛАЭ выполнили 20 (23,2%) пациентам, РПЭ без выполнения лимфаденэктомии – 2 (2,3%) больным.

Патоморфологические стадии после хирургического лечения: pT2 – 3 (13,6 %), а местно-распространенные формы РПЖ pT3a – 2 (9,2 %), pT3b – 14 (63,3 %) и pT4 – 3 (13,6 %). Патоморфологическая стадия pN1 диагностирована у 11 (50%) пациентов.



Таблица 14 – Характеристика пациентов без мгрДНК

Характеристика	Количество больных, n	(%)
<b>Клиническая стадия cT</b>		
cT2a-T2b	2	2,4
cT2c	17	19,7
cT3a	28	32,6
cT3b	24	27,9
cT4	15	17,4
<b>Клиническая стадия cN, n (%):</b>		
cN0	57	66,3
cN1	29	33,7
<b>Клиническая стадия cM, n (%):</b>		
cM0	41	47,7
cM1a	1	1,2
cM1b	40	46,5
cM1c	4	4,6
<b>Дифференцировка опухоли</b>		
Глисон 6 (ISUP 1)	10	11,6
Глисон 7 (ISUP 2-3)	22	25,5
Глисон 8-10 (ISUP 4-5)	46	53,5
Дифференцировка не определена	8	9,4

По данным планового патоморфологического заключения после хирургического лечения верифицированы следующие гистологические варианты опухолей: высокодифференцированная аденокарцинома с градацией по Глисон 7 баллов (ISUP 2-3) верифицирована у 8 (36,4%) больных, низкодифференцированная аденокарцинома с суммой баллов Глисона 8–10 баллов (ISUP 4-5) – у 13 (59%) пациентов, у 1 (4,6%) пациента заключения по гистологическому исследованию утеряны [7]. В группе больных, получающих неoadьювантную гормональную терапию, ЛП зарегистрирован у 6 пациентов (66,6%).

Вторая степень ЛП зарегистрирована у 3 пациентов (50%) и третья степень у 3 (50%) пациентов. Положительный край резекции (R1) выявлен у 6 (27,2%) пациентов (Таблица 15).

Таблица 15 – Характеристика пациентов без мгрДНК после хирургического пособия

Патоморфологическая стадия (p)	Количество больных, n	(%)
<b>Патоморфологическая стадия pT</b>		
T2	3	13,6
T3a	2	9,2
T3b	14	63,6
T4	3	13,6
<b>Патоморфологическая стадия pN</b>		
N0	11	50
N1	11	50
<b>Дифференцировка опухоли</b>		
Глисон 6 (ISUP 1)	0	0
Глисон 7 (ISUP 2-3)	8	36,4
Глисон 8-10 (ISUP 4-5)	13	59
Дифференцировка не определена	1	4,6

Лучевая терапия проведена 25 (29%) пациентам. ДЛТ на область предстательной железы и малого таза – 22 (88%) и брахитерапия – 3 (12%) пациентам. Среднее СОД 68,3 Гр (45–76), медиана – 70.

Биохимический рецидив зарегистрирован у 27 (65,8%) пациентов. Среднее время до биохимического рецидива составило 29 мес. (3–62 мес.), медиана – 26 мес., ИР – 15–37. В большинстве случаев пациентам назначена АДТ аЛГРГ – 23 (85,2%). Четырем пациентам (14,8%) провели ДЛТ на область малого таза и ложе предстательной железы (СОД 70-78 Гр).

В группе пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ в основном были пациенты с костными метастазами – 40 (46,5%), у 1 (1,2%) пациента метастазы в лимфоузлах и у 4 (4,6%) пациентов метастазы в висцеральных органах. Паллиативное хирургическое лечение выполнили 3 (3,4%) больным, из которых 2 (2,3%) пациентам с олигометастатическим РПЖ (до 5 костных очагов) выполнили радикальную простатэктомию с расширенной тазовой лимфаденэктомией и 1 (1,1%) пациенту выполнили паллиативную трансуретральную резекцию предстательной железы. Паллиативную лучевую терапию провели 2 (2,3%) пациентам, 2 (2,3%) ДЛТ на зону предстательной железы и малого таза, СОД 70–76 Гр.

В 1-й линии лекарственной терапии 30 (34,8%) пациентов получили терапию аЛГРГ, 3 (3,5%) – билатеральную орхиэктомию, 9 (10,4%) – химиогормональную

терапию и 2 (2,3%) – комбинированную терапию АА + аЛГРГ. Химиогормональная терапия выполнялась препаратом доцетаксел в комбинации с аЛГРГ. У 7 (8,1%) пациентов проведено 6 курсов, у 1 (1,1%) – 3 курса, 1 (1,1%) – 7 курсов.

Среднее время до развития мКРРПЖ составило 40,1 мес., медиана – 36,5 мес. (4–127 мес.). Среднее значение ПСА на момент постановки КР фазы в группе пациентов без мгрДНК мГЧРПЖ составило 32,6 нг/мл (1,8–371 нг/мл), медиана – 9,0 нг/мл, ИР – 3– 25 нг/мл. По критериям CHAARTED диагностированы 42 (48,8%) пациента высокого риска и 44 (51,2%) пациента низкого риска. Пациенты с костными метастазами разделены по количеству пораженных очагов: олигометастатические – 25 (31,6%) пациентов, более 5 очагов в костях – 44 (55,8%) и superscan (поражение более 70% костной системы) – 10 (12,6%) больных.

Остеомодифицирующие препараты получали: 8 (10,1%) пациентов деносумаб и 39 (49,3%) золедроновую кислоту. Осложнения на фоне приема остеомодифицирующих лекарств (остеонекроз нижней челюсти) выявили у 4 (5%) больных.

Лекарственная терапия у пациентов без мгрДНК с момента постановки диагноза мКРРПЖ представлена в Таблице 16.

Таблица 16 – Лекарственная терапия на момент постановки мКРРПЖ в группе пациентов без мгрДНК

Препарат	Количество, n	%
<b>1 линия</b>	<b>86</b>	<b>100</b>
АА	25	29
Энзалутамид	37	43
Доцетаксел	21	24,5
Радий-223	1	1,1
Бикалутамид	<b>2</b>	2,4
<b>2 линия</b>	<b>44</b>	<b>100</b>
АА	4	9,1
Энзалутамид	22	50
Доцетаксел	12	27,2
Кабазитаксел	3	6,8
Апалутамид	1	2,3
Радий-223	1	2,3
Олапариб+Пембролизумаб	1	2,3

## Продолжение таблицы 16

<b>3 линия</b>	<b>24</b>	<b>100</b>
АА	4	16,6
Энзалутамид	7	29,2
Доцетаксел	6	25
Кабазитаксел	5	20,8
Радий-223	1	4,2
Лютеций-177	1	4,2
<b>4 линия</b>	<b>9</b>	<b>100</b>
АА	1	11,1
Энзалутамид	1	11,1
Кабазитаксел	5	55,6
Радий-223	1	11,1
Лютеций-177	1	11,1
<b>5 линия</b>	<b>1</b>	<b>100</b>
Лютеций-177	1	1,1

### 3.1.3 Сравнение групп пациентов с наличием и без мутаций в генах репарации ДНК по основным характеристикам

Перед проведением анализа оценки выживаемости и факторов прогноза выполнено сравнение группы пациентов с мгрДНК и без мгрДНК по основным характеристикам. Группы были сопоставимы по всем оцениваемым критериям: риску по критериям CHAARTED ( $p = 0,56$ ), количеству костных очагов ( $p = 0,92$ ), локализации отдаленных метастазов на момент постановки мКРРПЖ ( $p = 0,29$ ), приему остеомодифицирующих агентов ( $p = 0,14$ ), времени до развития КРРПЖ ( $p = 0,3$ ), наличию отдаленных метастазов на момент постановки диагноза ( $p = 0,08$ ), группе ISUP ( $p = 0,07$ ). Достоверных различий между критериями нет, однако прослеживалась тенденция к большей доле (48,1%) пациентов с умеренно дифференцированными опухолями ISUP 2-3 с мгрДНК в сравнении с пациентами без мгрДНК (25,5%). Сравнение основных характеристик в обеих группах представлено в Таблице 17.

Таблица 17 – Сравнение основных характеристик в группах с мгрДНК и без мгрДНК

Характеристика	Пациенты с мгрДНК		Пациенты без мгрДНК		p
	Количество больных, n	(%)	Количество больных, n	(%)	
<b>Риск по критериям SCHAARTED:</b>					0,56
Высокий риск	13	48,2	42	48,8	
Низкий риск	14	51,8	44	51,2	
<b>Количество костных очагов:</b>					0,92
Олигометастатические	7	33,4	25	31,6	
Более 5-ти очагов	12	57,1	44	55,8	
Super Scan	2	9,5	10	12,6	
<b>Локализация отдаленных метастазов на момент постановки мКРРПЖ</b>					0,29
Только кости	11	40,7	48	55,8	
Только лимфоузлы	7	25,9	23	26,7	
Кости +л/у	5	18,6	10	11,6	
Кости + л/у + висц.	4	14,8	5	5,9	
<b>Остеомодифицирующие агенты:</b>					0,14
Не принимал	16	59,2	39	45,4	
Принимал	11	40,8	47	54,6	
<b>Время до КРРПЖ:</b>					0,3
<12 мес.	3	11,2	17	19,7	
> 12 мес.	24	88,8	69	80,3	
<b>Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ</b>					0,08
M1	9	33,4	45	52,4	
M0	18	66,6	41	47,6	
<b>ISUP</b>					0,07
1	1	3,7	10	11,6	
2-3	13	48,1	22	25,5	
4-5	11	40,7	46	53,5	
Дифференцировка не определена	2	7,5	8	9,4	

### 3.2 Выживаемость без прогрессирования

#### 3.2.1 Выживаемость без прогрессирования в общей группе

Медиана ВБП на 1-й линии терапии мКРРПЖ в общей группе составила 9 мес. (1–69), ИР – 4–17. Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с ХТ доцетакселом, составила 4 мес. (1–20), ИР – 4–6; медиана ВБП у больных,

принимавших АА, – 21 мес. (1–69), ИР – 5–29; медиана ВБП в группе больных, получивших энзалутамид, составила 11 мес. (1–65), ИР – 8–17.

Медиана ВБП на 2-й линии терапии мКРРПЖ составила 6 мес. (2–29), ИР – 4–10. Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с доцетакселом, составила 5 мес. (2–12), ИР – 3–7; медиана ВБП у больных, принимавших АА, – 9 мес. (6–22), ИР – 6–12; медиана ВБП в группе больных, получивших энзалутамид, составила 9 (3–29), ИР – 6-14; медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с кабазитакселом, – 4,5 мес. (4–10), ИР – 4–10.

Медиана ВБП на 3-й линии терапии мКРРПЖ составила 6,5 мес. (2–31), ИР – 5–9. Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с доцетакселом, составила 9 мес. (5–13), ИР – 6–9; медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с кабазитакселом, – 5 мес. (2–12), ИР – 4–6; медиана ВБП в группе больных, получивших энзалутамид, составила 8 мес. (5–31), ИР – 5-10; медиана ВБП у больных, принимавших АА, – 9 мес. (2–10), ИР – 5,5–9,5.

Медиана ВБП на 4-й линии терапии мКРРПЖ составила 4 мес. (1–39), ИР – 3-6. Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с кабазитакселом, составила 3 мес. (1–10), ИР – 3–3; медиана ВБП в группе больных, получивших энзалутамид, составила 5 мес. (3–9), ИР – 3–39; медиана ВБП в группе больных, получивших олапариб, – 7 мес. (4 – 10), ИР – 4–10; медиана ВБП в группе больных, получивших лечение лютецием-177, – 3,5 мес. (3–4), ИР – 3–4.

Медиана ВБП на 5 линии терапии мКРРПЖ составила 6 мес. (6–6), ИР – 6–6. Пациент продолжает получать вышеуказанную терапию до прогрессирования заболевания. У остальных 3 пациентов (2,6%) зарегистрированы летальные исходы в связи с прогрессированием РПЖ.

Трехлетняя кумулятивная выживаемость на 1-й линии терапии составила 28%, пятилетняя выживаемость составила 13%.

Выживаемость в зависимости от линий терапии и получаемого препарата представлена в Таблице 18 и Рисунке 4.

Таблица 18 – Выживаемость без прогрессирования в общей группе

Препарат	Количество, n	%	Медиана ВБП, мес.	Интерквартильный размах
<b>1 линия</b>	<b>113</b>	<b>100</b>	9	4-17
АА	34	30	15,5	5-29
Энзалутамид	45	39,9	11,0	7-17
Доцетаксел	31	27,4	4	1-20
Радий-223	1	0,9	4*	
Бикалутамид	2	1,8	11,5**	10-13
<b>2 линия</b>	<b>63</b>	<b>100</b>	6	2-19
АА	6	9,5	9	6-12
Энзалутамид	30	47,7	9	6-14
Апалутамид	1	1,6	9*	
Доцетаксел	18	28,5	5	2-12
Кабазитаксел	4	6,3	4,5	4-10
Радий-223	2	3,2	6**	
Лютеций-177	1	1,6	3*	
Олапариб	1	1,6	3*	
<b>6 линия</b>	<b>34</b>	<b>100</b>	6,5	5-9
АА	4	11,7	9	5,5-9,5
Энзалутамид	9	26,4	8	5-10
Доцетаксел	7	20,5	9	6-9
Кабазитаксел	10	29,4	5	4-6
Апалутамид	1	3	11*	
Олапариб	1	3	3*	
Лютеций-177	1	3	3*	
Радий-223	1	3	6*	
<b>7 линия</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	4	3-6
АА	1	5,9	6*	1-10
Энзалутамид	3	17,7	5	3-39
Кабазитаксел	5	29,5	3	3-3
Лютеций-177	2	11,7	3,5**	3-4
Радий-223	1	5,9	2*	
Эстрацит	1	5,9	6*	
Олапариб	2	11,7	7**	4-10
Без терапии	2	11,7		
<b>8 линия</b>	<b>1</b>	<b>100</b>		
Лютеций-177	1	100	6*	

Примечание: \* абсолютное значение ВБП, мес., \*\* среднее значение.

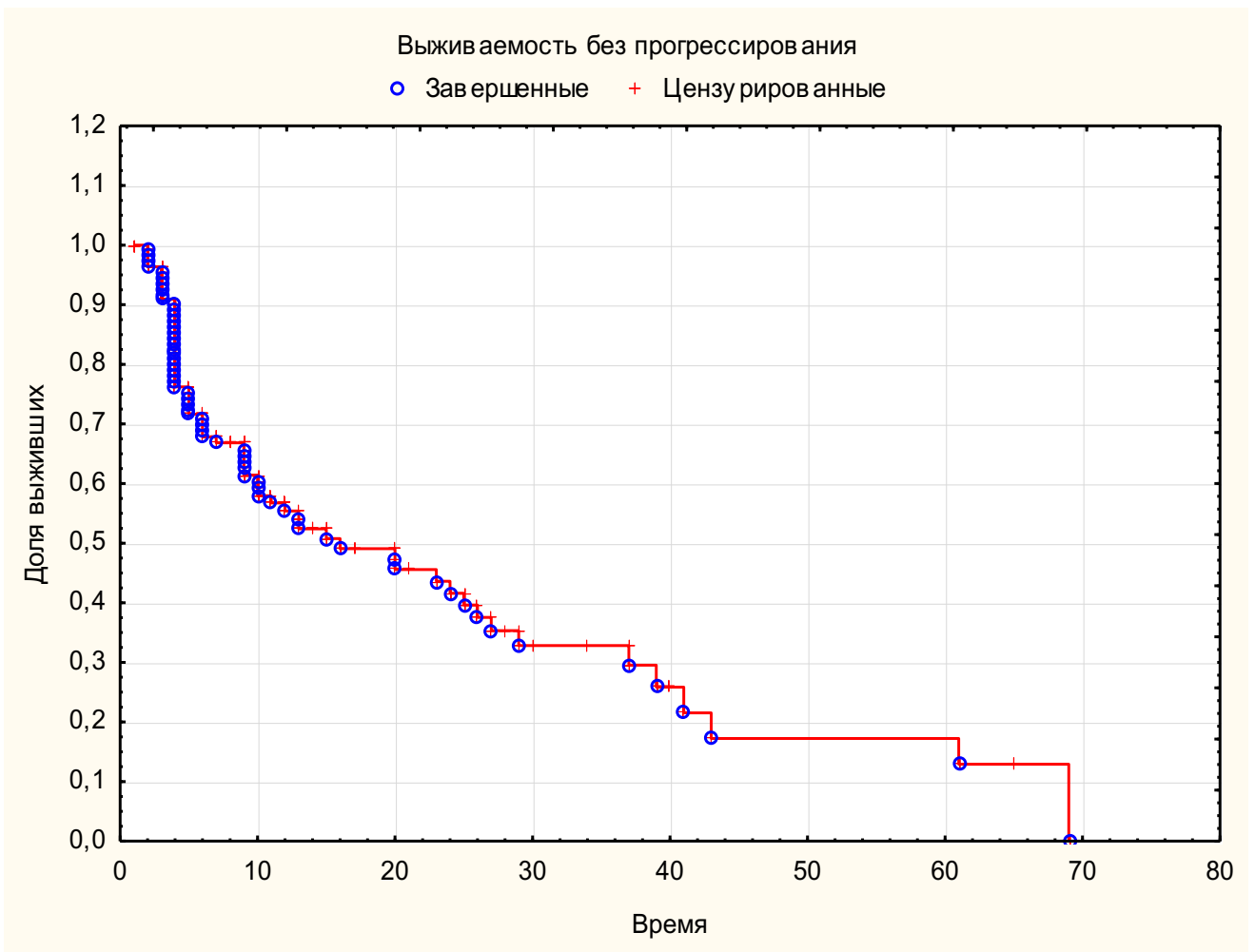


Рисунок 4 – Выживаемость без прогрессирования на 1-й линии терапии в общей группе пациентов

### 3.2.2 Анализ факторов прогноза на выживаемость без прогрессирования в общей группе

**Регрессионный анализ прогностических факторов по Коксу.** Для оценки влияния нескольких независимых факторов на ВБП на первой линии терапии у больных в общей группе применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Статистически достоверными считали различия с уровнем статистической значимости  $p < 0,05$  [7]. Данные зависимости показателей ОВ приведены в Таблице 19.

По данным многофакторного регрессионного анализа по Коксу наиболее значимым неблагоприятным фактором, влияющим на ВБП на первой линии терапии, оказалась группа препаратов 1-й линии терапии (иАР или ХТ;  $p < 0,0001$ ).



Таблица 19 – Анализ влияния факторов на выживаемость без прогрессирования на основании регрессионного анализа по Коксу

	Beta	p	ОШ	Интервал ОШ 95% нижний	Интервал ОШ 95% верхний
Время до КРРПЖ	-0,187	0,620	0,828	0,394	1,742
Риск по критериям CHAARTED	0,050	0,866	1,052	0,581	1,903
Локализация отдаленных метастазов на момент постановки мКРРПЖ	0,210	0,142	1,234	0,931	1,636
Группа препаратов 1-й линии терапии	2,088	0,001	8,073	4,242	15,36
Возраст	0,188	0,353	1,207	0,811	1,796
ISUP	0,038	0,874	1,038	0,647	1,666
Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ	-0,185	0,570	0,830	0,436	1,578
Мутационный статус	-0,228	0,440	0,795	0,445	1,420

Однако статистически значимого влияния для следующих факторов не получено: время до развития КР (<12 мес. и > 12 мес.;  $p = 0,62$ ), риск по критериям CHAARTED ( $p = 0,86$ ), наличие отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии (кости, кости + лимфоузлы, висцеральные + кости + лимфоузлы и лимфоузлы;  $p = 0,14$ ), возрастная группа (< 65, 65-74 и > 75;  $p = 0,35$ ), группы ISUP ( $p = 0,87$ ), наличие метастатического процесса при первичной постановке диагноза ( $p = 0,57$ ) и мутационный статус ( $p = 0,44$ ).

**Влияние на выживаемость без прогрессирования группы препаратов на 1-й линии в общей группе.** При оценке влияния критерия группы препаратов 1-й линии (иАР и ХТ) на ВБП на первой линии терапии определяется статистически достоверная разница. Кумулятивная 5-летняя ВБП в группе иАР составила 18,7%, в группе ХТ – 0% ( $p = 0,0001$ ). Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с ХТ, составила 4 мес. (1–20), ИР – 4–6; медиана ВБП у больных, принимавших иАР, – 12 мес. (1–69), ИР – 7–25. (Рисунок 5).

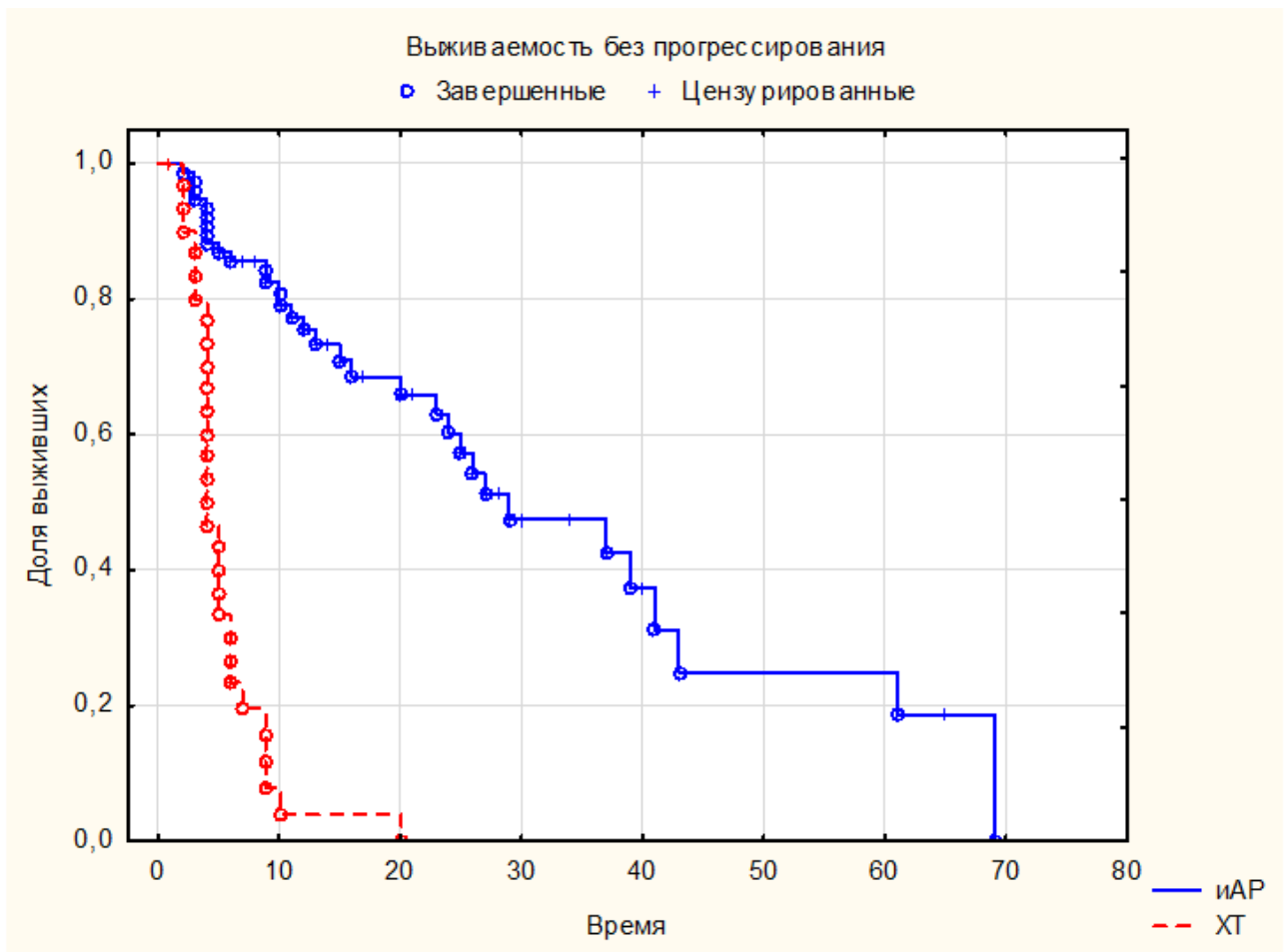


Рисунок 5 – Влияние на выживаемость без прогрессирования группы препаратов 1-й линии

**Влияние времени до развития КРРПЖ на выживаемость без прогрессирования на 1 линии в общей группе.** При оценке влияния времени до развития КРРПЖ (менее 12 мес. и более 12 мес.) на ВБП на первой линии терапии статистически достоверной разницы не определяется, однако более продолжительное ВБП у пациентов с периодом > 12 мес. Кумулятивная 5-летняя ВБП в группе <12 мес. составила 0%, в группе >12 мес. составила 14,5% ( $p = 0,30$ ). Медиана ВБП у пациентов < 12 мес. составила 8 мес. (1–27), ИР – 4,5–12; медиана ВБП у больных > 12 мес. – 14,6 мес. (1–69), ИР – 4–20 (Рисунок 6).

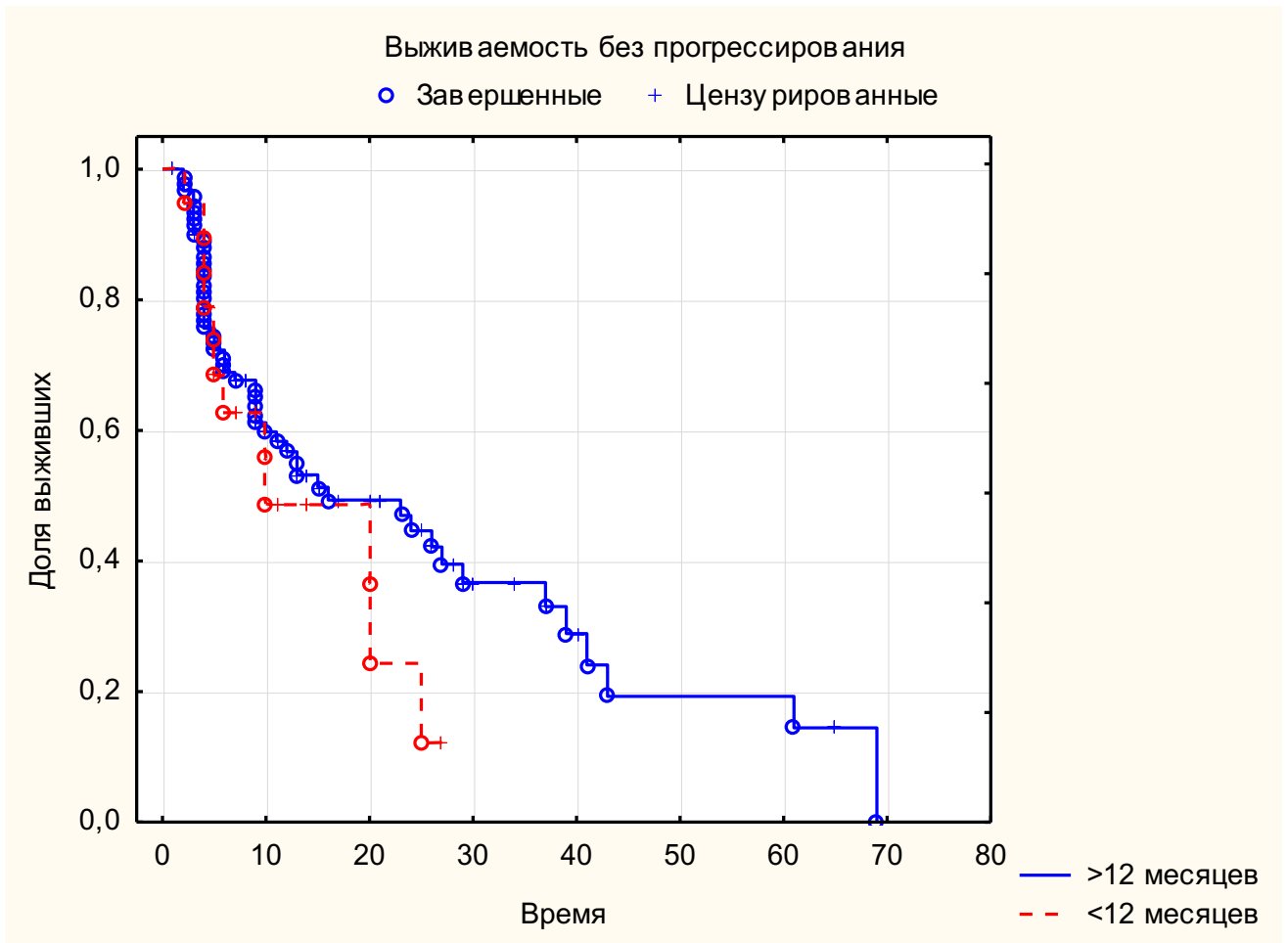


Рисунок 6 – Влияние времени до развития КРРПЖ на выживаемость без прогрессирования на 1 линии в общей группе

**Влияние критериев CHAARTED на выживаемость без прогрессирования на 1 линии в общей группе.** При оценке влияния критериев CHAARTED (низкий риск и высокий риск) на ВБП на первой линии терапии статистически достоверной разницы не определяется. Кумулятивная 5-летняя ВБП в группе высокого риска составила 11,4%, в группе низкого риска – 14,4% ( $p = 0,58$ ). Медиана ВБП в группе высокого риска составила 9 мес. (1–69), ИР – 5–15; медиана ВБП у больных низкого риска – 15 мес. (1–65), ИР – 4–20 (Рисунок 7).

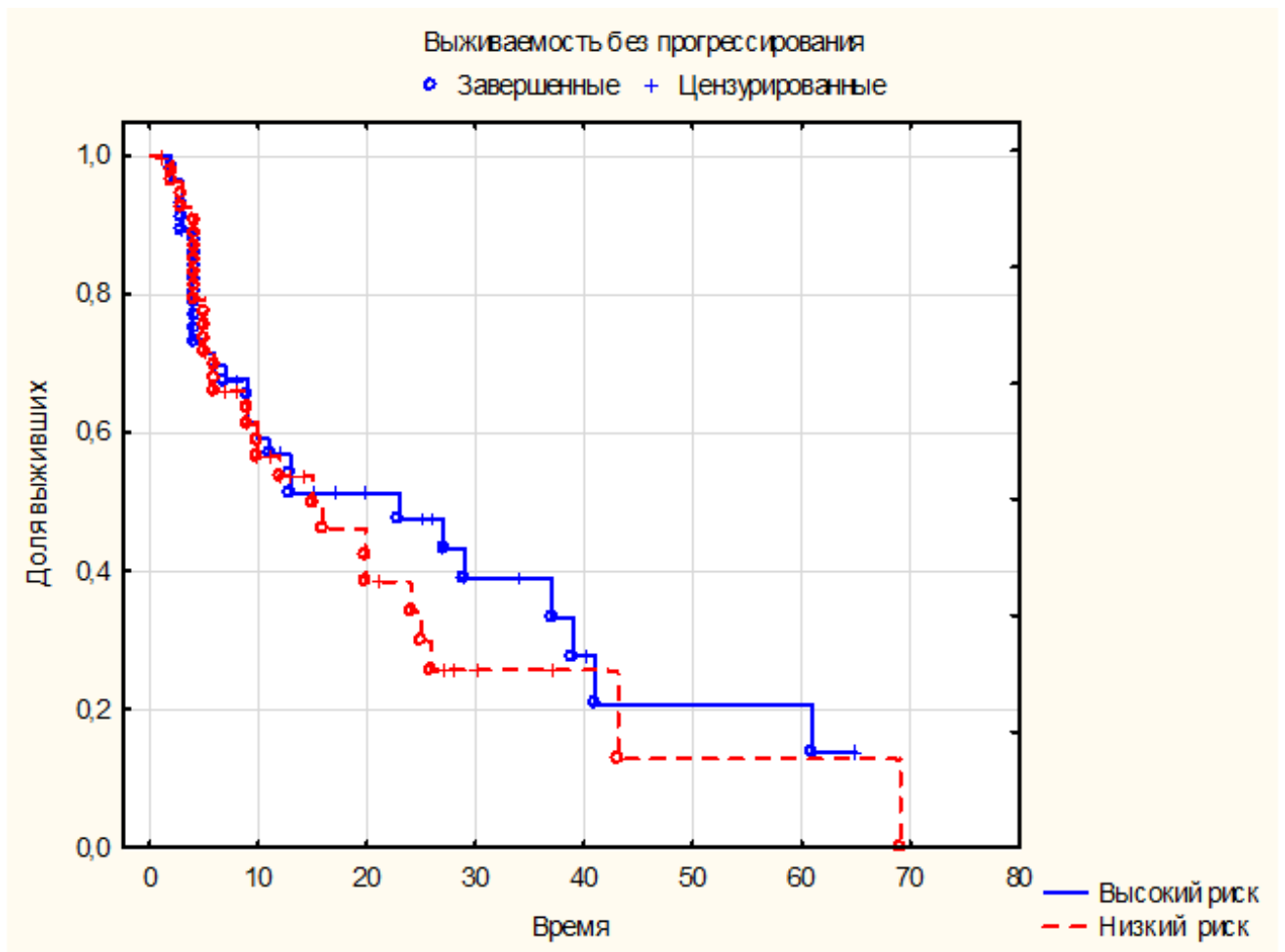


Рисунок 7 – Влияние критериев CHAARTED на выживаемость без прогрессирования на 1 линии в общей группе

**Выживаемость без прогрессирования в зависимости от локализации метастазов на 1 линии в общей группе.** При оценке влияния наличия отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии (кости, кости + лимфоузлы, висцеральные + кости + лимфоузлы и только лимфоузлы) на ВБП на первой линии терапии определяется статистически достоверная разница. Кумулятивная 5-летняя ВБП в группе пациентов с поражением только костной системы – 25,1%, в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов – 0%, в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов + висцеральные метастазы – 0% и в группе пациентов с поражением только лимфоузлов – 0% ( $p = 0,01$ ). Медиана ВБП у пациентов с поражением только костной системы составила 11 мес. (2–69), ИР – 7–25; медиана ВБП у больных с поражением костной системы + лимфоузлов – 5 мес. (1–43), ИР – 4–9; медиана ВБП в группе пациентов с поражением костной

системы + лимфоузлов + висцеральные метастазы составила 8 мес. (3–39), ИР – 5–20; медиана ВБП в группе пациентов с поражением только лимфоузлов – 5 мес. (1–41), ИР – 4–9 (Рисунок 8).

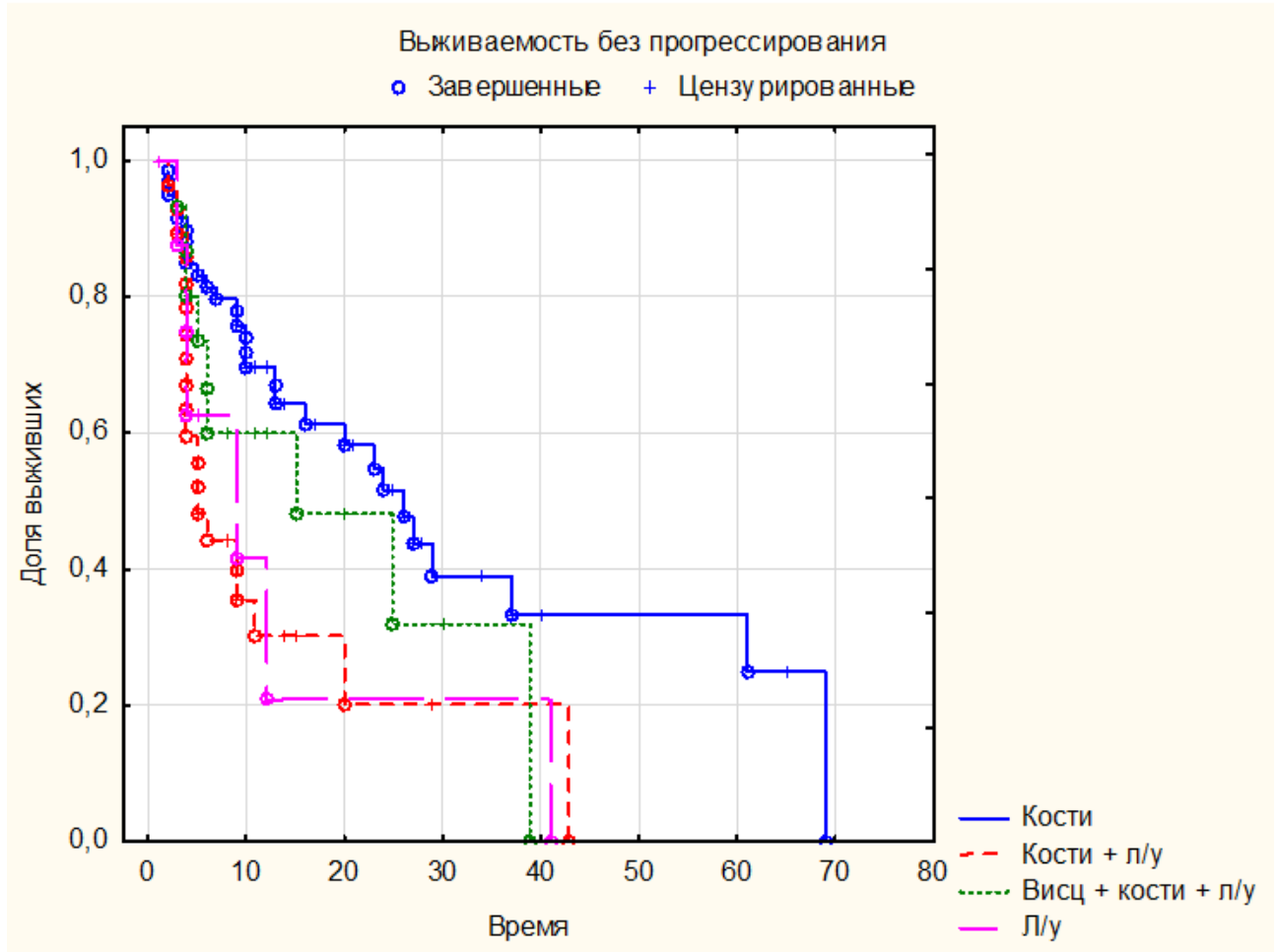


Рисунок 8 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от локализации метастазов на 1 линии в общей группе

**Влияние ISUP на выживаемость без прогрессирования на 1 линии в общей группе.** При оценке групп ISUP (ISUP 1, ISUP 2-3 и ISUP 4-5) на ВБП на первой линии терапии статистически достоверной разницы не определяется. Кумулятивная 5-летняя ВБП в группе ISUP 1 составила 0%, в группе ISUP 2-3 составила 7,2% и в группе ISUP 4-5 – 18,2%. ( $p = 0,80$ ). Медиана ВБП у пациентов в группе ISUP 1 составила 9 мес. (3–29), ИР – 4–15; медиана ВБП у пациентов в группе ISUP 2-3 составила 9 мес. (1–65), ИР – 4–20; медиана ВБП у пациентов в группе ISUP 4-5 составила 9 мес. (1–69), ИР – 5–14 (Рисунок 9).

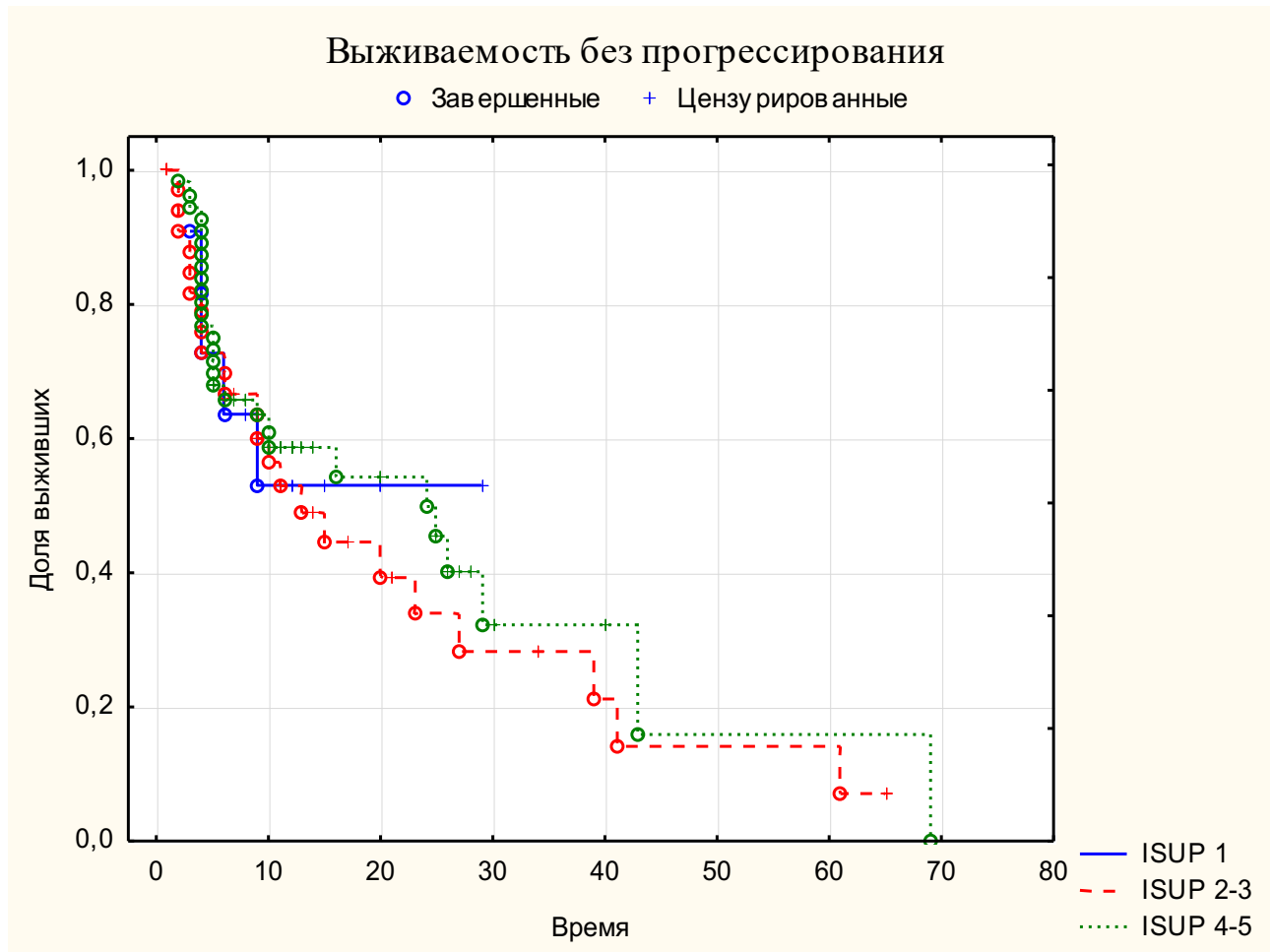


Рисунок 9 – Влияние ISUP на выживаемость без прогрессирования на 1 линии в общей группе

**Влияние первично диагностированного мРПЖ на выживаемость без прогрессирования на 1 линии в общей группе.** При оценке влияния наличия отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ (впервые выявленный мРПЖ и первичные пациенты без отдаленных метастазов) на ВБП на первой линии терапии не отмечается статистически достоверной разницы. Кумулятивная 5-летняя ВБП в группе первичных пациентов без отдаленных метастазов составила 16%, в группе впервые выявленных пациентов мРПЖ составила 0% ( $p = 0,41$ ). Медиана ВБП у пациентов в группе с впервые выявленным мРПЖ составила 9,5 мес. (1–43), ИР – 6–20; медиана ВБП у пациентов в группе первичных пациентов без отдаленных метастазов составила 8 мес. (1–69), ИР – 4–17 (Рисунок 10).

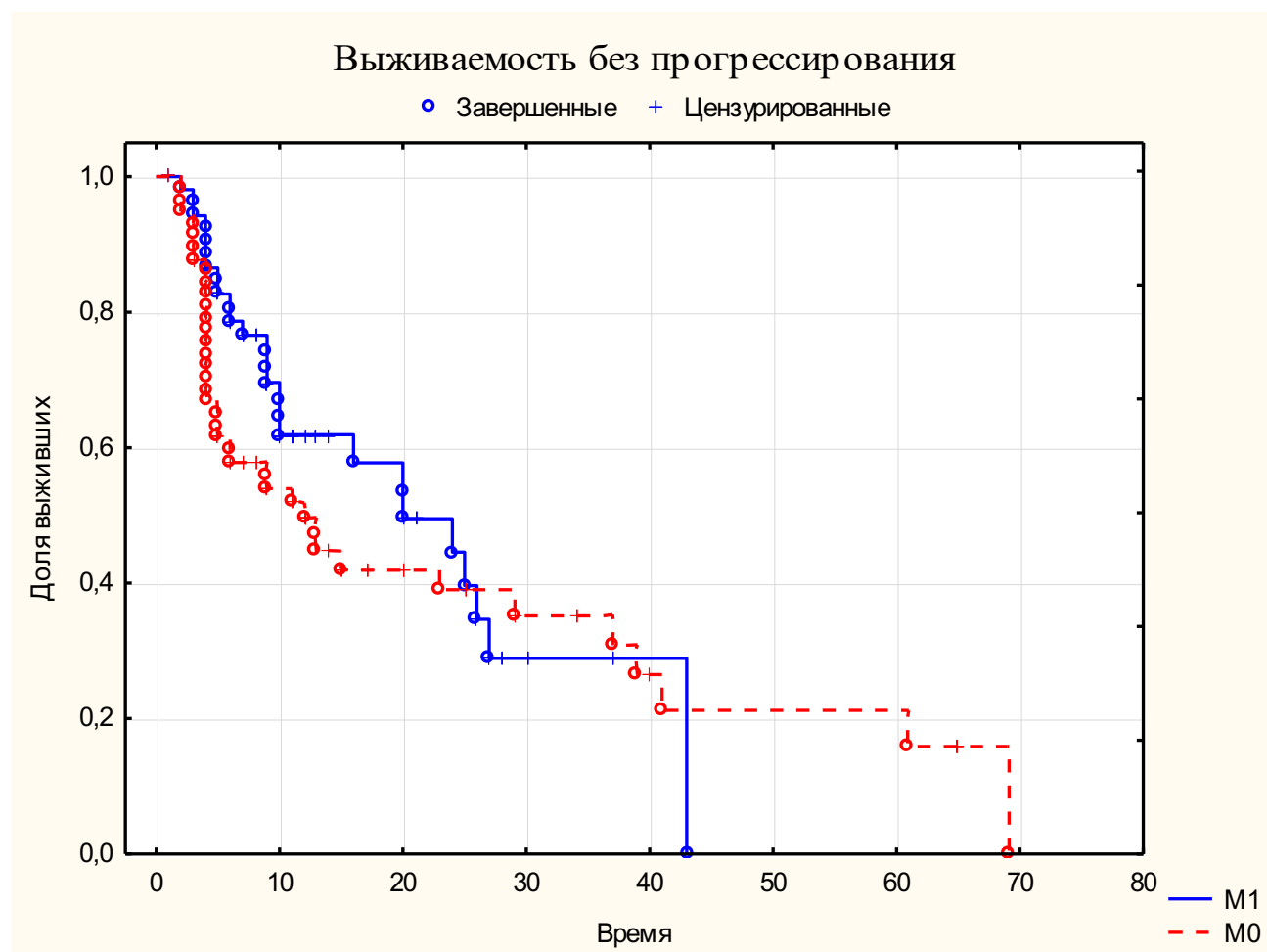


Рисунок 10 – Влияние первично диагностированного мРПЖ на выживаемость без прогрессирования на 1 линии в общей группе

### 3.2.3 Выживаемость без прогрессирования в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК

Медиана ВБП на 1-й линии терапии мКРРПЖ составила 9 мес. (1–61), ИР – 3–13. Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с ХТ доцетакселом, составила 4 мес. (2–10), ИР – 2–6; медиана ВБП у больных, принимавших АА, – 15 мес. (1–61), ИР – 3–37; медиана ВБП в группе больных, получивших энзалутамид, составила 12 мес. (1 – 39), ИР – 8-12.

Медиана ВБП на 2-й линии терапии мКРРПЖ составила 6,5 мес. (2–29), ИР – 6-10. Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с ХТ доцетакселом, – 5 мес. (2–9), ИР – 3–7; медиана ВБП у больных, принимавших АА, – 6 мес. (6–6), ИР – 6–6; медиана ВБП в группе больных, получивших энзалутамид,

составила 10,5 (6 – 29), ИР – 6,5–13; медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с кабазитакселом, – 10 мес. (10–10), ИР – 10–10.

Медиана ВБП на 3-й линии терапии мКРРПЖ составила 5 мес. (2–11), ИР – 3–8. Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с ХТ доцетакселом, – 9 мес. (9 – 9), ИР – 9–9; медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с кабазитакселом, – 4 мес. (2 – 6), ИР – 3–5; медиана ВБП в группе больных, получивших энзалутамид, – 6,5 мес. (5 – 8), ИР – 5–8.

Медиана ВБП на 4-й линии терапии мКРРПЖ составила 4,5 мес. (3–10), ИР – 3–6. Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с кабазитакселом, составила 3 мес. (1–10), ИР – 3–5; медиана ВБП в группе больных, получивших энзалутамид, составила 4 мес. (3 – 5), ИР – 3–5; медиана ВБП в группе пациентов, получивших олапариб, составила 7 мес. (4–10), ИР – 4–10; медиана ВБП у пациентов, получающих лечение лютецием-177, – 3 мес. (3-3), ИР – 3–3.

Трехлетняя выживаемость на 1-й линии терапии составила 25%, пятилетняя выживаемость составила 0%.

Выживаемость в зависимости от линий терапии и получаемого препарата представлена в Таблице 20 и на Рисунке 11.

Таблица 20 – Выживаемость без прогрессирования в группе пациентов с мгрДНК

Препарат	Количество, n	%	ВБП, мес.	Интерквартильный размах
<b>1 линия</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	9	3-13
АА	9	33,4	15	3-37
Энзалутамид	8	29,6	12	8-12
Доцетаксел	10	37	4	2-6
<b>2 линия</b>	<b>18</b>	<b>100</b>	6,5	6-10
АА	2	11,1	6**	6-6
Энзалутамид	8	44,4	10,5	6,5-13
Доцетаксел	6	33,3	5,0	3-7
Кабазитаксел	1	5,6	10*	
Лютеций-177	1	5,6	3*	
<b>3 линия</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	5	3,0-8,0
Энзалутамид	2	20	6,5**	5-8
Апалутамид	1	10	11*	
Доцетаксел	1	10	9*	
Кабазитаксел	5	50	4,0	3-5
Олапариб	1	10	3*	



## Продолжение Таблицы 20

<b>4 линия</b>	<b>6</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>3-6</b>
Энзалутамид	2	40	4**	3-4
Лютеций-177	1	20	3*	
Эстрацит	1	20	6*	
Олапариб	2	40	7**	3-4
Примечание: * абсолютное значение ВВП, мес., ** среднее значение				

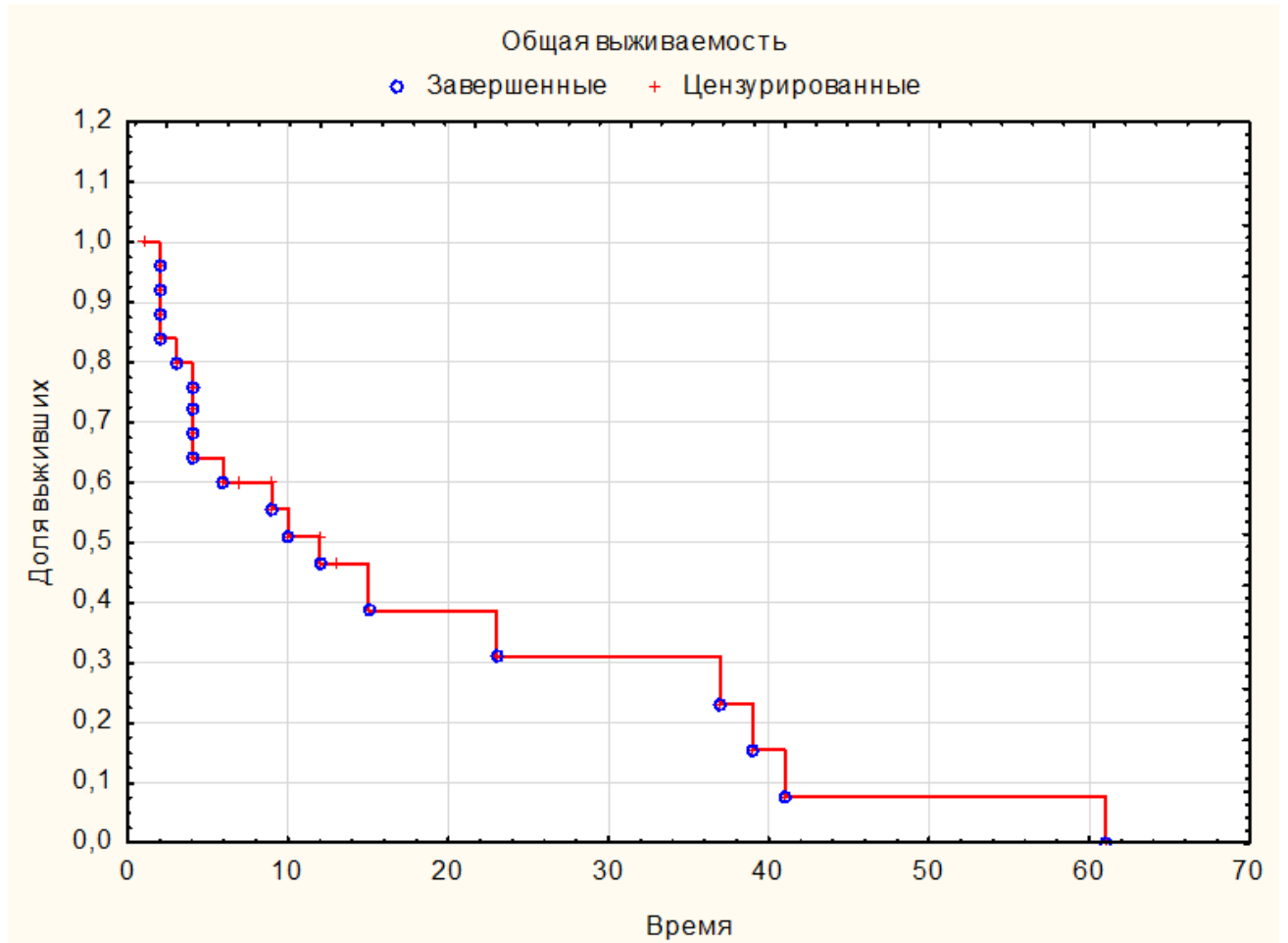


Рисунок 11 – Выживаемость без прогрессирования на 1-й линии терапии в группе пациентов с мгрДНК

### 3.2.4 Анализ факторов прогноза выживаемости без прогрессирования в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК

**Регрессионный анализ прогностических факторов по Коксу в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК.** Для оценки влияния нескольких независимых факторов на ВВП на первой линии терапии у больных с мгрДНК применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса.

Статистически достоверными считали различия с уровнем статистической значимости  $p < 0,05$ . Данные зависимости показателей ОВ приведены в Таблице 21.

По данным многофакторного регрессионного анализа по Коксу наиболее значимым неблагоприятным фактором, влияющим на ВБП на первой линии терапии у пациентов с мгрДНК, оказалась группа препаратов 1-й линии терапии (иАР или ХТ;  $p < 0,004$ ).

Таблица 21 – Анализ влияния факторов на выживаемость без прогрессирования на основании регрессионного анализа по Коксу в группе пациентов с мгрДНК

	Beta	p	ОШ	Интервал ОШ 95% нижний	Интервал ОШ 95% верхний
Время до КРРПЖ	-0,480	0,661	0,618	0,071	5,319
Риск по критериям СНАARTED	-0,269	0,725	0,763	0,169	3,439
Локализация отдаленных метастазов на момент постановки мКРРПЖ	0,116	0,736	1,123	0,570	2,214
Группа препаратов 1-й линии терапии	2,683	0,004	14,641	2,260	94,822
Возраст	0,333	0,515	1,395	0,511	3,804
ISUP	0,425	0,489	1,530	0,457	5,124
Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ	- 0,638	0,501	0,527	0,081	3,406

Однако статистически значимого влияния для следующих факторов не получено: время до развития КР (<12 мес. и > 12 мес.;  $p = 0,661$ ), риск по критериям СНАARTED ( $p = 0,725$ ), наличие отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии (кости, кости + лимфоузлы, висцеральные + кости + лимфоузлы и лимфоузлы;  $p = 0,736$ ), возрастная группа (< 65, 65-74 и > 75;  $p = 0,515$ ), группы ISUP ( $p = 0,489$ ), наличие метастатического процесса при первичной постановке диагноза ( $p = 0,501$ ).

**Влияние на выживаемость без прогрессирования группы препаратов 1-й линии у пациентов с мутациями в генах репарации ДНК.** При оценке влияния критерия группы препаратов 1-й линии (иАР и ХТ) на ВБП на первой линии терапии определяется статистически достоверная разница ( $p = 0,004$ ). Кумулятивная 2-летняя ВБП в группе иАР составила 50,7%, в группе ХТ – 0% ( $p = 0,001$ ). Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с ХТ, составила

4 мес. (2–10), ИР – 2–6; медиана ВБП у больных, принимавших иАР, – 12 мес. (1–61), ИР – 7–23 (Рисунок 12).

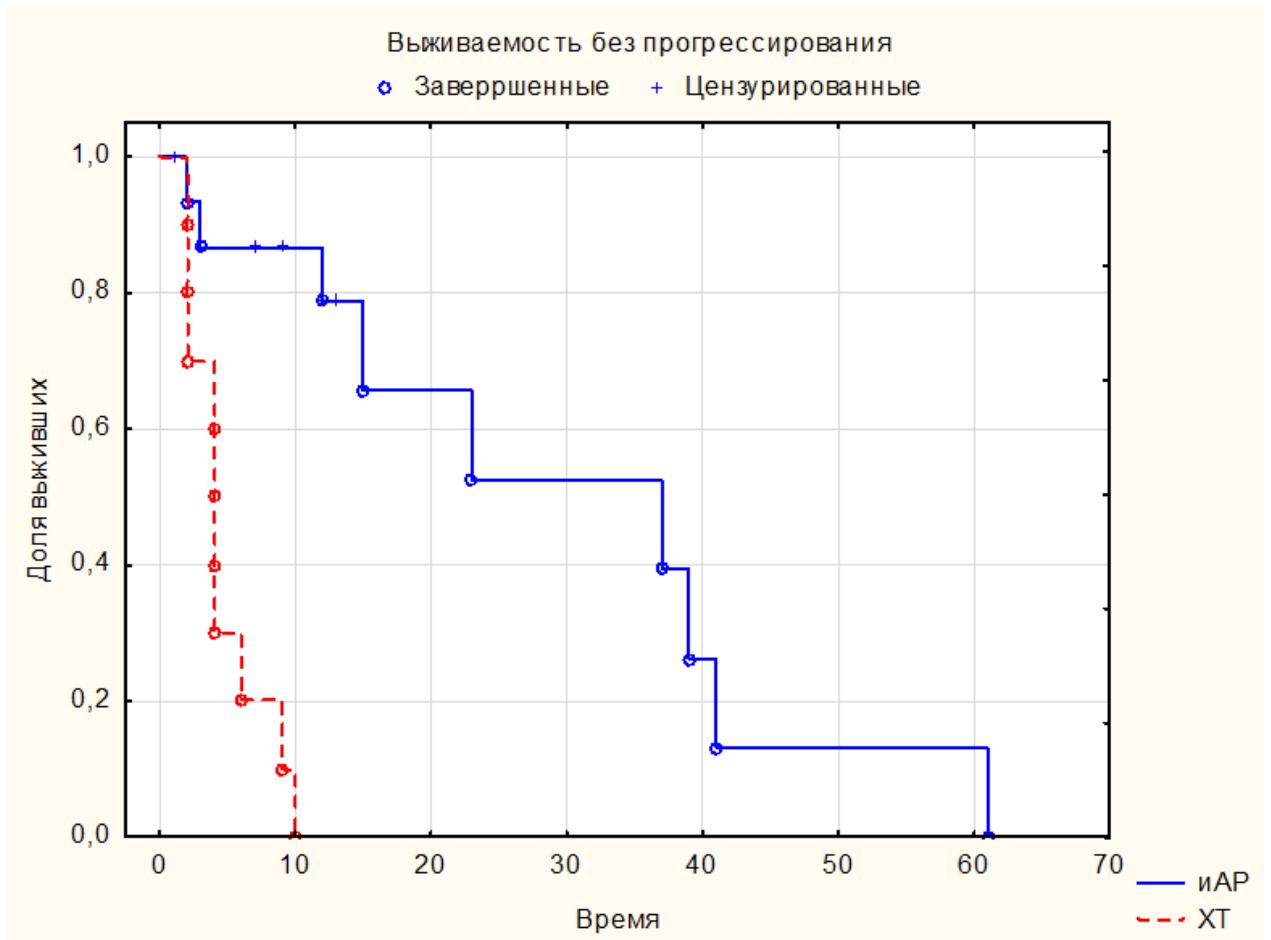


Рисунок 12 – Влияние на выживаемость без прогрессирования группы препаратов 1-й линии у пациентов с мутациями в генах репарации ДНК

**Влияние времени до развития КРПЖ на выживаемость без прогрессирования у пациентов с мутациями в генах репарации ДНК.** При оценке влияния времени до развития КРПЖ (менее 12 мес. и более 12 мес.) на ВБП в группе пациентов с мгрДНК статистически достоверной разницы не определяется, однако прослеживается тенденция к лучшей выживаемости у пациентов с периодом > 12 мес. Кумулятивная 3-летняя ВБП в группе < 12 мес. составила 0%, в группе > 12 мес. составила 32,8% ( $p = 0,24$ ). Медиана ВБП у пациентов < 12 мес. составила 2 мес. (1–10), ИР – 1–10; медиана ВБП у больных > 12 мес. – 9 мес. (1–61), ИР – 4–14 (Рисунок 13).

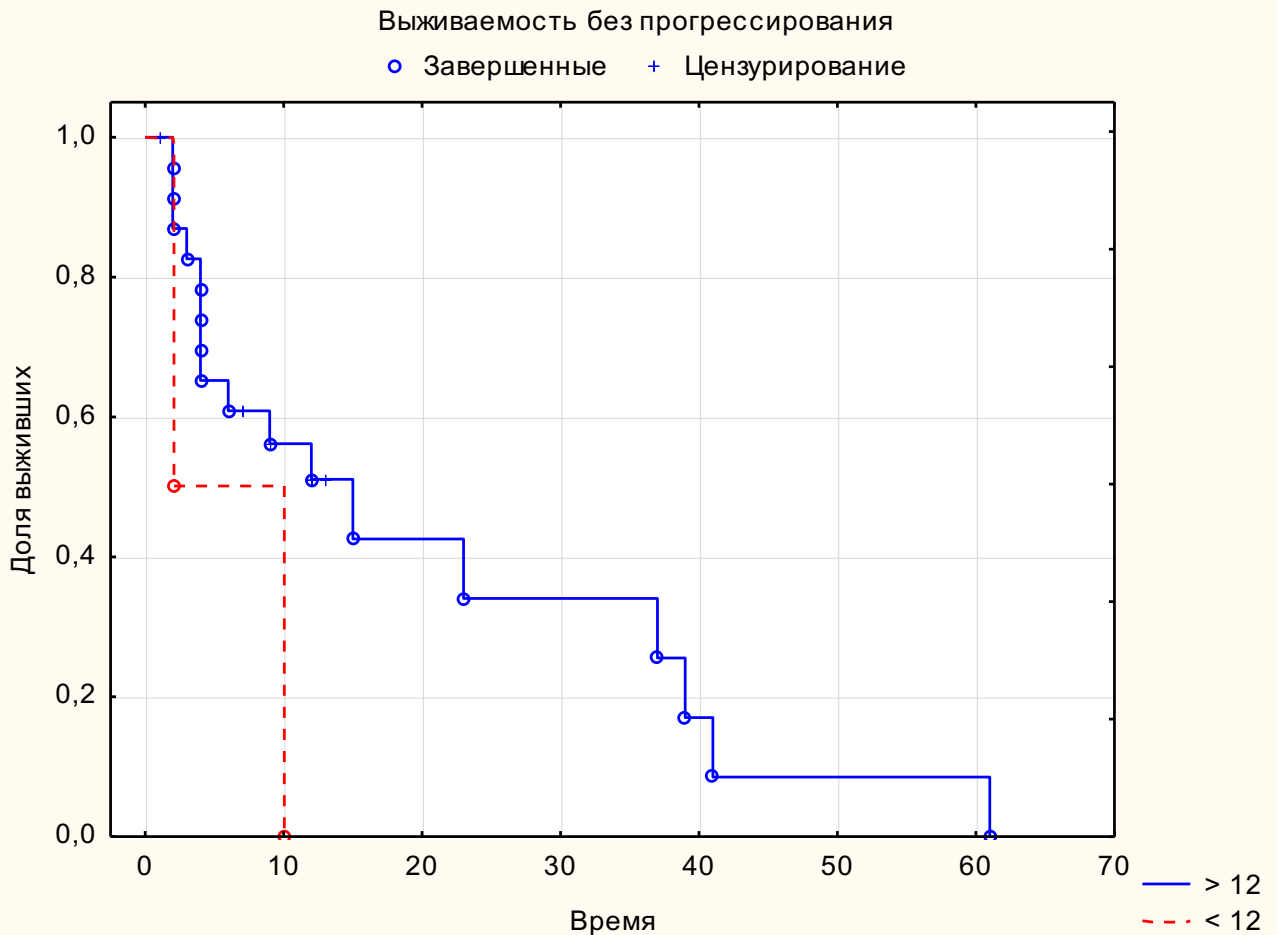


Рисунок 13 – Влияние времени до развития КРПЖ на выживаемость без прогрессирования у пациентов с мутациями в генах репарации ДНК

**Влияние критериев CHARTED на выживаемость без прогрессирования у пациентов с мутациями в генах репарации ДНК.** При оценке влияния критериев CHARTED (низкий риск и высокий риск) на ВП на первой линии терапии в группе пациентов с мгрДНК статистически достоверной разницы не определяется. Кумулятивная 2-летняя ВП в группе высокого риска составила 0%, в группе низкого риска 50,7% ( $p = 0,16$ ). Медиана ВП в группе высокого риска составила 7 мес. (1–15), ИР – 4–12; медиана ВП у больных низкого риска – 10,5 мес. (1–61), ИР – 3–37 (Рисунок 14).

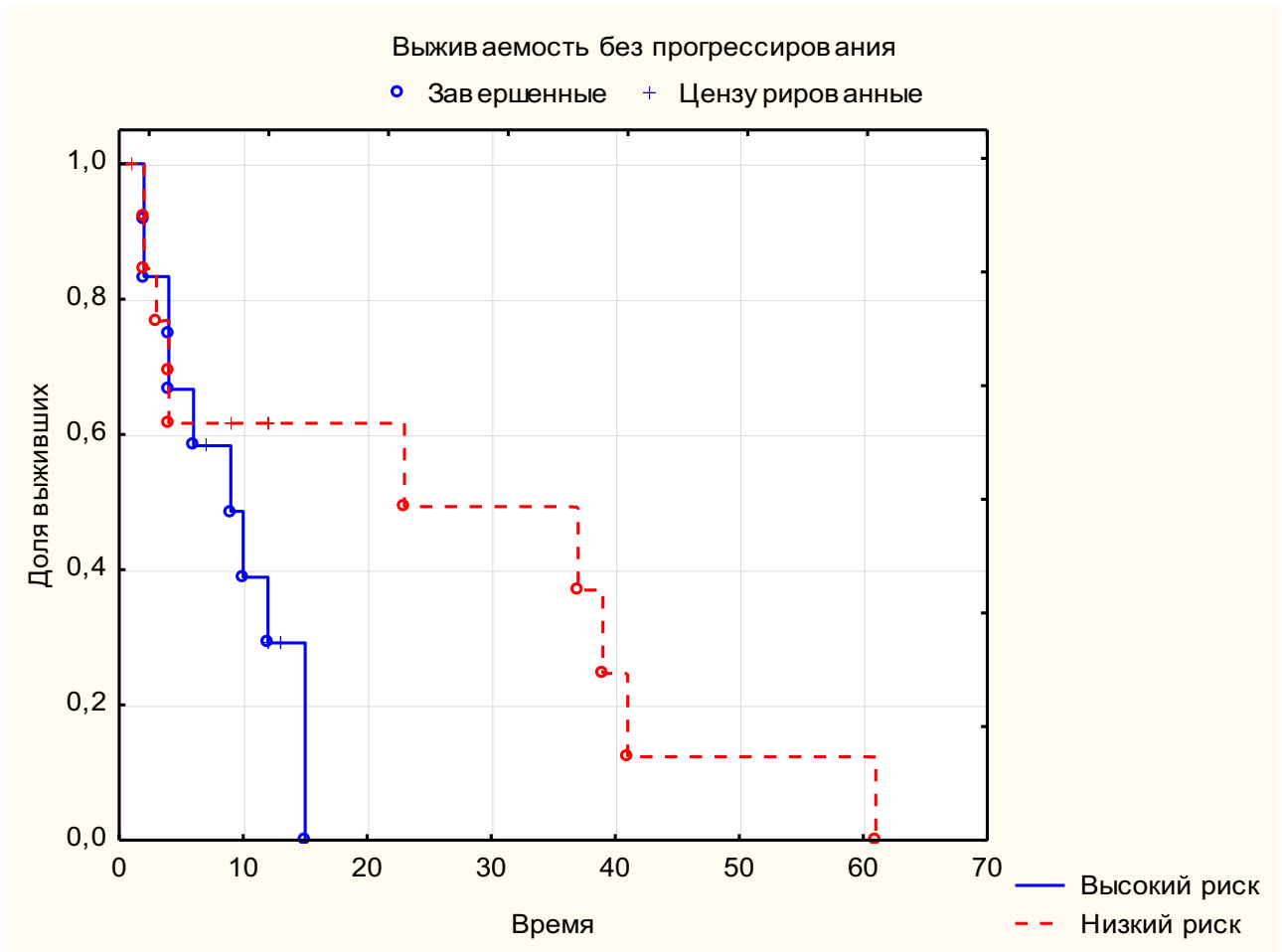


Рисунок 14 – Влияние критериев CHARTED на выживаемость без прогрессирования у пациентов с мутациями в генах репарации ДНК

**Влияние ISUP на выживаемость без прогрессирования у пациентов с мутациями в генах репарации ДНК.** При оценке групп ISUP (ISUP 1, ISUP 2-3 и ISUP 4-5) на ВБП на первой линии терапии в группе пациентов с мгрДНК статистически достоверной разницы не определяется. Кумулятивная 2-летняя ВБП в группе ISUP 1 составила 0%, в группе ISUP 2-3 составила 25,7% и в группе ISUP 4-5 – 0% ( $p = 0,61$ ). Продолжительность жизни у пациентов в группе ISUP 1 составила 12 мес.; медиана ВБП у пациентов в группе ISUP 2-3 составила 9 мес. (1–61), ИР – 2–23; медиана ВБП у пациентов в группе ISUP 4-5 составила 4 мес. (1–13), ИР – 3–12 (Рисунок 15).

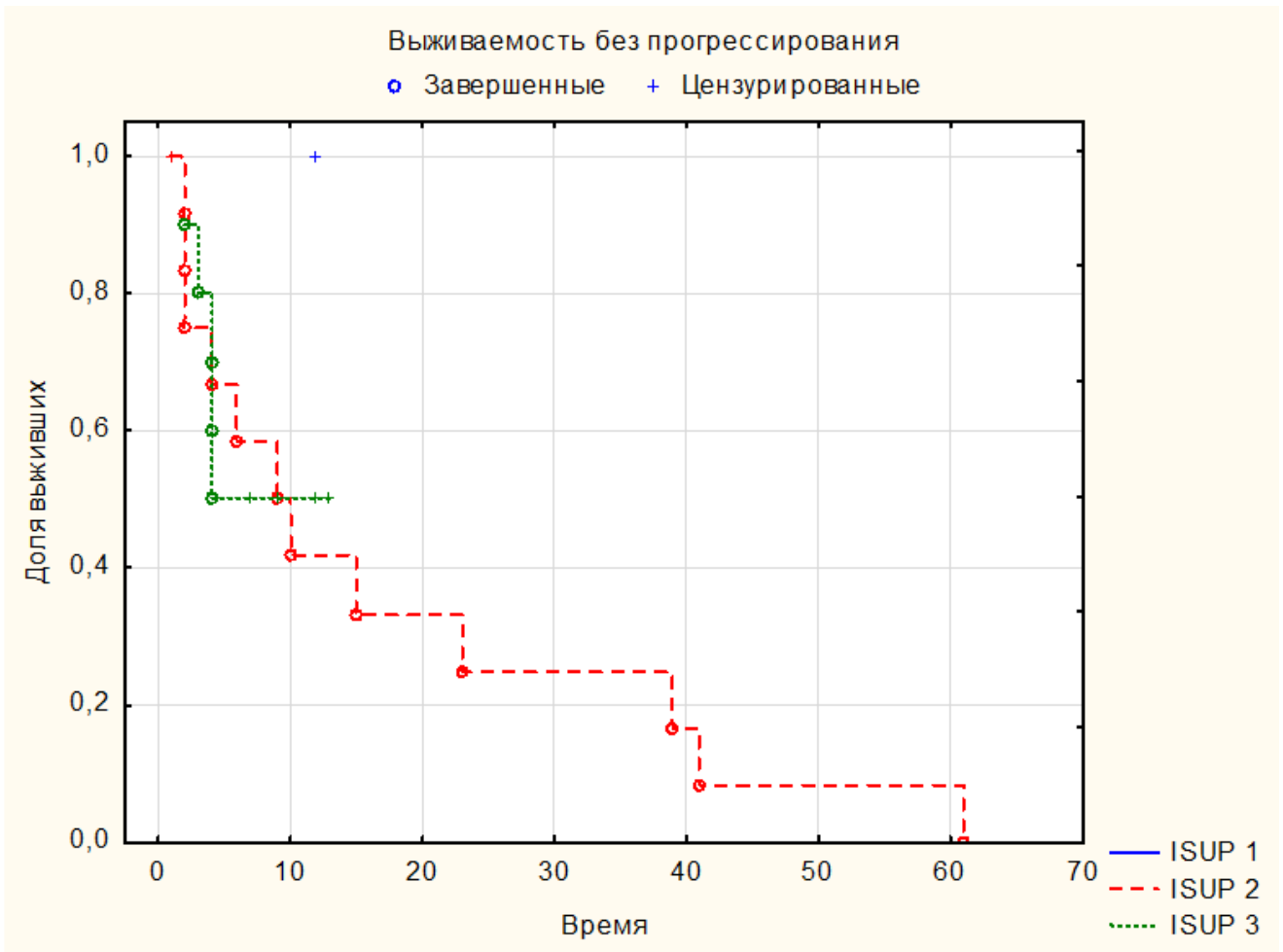


Рисунок 15 – Влияние ISUP на выживаемость без прогрессирования у пациентов с мутациями в генах репарации ДНК

### 3.2.5 Выживаемость без прогрессирования в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК

Медиана ВБП на 1-й линии терапии мКРРПЖ составила 9 мес. (1–69), ИР – 5–20. Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с ХТ доцетакселом, составила 5 мес. (1–20), ИР – 4–6; медиана ВБП у больных, принимавших АА, – 16 мес. (3–69), ИР – 6–29; медиана ВБП в группе больных, получивших энзалутамид, составила 11 мес. (3 – 65), ИР – 8–20.

Медиана ВБП на 2-й линии терапии мКРРПЖ составила 6 мес. (2–27), ИР – 4–9. Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с ХТ доцетакселом, составила 5 мес. (2–12), ИР – 3–6,5; медиана ВБП у больных, принимавших АА, – 12 мес. (6–22), ИР – 9–17; медиана ВБП в группе больных,

получивших энзалутамид, – 8 мес. (3–27), ИР – 4-18; медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с кабазитакселом, составила 4 мес. (4–5), ИР – 4–5.

Медиана ВБП на 3-й линии терапии мКРРПЖ составила 8,5 мес. (2 – 31), ИР – 5–9,5. Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с ХТ доцетакселом, составила 9 мес. (9–9), ИР – 9–9; медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с кабазитакселом, составила 6 мес. (4–12), ИР – 5–9; медиана ВБП в группе больных, получивших энзалутамид, – 9 мес. (5–31), ИР – 5–18; медиана ВБП у больных, принимавших АА, составила 9 мес. (2–10), ИР – 5,5 – 9,5.

Медиана ВБП на 4-й линии терапии мКРРПЖ составила 3 мес. (1–39), ИР – 3–6. Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с кабазитакселом, равна 3 мес. (1–10), ИР – 3–3; медиана ВБП в группе больных, получивших энзалутамид, – 39 мес. (39–39), ИР – 39–39; медиана ВПБ при лютеции-177 – 4 мес. (4–4), ИР – 4–4.

В 5-й линии терапии мКРРПЖ 1 пациент (0,8%) получает в настоящее время системную радионуклидную терапию лютецием-177. Токсичность терапии тяжелой степени тяжести на препаратах 5-й линии терапии не зарегистрирована. Медиана ВБП на 5 линии терапии мКРРПЖ составила 6 мес. (6–6), ИР – 6–6.

Трехлетняя кумулятивная выживаемость на 1-й линии терапии составила 28%, пятилетняя кумулятивная выживаемость составила 15%.

Выживаемость в зависимости от линий терапии и получаемого препарата представлена в Таблице 22 и Рисунке 16.

Таблица 22 – Выживаемость без прогрессирования в группе пациентов без мгрДНК

Препарат	Количество, n	%	Медиана ВБП, мес.	Интерквартильный размах
<b>1 линия</b>	<b>86</b>	<b>100</b>	9	5-20
АА	25	29	16	6-29
Энзалутамид	37	43	11	8-20
Доцетаксел	21	24,5	5	4-6
Радий-223	1	1,1	4*	
Бикалутамид	2	2,4	11,5**	10-13

Продолжение Таблицы 22

<b>2 линия</b>	<b>44</b>	<b>100</b>	6	4-9
АА	4	9,1	12	9-17
Энзалутамид	22	50	8	4-18
Доцетаксел	12	27,2	5	3-6,5
Кабазитаксел	3	6,8	4	4-5
Апалутамид	1	2,3	9*	
Радий-223	1	2,3	6*	
Олапариб+Пембролизумаб	1	2,3	7*	
<b>3 линия</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	8,5	5-9,5
АА	4	16,6	9	5,5-9,5
Энзалутамид	7	29,2	9	5-18
Доцетаксел	6	25	8,5	6-9
Кабазитаксел	5	20,8	6	5-9
Радий-223	1	4,2	6*	
Лютеций-177	1	4,2	3*	
<b>4 линия</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	3	3-6
АА	1	11,1	6*	
Энзалутамид	1	11,1	39*	
Кабазитаксел	5	55,6	3	3-3
Радий-223	1	11,1	2*	
Лютеций-177	1	11,1	4*	
<b>5 линия</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	6	6-6
Лютеций-177	1	1,1	5,5*	

Примечание: \* абсолютное значение ВБП, мес., \*\* среднее значение.

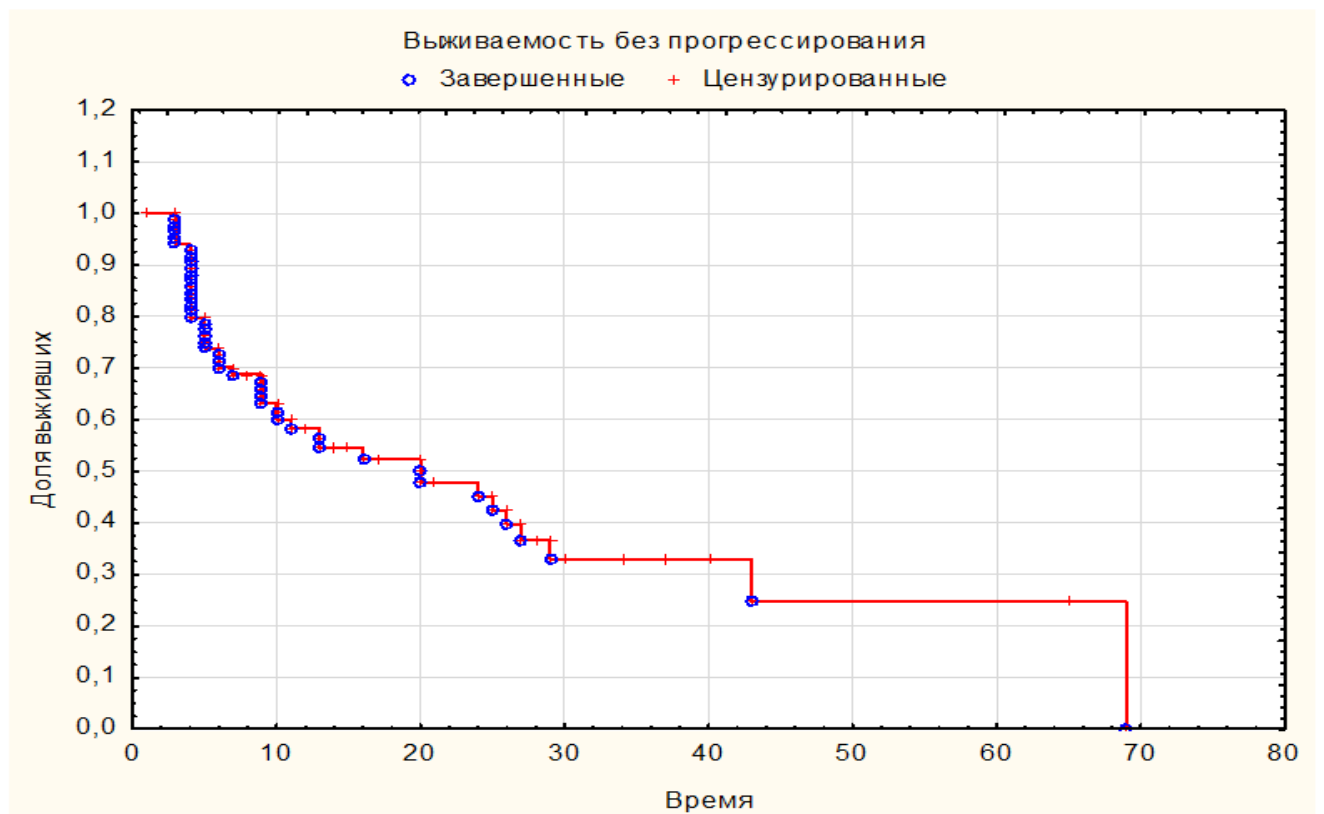


Рисунок 16 – Въживаемость без прогрессирования на 1-й линии терапии в группе пациентов без мгрДНК



### 3.2.6 Анализ факторов прогноза выживаемости без прогрессирования в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК

**Регрессионный анализ прогностических факторов по Коксу в группе пациентов без мгрДНК.** Для оценки влияния нескольких независимых факторов на ВВП на первой линии терапии у больных без мгрДНК применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Статистически достоверными считали различия с уровнем статистической значимости  $p < 0,05$  [7]. Данные зависимости показателей ОВ приведены в Таблице 23.

Таблица 23 – Анализ влияния факторов на выживаемость без прогрессирования на основании регрессионного анализа по Коксу в группе пациентов без мгрДНК

	Beta	p	ОШ	Интервал ОШ 95% нижний	Интервал ОШ 95% верхний
Время до КРРПЖ	-0,139	0,693	0,845	0,366	1,948
Риск по критериям CHAARTED	0,073	0,929	1,031	0,514	2,069
Локализация отдаленных метастазов на момент постановки мКРРПЖ	0,248	0,152	1,281	0,912	1,801
Группа препаратов 1-й линии терапии	1,892	0,001	8,073	4,242	15,36
Возраст	0,005	0,785	1,067	0,667	1,706
ISUP	-0,078	0,763	0,924	0,554	1,541
Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ	-0,130	0,717	0,877	0,431	1,782

По данным многофакторного регрессионного анализа по Коксу наиболее значимым неблагоприятным фактором, влияющим на ВВП на первой линии терапии у пациентов без мгрДНК, оказалась группа препаратов 1-й линии терапии (иАР или ХТ;  $p < 0,0001$ ). Однако статистически значимого влияния для следующих факторов не получено: время до развития КР (<12 мес. и > 12 мес.;  $p = 0,693$ ), риск по критериям CHAARTED ( $p = 0,929$ ), наличие отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии (кости, кости + лимфоузлы, висцеральные + кости + лимфоузлы и лимфоузлы;  $p = 0,152$ ), возрастная группа (< 65, 65–74 и > 75;  $p = 0,785$ ), группы ISUP ( $p = 0,763$ ), наличие метастатического процесса при первичной постановке диагноза ( $p = 0,717$ ).

**Влияние на выживаемость без прогрессирования группы препаратов 1-й линии у пациентов без мгрДНК.** При оценке влияния критерия группы препаратов 1-й линии (иАР и ХТ) на ВБП на первой линии терапии определяется статистически достоверная разница. Кумулятивная 2-летняя ВБП в группе иАР составила 64,8%, в группе ХТ – 0% ( $p = 0,001$ ). Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с ХТ, составила 5 мес. (1–20), ИР – 4–6; медиана ВБП у больных, принимавших иАР, – 11 мес. (3–69), ИР – 7–25 (Рисунок 17).

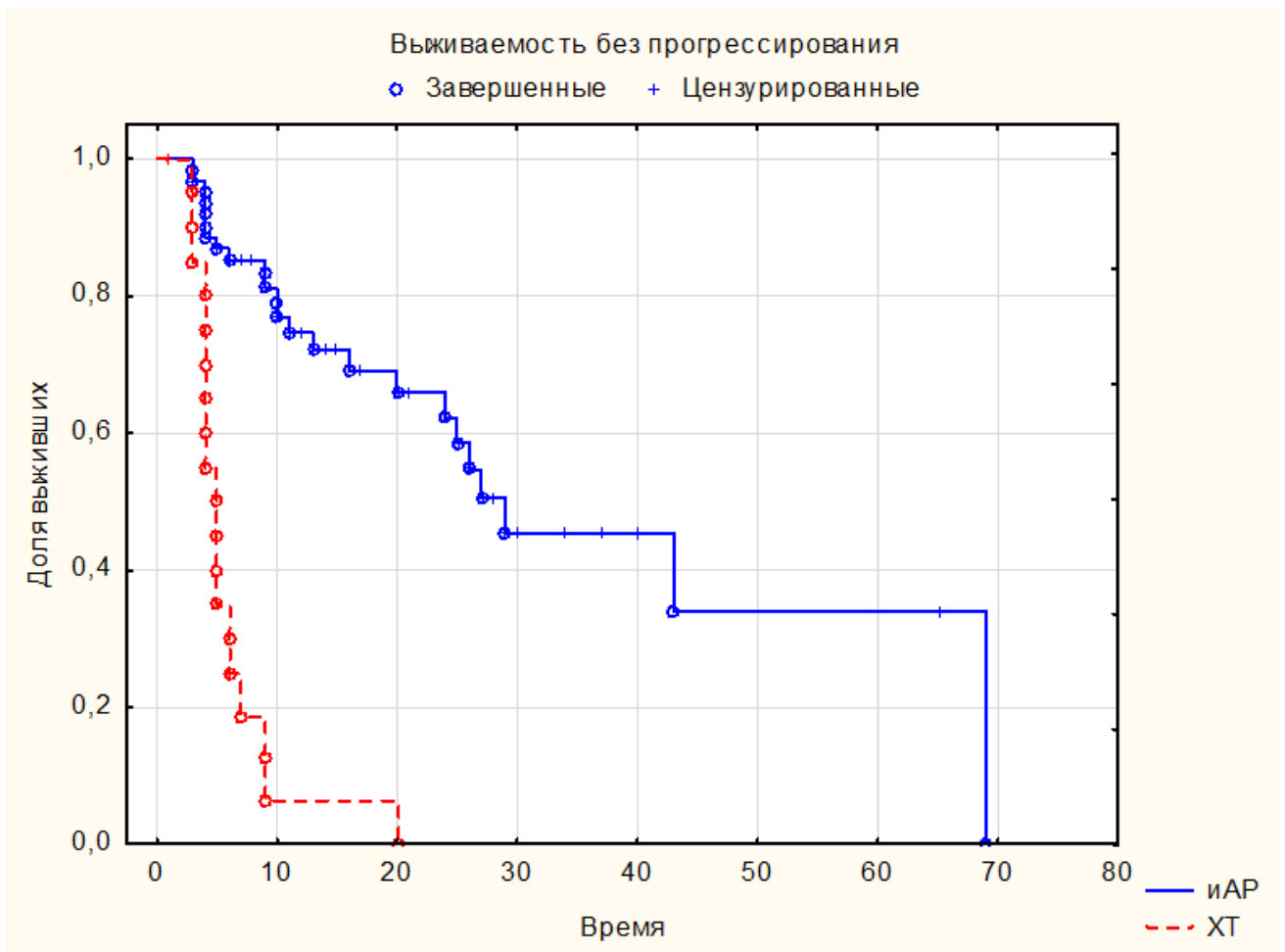


Рисунок 17 – Влияние на выживаемость без прогрессирования группы препаратов 1-й линии у пациентов без мгрДНК

### 3.2.7 Сравнение ВБП в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК и без мутаций в генах репарации ДНК

Проведен анализ выживаемости без прогрессирования на 1-й и 2-й линии терапии по log-rank тесту. При сравнении ВБП на 1-й линии статистически достоверных различий не найдено. Медиана ВБП на 1-й линии терапии в группе пациентов мКРРПЖ без мгрДНК составила 9 мес. (1–69), ИР – 5–20, а в группе мКРРПЖ с мгрДНК ВБП – 9 мес. (1–61), ИР – 3–13 ( $p = 0,09$ ). Однако с увеличением периода наблюдения отмечается тенденция к увеличению доли больных без прогрессирования в группе больных без мгрДНК. Показатель трех- и пятилетней выживаемости на 1-й линии терапии в группе пациентов с мгрДНК составил 30,9% и 7,8%, а в группе пациентов без мгрДНК – 31,3% и 24,1%, соответственно. Таким образом, прослеживается тенденция к нескольким лучшим показателям ВБП в группе без мгрДНК (Рисунок 18).

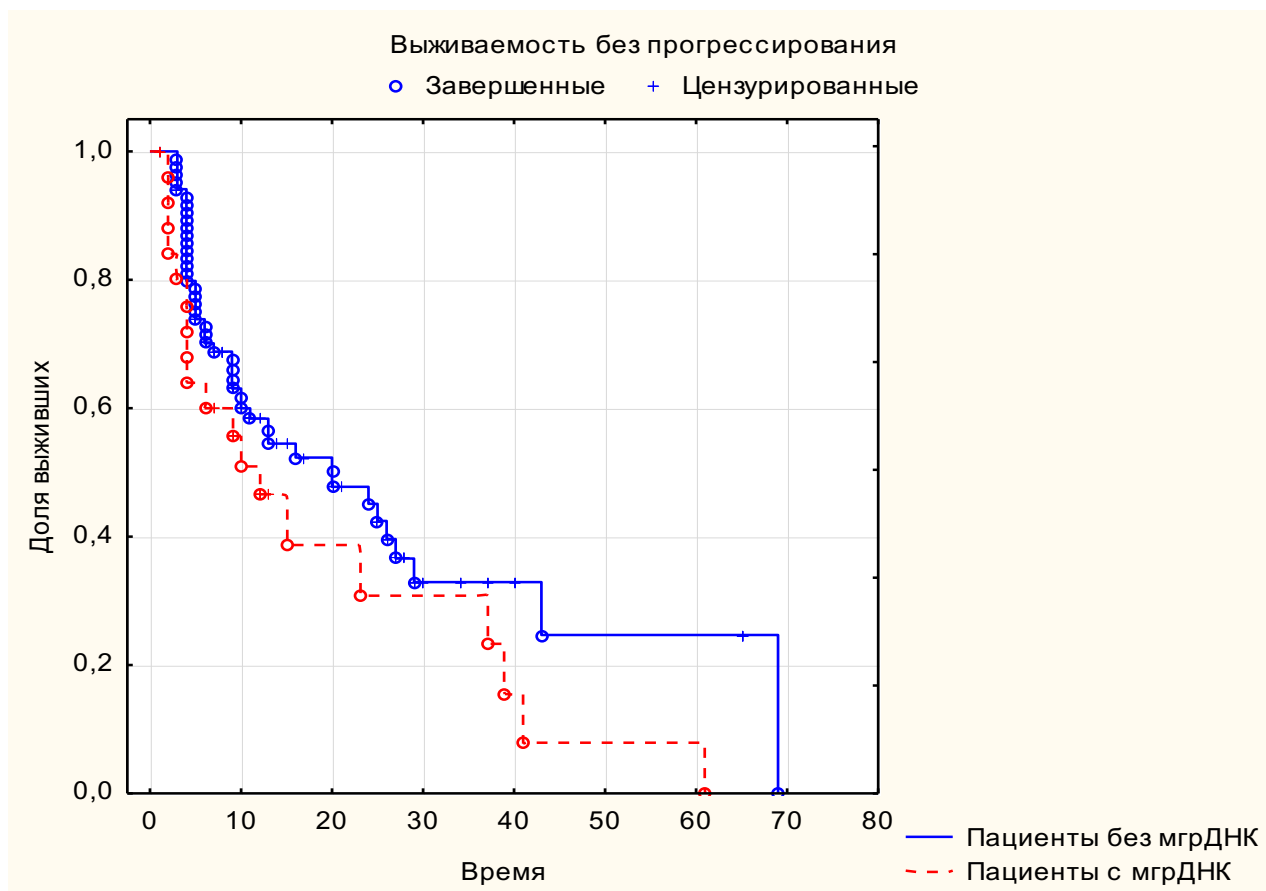


Рисунок 18 – Влияние мутационного статуса на выживаемость без прогрессирования на 1-й линии терапии

При сравнении ВБП на 2-й линии статистически достоверных различий не найдено. Медиана ВБП на 2-й линии терапии в группе пациентов мКРРПЖ без мгрДНК составила 6 мес. (2–27), ИР – 4–9, а в группе с мгрДНК ВБП составила 6,5 мес. (2–29), ИР – 6–10. Показатель двухлетней выживаемости на 2-й линии терапии в группе пациентов с мгрДНК составил 17,1% и 15,1% в группе пациентов без мгрДНК соответственно (Рисунок 19).

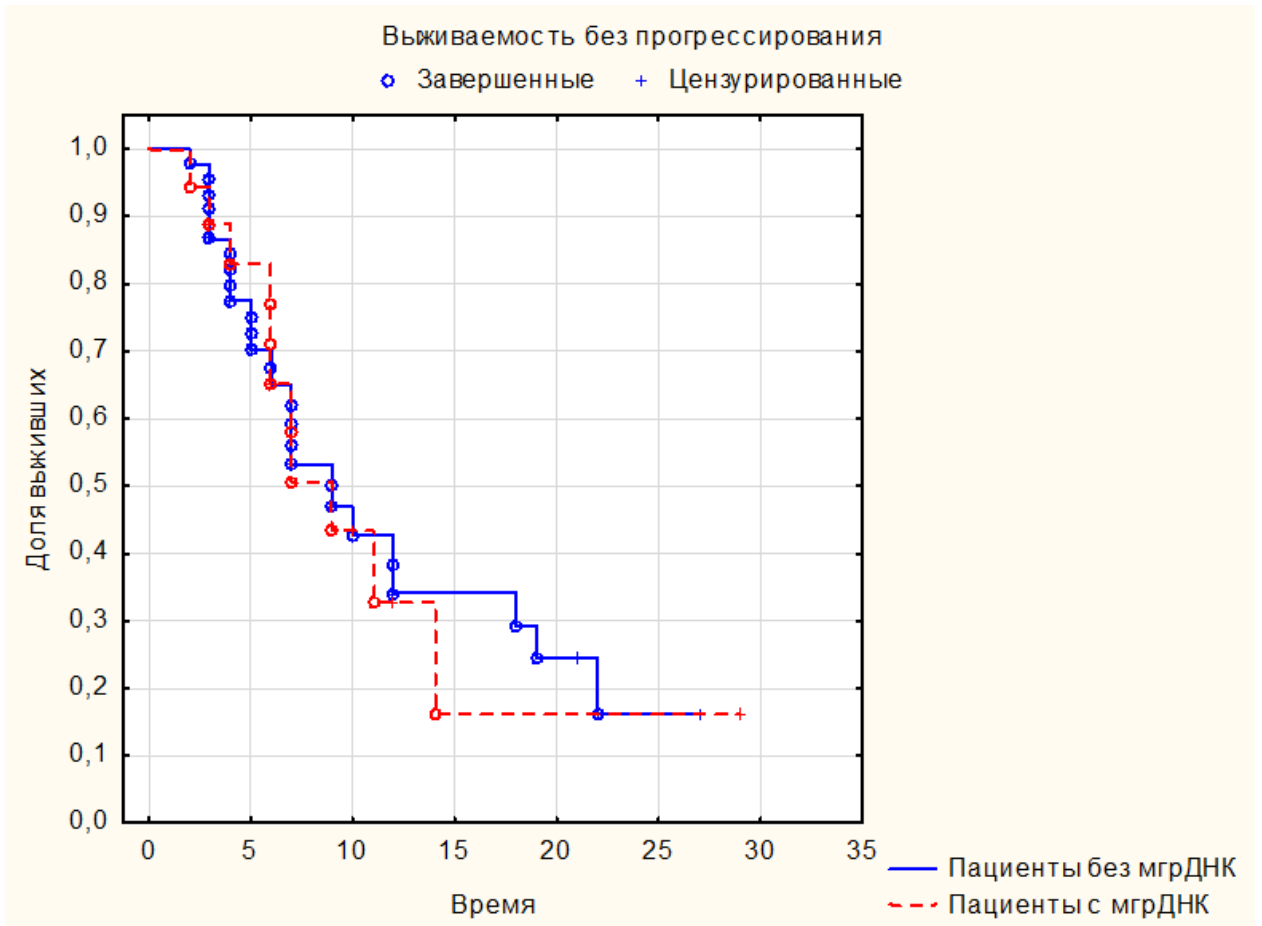


Рисунок 19 – Влияние мутационного статуса на выживаемость без прогрессирования на 2-й линии терапии

### 3.3 Оценка общей выживаемости

#### 3.3.1 Оценка общей выживаемости в общей группе

Медиана ОВ в общей группе составила 18 мес. (3–79), ИР – 11–35. За время наблюдения у 14 (11,9 %) пациентов зарегистрировали смертельные исходы.

Летальные случаи регистрировали по следующим причинам: прогрессирование заболевания – 12 (10,2 %), прогрессирование других онкологических заболеваний – 1 (0,9 %), другие причины – 1 (0,9 %). Пятилетняя выживаемость в общей группе составила 74 %.

Общая выживаемость в общей группе продемонстрирована на Рисунке 20.

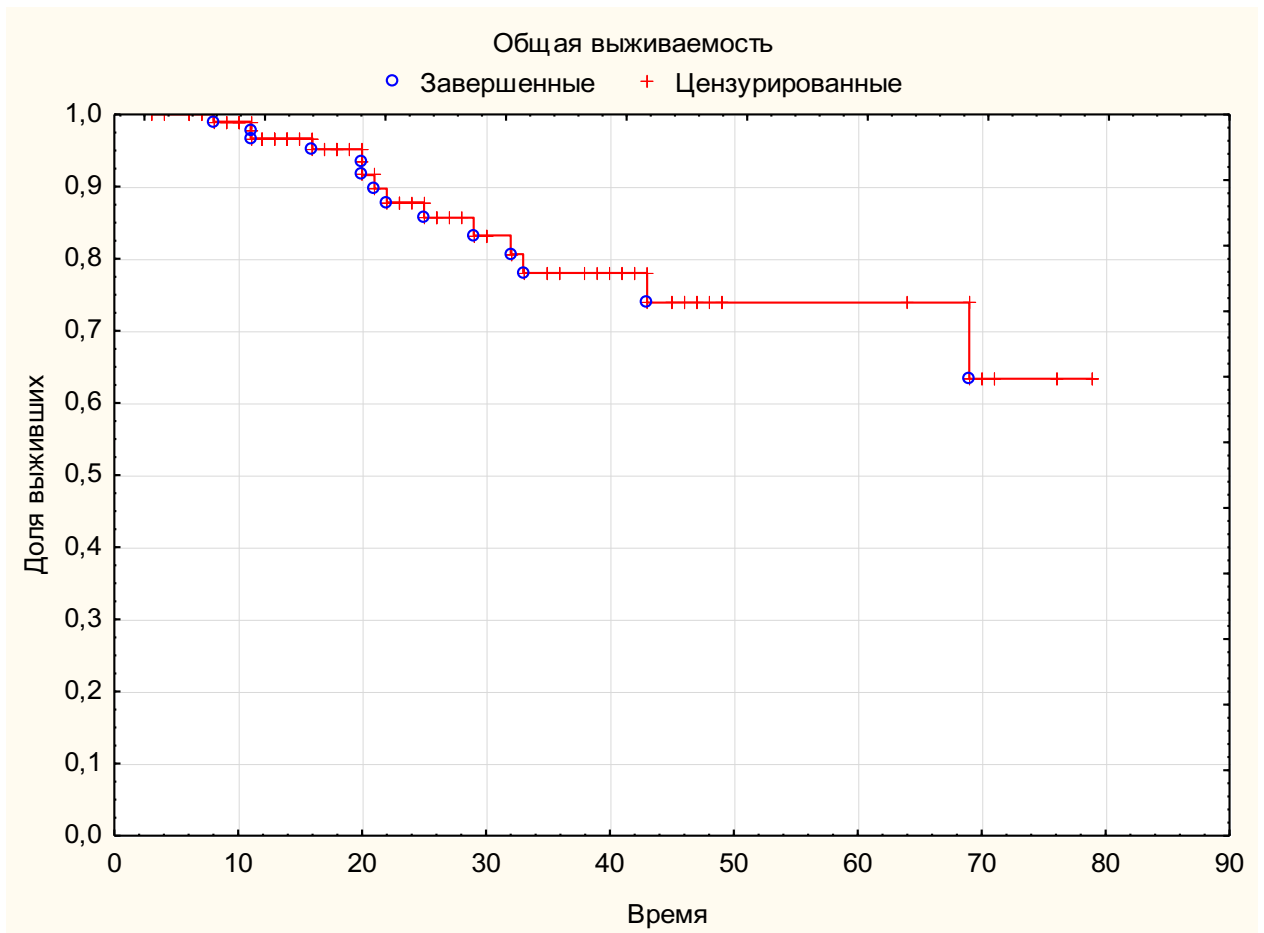


Рисунок 20 – Общая выживаемость в общей группе

**Регрессионный анализ факторов по Коксу.** Для оценки влияния нескольких независимых факторов на общую выживаемость в общей группе применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Статистически достоверными считали различия с уровнем статистической значимости  $p < 0,05$  [7]. Данные зависимости показателей ОВ приведены в Таблице 24.

Таблица 24 – Анализ влияния факторов на общую выживаемость в общей группе пациентов на основании регрессионного анализа по Коксу

	Beta	p	ОШ	Интервал ОШ 95% нижний	Интервал ОШ 95% верхний
Время до КРРПЖ	-1,441	0,123	0,236	0,037	1,484
Риск по критериям CHAARTED	-0,703	0,400	0,494	0,096	2,548
Локализация отдаленных метастазов на момент постановки мКРРПЖ	1,392	0,001	4,024	1,708	9,481
Группа препаратов 1-й линии терапии	1,669	0,040	5,307	1,070	26,304
Возраст	2,794	0,002	16,361	2,703	99,011
ISUP	-0,677	0,199	0,507	0,180	1,429
Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ	-1,018	0,321	0,361	0,048	2,708
Мутационный статус	0,354	0,639	1,425	0,323	6,269

Наиболее значимыми неблагоприятными факторами, оказывающими влияние на общую выживаемость для общей группы, по данным многофакторного регрессионного анализа по Коксу явились: наличие отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии (кости, кости + лимфоузлы, висцеральные + кости + лимфоузлы и лимфоузлы;  $p = 0,001$ ), группа препаратов лекарственной терапии 1-й линии (иАР или ХТ;  $p = 0,04$ ), возрастная группа ( $< 65$ ,  $65-74$  и  $> 75$ ;  $p = 0,002$ ). Однако статистически значимого влияния следующих факторов: риск по критериям CHAARTED ( $p = 0,4$ ), группы ISUP (ISUP 1, ISUP 2-3 и ISUP 4-5;  $p = 0,1$ ), мутационного статуса ( $p = 0,6$ ), время до развития КР ( $< 12$  мес. и  $> 12$  мес.;  $p = 0,12$ ) и наличие метастатического процесса при первичной постановке диагноза ( $p = 0,3$ ) на показатель ОВ при многофакторном регрессионном анализе Кокса не получено.

**Влияние времени до развития КРРПЖ на общую выживаемость в общей группе пациентов.** При оценке влияния времени до развития КРРПЖ (менее 12 мес. и более 12 мес.) на общую выживаемость статистически достоверная разница не отмечается ( $p = 0,17$ ). Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе  $< 12$  мес. составила 62,5%, в группе  $> 12$  мес. составила 80,4%. Медиана ОВ у пациентов  $< 12$  мес. составила 14,5 мес. (3–47), ИР – 9–24,5; медиана ОВ у больных  $> 12$  мес. –

18 мес. (4–79), ИР – 12–36. Таким образом, прослеживается тенденция к нескольким лучшим показателям в группе > 12 мес. (Рисунок 21).

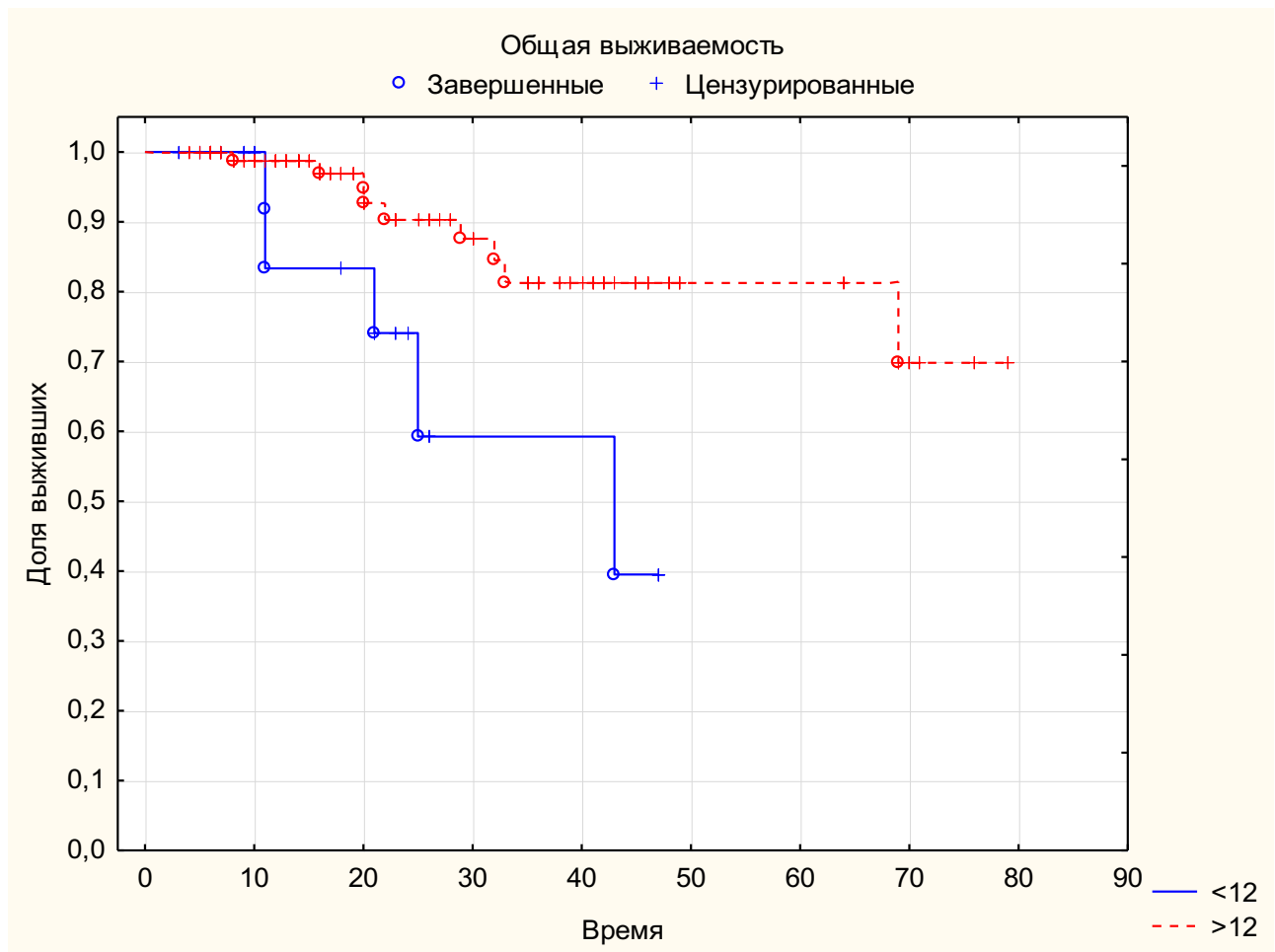


Рисунок 21 – Влияние времени до развития КРРПЖ на общую выживаемость в общей группе пациентов

**Влияние критериев CHAARTED на общую выживаемость в общей группе пациентов.** При оценке влияния критериев CHAARTED (низкий риск и высокий риск) на общую выживаемость статистически достоверной разницы не определяется. Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе высокого риска составила 85,6%, в группе низкого риска – 64,6%. Кумулятивная 5-летняя выживаемость в группе высокого риска составила 85,6%, в группе низкого риска – 55,4% ( $p = 0,17$ ). Медиана ОВ в группе высокого риска составила 18 мес. (3–76), ИР – 10–27; медиана ОВ у больных низкого риска – 19 мес. (5–79), ИР – 12–41 (Рисунок 22).

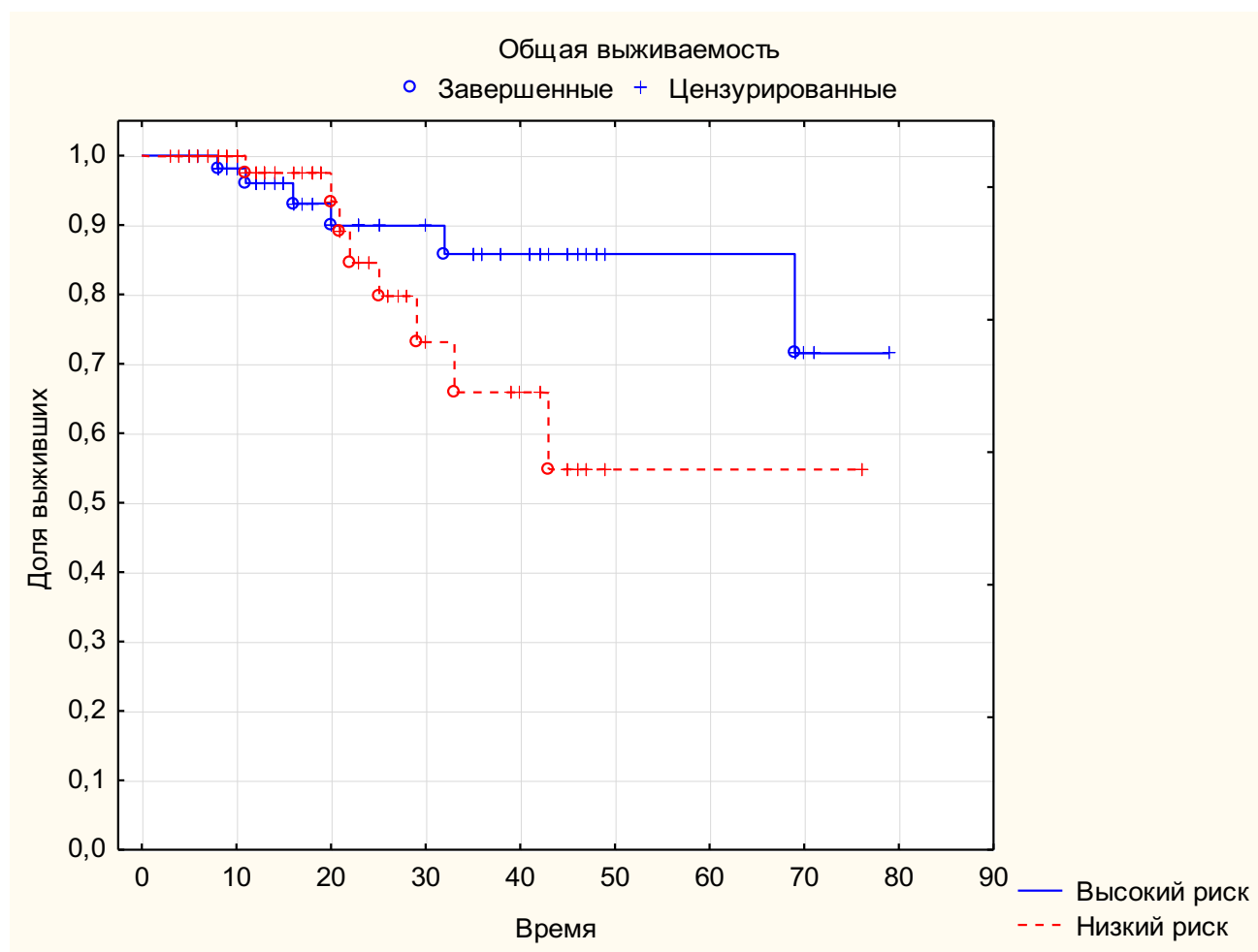


Рисунок 22 – Влияние критериев CHAARTED на общую выживаемость в общей группе пациентов

**Общая выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от локализации метастазов.** При оценке влияния наличия отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии (кости, кости + лимфоузлы, висцеральные + кости + лимфоузлы и только лимфоузлы) на общую выживаемость определяется статистически достоверная разница ( $p = 0,02$ ). Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе пациентов с поражением только костной системы – 81,3%, в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов – 96,2%, в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов + висцеральные метастазы – 43,5% и в группе пациентов с поражением только лимфоузлов – 83,3%. Кумулятивная 5-летняя выживаемость в группе пациентов с поражением только костной системы – 81,3%, в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов – 78,7%, в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов + висцеральные метастазы – 43,5% и в группе пациентов с поражением



только лимфоузлов – 83,3%. Медиана ОВ у пациентов с поражением только костной системы составила 21 мес. (5–79), ИР – 10–39; медиана ОВ у больных с поражением костной системы + лимфоузлов – 13,5 мес. (3–70), ИР – 11–35; медиана ОВ в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов + висцеральные метастазы составила 19 мес. (8–69), ИР – 11–33; медиана ОВ в группе пациентов с поражением только лимфоузлов – 16 мес. (6–69), ИР – 15–23 (Рисунок 23).

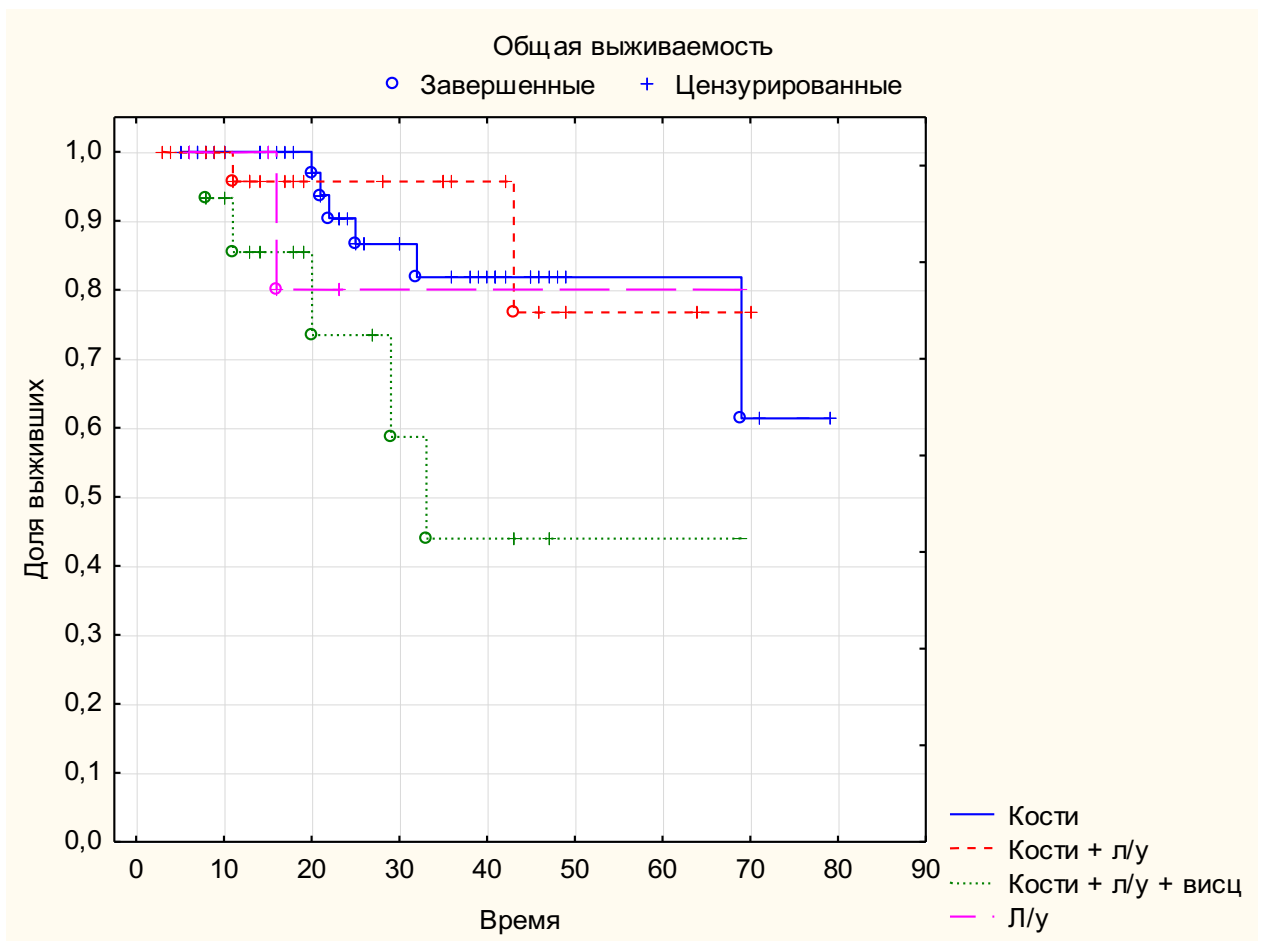


Рисунок 23 – Общая выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от локализации метастазов

**Влияние на общую выживаемость группы препаратов 1-й линии в общей группе пациентов.** При оценке влияния критерия группы препаратов 1-й линии (иАР и ХТ) на общую выживаемость статистически достоверная разница не определяется, однако отмечается тенденция к лучшей выживаемости у пациентов, получающих иАР в первой линии терапии мКРРПЖ. Кумулятивная 3-летняя

выживаемость в группе иАР составила 84,4% в группе ХТ – 61,3%. Кумулятивная 5-летняя выживаемость в группе иАР составила 84,6%, в группе ХТ – 45,9% ( $p = 0,08$ ). Медиана ОВ у пациентов, получивших АДТ в комбинации с ХТ, составила 18 мес. (9–70), ИР – 13–28; медиана ОВ у больных, принимавших иАР, – 18 мес. (3–79), ИР – 9–39 (Рисунок 24).

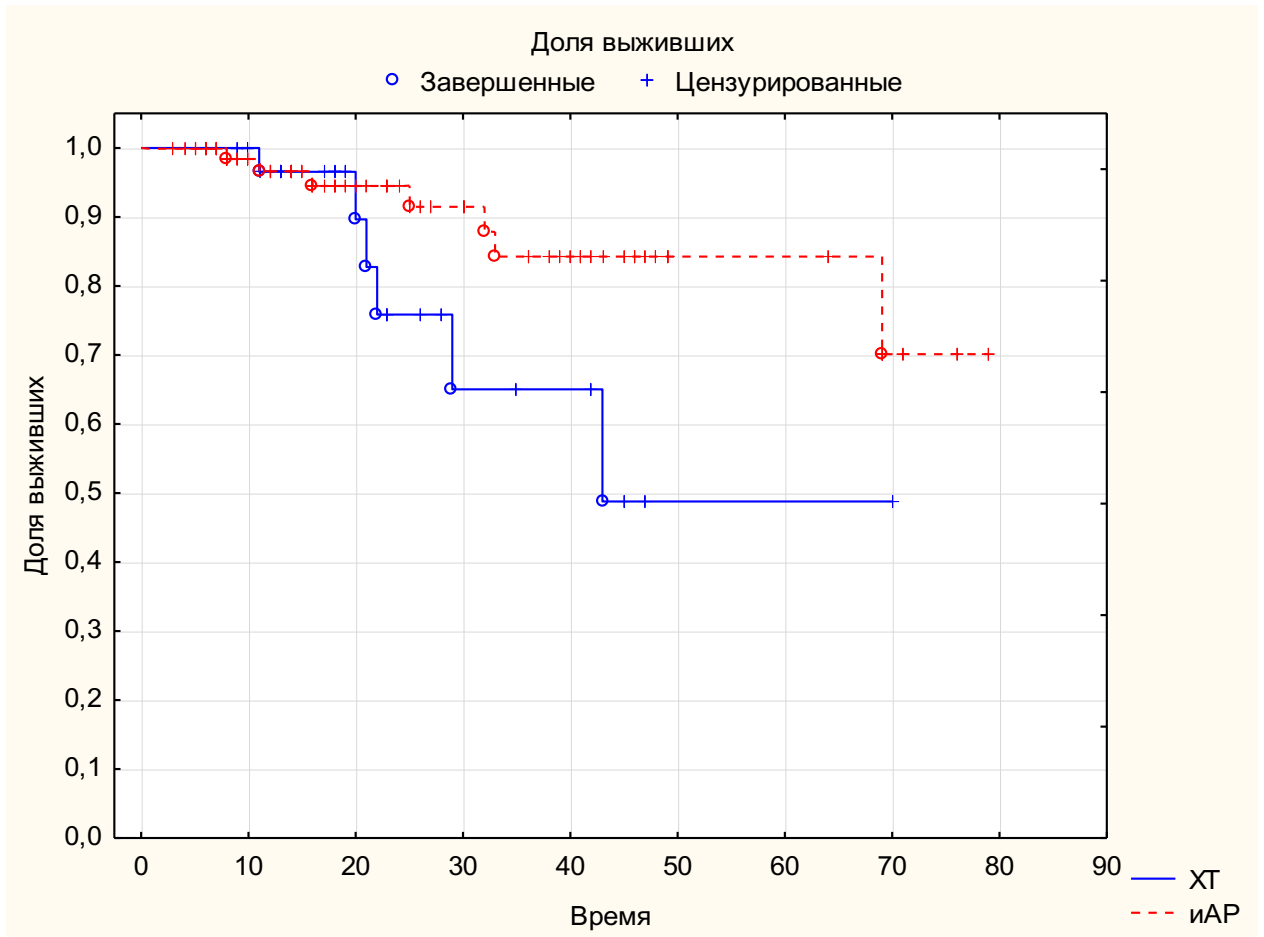


Рисунок 24 – Влияние на общую выживаемость группы препаратов 1-й линии в общей группе пациентов

**Влияние возрастной группы на общую выживаемость в общей группе пациентов.** При оценке возрастных групп (<65, 65-74 и  $\geq 75$  лет) на общую выживаемость определяется статистически достоверная разница. Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе < 65 лет составила 100%, в группе 65–74 лет составила 75,6% и в группе  $\geq 75$  лет – 53,6%. Кумулятивная 5-летняя выживаемость в группе < 65 лет составила 100%, в группе 65–74 лет – 68% и в группе  $\geq 75$  лет – 53,6% ( $p = 0,006$ ). Медиана ОВ у пациентов в группе < 65 лет составила 17 мес. (6–

70), ИР – 10–41; в группе 65–74 лет – 17,5 мес. (3–79), ИР – 10–35; в группе  $\geq 75$  лет – 23,5 мес. (8–71), ИР – 15–31 (Рисунок 25).

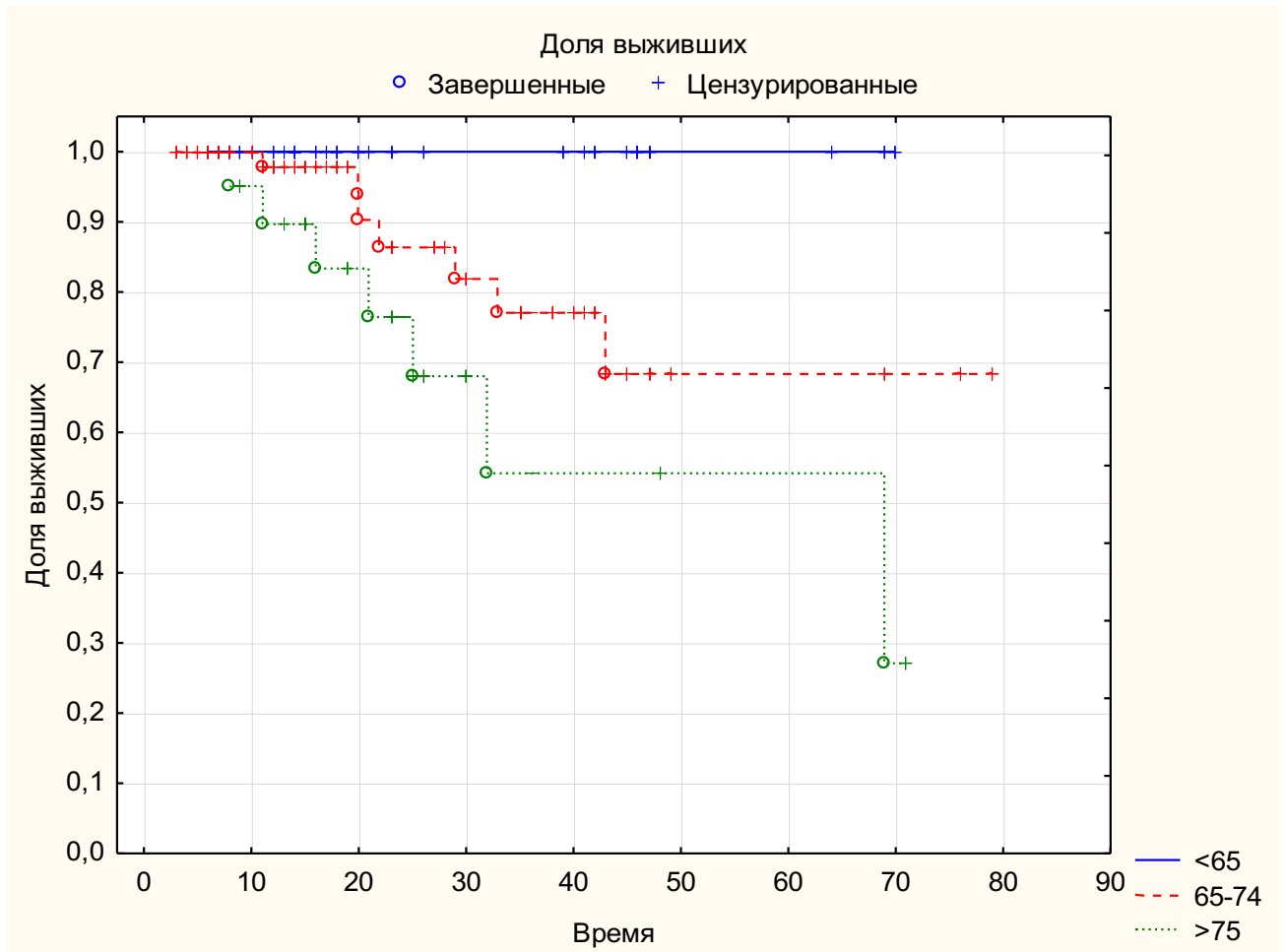


Рисунок 25 – Влияние возрастной группы на общую выживаемость в общей группе пациентов

**Влияние ISUP на общую выживаемость в общей группе пациентов.** При оценке групп ISUP (ISUP 1, ISUP 2-3 и ISUP 4-5) на общую выживаемость не определяется статистически достоверной разницы ( $p = 0,39$ ). Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе ISUP 1 составила 60%, в группе ISUP 2-3 составила 66,8% и в группе ISUP 4-5 – 92,4%. Медиана ОБ у пациентов в группе ISUP 1 составила 17,4 мес. (8–36), ИР – 8–25; медиана ОБ у пациентов в группе ISUP 2-3 составила 21 мес. (5–71), ИР – 14–41; медиана ОБ у пациентов в группе ISUP 4-5 составила 14 мес. (3 – 76), ИР – 8–28 (Рисунок 26).

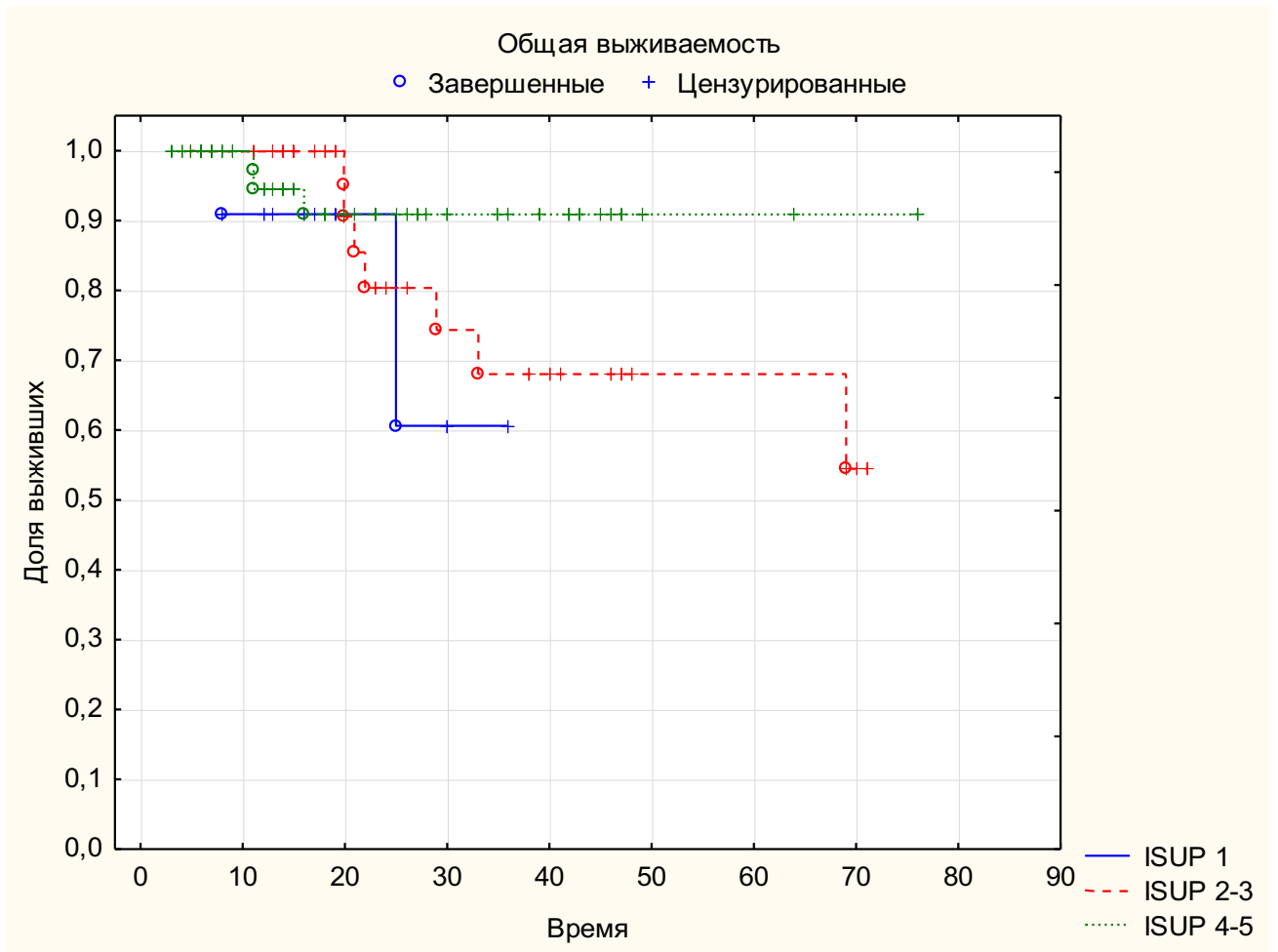


Рисунок 26 – Влияние ISUP на общую выживаемость в общей группе пациентов

**Влияние первично диагностированного мРПЖ на общую выживаемость в общей группе пациентов.** При оценке наличия отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ на общую выживаемость (впервые выявленный мРПЖ и первичные пациенты без отдаленных метастазов) статистически достоверной разницы не отмечается. Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе первичных пациентов без отдаленных метастазов составила 37,7%, в группе впервые выявленных пациентов мРПЖ составила 21,2 %. Кумулятивная 5-летняя выживаемость первичных пациентов без отдаленных метастазов составила 15,5%, в группе впервые выявленных пациентов мРПЖ – 2,7% ( $p = 0,71$ ). Медиана ОВ у пациентов в группе с впервые выявленным мРПЖ составила 17,5 мес. (4–70), ИР – 8–26; медиана ОВ у пациентов в группе первичных пациентов без отдаленных метастазов составила 20 мес. (3–79), ИР – 13–41 (Рисунок 27).

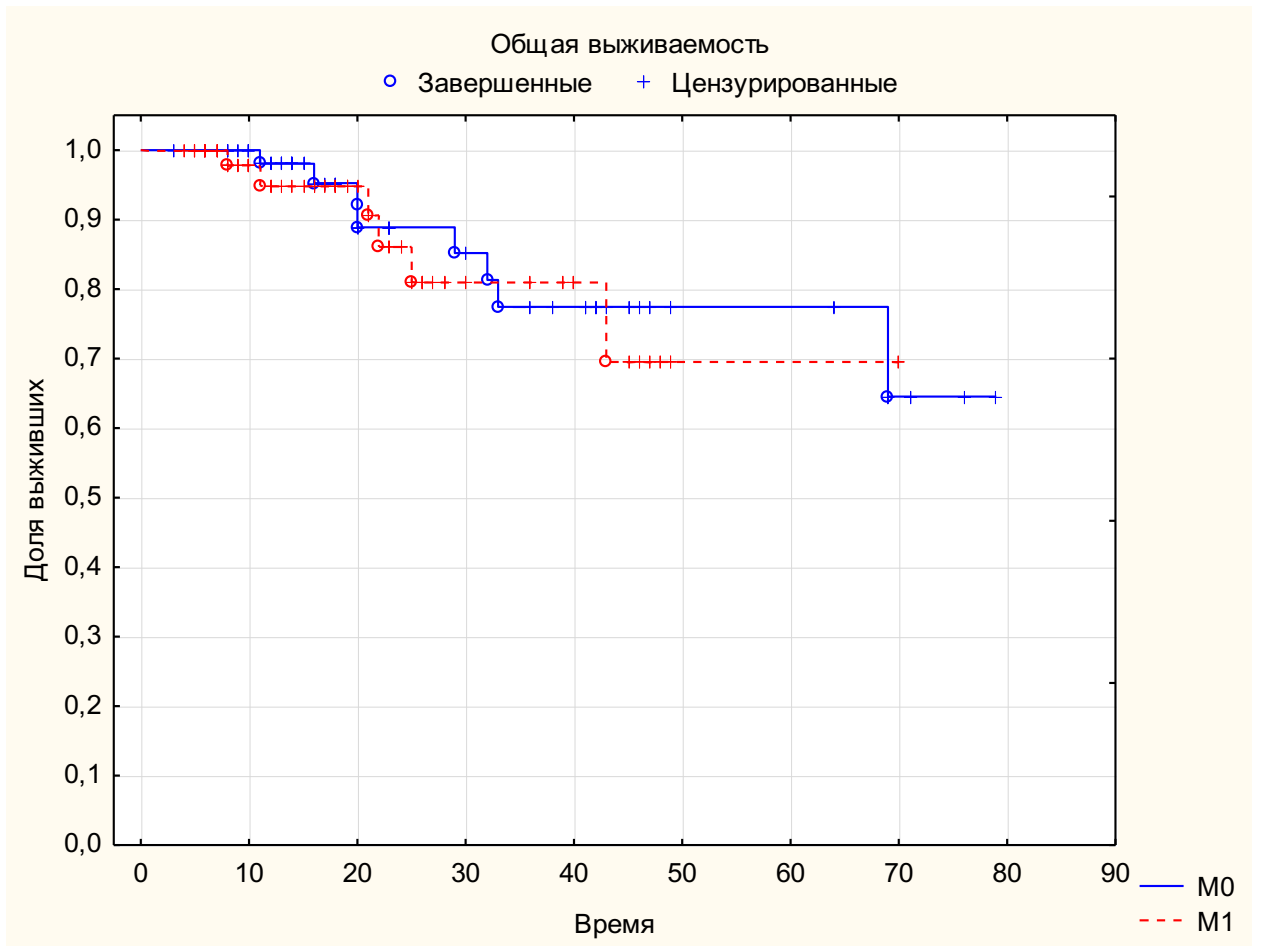


Рисунок 27 – Влияние первично диагностированного мРПЖ на общую выживаемость в общей группе пациентов

**Влияние мутационного статуса на общую выживаемость в общей группе пациентов.** При оценке влияния наличия мгрДНК (наличие или отсутствие мутаций) статистически достоверной разницы не определяется, в тоже время определяется тенденция к улучшению показателей 3-х и 5-ти летней ОВ у больных без мгрДНК. Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе пациентов с мгрДНК составила 68,2%, в группе пациентов без мгрДНК – 81,1%. Кумулятивная 5-летняя ОВ в группе пациентов с мгрДНК составила 68,2%, в группе пациентов без мгрДНК – 75,8% ( $p = 0,43$ ). Медиана ОВ в группе пациентов с мгрДНК составляет 19 мес. (6–69), ИР – 12–38; в группе пациентов без мгрДНК составляет 18 мес. (3–79), ИР – 11–35 (Рисунок 28).

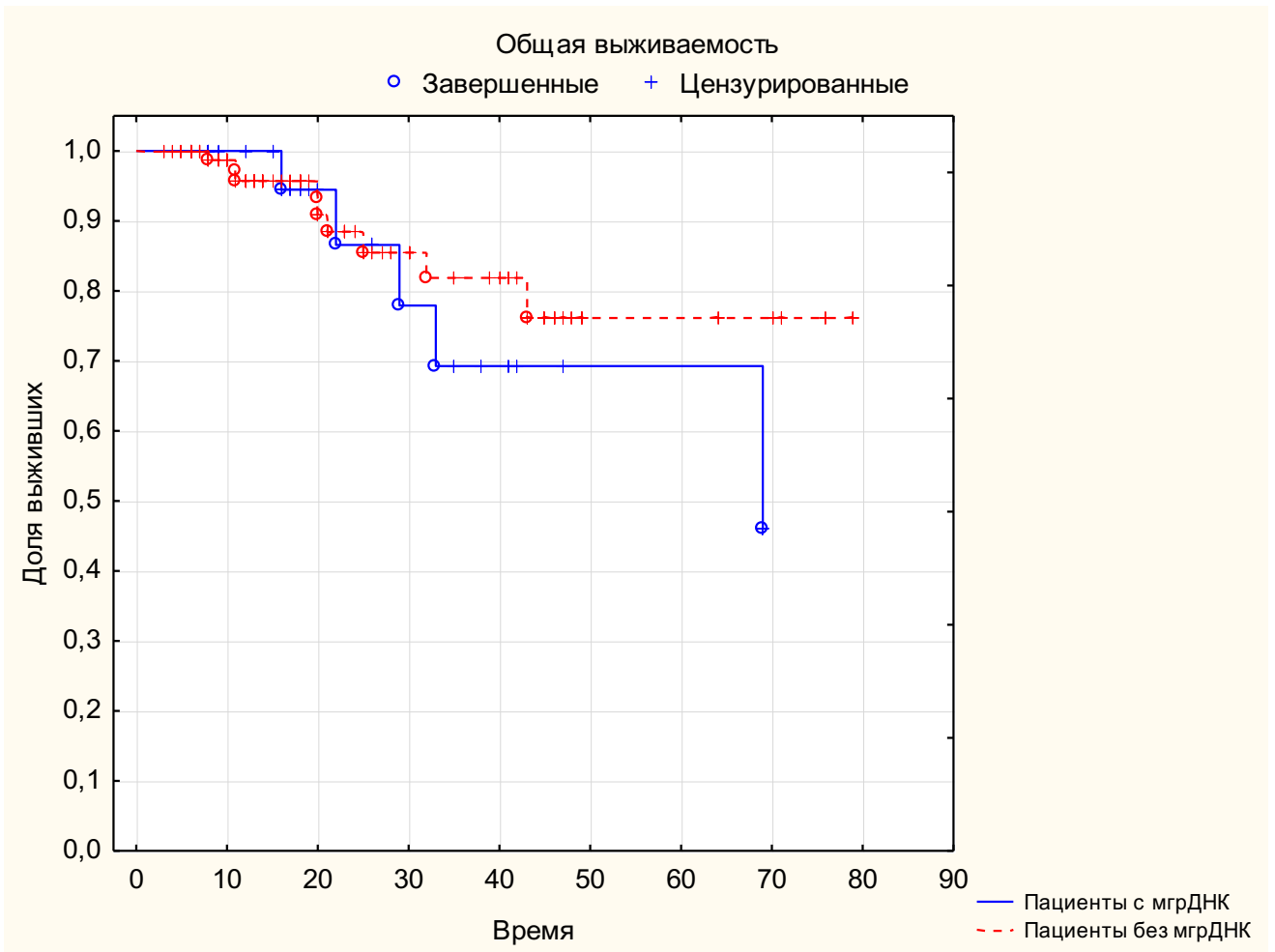


Рисунок 28 – Влияние мутационного статуса на общую выживаемость в общей группе пациентов

### 3.3.2 Общая выживаемость в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК

Медиана ОВ в группе пациентов с мгрДНК составила 19 мес. (6 – 69), ИР – 12–38. За время наблюдения у 5 (18,5%) пациентов зарегистрировали смертельные исходы. Летальные случаи регистрировали по следующим причинам: прогрессирование заболевания – 5 (100%). Трехлетняя выживаемость в группе пациентов с мгрДНК составила 69,2%, пятилетняя выживаемость – 69,2%.

Общая выживаемость в группе пациентов с мгрДНК продемонстрирована на Рисунке 29.

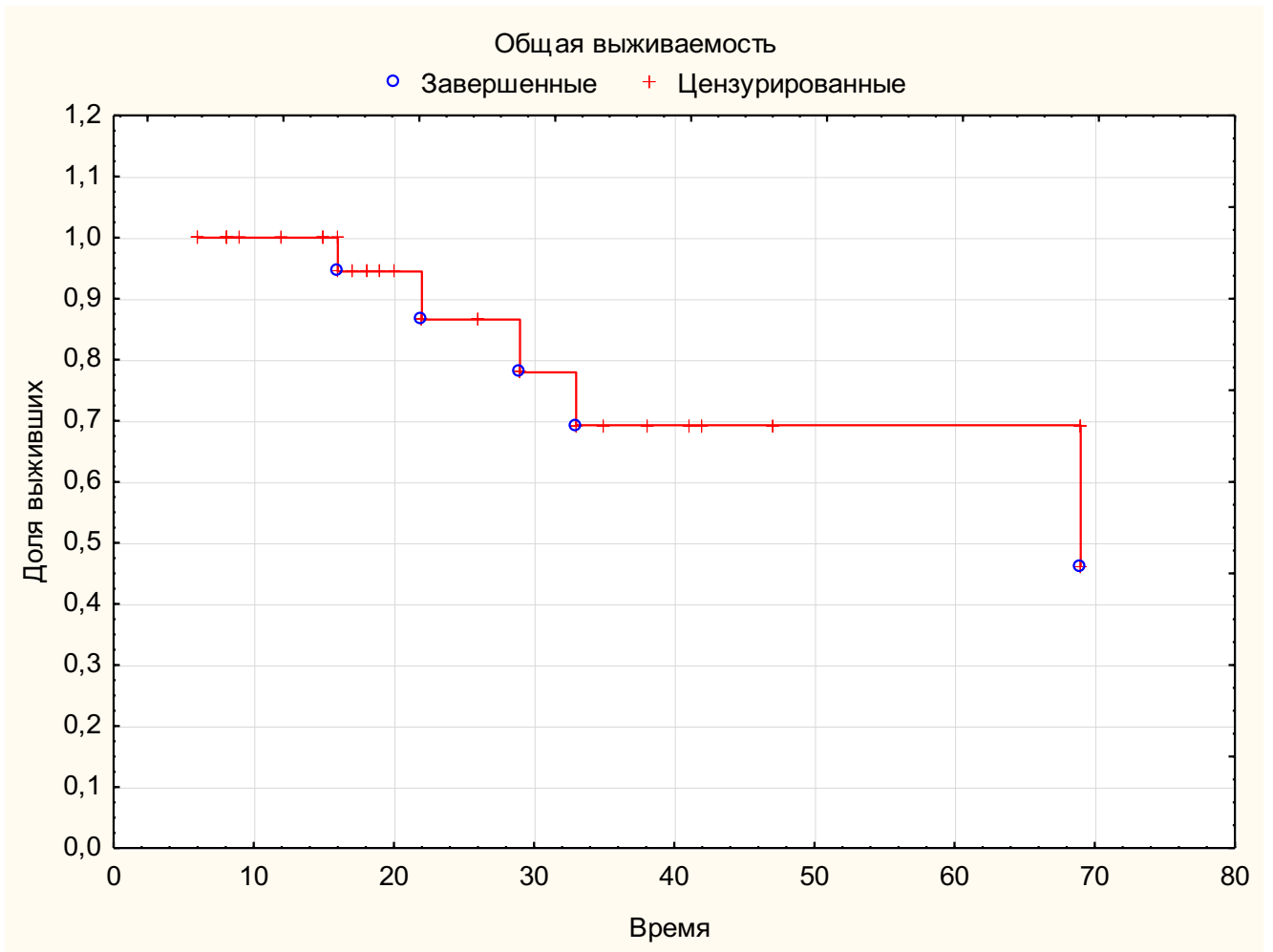


Рисунок 29 – Общая выживаемость в группе пациентов с мгрДНК

**Регрессионный анализ факторов по Коксу.** Для оценки влияния нескольких независимых факторов на общую выживаемость у больных с мгрДНК применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Статистически достоверными считали различия с уровнем статистической значимости  $p < 0,05$  [7]. Данные зависимости показателей ОБ приведены в Таблице 25.

Статистически значимого влияния следующих факторов: группы ISUP (ISUP 1, ISUP 2-3 и ISUP 4-5;  $p = 0,68$ ), возрастная группа ( $< 65$ , 65-74 и  $> 75$ ;  $p = 0,06$ ), наличие метастатического процесса при первичной постановке диагноза ( $p = 0,19$ ) и группа препаратов лекарственной терапии 1-й линии (иАР или ХТ;  $p = 0,94$ ) на показатель ОБ в группе пациентов с мгрДНК при многофакторном регрессионном анализе Кокса не получено.

Таблица 25 – Анализ влияния факторов на общую выживаемость в группе пациентов с мгрДНК на основании регрессионного анализа по Коксу

	Beta	p	ОШ	Интервал ОШ 95% нижний	Интервал ОШ 95% верхний
Группа препаратов 1-й линии терапии	0,106	0,942	1,112	0,060	20,430
Возраст	1,920	0,067	6,823	0,869	53,559
ISUP	0,611	0,682	1,843	0,098	34,521
Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ	2,515	0,196	12,368	0,272	561,164

В связи с небольшим количеством завершенных случаев анализ других факторов, таких как время до развития КР (< 12 мес. и > 12 мес.), наличие отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии (кости, кости + лимфоузлы, висцеральные + кости + лимфоузлы и лимфоузлы), риск по критериям CHAARTED невозможен.

**Влияние времени до развития КРРПЖ на общую выживаемость в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК.** При оценке влияния времени до развития КРРПЖ (менее 12 мес. и более 12 мес.) на общую выживаемость в группе пациентов с мгрДНК статистически достоверной разницы не отмечается. Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе < 12 мес. составила 65,6%, в группе > 12 мес. составила 100% (p = 0,46). Медиана ОВ у пациентов < 12 мес. составила 27,3 мес. (9–47), ИР – 9–47; медиана ОВ у больных > 12 мес. – 18,5 мес. (6–69), ИР – 13,5–36,5 (Рисунок 30).





Рисунок 30 – Влияние времени до развития КРРПЖ на общую выживаемость в группе пациентов с мгрДНК

**Влияние критериев CHAARTED на общую выживаемость в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК.** При оценке влияния критериев CHAARTED (низкий риск и высокий риск) на общую выживаемость статистически достоверной разницы не определяется. Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе высокого риска составила 26,6%, в группе низкого риска – 89,4% ( $p = 0,14$ ). Медиана ОБ в группе высокого риска составила 19 мес. (8–42), ИР – 12–26; медиана ОБ у больных низкого риска – 26 мес. (6 – 69), ИР – 15–47 (Рисунок 31).

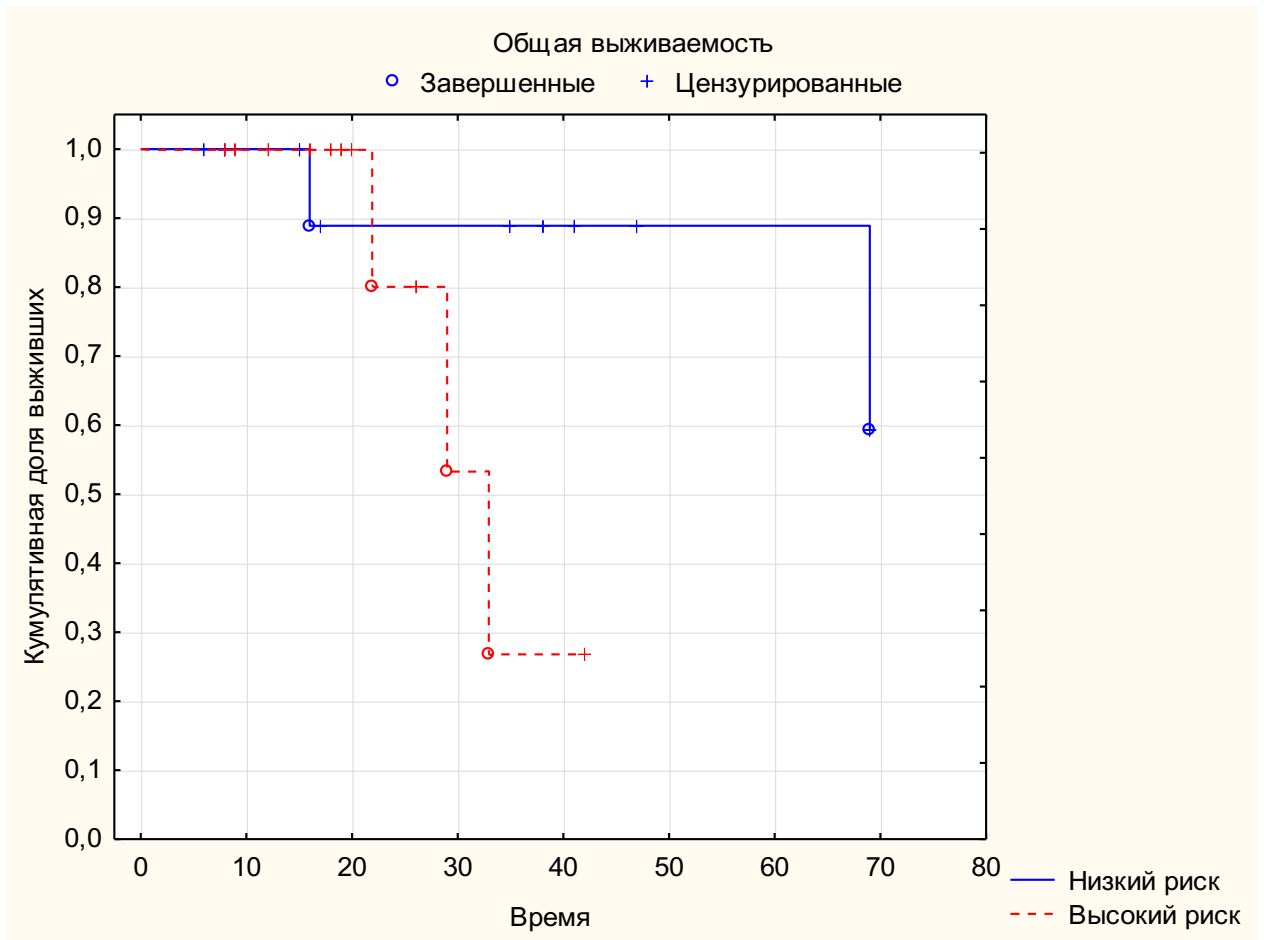


Рисунок 31 – Влияние критериев CHAARTED на общую выживаемость в группе пациентов с мгрДНК

**Общая выживаемость в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК в зависимости от локализации метастазов.** При оценке влияния наличия отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии (кости, кости + лимфоузлы, висцеральные + кости + лимфоузлы и только лимфоузлы) на общую выживаемость в группе пациентов с мгрДНК статистически достоверная разница не определяется. Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе пациентов с поражением только костной системы – 83,3%, в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов – 100%, в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов + висцеральные метастазы – 33,3% и в группе пациентов с поражением только лимфоузлов – 66,6%. ( $p=0,49$ ). Медиана ОВ у пациентов с поражением только костной системы составила 22 мес. (8–69), ИР – 12–41; медиана ОВ у больных с поражением костной системы + лимфоузлов – 17 мес. (6–42), ИР – 8–35; медиана ОВ в группе пациентов с поражением костной системы +

лимфоузлов + висцеральные метастазы составила 29 мес. (8–69), ИР – 18–33; медиана ОВ в группе пациентов с поражением только лимфоузлов – 16 мес. (15–69), ИР – 15,5–42,5 (Рисунок 32).

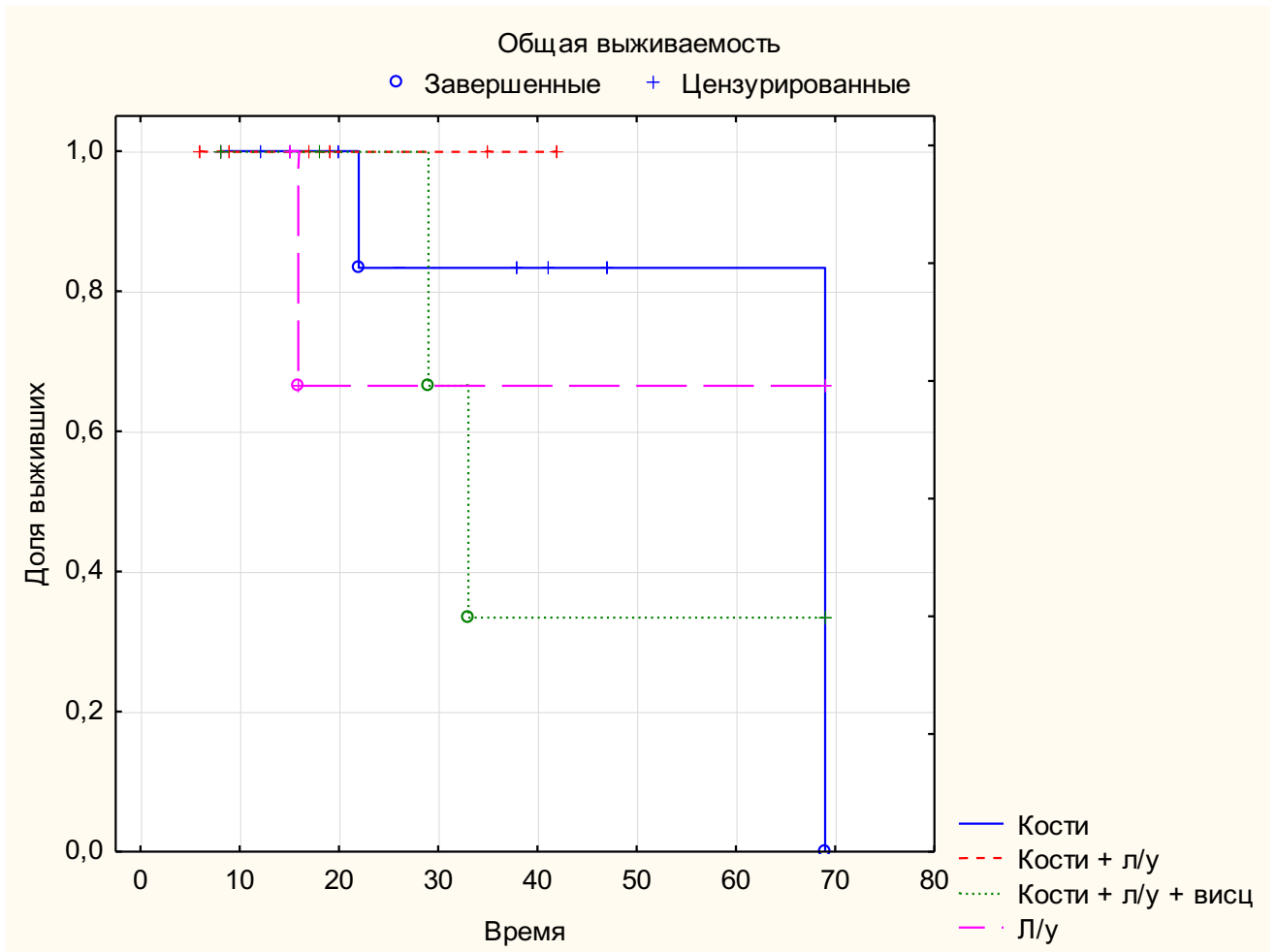


Рисунок 32 – Общая выживаемость в группе пациентов в зависимости от локализации метастазов в группе пациентов с мгрДНК

**Влияние на общую выживаемость группы препаратов 1-й линии в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК.** При оценке влияния критерия группы препаратов 1-й линии (иАР и ХТ) на общую выживаемость статистически достоверная разница не определяется, однако отмечается тенденция к лучшей выживаемости у пациентов, получающих иАР в первой линии терапии мКРРПЖ. Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе иАР составила 74,5%, в группе ХТ – 61,3% ( $p = 0,79$ ). Медиана ОВ у пациентов, получивших АДТ в

комбинации с ХТ, составила 24 мес. (12–47), ИР – 18–35; медиана ОВ у больных, принимавших иАР, – 16 мес. (6–69), ИР – 8–38 (Рисунок 33).

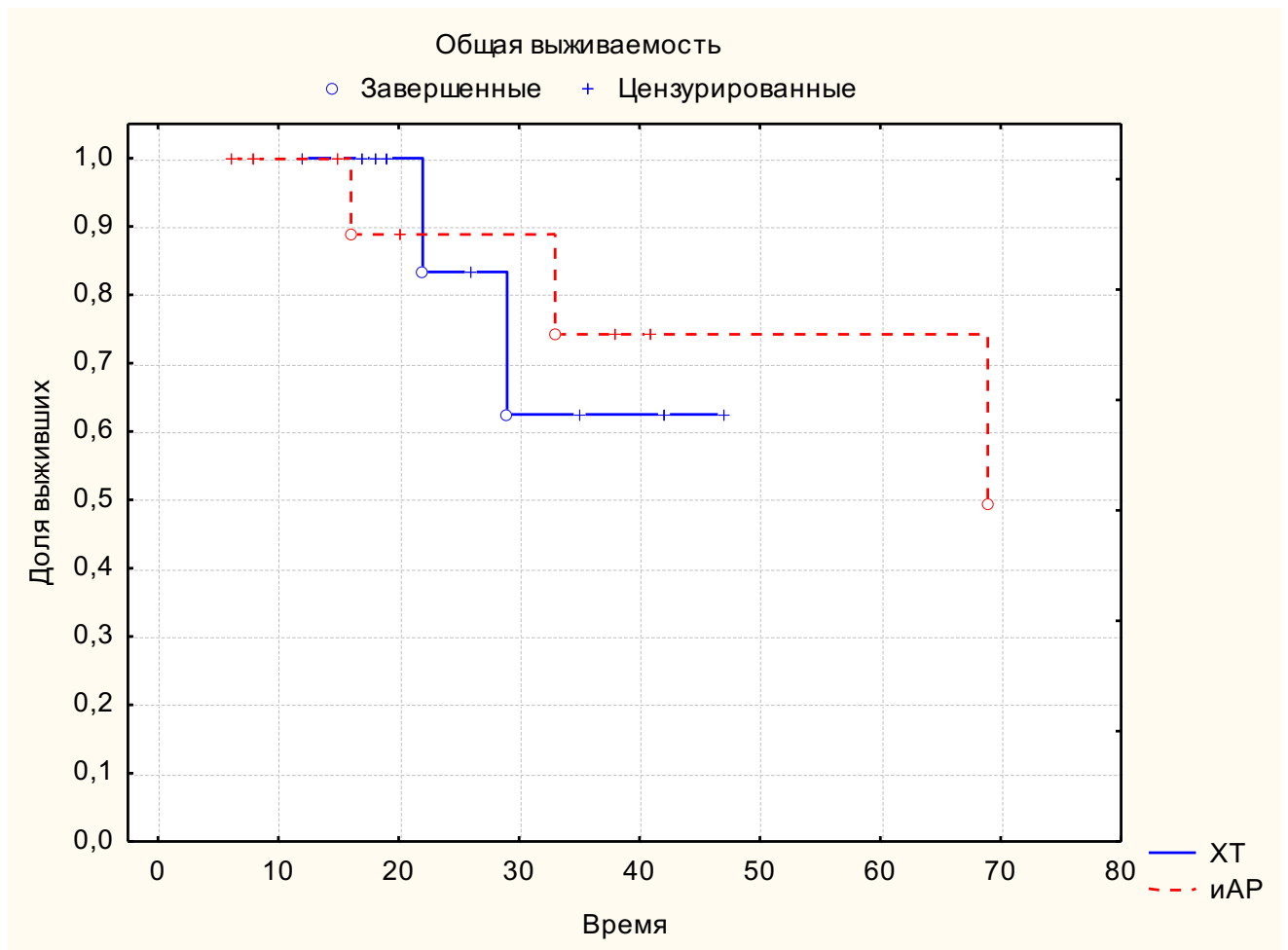


Рисунок 33 – Влияние на общую выживаемость группы препаратов 1-й линии в группе пациентов с мгрДНК

**Влияние возрастной группы на общую выживаемость в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК.** При оценке возрастных групп (< 65, 65-74 и  $\geq$  75 лет) на общую выживаемость в группе пациентов с мгрДНК статистически достоверная разница не определяется. Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе < 65 составила 100%, в группе 65–74 составила 62,5% и в группе  $\geq$  75 лет – 66,6% ( $p = 0,19$ ). Медиана ОВ у пациентов в группе < 65 составила 16,5 мес. (6–69), ИР – 8–26; в группе 65–74 – 29 мес. (8–69), ИР – 18–38; в группе  $\geq$  75 лет – 15,5 мес. (15–69), ИР – 15–42 (Рисунок 34).

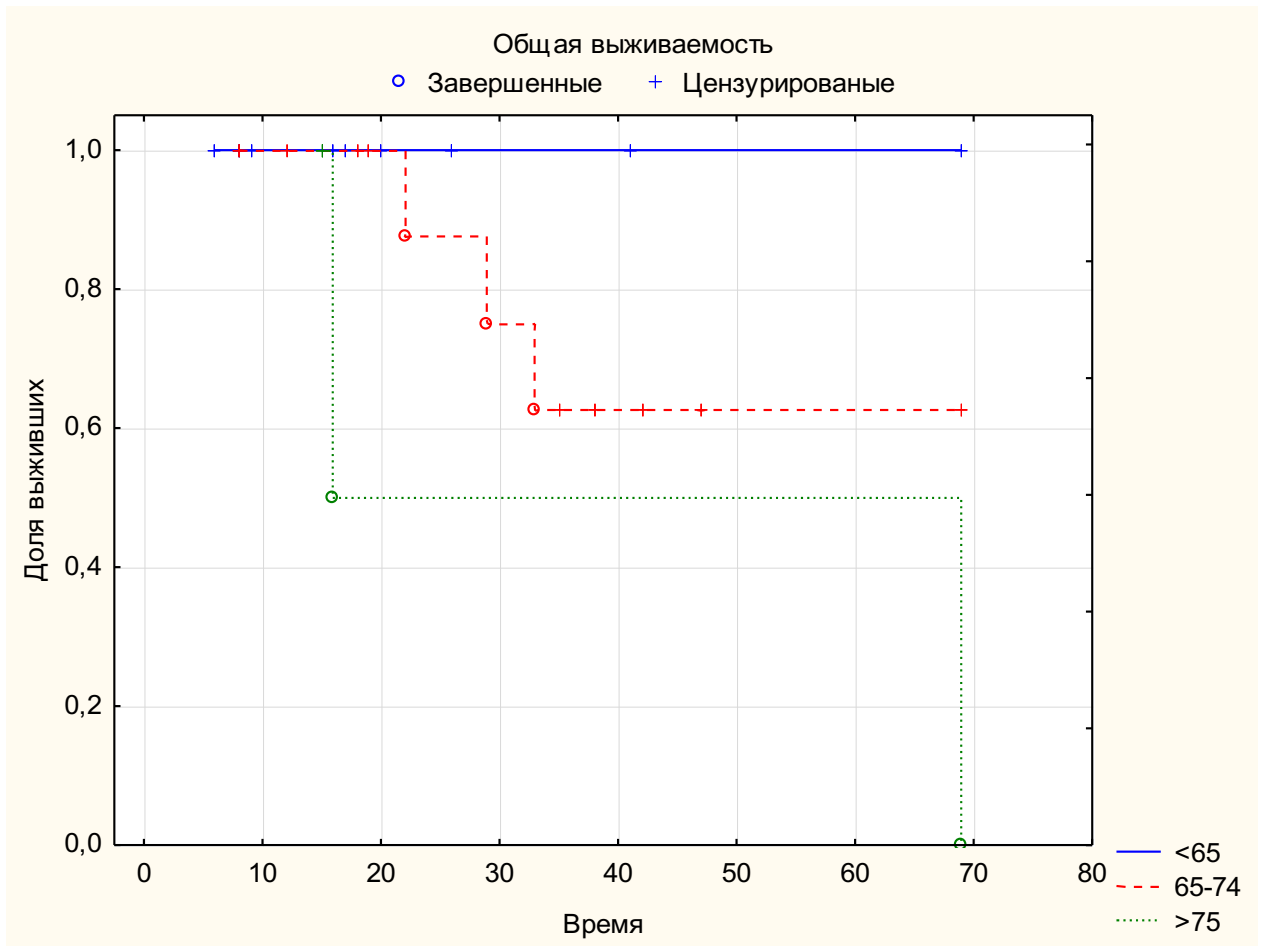


Рисунок 34 – Влияние возрастной группы на общую выживаемость в группе пациентов с мгрДНК

**Влияние ISUP на общую выживаемость с мутациями в генах репарации ДНК.** При оценке групп ISUP (ISUP 1, ISUP 2-3 и ISUP 4-5) на общую выживаемость статистически достоверная разница не определяется. Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе ISUP 1 составила 0%, в группе ISUP 2-3 составила 63% и в группе ISUP 4-5 – 77,7% ( $p = 0,9$ ). Медиана ОБ у пациентов в группе ISUP 1 составила 8 мес.; медиана ОБ у пациентов в группе ISUP 2-3 составила 29 мес. (15–69), ИР – 19–47; медиана ОБ у пациентов в группе ISUP 4-5 составила 12 мес. (6–42), ИР – 8–20 (Рисунок 35).

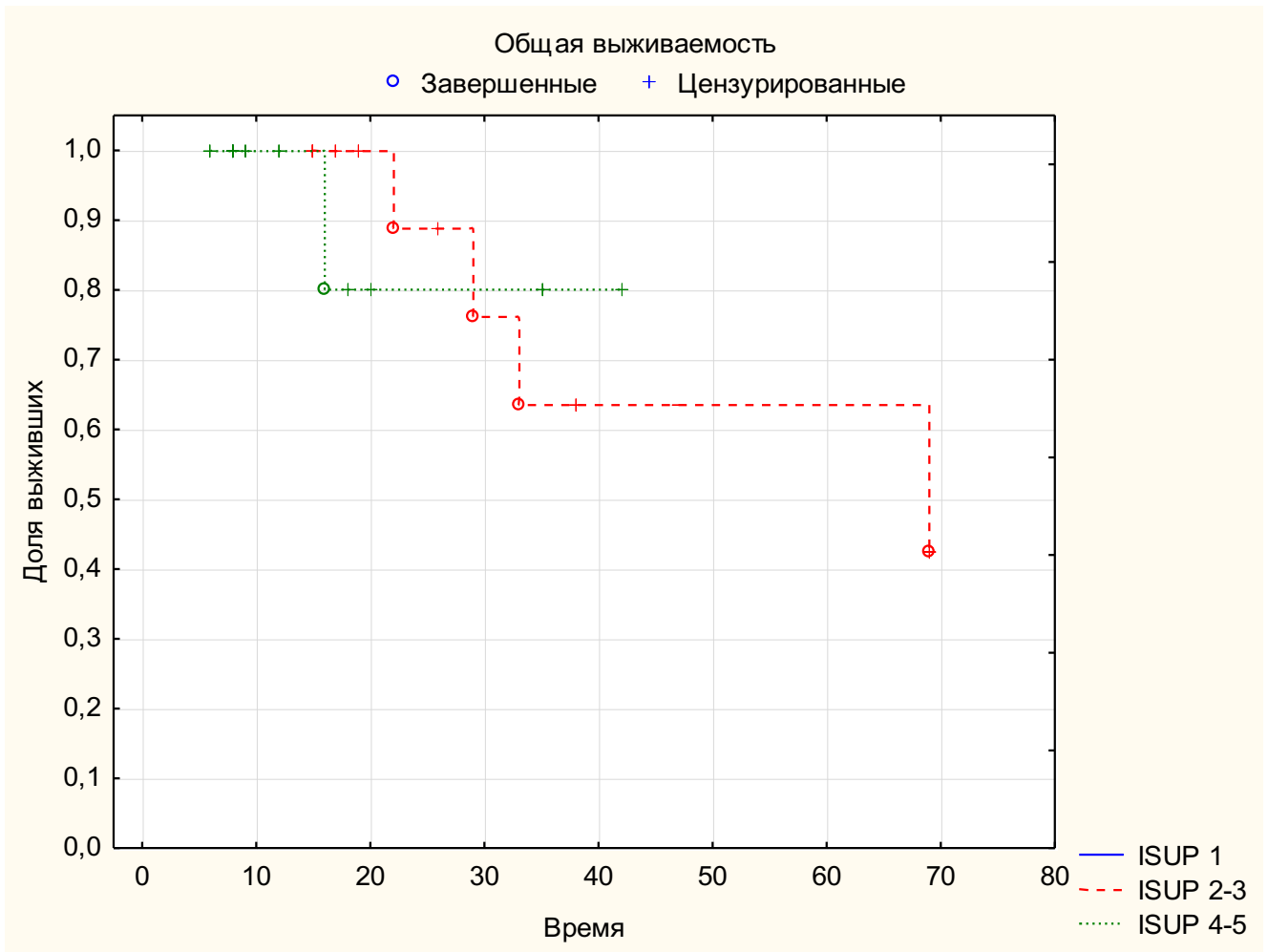


Рисунок 35 – Влияние ISUP на общую выживаемость в группе пациентов с мгрДНК

**Влияние первично диагностированного мРПЖ на общую выживаемость в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК.** При оценке наличия отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ на общую выживаемость (впервые выявленный мРПЖ и первичные пациенты без отдаленных метастазов) не отмечается статистически достоверной разницы. Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе первичных пациентов без отдаленных метастазов составила 73,9%, в группе впервые выявленных пациентов мРПЖ составила 0% ( $p = 0,54$ ). Медиана ОВ у пациентов в группе с впервые выявленным мРПЖ составила 15 мес. (8–26), ИР – 9–20; медиана ОВ у пациентов в группе первичных пациентов без отдаленных метастазов составила 31 мес. (6–69), ИР – 16–42 (Рисунок 36).

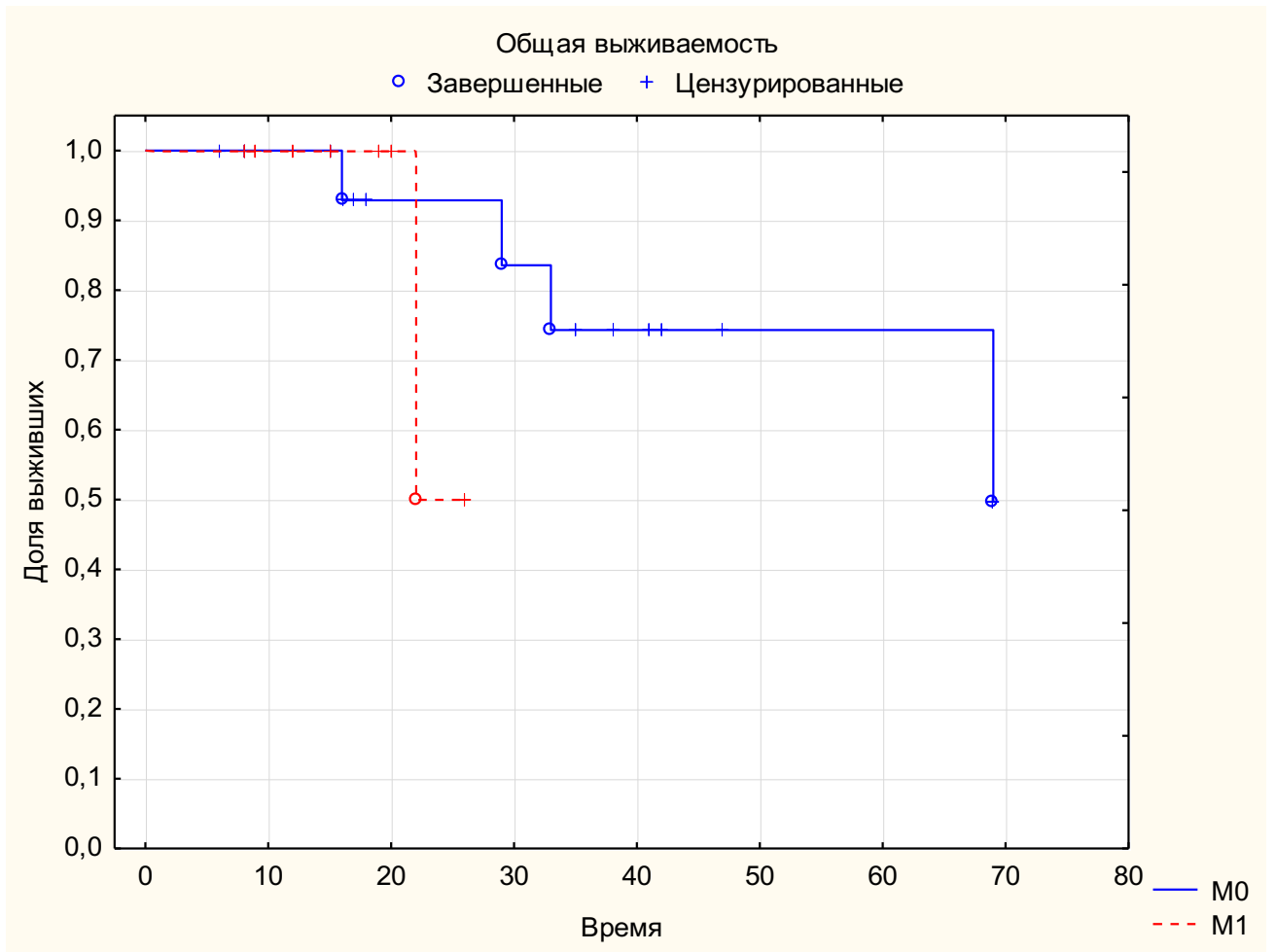


Рисунок 36 – Влияние первично диагностированного мРПЖ на общую выживаемость в группе пациентов с мгрДНК

### 3.3.3 Оценка общей выживаемости в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК

Медиана ОВ в группе пациентов без мгрДНК составила 23,3 мес. (3–79), ИР – 11–35. За время наблюдения у 9 (10,4%) пациентов зарегистрировали смертельные исходы. Летальные случаи регистрировали по следующим причинам: прогрессирование заболевания – 7 (77,8%), прогрессирование других онкологических заболеваний – 1 (11,1%), другие причины – 1 (11,1%). Трехлетняя выживаемость в группе пациентов без мгрДНК составила 82,2%, пятилетняя выживаемость – 76,5%.

Общая выживаемость в группе пациентов без мгрДНК продемонстрирована на Рисунке 37.

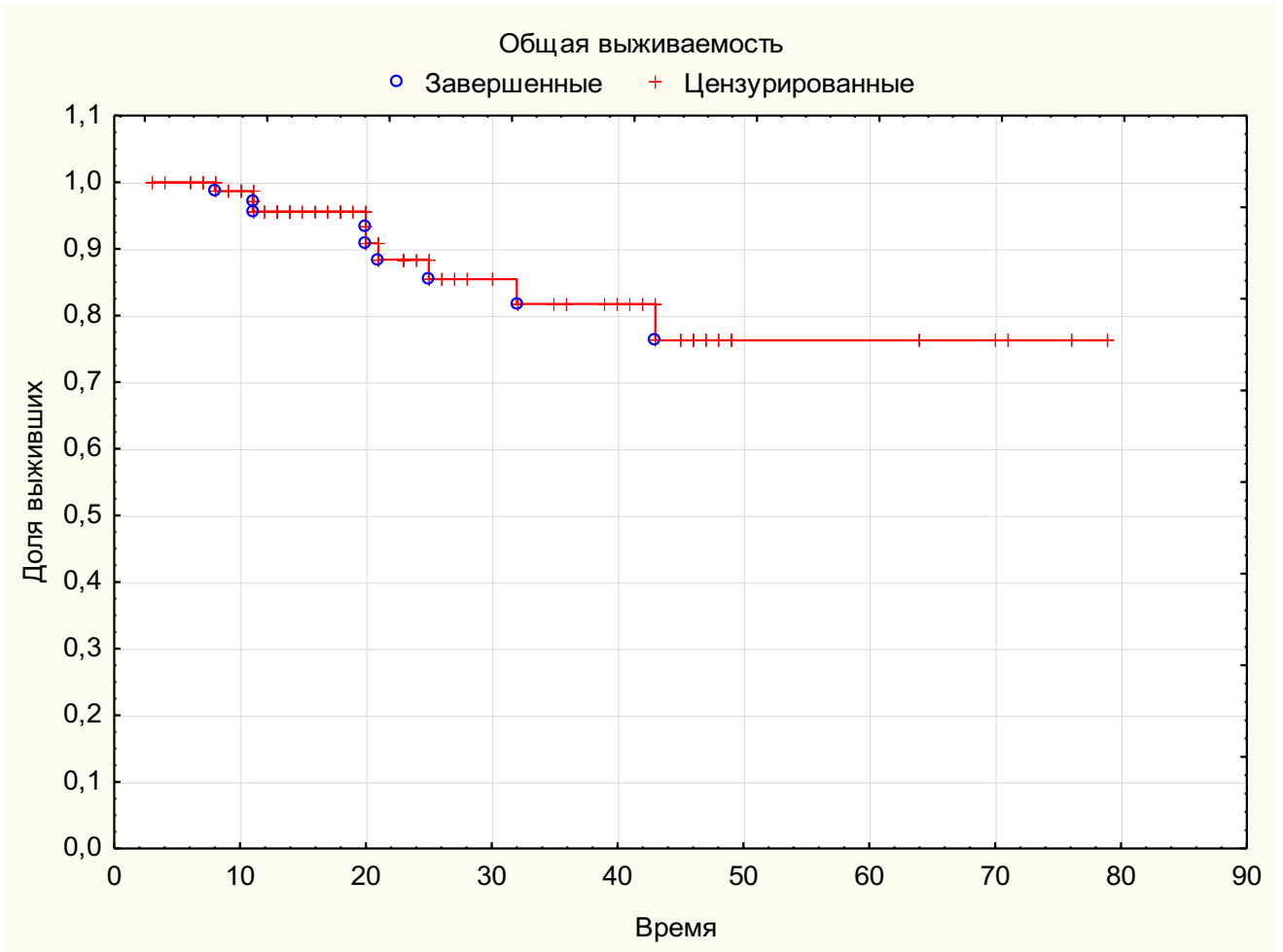


Рисунок 37 – Общая выживаемость в группе пациентов без мгрДНК

**Регрессионный анализ факторов по Коксу.** Для оценки влияния нескольких независимых факторов на общую выживаемость у больных без мгрДНК применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Статистически достоверными считали различия с уровнем статистической значимости  $p < 0,05$  [7]. Данные зависимости показателей ОВ в группе пациентов без мгрДНК приведены в Таблице 26.

Наиболее значимыми неблагоприятными факторами, оказывающими влияние на общую выживаемость в группе пациентов без мгрДНК, по данным многофакторного регрессионного анализа по Коксу явились: наличие отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии (кости, кости + лимфоузлы, висцеральные + кости + лимфоузлы и лимфоузлы;  $p = 0,032$ ) и возрастная группа ( $< 65$ ,  $65-74$  и  $> 75$ ;  $p = 0,02$ ).



Таблица 26 – Анализ влияния факторов на общую выживаемость в группе пациентов без мгрДНК на основании регрессионного анализа по Коксу

	Beta	p	ОШ	Интервал ОШ 95% нижний	Интервал ОШ 95% верхний
Локализация отдаленных метастазов на момент постановки мКРРПЖ	1,263	0,032	3,539	1,114	11,2451
Группа препаратов 1-й линии терапии	2,053	0,074	7,793	0,816	74,42
Возраст	2,275	0,023	9,736	1,362	69,581
ISUP	-0,762	0,551	0,466	0,037	5,731

Однако статистически значимого влияния следующих факторов: группы ISUP (ISUP 1, ISUP 2-3 и ISUP 4-5;  $p = 0,115$ ) и группы препаратов лекарственной терапии 1-й линии (иАР или ХТ;  $p = 0,07$ ) на показатель ОВ при многофакторном регрессионном анализе Кокса не получено.

**Общая выживаемость в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК в зависимости от локализации метастазов.** При оценке влияния наличия отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии (кости, кости + лимфоузлы, висцеральные + кости + лимфоузлы и только лимфоузлы) на общую выживаемость в группе пациентов без мгрДНК определяется статистически достоверная разница ( $p = 0,02$ ). Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе пациентов с поражением только костной системы – 80,6%, в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов – 95,2%, в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов + висцеральные метастазы – 56,3% и в группе пациентов с поражением только лимфоузлов – 0% ( $p = 0,70$ ). Медиана ОВ у пациентов с поражением только костной системы составила 20,5 мес. (5–79), ИР – 9,5–37,5; медиана ОВ у больных с поражением костной системы + лимфоузлов – 13 мес. (3–70), ИР – 12–36; медиана ОВ в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов + висцеральные метастазы составила 16,5 мес. (8–47), ИР – 11–27; медиана ОВ в группе пациентов с поражением только лимфоузлов – 15 мес. (6-23), ИР – 12–23 (Рисунок 38).

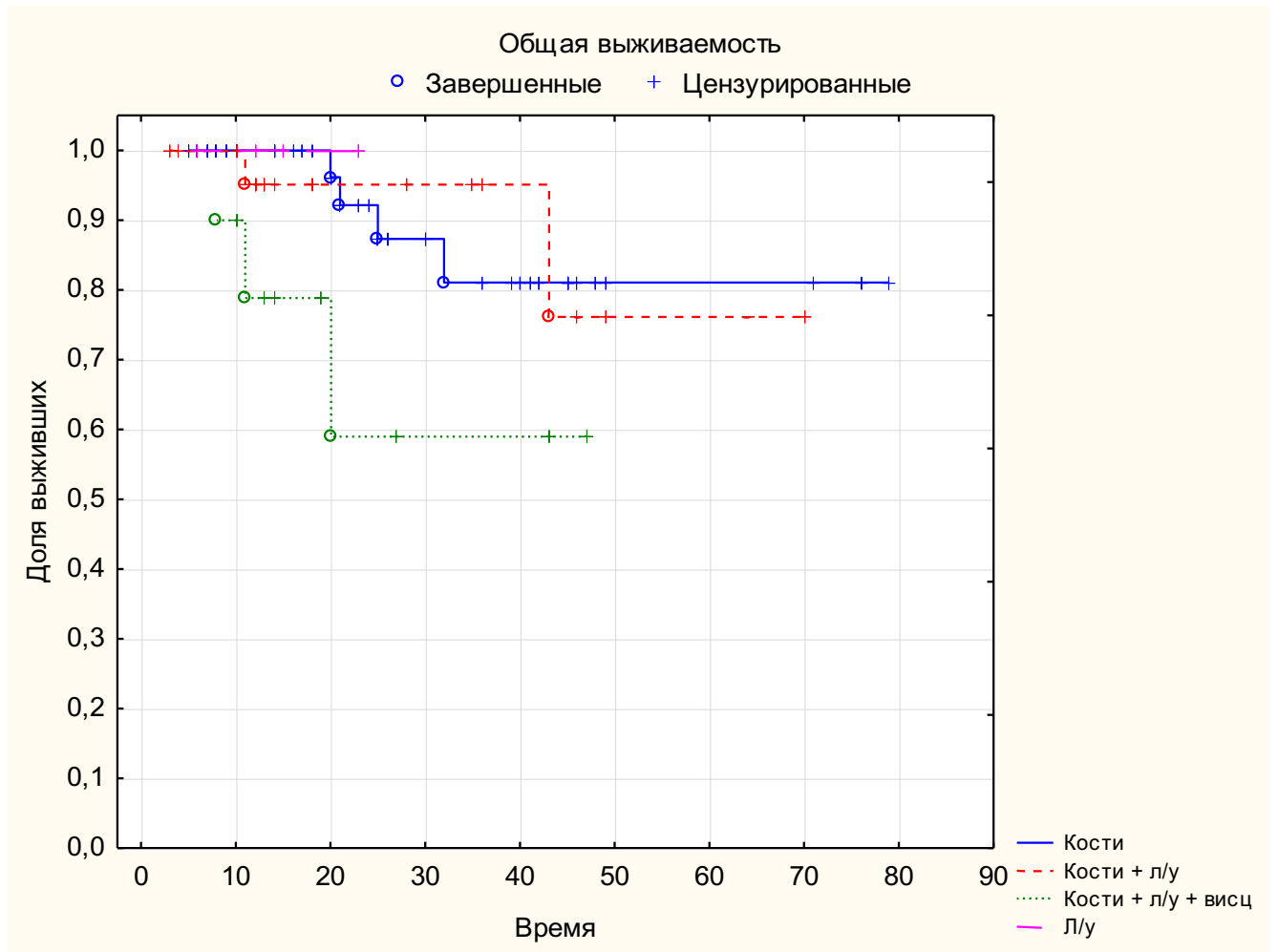


Рисунок 38 – Общая выживаемость в группе пациентов в зависимости от локализации метастазов в группе пациентов без мгрДНК

**Влияние на общую выживаемость группы препаратов 1-й линии в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК.** При оценке влияния критерия группы препаратов 1-й линии (иАР и ХТ) на общую выживаемость в группе пациентов без мгрДНК статистически достоверная разница ( $p = 0,79$ ) не определяется. Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе иАР составила 61,3 %, в группе ХТ – 74,5%. Медиана ОВ у пациентов, получивших АДТ в комбинации с ХТ, составила 14 мес. (9–70), ИР – 13–23; медиана ОВ у больных, принимавших иАР, – 18,5 мес. (6–35), ИР – 6–35 (Рисунок 39).

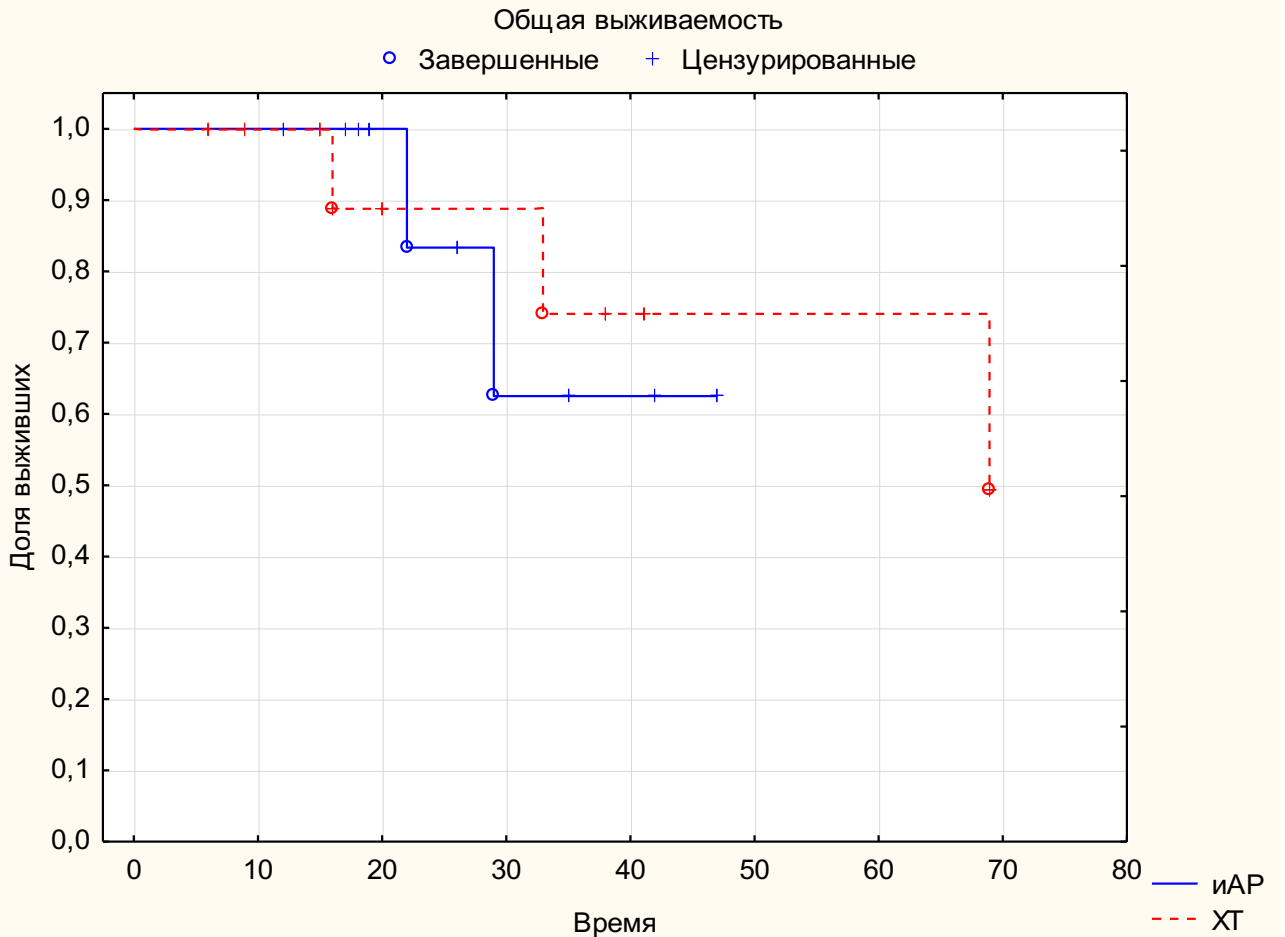


Рисунок 39 – Влияние на общую выживаемость группы препаратов 1-й линии в группе пациентов без мгрДНК

**Влияние возрастной группы на общую выживаемость в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК.** При оценке влияния возрастной группы на общую выживаемость в группе пациентов без мгрДНК статистически достоверной разницы не определяется ( $p = 0,19$ ). Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе  $< 65$  составила 100%, в группе 65–74 составила 62,5% и в группе  $\geq 75$  лет – 51% ( $p = 0,19$ ). Медиана ОВ у пациентов в группе  $< 65$  составила 18 мес. (6 – 70), ИР – 12–42; в группе 65–74 – 14 мес. (3–79), ИР – 10–30; в группе  $\geq 75$  лет – 24,5 мес. (8– 71), ИР – 16–31 (Рисунок 40).

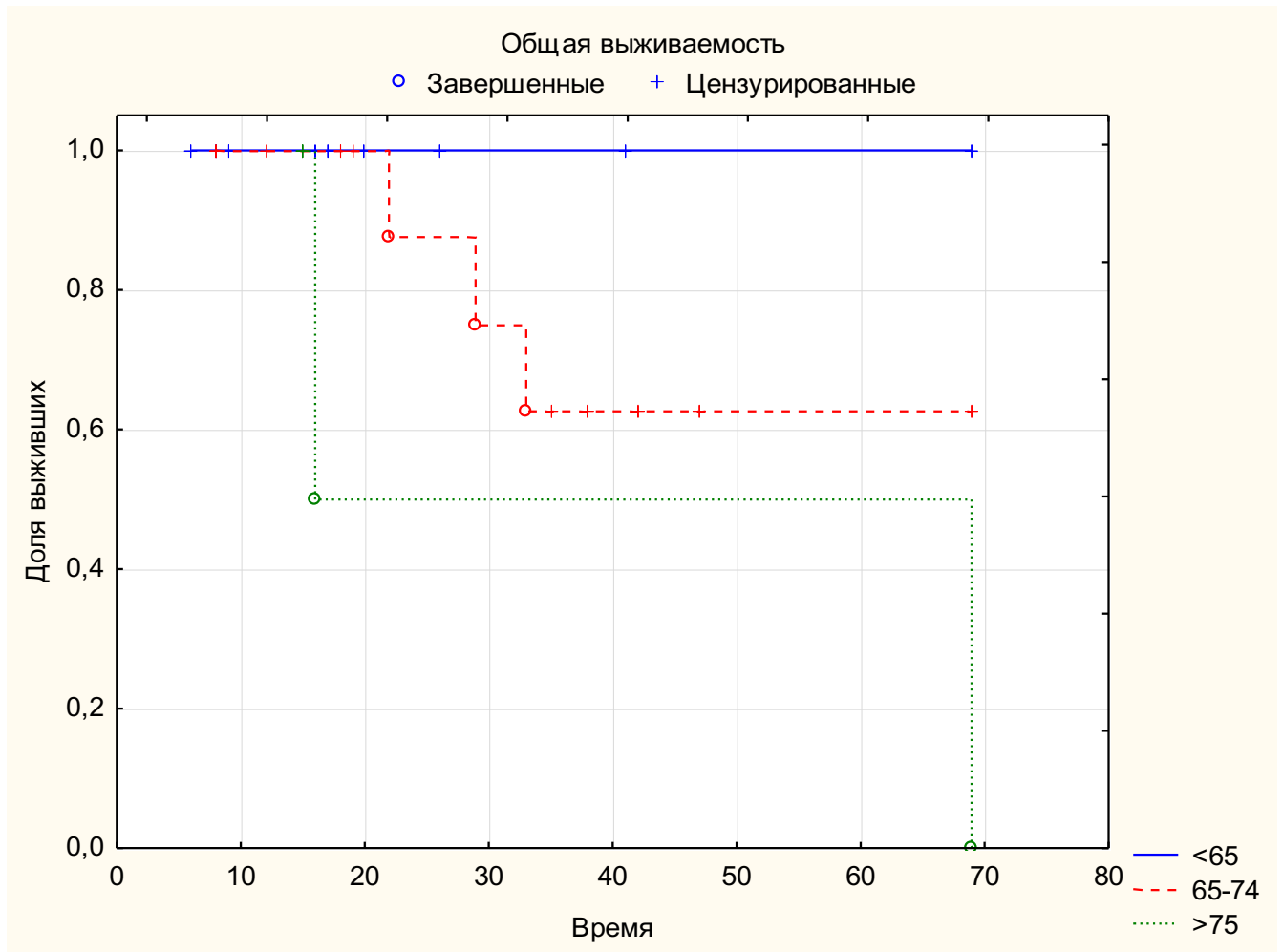


Рисунок 40 – Влияние возрастной группы на общую выживаемость в группе пациентов без мгрДНК

### 3.3.4 Сравнение ОВ в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК и без мутаций в генах репарации ДНК

Проведен анализ ОВ по log-rank тесту. Медиана ОВ в группе пациентов без мгрДНК составила 18 мес. (3–79), ИР – 11–35, медиана ОВ в группе пациентов с мгрДНК составила 19 мес. (6–69), ИР – 12–38 ( $p = 0,43$ ). Показатель трехлетней и пятилетней выживаемости в группе пациентов с мгрДНК составил 68,2% и 68,2%, а в группе пациентов без мгрДНК составил 81,1% и 75,8%. Таким образом, прослеживается тенденция в лучшей выживаемости в группе пациентов без мгрДНК. исследовании достоверной разницы в ОВ и ВБП не удалось выявить вероятнее всего в связи с недостаточным количеством завершенных случаев и мощности исследования (Рисунок 41).

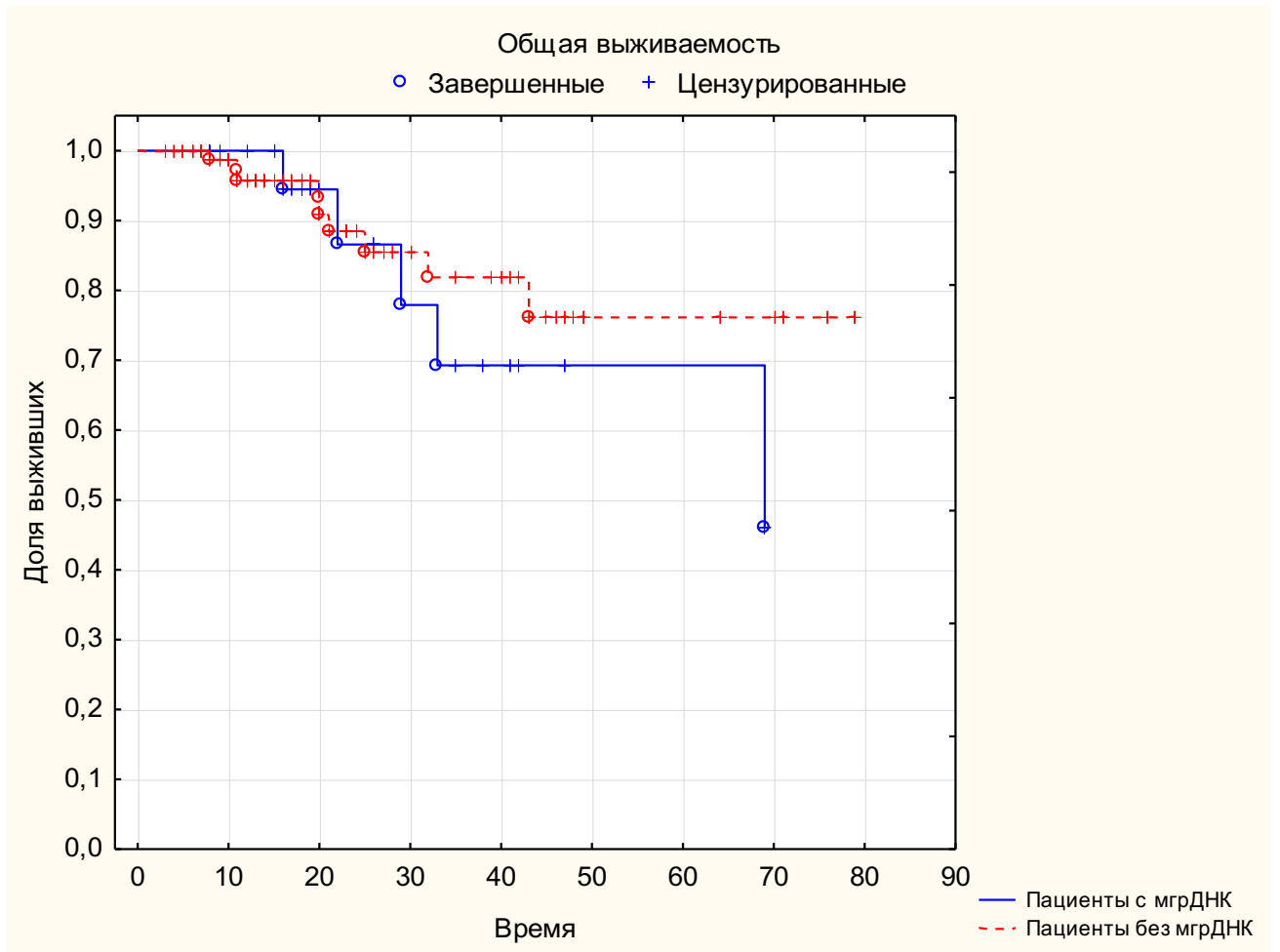


Рисунок 41 – Влияние мутационного статуса на общую выживаемость

### 3.4 Анализ факторов риска прогрессирования заболевания

#### 3.4.1 Однофакторный анализ факторов риска прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии

Проведен анализ влияния факторов на риск прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии. Проанализированы следующие факторы: возрастные группы (< 65; 65-74; > 75), ISUP (1; 2-3; 4-5), край резекции (R0, R1, R2), наличие метастатического процесса при первичной постановке диагноза, патоморфологическая стадия T (T1c, T2a, T2b, T2c, T3a, T3b, T4), патоморфологическая стадия N (N0, N1), стадия M (M0, M1a, M1b, M1c), наличие лучевой терапии, гормональная терапия аЛГРГ, время до биохимического рецидива, время до КРРПЖ (< 12 мес., > 12 мес.), время прогрессирования до МРПЖ у пациентов с отсутствием отдаленных метастазов на момент постановки

диагноза РПЖ (< 12 мес., > 12 мес.), количество костных очагов на момент постановки КР (олиго; более 3 очагов в костях; superscan), локализация отдаленных метастазов на момент постановки КР (кости; кости + л/у; висц +кости + л/у; л/у), риск по критериям CHAARTED (высокий риск (4 или более костных с одним или более вне позвоночника или таза или висцеральные метастазы); низкий риск (все остальное)), и группы препаратов 1-й линии терапии (иАР или ХТ). Отмечается тенденция влияния фактора мутационного статуса на риск прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии ( $R=-0,177$ ;  $p = 0,06$ ). Выявлена статистически достоверная корреляция следующих факторов: умеренная корреляция с группой препаратов 1-й линии ( $R=0,46$ ;  $p = 0,03$ ) (Таблица 27).

Таблица 27 – Корреляция факторов с риском прогрессирования на 1-й линии терапии по Спирмену

Критерий	Коэффициент корреляции Спирмена R	p
Возраст	0,021	0,82
ISUP	-0,058	0,55
Край резекции	-0,006	0,96
Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ	-0,154	0,10 3
pT стадия	-0,259	0,11
N стадия	-0,119	0,47
M стадия	-0,135	0,15
Лучевая терапия	0,065	0,49
Гормональная терапия аЛГРГ	0,007	0,94
Время до БХР	-0,074	0,64
Время до КРРПЖ	-0,054	0,56
Время до появления отдаленных очагов	0,028	0,83
Количество костных метастазов на момент постановки мКРРПЖ	0,001	0,99 0
Локализация отдаленных метастазов на момент постановки мКРРПЖ	0,150	0,11 3
Риск по критериям CHAARTED	-0,041	0,66
Группа препаратов 1-й линии терапии	0,466	0,00
Мутационный статус	-0,177	0,06

### 3.4.2 Многофакторный анализ факторов риска прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии

Выполнена множественная логистическая регрессия. Оценка проводилась по следующим факторам: возрастная группа (< 65, 65-74 и > 75), группы ISUP (ISUP 1, ISUP 2-3 и ISUP 4-5), наличие метастатического процесса при первичной постановке диагноза, время до развития КР (< 12 мес. и > 12 мес.), риск по критериям CHAARTED, наличие отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии (кости, кости + лимфоузлы, висцеральные + кости + лимфоузлы и лимфоузлы), группа препаратов 1-й линии терапии (иАП или ХТ) и мутационный статус. Данная модель продемонстрировала статистически достоверное влияние проанализированных факторов ( $p = 0,00029$ ). Для возрастной группы ОШ = 0,363; риск прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии для пожилых пациентов существенно не различается в сравнении с молодыми пациентами. Для группы ISUP ОШ = 0,049; риск прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии у пациентов с низкодифференцированными аденокарциномами (ISUP 4-5) существенно не различается в сравнении с высокодифференцированными аденокарциномами. В группе пациентов с наличием метастатического процесса при первичной постановке диагноза ОШ = -0,049; риск прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии в группе пациентов с наличием метастатического процесса при первичной постановке диагноза существенно не различается от группы с отсутствием метастатического процесса при первичной постановке диагноза. В группе пациентов со временем развития КР ОШ = -0,570; риск прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии в группе пациентов со временем развития КР стадии < 12 мес. существенно не различается в сравнении с группой пациентов со временем развития КР стадии > 12 мес. Для группы пациентов с риском по критериям CHAARTED ОШ = -0,256; риск прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии у пациентов с низким риском существенно не различается в сравнении с высоким риском по критериям CHAARTED. Для группы пациентов с наличием отдаленных метастазов на момент

постановки КР стадии ОШ = 0,192; риск прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии у пациентов с локализацией метастазов при постановке КР стадии в костной ткани существенно не различается в сравнении с теми, у кого висцеральные и костные метастазы. Для пациентов с группой препаратов 1-й линии терапии ОШ = 2,84; пациенты, получающие ХТ, имеют в 2,84 раз выше риск прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии в сравнении с группой пациентов, получающих иАР в первой линии терапии мКРРПЖ. Для мутационного статуса ОШ = -0,545; риск прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии у пациентов с отсутствием мутации существенно не различается в сравнении с пациентами, имеющими мгрДНК (Таблица 28).

Таблица 28 – Множественная логистическая регрессия факторов с риском прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии,  $p = ,00029$

	Возраст	ISUP	Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ	Время до КРРПЖ	Риск по критериям CHAARTED	Локализация отдаленных метастазов на момент постановки мКРРПЖ	Группа препаратов 1-й линии терапии	Мутационный статус
Отношение шансов (ОШ)	1,438	1,050	0,612	0,565	0,774	1,211	17,252	0,579
ОШ, размах	2,070	1,103	0,612	0,565	0,774	1,780	17,252	0,579

### 3.5 Анализ факторов риска смерти

За время наблюдения 14 (12,3%) пациентов умерли: от прогрессирования заболевания – 12 пациентов (85,7%) и по другим причинам – 2 пациента (14,3%). Медиана ОВ в общей группе составила 18 мес. (3–79 мес.), ИР – 11–35. Медиана ОВ в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК составила 18 мес. (3–79), ИР – 11–35. Медиана ОВ в группе пациентов с мгрДНК составила 19 мес. (6–69), ИР – 12–38.



### 3.5.1 Однофакторный анализ факторов риска смерти

Проведен анализ влияния факторов на риск летального исхода. Проанализированы следующие факторы: возрастные группы (< 65; 65-74; > 75), ISUP (1; 2-3; 4-5), край резекции (R0, R1, R2), наличие метастатического процесса при первичной постановке диагноза, патоморфологическая стадия T (T1c, T2a, T2b, T2c, T3a, T3b, T4), патоморфологическая стадия N (N0, N1), стадия M (M0, M1a, M1b, M1c), наличие лучевой терапии, гормональная терапия аЛГРГ, время до биохимического рецидива, время до КРРПЖ (<12 мес., > 12 мес.), время прогрессирования до мРПЖ у пациентов с отсутствием отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ (<12 мес., > 12 мес.), количество костных очагов на момент постановки КР (олиго; более 3 очагов в костях; superscan), локализация отдаленных метастазов на момент постановки КР (кости; кости + л/у; висцеральные + кости + л/у; л/у), риск по критериям SCHAARTED (высокий риск (4 или более костных с одним или более вне позвоночника или таза или висцеральные метастазы); низкий риск (все остальное)) и группа препаратов 1-й линии терапии (иАР или ХТ). Выявлена статистически достоверная корреляция следующих факторов: умеренная корреляция с возрастом ( $R = 0,31$ ;  $p = 0,00072$ )), слабая корреляция с ISUP ( $R = -0,22$ ;  $p = 0,02$ ), группа препаратов 1-й линии ( $R=0,46$ ;  $p = 0,03$ ) (Таблица 29).

Таблица 29 – Корреляция факторов с риском смерти по Спирмену

Фактор	Коэффициент Спирмена – R	p
Возраст	0,313	0,001
ISUP	-0,228	0,020
Край резекции	0,184	0,267
Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ	-0,099	0,293
pT стадия	0,000	1,000
N стадия	0,153	0,357
M стадия	-0,075	0,425
Лучевая терапия	0,062	0,507
Гормональная терапия аЛГРГ	-0,091	0,426
Время до БХР	0,124	0,432

## Продолжение Таблицы 29

Время до КРРПЖ	-0,141	0,135
Время до появления отдаленных очагов	-0,057	0,666
Количество костных метастазов на момент постановки мКРРПЖ	-0,074	0,460
Локализация отдаленных метастазов на момент постановки мКРРПЖ	0,107	0,255
Риск по критериям CHAARTED	-0,009	0,923
Группа препаратов 1-й линии терапии	0,127	0,182
Мутационный статус	-0,076	0,421

### 3.5.2 Многофакторный анализ факторов риска смерти

Выполнен анализ – множественная логистическая регрессия. Оценка проводилась по следующим факторам: возрастная группа (< 65, 65-74 и > 75), группы ISUP (ISUP 1, ISUP 2-3 и ISUP 4-5), наличие метастатического процесса при первичной постановке диагноза, время до развития КР (<12 мес. и > 12 мес.), риск по критериям CHAARTED, наличие отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии (кости, кости + лимфоузлы, висцеральные + кости + лимфоузлы и лимфоузлы), группа препаратов 1-й линии терапии (иАР или ХТ) и мутационный статус. Данная модель продемонстрировала статистически достоверное влияние проанализированных факторов ( $p = 00005$ ). Для возрастной группы ОШ = 5,73; риск смерти для пожилых пациентов в 5 раз выше в сравнении с молодыми пациентами. Для группы ISUP ОШ = -2,44; риск смерти у пациентов с низкодифференцированными опухолями (ISUP 4-5) в 2,4 раза выше. В группе пациентов с наличием метастатического процесса при первичной постановке диагноза ОШ = -5,96; риск смерти в группе пациентов с наличием метастатического процесса при первичной постановке в 5,9 раз выше, чем в группе с отсутствием метастатического процесса при первичной постановке диагноза. В группе пациентов со временем развития КР ОШ = -5,16; риск смерти в группе пациентов со временем развития КР стадии <12 мес. в 5 раз больше в сравнении с группой пациентов со временем развития КР стадии >12 мес. Для группы пациентов с риском по критериям CHAARTED ОШ = -1,11; риск смерти у пациентов с низким риском в 1,1 раз меньше в сравнении с высоким риском по критериям CHAARTED.

Для группы пациентов с наличием отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии ОШ = 2,3; пациенты с локализацией метастазов при постановке КР стадии только в костях скелета живут в 2,3 раза лучше в сравнении с теми, у кого висцеральные и костные метастазы. Для пациентов с группой препаратов 1-й линии терапии ОШ = 2,4; пациенты, получающие ХТ, имеют в 2,45 раз выше риск смерти в сравнении с группой пациентов, получающих иАР в первой линии терапии мКРРПЖ. Для мутационного статуса ОШ = -1,25; риск смерти у пациентов с отсутствием мутаций ниже в 1,25 раз в сравнении с пациентами, имеющими мгрДНК (Таблица 30).

Таблица 30 – Множественная логистическая регрессия факторов с риском смерти,  $p = 0,00005$

	Возраст	ISUP	Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ	Время до КРРПЖ	Риск по критериям СНААР TED	Локализация отдаленных метастазов на момент постановки мКРРПЖ	Группа препаратов 1-й линии терапии)	Мутационный статус
Отношение шансов (ОШ)	308,91	0,086	0,002	0,005	0,326	10,047	11,668	0,286
ОШ, размах	95424,04	0,007	0,002	0,005	0,326	1014,264	11,668	0,286

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2019 г. E. Castro и соавт. представили результаты исследования PROREPAIR-B, в которое были включены 419 пациентов РПЖ в период с января 2013 г. по апрель 2017 г. Средний возраст пациентов составил 66,2 (40,8–92,1) года. На момент рандомизации 48,2% пациентов уже имели метастазы. В общей когорте пациентов выявили 68 (16,2%) носителей мутаций, включая 14 (3,3%) с мутацией BRCA2, 8 (1,9%) с мутацией ATM, 4 (0,9%) с мутацией BRCA1 [10]. У пациентов с мутациями BRCA2 ОСВ оказался вдвое меньше (17,4 против 33,2 мес.;  $p = 0,027$ ). Мутация BRCA2 идентифицирована как независимый прогностический фактор для ОСВ (ОШ 2,11;  $p = 0,033$ ). Также наблюдалась значительная связь у пациентов с мутацией BRCA2 с проводимой терапией (иАПР против таксанов). ОСВ (24,0 против 17,0;  $p = 0,014$ ) и ВБП2 (18,9 против 8,6 мес.;  $p = 0,005$ ) оказались выше у носителей наследственной мутации BRCA2, получавших в первой линии АА или энзалутамид в сравнении с таксанами [34]. В нашем исследовании в российской популяции процент носителей мгрДНК выше, диагностирован у 27 (23,9%) из 113 пациентов, однако в нашем исследовании чаще диагностировали мутацию BRCA1 (4,6%), а не BRCA2. Также процент пациентов с мутацией с мутацией ATM значимо выше в нашем исследовании – 6 (5,5%). В нашем исследовании достоверной разницы в ОБ и ВБП не удалось выявить вероятнее всего в связи с недостаточным количеством завершенных случаев и мощности исследования.

В исследовании W. Abida и соавт. изучили 451 больного РПЖ с местно-распространенным, метастатическим гормоночувствительным и мКРРПЖ. Из 221 пациента, которым провели анализ герминальных изменений у 42 (19%) диагностировали известные или вероятнопатогенные герминальные мутации в генах BRCA2 (9%), CHEK2 (4%), ATM (2%), BRCA1 (1%), FH (1%), PMS2, NBN, PALB2 и BRIP1 (по 1% каждый). Сочетание соматических и герминальных изменений выявили у 27 % больных РПЖ с наиболее частыми мутациями в генах BRCA1, BRCA2, ATM или CHEK2. Авторы обратили внимание, что поиск только герминальных изменений позволил выявить примерно половину этих пациентов, и

для полноценного анализа мутаций в генах репарации ДНК следует проводить поиск не только герминальных мутаций, но и соматических. Исследователи отметили, что мутации BRCA2 возникают на ранних стадиях РПЖ, в то время как мутации ATM больше характерны для мКРРПЖ. В нашем исследовании получены сопоставимые результаты – мутации выявлены у 23,9 % пациентов с мКРРПЖ, причем преобладающей в нашей когорте больных мКРРПЖ стала именно мутация ATM [20].

Результаты проведенного нами исследования подтверждают эффективность рутинного использования профилирования ДНК опухоли у пациентов мКРРПЖ с целью дальнейшего лечения таргетными препаратами и последующего консультирования семей с повышенным риском злокачественных новообразований.

Таким образом, в нашем исследовании в популяции 113 пациентов мКРРПЖ мгрДНК выявлены у 27 (23,9%) пациентов. Наиболее часто выявлены следующие мутации в генах ATM (22%), BRCA1 (18,2%), BRCA2 (14,8%), CDK12 (11,2%), CHEK2 (7,4%). На основании полученных данных о частоте мутаций можно сделать вывод о том, что в российской популяции в рутинной клинической практике требуется проводить поиск в следующих генах: ATM, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, PALB2, BRIP1.

При проведении статистического анализа достоверного влияния мутационного статуса на общую выживаемость ( $p = 0,51$ ) и ВБП на 1-й линии терапии мКРРПЖ ( $p = 0,44$ ) не выявлено. По данным регрессионного анализа по Коксу влияние мутационного статуса на общую выживаемость ( $p = 0,516$ ) и ВБП не выявлено ( $p = 0,440$ ). При проведении корреляционного анализа мутационный статус также статистически достоверно не влиял на риск прогрессирования на 1-й линии терапии ( $R = -0,177$ ) и риск смерти ( $R = -0,076$ ). Медиана ВБП на 1-й линии терапии в группе пациентов мКРРПЖ без мгрДНК составила 9 мес. (1–69), ИР – 5–20, а в группе мКРРПЖ с мгрДНК ВБП – 9 мес. (1–61), ИР – 3–13 ( $p = 0,09$ ). Показатель трех- и пятилетней выживаемости на 1-й линии терапии в группе пациентов с мгрДНК составил 23,5% и 0 %, а в группе пациентов без мгрДНК –

30% и 24 %. Прослеживается тенденция к нескольким лучшим показателям в группе без мгрДНК. При оценке влияния критерия группы препаратов 1-й линии (иАР и ХТ) у пациентов с мгрДНК на ВБП на первой линии терапии определяется статистически достоверная разница. Кумулятивная 5-летняя ВБП в группе иАР составила 12,9%, в группе ХТ – 0% ( $p = 0,004$ ).

Медиана ОВ в группе пациентов без мгрДНК составила 56 мес. (9–178), ИР – 35–85, медиана ОВ в группе пациентов с мгрДНК составила 51,5 мес. (13–133), ИР – 35–75 ( $p = 0,42$ ). Показатель пятилетней и десятилетней выживаемости в группе пациентов с мгрДНК составил 79,8% и 79,8%, а в группе пациентов без мгрДНК составил 91,2% и 70,9%. Статистически значимого влияния следующих факторов: группы ISUP (ISUP 1, ISUP 2-3 и ISUP 4-5;  $p = 0,604$ ), возрастная группа (< 65, 65-74 и > 75;  $p = 0,247$ ) и группа препаратов лекарственной терапии 1-й линии (иАР или ХТ;  $p = 0,830$ ) на показатель ОВ в группе пациентов с мгрДНК при многофакторном регрессионном анализе Кокса не получено.

В настоящее время существует большая неудовлетворенная потребность в улучшении результатов первой линии лекарственной терапии у пациентов с мКРРПЖ. У данной группы пациентов, получавших терапию первой линии, в клинических исследованиях медиана ОВ составляет 3 года [29, 87, 95]. В клинической практике примерно половина этих пациентов получает только одну линию терапии, тем самым медиана ОВ составляет менее 2-х лет [116], в связи с чем проводятся клинические исследования с тройными комбинациями у пациентов с мКРРПЖ в 1-й линии лекарственной терапии.

Первым исследованием III фазы по оценке комбинированного эффекта PARPi + АНП в сравнении с плацебо + АНП в качестве терапии первой линии у пациентов мКРРПЖ является исследование PROpel. Рентгенологическая ВБП продемонстрировала увеличение медианы на 8,2 месяца в группе олапариба + абиратерон ( $p < 0,0001$ ). Снижение риска прогрессирования или смерти на 34% в группе олапариба + абиратерон. Также выявлена тенденция к улучшению ОВ при использовании комбинации олапариба + абиратерон (ОР (95% ДИ), 0,86 (0,66–1,12),  $p = 0,29$ ). Увеличение ЧОО на 10% в группе комбинации АА + О (ОШ 1,60

(95% ДИ, 1,02–2,53;  $p = 0,0409$ )) [117]. Исследование PROpel – это первый подход к использованию тройной комбинации, обеспечивающий устойчивое клиническое преимущество при применении в качестве терапии первой линии у пациентов с мКРРПЖ, независимо от статуса мгрДНК.

Двойное слепое исследование 3-й фазы MAGNITUDE, в котором проводили анализ тройной комбинации PARPi нирапариба + АА в сравнении с плацебо + АА у пациентов с мгрДНК и без мгрДНК (гены: ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2). Медиана наблюдения – 18,6 мес. Пациенты из подгруппы с мгрДНК (BRCA1/2) и пациенты с мгрДНК (ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2) в группе нирапариба + АА продемонстрировали снижение риска прогрессирования или смерти на 47% (16,6 против 10,9 мес.) и 27% (16,5 против 13,7 мес.). В группе пациентов без мгрДНК первичные и вторичные точки не были достигнуты [118].

Результаты ранние, возможно, что финальные результаты продемонстрируют значимость применения тройной комбинации у пациентов с мутациями. Проведение и изучение мгрДНК должно войти в рутинную практику, учитывая появление нового патогенетического лекарственного подхода, используемого в лечение данной группы пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Частота мутаций в генах репарации ДНК в опухолевой ткани у больных мКРРПЖ составила 23,9%. Чаще всего выявляли мутации генов ATM (22%), BRCA1 (18,2%), BRCA2 (14,8%), CDK12 (11,2%), CHEK2 (7,4%).

2. Прослеживается тенденция к лучшей ВБП на 1-й линии терапии в группе без мгрДНК по сравнению с больными с мгрДНК. Показатель трехлетней и пятилетней ВБП в группе пациентов с мгрДНК составил 30,9% и 7,8%, а в группе пациентов без мгрДНК составил 31,3% и 24,1% соответственно ( $p = 0,09$ ).

3. Выявлено статистически достоверное влияние группы препаратов 1-й линии (иАР и ХТ) у пациентов с мгрДНК на ВБП ( $p = 0,004$ ). Кумулятивная 2-летняя ВБП в группе иАР составила 50,7%, в группе ХТ – 0% ( $p = 0,001$ ).

4. Выявлена тенденция к увеличению ОВ в группе пациентов без мгрДНК: показатель трехлетней и пятилетней выживаемости в группе пациентов с мгрДНК составил 68,2% и 68,2%, а в группе пациентов без мгрДНК составил 81,1% и 75,8%.

5. По данным множественного регрессионного анализа и корреляционного анализа достоверного влияния мутационного статуса на ВБП и ОВ не выявлено. Фактором достоверно влияющим на увеличение ВБП являлось применение терапии иАР в 1-й линии ( $p < 0,001$ ). Факторами достоверно влияющими на увеличение ОВ являлись: отсутствие метастазов в висцеральных органах ( $p = 0,001$ ), применение иАР в первой линии терапии ( $p = 0,04$ ), возрастная группа  $> 75$  лет ( $p = 0,002$ ).



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Основным фактором, влияющим на увеличение ВБП на стадии мКРРПЖ, является выбор ИАС в качестве терапии первой линии. Также отмечается увеличение ВБП у больных с наличием мгрДНК, получавших в первой линии терапии мКРРПЖ ИАС. В связи с этим рекомендуется начинать терапию больных мКРРПЖ с препаратов группы ИАС, особенно у больных с наличием мгрДНК, учитывая возможность проведения терапии PARP ингибиторами.

2. Частота выявления соматических мутаций у больных мКРРПЖ в российской популяции сопоставима с частотой мутаций, выявляемых в клинических исследованиях (23,9%). В настоящее время определение мгрДНК по-прежнему рекомендовано пациентам мКРРПЖ, получающим в первой линии ИАС, для выбора эффективной терапии второй линии с применением PARP ингибиторов.

3. При оценке ожидаемой продолжительности жизни у пациентов мКРРПЖ целесообразно ориентироваться на следующие факторы: наличие отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии, группа препаратов лекарственной терапии 1-й линии и возрастная группа.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АА – абиратерона ацетат

АДТ – андроген-депривационная терапия

АНП – антиандроген нового поколения

АР – андрогеновый рецептор

аЛГРГ – агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона

ВБП – выживаемости без прогрессирования

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗО – злокачественные опухоли

ИР – интерквартильный размах

ИАС – ингибитор андрогенного сигнала

ИЛ6 – интерлейкин 6

Ингибиторы PARP – иPARP (ингибиторы poly(ADPribose)-polymerase (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы))

ИФР1 – инсулиноподобный фактор роста 1

КР – кастрационно-рефрактерный

КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

ЛП – лечебный патоморфоз

мгрДНК – мутации в генах репарации ДНК

мГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы

мКРРПЖ – метастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

мРПЖ – метастатический рак предстательной железы

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОСВ – опухолево-специфическая выживаемость

ОШ – отношение шансов

ПСА – простат-специфический антиген

РМЖ – рак молочной железы

РПЖ – рак предстательной железы

РПЭ – радикальная простатэктомия

РТЛАЭ – расширенная тазовая лимфаденэктомия

РЯ – рак яичников

Т – тестостерон

ТФРβ – трансформирующий фактор роста β

ЧОО – частота объективных ответов

ХТ - химиотерапия

ХТТ – химиотерапия таксанами

BRCA1 – breast cancer 1 (рак груди 1)

BRCA2 – breast cancer 2 (рак груди 2)

FDA – food and drug administration (контроль за продуктами питания и лекарствами)

EAU – European Association of Urology

NGS – next generation sequencing (секвенирование нового поколения)

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (национальная комплексная онкологическая сеть)

PARP – poly(ADPribose)-polymerase (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы)

PCWG3 – Prostate Cancer Working Group 3 (рабочая группа по раку предстательной железы 3)

PI3K – phosphoinositide 3-kinase (фосфоинозитид-3-киназный сигнальный путь)

PTEN – phosphatase and tensin homolog (гомолог фосфатазы и тензина)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алексеев, Б.Я. Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы / Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, П.С. Козлова, А.Д. Каприн, О.А. Маилян // Онкоурология. – 2020. – Т. 16. – № 3. – С. 190–197.
2. Грицкевич, А.А. Новые подходы к лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы: ингибиторы PARP / А.А. Грицкевич, И.Г. Русаков, Т.П. Байтман [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 4S. – С. 44–50. – DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4S-44-50
3. Журман, В.Н. Мутационный статус генов BRCA при раке яичников / В.Н. Журман, Н.Г. Плеханова, М.Л. Филипенко // Евразийский онкологический журнал. – 2022. – Т. 10. – № 2. – С. 118-125.
4. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 250 с.
5. Каприн, А.Д. Рак предстательной железы / А.Д. Каприн, Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев [и др.] // Современная онкология. – 2021. – Т. 23. – № 2. – С. 211-247.
6. Кокин, С.П. Активное наблюдение при раке предстательной железы промежуточной группы риска / С.П. Кокин, К.М. Ньюшко, Б.Я. Алексеев, О.А. Маилян // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15. – № 3. – С. 55–63.
7. Крашенинников, А.А. Хирургическое лечение больных локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.6. / Крашенинников Алексей Артурович. – Москва, 2021. – 184 с.
8. Литвинов, С.В. Основные пути репарации двойных разрывов геномной ДНК и взаимодействия между ними / С.В. Литвинов // Цитология и генетика. – 2014. – № 48 (3). – С. 64-77.

9. Логинова, М.В. Прогностическое значение мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 при раке предстательной железы (обзор литературы) / М.В. Логинова, В.Н. Павлов, И.Р. Гилязова // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – № 11 (2). – С. 183-187. – DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-2-183-187

10. Маилян, О.А. Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы / О.А. Маилян, А.С. Калпинский, И.В. Решетов, К.М. Ньюшко, Б.Я. Алексеев, С.П. Кокин, В.А. Стаканов, М.П. Головащенко // Онкоурология. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 82-88.

11. Маилян, О.А. Определение распространенности мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы / О.А. Маилян, А.С. Калпинский, И.В. Решетов, Ю.В. Анжиганова, К.М. Ньюшко, А.Д. Каприн, М.П. Головащенко, С.П. Кокин, В.А. Стаканов, Б.Я. Алексеев // Онкоурология. – 2022. – Т. 18. – № 3. – С. 60–66.

12. Матвеев, В.Б. Влияние герминальных мутаций в генах BRCA2 и СНЕК2 на время до развития кастрационной резистентности у больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы / В.Б. Матвеев, А.А. Киричек, М.Г. Филиппова [и др.] // Урология. – 2019. – № 5. – С. 79-85.

13. Матвеев, В.Б. Влияние герминальных мутаций в гене СНЕК2 на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы / В.Б. Матвеев, А.А. Киричек, А.В. Савинкова [и др.] // Онкоурология. – 2018. – № 14 (4). – С. 53-67.

14. Матвеев, В.Б. Международный опыт применения олапариба при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы: обзор литературы / В.Б. Матвеев, О.А. Халмурзаев, О.И. Евсюкова // Онкоурология. – 2020. – № 16 (4). – С. 197-206.

15. Никитин, А.Г. Опыт создания публичной базы данных мутаций oncoBRCA: биоинформационные проблемы решения / А.Г. Никитин, О.И.

Бровкина, Д.С. Ходырев [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 21-29.

16. Стукань, А.И. Значение герминальной BRCA-мутации при формировании опухолевого микроокружения. Эффективность PARP-ингибирования в поздней линии терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы / А.И. Стукань, А.Ю. Горяинова, Н.А. Ригер [и др.] // Онкоурология. – 2021. – № 17 (3). – С. 85-94.

17. A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Participants With Metastatic Prostate Cancer (Magnitude) [Электронный ресурс] // ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03748641. – Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03748641>

18. A Study of Rucaparib Versus Physician's Choice of Therapy in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and Homologous Recombination Gene Deficiency (TRITON3) [Электронный ресурс] // ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02975934. – Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02975934>

19. Abida, W. Non-BRCA DNA Damage Repair Gene Alterations and Response to the PARP Inhibitor Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Analysis From the Phase II TRITON2 Study / W. Abida, D. Campbell, A. Patnaik [et al.] // Clin Cancer Res. – 2020. – Vol. 26 (11). – P. 2487-2496. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0394

20. Abida, W. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making / W. Abida, J. Armenia, A. Gopalan [et al.] // JCO Precis Oncol. – 2017. – Vol. 2017. – DOI: 10.1200/PO.17.00029

21. Abida, W. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration / W. Abida, A. Patnaik, D. Campbell [et al.] // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38 (32). – P. 3763-3772. – DOI: 10.1200/JCO.20.01035

22. Abida, W. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade / W. Abida, M.L. Cheng, J. Armenia [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2019. – Vol. 5 (4). – P. 471-478. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5801
23. Antonarakis, E.S. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant. Prostate Cancer / E.S. Antonarakis, C. Lu, B. Luber [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2015. – Vol. 1. – P. 582-591. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1341
24. Antonarakis, E.S. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer / E.S. Antonarakis, C. Lu, H. Wang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 1028-1038. – DOI: 10.1056/NEJMoa1315815
25. Antoniou, A. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies / A. Antoniou, P.D. Pharoah, S. Narod [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2003. – Vol. 72 (5). – P. 1117-1130. – DOI: 10.1086/375033
26. Arora K. Molecular Subtypes of Prostate Cancer / K. Arora, C.E. Barbieri // *Current Oncology Reports.* – 2018. – Vol. 20 (8). – P. 58. – doi: 10.1007/s11912-018-0707-9
27. Athie, A. Targeting DNA repair defects for precision medicine in prostate cancer / A. Athie, S. Arce-Gallego, M. Gonzalez [et al.] // *Current Oncology Reports.* – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0790-6>.
28. Bazzichetto, C. PTEN as a Prognostic/Predictive Biomarker in Cancer: An Unfulfilled Promise? / C. Bazzichetto, F. Conciatori, M. Pallocca [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2019. – Vol. 11 (4). – P. 435. – DOI:10.3390/cancers11040435
29. Beer, T.M. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy / T.M. Beer, A.J. Armstrong, D.E. Rathkopf [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 424-433. – DOI: 10.1056/NEJMoa1405095
30. Bürkle, A. Poly(ADP-ribose): PARadigms and PARadoxes / A. Bürkle, L. Virág // *Mol Aspects Med.* – 2013. – Vol. 34 (6). – P. 1046-1065. – DOI: 10.1016/j.mam.2012.12.010

31. Caffo, O. Aberrations of DNA repair pathways in prostate cancer: future implications for clinical practice? / O. Caffo, A. Veccia, S. Kinspergher [et al.] // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2018. – Vol. 6. – P. 71. – DOI: 10.3389/fcell.2018.00071
32. Caldecott, K.W. Single-strand break repair and genetic disease / K.W. Caldecott // *Nat Rev Genet.* – 2008. – Vol. 9 (8). – P. 619-631. – DOI: 10.1038/nrg2380
33. Castro, E. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer / E. Castro, C. Goh, D. Leongamornlert // *European Urology.* – 2015. – Vol. 68. – P. 186-193.
34. Castro, E. PROREPAIR-B: a prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer / E. Castro, N. Romero-Laorden, A. Del Pozo [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37 (6). – P. 490-503. – DOI: 10.1200/jco.18.00358
35. Castro, E. Targeting DNA repair: the role of parp inhibition in the treatment of castration-resistant prostate cancer / E. Castro, J. Mateo, D. Olmos [et al.] // *Cancer J.* – 2016. – Vol. 22 (5). – P. 353-356. – DOI: 10.1097/PPO.0000000000000219
36. Caubet, J.F. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens / J.F. Caubet, T.D. Tosteson, E.W. Dong [et al.] // *Urology.* – 1997. – Vol. 49. – P. 71-78.
37. Ceder, Y. The molecular evolution of castration-resistant prostate cancer / Y. Ceder, A. Bjartell, Z. Culig [et al.] // *Eur Urol Focus.* – 2016. – Vol. 2. – P. 506-551.
38. Chatterjee, N. Mechanisms of DNA damage, repair and mutagenesis / N. Chatterjee, G.C. Walker // *Environ Mol Mutagen.* – 2017. – Vol. 58 (5). – P. 235-263. – DOI: 10.1002/em.22087
39. Chi, K.N. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer / K.N. Chi, N. Agarwal, A. Bjartell [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2019. – Vol. 381, № 1. – P. 13-24.
40. Chung, J.H. Prospective comprehensive genomic profiling of primary and metastatic prostate tumors / J.H. Chung, N. Dewal, E. Sokol [et al.] // *JCO Precis Oncol.* – 2019. – Vol. 3. – DOI: 10.1200/PO.18.00283



41. Clancy, S. DNA transcription / S. Clancy // Nature education. – 2008. – Vol. 1, № 1. – P. 41.
42. Cook, S.A. PARP Inhibitors and the evolving landscape of ovarian cancer management: a review / S.A. Cook, A.V. Tinker // BioDrugs. – 2019. – Vol. 33 (3). – P. 255-273. – DOI: 10.1007/s40259-019-00347-4
43. Crawford, E.D. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations / E.D. Crawford, A. Heidenreich, N. Lawrentschuk [et al.] // Prostate Cancer Prostatic Dis. – 2019. – Vol. 22 (1). – P. 24-38. – DOI: 10.1038/s41391-018-0079-0
44. Cui, M. BRCA2 mutations should be screened early and routinely as markers of poor prognosis: evidence from 8,988 patients with prostate cancer / M. Cui, X.S. Gao, X. Gu [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8 (25). – P. 40222-40232. – DOI: 10.18632/oncotarget.16712
45. Damber, J.E. Endocrine therapy for prostate cancer / J.E. Damber // Acta Oncol. – 2005. – Vol. 44. – P. 605-609. – DOI: 10.1080/02841860510029743
46. De Bono, J. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer / J. De Bono, J. Mateo, K. Fizazi [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382 (22). – P. 2091-2102. – DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
47. De Bono, J.S. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer / J.S. De Bono, C.J. Logothetis, A. Molina [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 1995-2005. – DOI: 10.1056/NEJMoa1014618
48. De Bono, J.S. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial / J.S. De Bono, S. Oudard, M. Ozguroglu [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 1147-1154.
49. De Nunzio, C. Castration resistance prostate cancer: what is in the pipeline? / C. De Nunzio, F. Presicce, S. Giacinti [et al.] // Minerva Urol Nefrol. – 2018. – Vol. 70 (1). – P. 22-41.

50. Dhawan, M. BRCAness and prostate cancer: diagnostic and therapeutic considerations / M. Dhawan, C. J. Ryan // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. – 2018. – Vol. 21, № 4. – P. 488-498.
51. Edwards, S.M. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis / S.M. Edwards, D.G. Evans, Q. Hope [et al.] // *Br J Cancer*. – 2010. – Vol. 103 (6). – P. 918-924. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6605822
52. Ehsani, M. Androgen Receptor-Dependent Mechanisms Mediating Drug Resistance in Prostate Cancer / M. Ehsani, F.O. David, A. Baniahmad // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13 (7). – P. 1534. – DOI: 10.3390/cancers13071534
53. Fachal, L. BRCA1 mutations do not increase prostate cancer risk: results from a meta-analysis including new data / L. Fachal, A. Gómez-Caamaño, C. Celeiro-Muñoz et al. // *Prostate*. – 2011. – Vol. 71 (16). – P. 1768-1779. – DOI: 10.1002/pros.21394
54. Fizazi, K. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer / K. Fizazi, N. Tran, L. Fein [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 352-360.
55. Fizazi, K. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide / K. Fizazi, N. Shore, T.L. Tammela et. al. // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383. – P. 1040-1049. – DOI:10.1056/NEJMoa2001342
56. Heeke, A.L. Prevalence of homologous recombination-related gene mutations across multiple cancer types / A.L. Heeke, M.J. Pishvaian, F. Lynce [et al.] // *JCO Precis Oncol*. – 2018. – Vol. 2018. – DOI: 10.1200/PO.17.00286
57. Hoeijmakers, J.H. DNA damage, aging, and cancer / J.H. Hoeijmakers // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 361 (15). – P. 1475-1485. – DOI: 10.1056/NEJMra0804615
58. Holzbeierlein, J. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance / J. Holzbeierlein, P. Lal, E. LaTulippe [et al.] // *Am J Pathol*. – 2004. – Vol. 164 (1). – P. 217-227. – DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63112-4

59. Hong, J.H. Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer / J.H. Hong, I.Y. Kim // *Korean J. Urol.* – 2014. – Vol. 55. – P. 153-160. – DOI: 10.4111/kju.2014.55.3.153
60. Hu, J. Dissecting the roles of the androgen receptor in prostate cancer from molecular perspectives / J. Hu, G. Wang, T. Sun // *Tumour Biol.* – 2017. – Vol. 39. – P. 1010428317692259.
61. Jamaspishvili, T. Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer / T. Jamaspishvili, D.M. Berman, A.E. Ross [et al.] // *Nat Rev Urol.* – 2018. – Vol. 15 (4). – P. 222-234. – DOI: 10.1038/nrurol.2018.9
62. Kaufman, B. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation / B. Kaufman, R. Shapira-Frommer, R.K. Schmutzler [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33 (3). – P. 244-250. – DOI: 10.1200/jco.2014.56.2728
63. Kechin, A. BRCA-analyzer: Automatic workflow for processing NGS reads of BRCA1 and BRCA2 genes / A. Kechin, E. Khrapov, U. Boyarskikh, [et al.] // *Comput Biol Chem.* – 2018. – Vol. 77. – P. 297-306.
64. Kechin, A. NGS-PrimerPlex: High-throughput primer design for multiplex polymerase chain reactions / A. Kechin, V. Borobova, U. Boyarskikh [et al.] // *PLOS Computational Biology.* – 2020. – Vol. 16 (12). – P. e1008468. – doi: 10.1371/journal.pcbi.1008468
65. Keung, M.Y. PARP inhibitors as a therapeutic agent for homologous recombination deficiency in breast cancers / M.Y. Keung Y. Wu, J.V. Vadgama [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8 (4). – P. 435. – DOI: 10.3390/jcm8040435
66. Kote-Jarai, Z. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients / Z. Kote-Jarai, D. Leongamornlert, E. Saunders [et al.] // *Br J Cancer.* – 2011. – Vol. 105 (8). – P. 1230-1234. – DOI: 10.1038/bjc.2011.383.
67. Ku, S. Towards precision oncology in advanced prostate cancer / S. Ku, M.E. Gleave, H. Beltran // *Nature Reviews Urology.* – 2019. – Vol. 16. – P. 645-654. – DOI: 10.1038/s41585-019-0237-8

68. Kuchenbaecker, K.B. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers / K.B. Kuchenbaecker, J.L. Hopper, D.R. Barnes et. al. [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 317 (23). – P. 2402-2416. – DOI: 10.1001/jama.2017.7112

69. Langelier, M. PARP family enzymes: regulation and catalysis of the poly(ADP-ribose) posttranslational modification / M.F. Langelier, T. Eisemann, A.A. Riccio // Current opinion in structural biology. – 2018. – Vol. 53. – P. 187-198. – DOI: 10.1016/j.sbi.2018.11.002

70. Mateo, J. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer / J. Mateo, S. Carreira, S. Sandhu [et al.] // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373 (18). – P. 1697-1708. – DOI: 10.1056/NEJMoa1506859

71. Mateo, J. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial / J. Mateo, N. Porta, D. Bianchini [et al.] // Lancet Oncol. – 2020. – Vol. 21 (1). – P. 162-174. – DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30684-9

72. Messina, C. BRCA mutations in prostate cancer: prognostic and predictive implications / C. Messina, C. Cattrini, D. Soldato [et al.] // Journal of Oncology. – 2020. – Vol. 2020. – DOI: 10.1155/2020/4986365

73. Mohler, J.L. The androgen axis in recurrent prostate cancer / J.L. Mohler, C.W. Gregory, O.H. Ford [et al.] // Clin Cancer Res. – 2004. – Vol. 10 (2). – P. 440-448. – DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-1146-03

74. Moll, J.M. A bypass mechanism of abiraterone-resistant prostate cancer: Accumulating CYP17A1 substrates activate androgen receptor signaling / J.M. Moll, J. Kumagai, M.E. van Royen [et al.] // The Prostate. – 2019. – Vol 79 (9). – P. 937-948. – DOI: 10.1002/pros.23799

75. Murillo-Garzon, V. WNT signalling in prostate cancer / V. Murillo-Garzon, R. Kypta. // Nature Reviews Urology. – 2017. – Vol. 14. – P. 683-696. – DOI: 10.1038/nrurol.2017.144

76. NCCN Guideline with Evidence Blocks – Prostate Cancer Version 4.2022 [Электронный ресурс]. – Режим доступа. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
77. Nizialek, E. PARP Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer: Evidence to Date / E. Nizialek, E.S. Antonarakis // *Cancer Management and Research*. – 2020. – Vol. 1. – P. 8105-8114. – DOI: 10.2147/CMAR.S227033
78. Nombela, P. BRCA2 and Other DDR Genes in Prostate Cancer / P. Nombela, R. Lozano, A. Aytes [et al.] // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 352. – DOI: 10.3390/cancers11030352
79. Oh, M. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: a meta-analysis / M. Oh, N. Alkushaym, S. Fallatah [et al.] // *Prostate*. – 2019. – Vol. 79 (8). – P. 880-895. – DOI: 10.1002/pros.23795
80. Ong, S. Current treatment options for newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer – a narrative review / S. Ong, J. O'Brien, E. Medhurst [et al.] // *Transl Androl Urol*. – 2021. – Vol. 10 (10). – P. 3918-3930.
81. Petrylak, D.P. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer / D.P. Petrylak, C.M. Tangen, M.H. Hussain [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1513-1520.
82. Pomerantz, M.M. The Association Between Germline BRCA2 Variants and Sensitivity to Platinum-Based Chemotherapy Among Men With Metastatic Prostate Cancer / M.M. Pomerantz, S. Spisák, L. Jia [et al.] // *Cancer*. – 2017. – Vol. 123, № 18. – P. 3532-3539. – DOI:10.1002/cncr.30808
83. Pritchard, C.C. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer / C.C. Pritchard, J. Mateo, M.F. Walsh [et al.] // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 375 (5). – P. 443-453. – DOI: 10.1056/NEJMoa1603144
84. Robinson, D. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer / D. Robinson, E.M. van Allen, Y.M. Wu [et al.] // *Cell*. – 2015. – Vol. 161 (5). – P. 1215-1228. – DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.001

85. Romanel, A. Plasma AR and abiraterone-resistant prostate cancer / A. Romanel, D.G. Tandefelt, V. Conteduca [et al.] // *Science translational medicine*. – 2015. – Vol. 7, № 312. – P. 312re10-312re10.
86. Rouleau, M. PARP inhibition: PARP1 and beyond / M. Rouleau, A. Patel, M.J. Hendzel [et al.] // *Nat Rev Cancer*. – 2010. – Vol. 10 (4). – P. 293-301. – DOI: 10.1038/nrc2812
87. Ryan, C.J. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study / C.J. Ryan, M.R. Smith, K. Fizazi [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2015. – Vol. 16, № 2. – P. 152-160. – DOI:10.1016/S1470-2045(14)71205-7
88. Ryan, C.J. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy / C.J. Ryan, M.R. Smith, J.S. de Bono [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 138-148. – DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.
89. Sailer, V. Integrative Molecular Analysis of Patients With Advanced and Metastatic Cancer / V. Sailer, K.W. Eng, T. Zhang [et al.] // *JCO Precis Oncol*. – 2019. – Vol. 3. – P. 1-12. – doi: 10.1200/PO.19.00047
90. Scher, H.I. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy / H.I. Scher, K. Fizazi, F. Saad [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 1187-1197. – doi: 10.1056/NEJMoa1207506
91. Scher, H.I. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 / H.I. Scher, M.J. Morris, W.M. Stadler [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34, № 12. – P. 1402-1418. – DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2702
92. Schneider, J.A. Revisiting the role of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in prostate cancer / J.A. Schneider, S.K. Logan // *Mol Cell Endocrinol*. – 2018. – Vol. 462 (Pt A). – P. 3-8. – DOI: 10.1016/j.mce.2017.02.008
93. Schweizer, M.T. Genomic Characterization of Prostatic Ductal Adenocarcinoma Identifies a High Prevalence of DNA Repair Gene Mutations / M.T.

Schweizer, E.S. Antonarakis // JCO Precision Oncology. – 2019. – Vol. 3. – DOI: 10.1200/PO.18.00327

94. Smith, M.R. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer / M.R. Smith, F. Saad, S. Chowdhury [et al.] // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 378 (15). – P. 1408-1418. – DOI: 10.1056/NEJMoa1715546

95. Smith, M.R. Pre-specified interim analysis of GALAHAD: a phase II study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD) / M.R. Smith, S.K. Sandhu, W.K. Kelly [et al.] // Annal Oncol. – 2019. – Vol. 30 (suppl\_5). – P. 851-934. – DOI: 10.1093/annonc/mdz394

96. Stover E.H. Clinical assays for assessment of homologous recombination DNA repair deficiency / E.H. Stover, K. Fuh, P.A. Konstantinopoulos [et al.] // Gynecol Oncol. – 2020. – Vol. 159 (3). – P. 887-898. – DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.029

97. Swift, S.L. Effect of DNA damage response mutations on prostate cancer prognosis: a systematic review / S.L. Swift, S.H. Lang, H. White [et al.] // Future Oncol. – 2019. – Vol. 15 (28). – P. 3283-2303. – DOI: 10.2217/fon-2019-0298

98. Tannock, I. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response / I. Tannock, M. Gospodarowicz, W. Meakin [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1989. – Vol. 7. – P. 590-597.

99. Tannock, I.F. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points / I.F. Tannock, D. Osoba, M.R. Stockler [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 14. – P. 1756-1764.

100. Tannock, I.F. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer / I.F. Tannock, R. de Wit, W.R. Berry [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1502-1512.

101. Varnai, R. Genetic biomarkers to guide poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor precision treatment of prostate cancer / R. Varnai, C. Sipeky //

Pharmacogenomics. – 2020. – Vol. 21 (15). – P. 1101-1115. – DOI: 10.2217/pgs-2020-0019

102. Virtanen, V. Rationale and current clinical development / V. Virtanen, K. Paunu, J.K. Ahlskog [et al.] // *Genes (Basel)*. – 2019. – Vol. 10 (8). – P. 565. – DOI: 10.3390/genes10080565

103. Vivek, L. Association of Genomic Domains in BRCA1 and BRCA2 with Prostate Cancer Risk and Aggressiveness / L. Vivek, E.L. Busch, T.M. Friebel [et al.] // *Cancer Res.* – 2020. – Vol. 80 (3). – P. 624-638. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1840

104. Wang, G. Genetics and biology of prostate cancer / G. Wang, D. Zhao, D.J. Spring [et al.] // *Genes Dev.* – 2018. – Vol. 32. – P. 1105-1140. – DOI: 10.1101/gad.315739.118

105. Okamoto, T. Validation and development of the CHAARTED criteria in patients with hormone-naïve metastatic prostate cancer: A multi-institutional retrospective study in Japan / T. Okamoto, S. Hatakeyama, S. Narita [et al.] // *International Journal of Urology*. – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 90-91.

106. Cooperberg, M.R. The UCSF Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) Score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy / M.R. Cooperberg, D.J. Pasta, E.P. Elkin [et al.] // *The Journal of urology*. – 2005. – Vol. 173, № 6. – P. 1938.

107. D'Amico, A.V. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer / A.V. D'Amico, R. Whittington, S.B. Malkowicz [et al.] // *J Clin Oncol.* – 1999. – Vol. 17, № 1. – P. 168-172.

108. EAU Guideline with Evidence Blocks – Prostate Cancer Version 2022 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/introduction>.

109. Mateo, J. DNA repair in prostate cancer: biology and clinical implications / G. Gakis, P.C. Black, B.H. Bochner [et al.] // *European urology*. – 2017. – Vol. 71, № 3. – P. 417-425.



110. FDA approved Olaparib. Reference ID: 4206580 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/208558s0011bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208558s0011bl.pdf)
111. FDA approved Rucaparib. Reference ID: 4997677 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/209115s011bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209115s011bl.pdf)
112. FDA approved Abiraterone Acetate. Reference ID: 2939553 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/2023791bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/2023791bl.pdf)
113. FDA approved Enzalutamide. Reference ID: 4291091 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/203415s0141bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203415s0141bl.pdf)
114. FDA approved Apalutamide. Reference ID: 4974107 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/210951s0071bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/210951s0071bl.pdf)
115. Кондрашина, А.В. Лечение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы : диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.23 / Кондрашина Анна Викторовна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)]. – Москва, 2018. – 122 с.
116. Shore, N.D. Real-World Treatment Patterns and Overall Survival of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the US Prior to PARP Inhibitors / N.D. Shore, F. Laliberté, R. Ionescu-Ittu [et al.] // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38, № 8. – P. 4520-4540.
117. Saad, F. PROpel: Phase III trial of olaparib and abiraterone versus placebo and abiraterone as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer / F. Saad, A.J. Armstrong [et. al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2022. Vol. 40, № 6.

118. Chi, K.N. Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib with abiraterone acetate and prednisone as first-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with and without homologous recombination repair gene alterations / K.N. Chi, D.E. Rathkopf, M.R. Smith [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40, № 6.

119. Brierley, J.D. TNM Classification of malignant tumours / J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind (eds). – 8th edn. – John Wiley & Sons, Ltd, 2017. – P. 187-190.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А.

## Алгоритм лечения рака предстательной железы

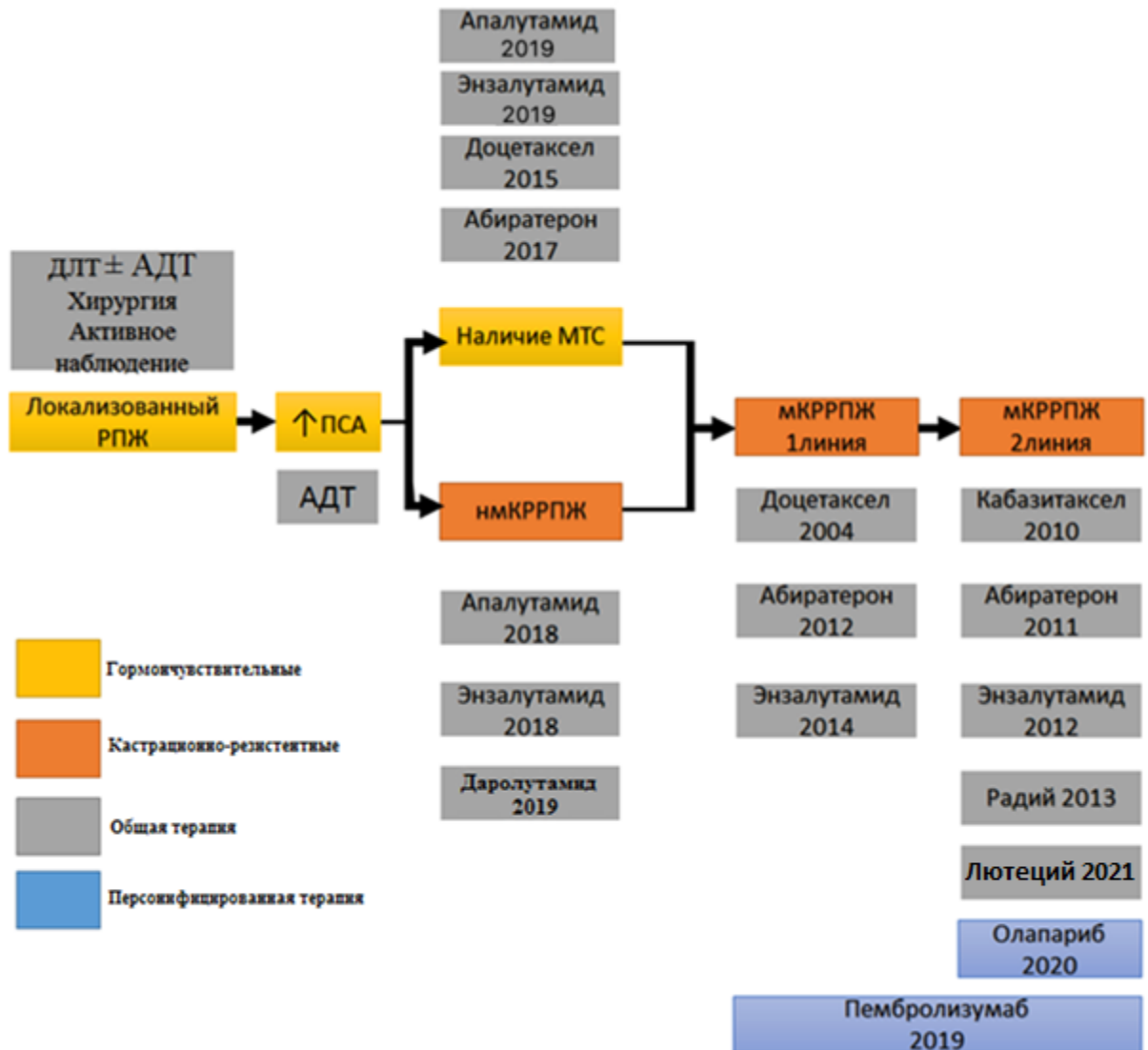


Рисунок А.1 – Варианты лечения рака предстательной железы в зависимости от фазы заболевания

Примечание – ДЛТ – дистанционно-лучевая терапия; АДТ – андроген-депривационная терапия; нмКРРПЖ – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ПСА – простат-специфический антиген.

**ПРИЛОЖЕНИЕ Б.****Дизайн исследования**

Рисунок Б.1 – Дизайн исследования

Примечание – ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; мРПЖ – метастатический рак предстательной железы; ВВП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; мгрДНК – мутации в генах репарации ДНК; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.