

Онкоурологія. Новітні технології в реаліях сьогодення: результати дослідження PROfound — ефективність та профіль безпеки олапарибу при мКРРПЗ

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.47-3.29374

Лікування раку передміхурової залози потребує впровадження нових терапевтичних підходів для покращення його результатів. Наразі на перший план у лікуванні метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози виходять таргетні препарати, вибір на користь яких здійснюється на основі результатів генетичного тестування. Нещодавно арсенал українських онкоурологів поповнився ще одним таргетним препаратом — PАРP-інгібітором олапарибом. У рамках семінару «Онкоурологія. Новітні технології в реаліях сьогодення» розглянуто рекомендації щодо застосування методів генетичного тестування, а також доказову базу щодо застосування олапарибу при метастатичному кастраційно-резистентному раку передміхурової залози.

Ключові слова: метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози; PАРP-інгібітори; олапариб.

Дмитро Олександрович Шапочка, молекулярний генетик, лабораторія LifeCode, представив доповідь, присвячену фундаментальним питанням впровадження молекулярно-генетичного тестування у пацієнтів з раком передміхурової залози, яке є першим кроком на шляху забезпечення персоналізованого підходу до лікування.

Метастатичний рак передміхурової залози є біологічно гетерогенним, приблизно у 25% пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (мКРРПЗ) спостерігаються мутації, пов'язані зі шляхами репарації ДНК.

У процесі життєдіяльності клітин постійно відбуваються пошкодження ДНК — одно- та дволанцюгові розриви. Відновлення дволанцюгових розривів, які нас власне і цікавлять у контексті раку передміхурової залози, відбувається 2 основними шляхами — негомологічним з'єднанням кінців та репарації шляхом гомологічної рекомбінації.

Мутації в генах гомологічної рекомбінаційної репарації ДНК (homologous recombination repair — HRR) можуть призводити до відновлення дволанцюгових розривів ДНК схильним до помилок шляхом негомологічного з'єднання кінців. Це підвищує нестабільність геному та може призвести до розвитку злоякісних новоутворень.

У системі HRR задіяно щонайменше 15 генів, на наявність мутацій в яких і рекомендується тестувати окремі групи пацієнтів, що мають показання для цього. Найчастіше при раку передміхурової залози виявляють мутації в генах *BRCA2* та *ATM*. На прикладі альтерацій у генах *BRCA1/2* доповідач розповів про типи мутацій, які існують, а саме: гермінальні (спадкові) та соматичні. Гермінальні мутації успадковуються від батьків, при цьому всі клітини мають одну мутовану та одну нормальну копію *BRCA*. Моноалельна втрата гена *BRCA* підвищує схильність клітин до розвитку раку. У свою чергу, соматична мутація призводить до втрати нормальної копії гена *BRCA* в клітині (біалельна втрата гена *BRCA* є подією, що обумовлює розвиток раку).

У випадку соматичної мутації в гені *BRCA* спочатку відбувається перша альтерація структури ДНК, що призводить до моноалельної втрати гена, а потім друга соматична мутація в цьому ж гені, що призводить до біалельної втрати гена *BRCA* і, відповідно, послідовна втрата функціональності обох алелів гена *BRCA* може призвести до розвитку онкологічного процесу. Але в такому разі ці мутації не передаються нащадкам.

Тестування мутацій у генах *BRCA* має клінічне значення не тільки для визначення подальшої тактики лікування та прогнозу у даного хворого. Воно також дає можливість виявити

носії мутацій у кровних родичів, до яких можуть бути застосовані своєчасні скринінгові та ризик-редуючі заходи.

Гермінальні мутації *BRCA* можуть значно підвищувати ризик розвитку раку протягом життя: більш як на 50% для раку молочної залози, на 20–50% — для раку яєчника, на 2–9% — для раку передміхурової залози, на 1,5–6% — для раку підшлункової залози. Тому у разі виявлення спадкових мутацій треба приділити особливу увагу подальшому скринінгу пацієнта та його родини щодо інших видів раку, ризик розвитку яких зростає за наявності мутації *BRCA*.

Яким чином ці мутації впливають на перебіг захворювання? У декількох великих ретроспективних дослідженнях виявили зв'язок між мутаціями генів *BRCA1/2* та агресивним перебігом захворювання. У пацієнтів з гермінальними мутаціями *BRCA2* захворювання характеризується більшими розмірами пухлини та сумою за Глісоном (≥ 8). Захворювання частіше виявляють на 4-й стадії та частіше відмічається залучення лімфовузлів. При цьому хворі з гермінальними мутаціями в гені *BRCA2* з більшою ймовірністю матимуть незадовільні результати при використанні стандартних методів лікування.

Як працюють препарати таргетної терапії у пацієнтів з раком передміхурової залози та мутаціями генів HRR? Під дією олапарибу в пухлинних клітинах блокується механізм PАРP-залежного відновлення одностанцюгових розривів ДНК, що, у свою чергу, призводить до зростання кількості дволанцюгових розривів ДНК, які за наявності мутацій у генах HRR можуть відновлюватися з використанням механізмів, схильних до помилок. Накопичення помилок у структурі ДНК пухлинної клітини призводить до її загибелі.

Для виявлення мутацій у генах *BRCA* застосовують технологію секвенування нового покоління (next generation sequencing — NGS), яка дозволяє зробити економічно ефективним процес тестування та забезпечує платформу для високої пропускної спроможності методу. NGS дозволяє виявити до 100% можливих мутацій у генах, задіяних у гомологічній рекомбінації, та визначити клас патогенності знайдених мутацій. Патогенні та ймовірно патогенні варіанти мутацій відповідно до класифікації є клінічно значущими. Також треба враховувати те, що статус варіантів мутацій з невизначеним значенням при накопиченні даних може бути переглянутий.

Норму щодо необхідності тестування певних груп пацієнтів з раком передміхурової залози на наявність мутацій, пов'язаних із системою гомологічної репарації, вже внесено до ключових настанов провідних організацій у цій сфері, як-от: Національна загальна онкологічна мережа (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), Європейське товариство медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO), Євро-

пейська асоціація урологів (European Association of Urology — EAU), Американська урологічна асоціація (American Urological Association — AUA).

Матеріалом для тестування мутацій у генах HRR можуть бути кров або пухлинна тканина. У разі використання крові виявляються тільки спадкові мутації. Тому в якості першого етапу рекомендується розглянути саме можливість тестування пухлини, таким чином можна визначити і спадкові, і соматичні мутації, а вже потім, у разі виявлення мутації, провести додаткове тестування зразка крові для визначення типу виявленої мутації — спадкова чи соматична.

Однак відповідно до даних дослідження PROfound у близько 30% випадків не вдалося провести тестування пухлинного матеріалу через його недостатню кількість чи невідповідну якість. Тому іноді доводиться аналізувати лише кров, що позбавляє пацієнта можливості визначення соматичних мутацій.

Доповідач також зупинився на практичних аспектах визначення мутацій у генах гомологічної рекомбінаційної репарації в Україні і привернув увагу присутніх до переваг методу NGS порівняно з полімеразною ланцюговою реакцією, яка має дуже обмежений спектр мутацій, що можуть бути виявлені за допомогою цього методу.

ІНДИВІДУАЛІЗОВАНА ТЕРАПІЯ

Ярослав Васильович Шпарик, кандидат медичних наук, завідувач відділення хіміотерапії Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, представив результати вивчення клінічної ефективності та безпеки олапарибу у PROfound — рандомізованому дослідженні III фази щодо оцінки ефективності та безпеки цього лікарського засобу в порівнянні з новими гормональними препаратами (НГП) у пацієнтів з мКРРПЗ та мутаціями у генах HRR.

Одним із критеріїв відбору було прогресування на тлі попередньої терапії НГП на пізніх стадіях раку передміхурової залози. Пацієнти отримували НГП на різних стадіях РПЗ: метастатичного гормончутливого раку передміхурової залози (мГЧРПЗ), неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (нмКРРПЗ) та мКРРПЗ. Пацієнтів розділили на дві когорти. Когорта А включала осіб з підтвердженими мутаціями *BRCA1/2* та *ATM*, а когорта В — з мутаціями інших генів HRR. Кожна когорта була рандомізована у співвідношенні 2:1: перша група кожної з відібраних когорт отримувала олапариб, а друга — лікування на вибір лікаря (ензалутамід або абіратерон у комбінації з преднізолоном). У якості первинної кінцевої точки було обрано виживаність без радіологічного прогресування (рВБП) за даними VICR (Blinded independent central review — Незалежний засліплений центральний перегляд) у когорті А, за Критеріями оцінки відповіді солідних пухлин (Response evaluation criteria in solid tumours — RECIST 1.1) (для м'яких тканин) та PCWG3 (Prostate Cancer Working Group 3) (для кісткової тканини). Основними вторинними кінцевими точками були частота об'єктивної відповіді, підтверджена VICR (когорта А), рВБП за даними VICR (когорта А+В), час до прогресування больового синдрому (когорта А), загальна виживаність (ЗВ) (когорта А), а також профіль безпеки та переносимість. Ще однією умовою для участі в дослідженні була наявність мутацій у генах HRR, які визначалися у зразку пухлинної тканини із застосуванням заздалегідь визначеної панелі з 15 генів, що відіграють пряму або непряму роль у репарації ДНК шляхом гомологічної рекомбінації.

Вихідні характеристики у групах були загалом добре збалансованими. Медіана віку пацієнтів, включених до дослідження, становила 68 років. Індекс Глісона у більшості хворих — ≥ 8 . Близько 20% пацієнтів мали метастатичне захворювання на момент встановлення початкового діагнозу. Приблизно третина хворих раніше не отримувала таксани, а $1/3$ отримувала попередню терапію 2 таксанами та ще стільки ж отримували попередню терапію двома НГП до рандомізації

(агресивне попереднє лікування). У трохи більше ніж у половині пацієнтів відмічали пухлині вогнища, які початково піддавалися вимірюванню. Більшість учасників дослідження мали функціональний статус 0–1.

У дослідженні PROfound було досягнуто первинної кінцевої точки, а саме: показано, що олапариб статистично значуще покращував рВБП за даними VICR у пацієнтів з мутаціями генів *BRCA1/2* та *ATM* (когорта А) порівняно з терапією за вибором лікаря. Олапариб знижував ризик прогресування захворювання або смерті на 66% порівняно з терапією за вибором лікаря. У когорті А відзначалося збільшення медіани рВБП у 2 рази у пацієнтів з мКРРПЗ та мутаціями *BRCA1/2* та *ATM* у групі олапарибу порівняно з групою лікування за вибором лікаря. Розходження кривих виживаності за Каплан — Майером відбулося приблизно через 8 тиж, що відповідає проведенню першого візуалізаційного дослідження. У пацієнтів з мутаціями *BRCA1/2* та *ATM* (когорта А) значно частіше спостерігалася об'єктивна відповідь на тлі терапії олапарибом у порівнянні з препаратом за вибором лікаря (RECIST 1.1). Об'єктивну відповідь було досягнуто в третині пацієнтів у групі олапарибу. Олапариб забезпечував збільшення часу до другого прогресування захворювання (ВБП2) приблизно на 5 міс у пацієнтів з мутаціями генів *BRCA1/2* та *ATM* (когорта А) порівняно з лікуванням за вибором лікаря. Олапариб знижував ризик прогресування захворювання або смерті на тлі наступної лінії терапії на 36% порівняно з лікуванням за вибором лікаря. У пацієнтів з мутаціями генів *BRCA1/2* та *ATM* (когорта А) було показано статистично значуще покращення ЗВ за даними фінального аналізу на тлі лікування олапарибом у порівнянні з терапією за вибором лікаря. Олапариб знижував ризик смерті в когорті А на 31% порівняно з лікуванням за вибором лікаря, незважаючи на значну кількість випадків переходу пацієнтів з групи лікування за вибором лікаря до групи олапарибу. Олапариб також забезпечував статистично значуще збільшення часу до прогресування больового синдрому у пацієнтів у когорті А порівняно з лікуванням за вибором лікаря. У разі терапії олапарибом також спостерігалася тенденція до збільшення часу до наростання інтенсивності болю в порівнянні з лікуванням за вибором лікаря. У більшій частині пацієнтів не спостерігалася прогресування або посилення больового синдрому через 6 та 12 міс порівняно з контрольною групою. Ці результати не залежали від початкового застосування опіатів. Крім того, при застосуванні олапарибу спостерігалася значуще збільшення медіани часу до першого застосування опіатів для усунення онкологічного болю в когорті А порівняно з лікуванням за вибором лікаря. У пацієнтів у групі олапарибу спостерігалася статистично та клінічно значуще покращення рВБП за оцінкою VICR порівняно з хворими у групі лікування за вибором лікаря (когорта А+В). Частка пацієнтів з обраними мутаціями генів у спільній вибірці (когорта А+В) та об'єктивною відповіддю на лікування була вищою у групі олапарибу порівняно з групою лікування за вибором лікаря. Олапариб забезпечував збільшення ВБП2 приблизно на 4 міс у спільній вибірці (когорта А+В) порівняно з терапією за вибором лікаря. Препарат знижував ризик прогресування захворювання або смерті на тлі наступної лінії терапії на 32% порівняно з лікуванням за вибором лікаря. У загальній вибірці (когорта А+В) було показано поліпшення підсумкової ЗВ на тлі лікування олапарибом у порівнянні з терапією за вибором лікаря. Після настання летального наслідку у 64% (248/387) пацієнтів у загальній вибірці медіана ЗВ становила 17,3 міс у групі олапарибу та 14 міс у групі лікування за вибором лікаря. У загальній вибірці (когорта А+В) відзначалося зменшення тяжкості больового синдрому на тлі застосування олапарибу порівняно з лікуванням за вибором лікаря. На зниження тяжкості больового синдрому в загальній вибірці вказувала тенденція до збільшення часу до прогресування больового синдрому, а також часу до наростання інтенсивності болю. У більшій частині пацієнтів не спостерігалася прогресування або посилення больового синдрому через 6 та 12 міс

порівняно з контрольною групою. Ці результати не залежали від початкового застосування опіатів.

У ході аналізу на рівні окремих генів було показано номінальну перевагу олапарибу щодо впливу на показники рВБП та ЗВ порівняно з лікуванням за вибором лікаря у разі мутацій у генах *BRCA* та інших генах *HRR*. Медіани рВБП та підсумкової ЗВ у підгрупі з мутаціями *BRCA1/2* були довшими у разі застосування олапарибу порівняно з лікуванням за вибором лікаря. У пацієнтів з мКРППЗ та мутаціями *BRCA*, які отримували олапариб, спостерігалось зниження ризику радіологічного прогресування (за даними *VICR*) або смерті на 78%, а ризику смерті — на 37% порівняно з хворими, яким проводили лікування за вибором лікаря. Щодо аналізу впливу таксанів на показник ЗВ на рівні окремих генів, варто відмітити, що краший ефект терапії спостерігався при застосуванні олапарибу у хворих із мКРППЗ з мутацією в генах *BRCA* та *CDK12*, які не отримували таксани, у той час як у пацієнтів з мутацією в гені *ATM* він був кращим в осіб, яких раніше лікували таксанами. Медіана тривалості терапії олапарибом у когорті А+В майже вдвічі перевищувала таку в групі лікування за вибором лікаря.

Профіль безпеки олапарибу в дослідженні *PROfound* можна порівняти з встановленим у попередніх дослідженнях за участю пацієнтів з раком передміхурової залози та з даними щодо безпеки олапарибу при інших типах пухлин. Загалом препарат добре переносився.

Підводячи підсумки, Ярослав Васильович підкреслив, що олапариб є єдиним інгібітором полі(АДФ-рибози)-полімерази (*Poly ADP Ribose Polymerase — PARP*), зареєстрованим в Україні, що покращує ЗВ при мКРППЗ з мутаціями в генах *HRR* (пацієнти в когорті А) порівняно з повторним лікуванням НГП, що підкреслює важливість проведення генетичного тестування в цій групі пацієнтів.

Павло Георгійович Яковлев, керівник центру урології та онкоурології клінічної лікарні «Феофанія», Київ, розповів про практичні аспекти тестування пухлинної тканини на мутації в генах *HRR*, послуговуючись результатами дослідження *PROfound*.

У дослідженні *PROfound* скринінг пройшли 4425 пацієнтів, що забезпечило отримання інформації про найбільшу популяцію хворих з мКРППЗ, у яких визначали статус мутацій у генах *HRR*. У 4047 з них була доступна для аналізу пухлинна тканина. У 2792 (69%) пацієнтів було успішно проведено секвенування та визначено статус мутацій у генах *HRR*. У 778 з 2792 (27,9%) осіб встановлено наявність мутацій у генах *HRR*, з них 387 (49,7%) пацієнтів відповідали всім критеріям включення до дослідження. Поширеність мутацій у генах *HRR* було виявлено приблизно в однакових частках зразків первинної пухлини та метастатичних вогнищ — 27,2% та 31,8% відповідно. Більшість зразків, які оцінювали в дослідженні, отримано з архівних товстоголкових біопсій з первинної пухлини.

Частота успішного виконання дослідження була вищою у разі використання свіжих зразків порівняно з архівними, та зразків, отриманих з метастатичних вогнищ порівняно зі зразками первинної пухлини. Найчастіші причини невдачі дослідження відрізнялися залежно від давності зразка. Непридатність архівних зразків найчастіше виявляли на етапі екстракції ДНК. Непридатність свіжих зразків найчастіше відзначалася на етапі гістологічного дослідження.

Товстоголкова біопсія була найчастіше застосовуваним методом взяття зразків, але характеризувалася найнижчою частотою успішного виконання аналізу. Більш висока частота успішного проведення аналізу спостерігалася при радикальній простатектомії та трансуретральній резекції передміхурової залози. Біопсія кісткового мозку забезпечувала найвищу частоту успішного виконання аналізу, але за її допомогою було отримано дуже малу кількість зразків (n=15) і вони не були репрезентативними для всіх біоптатів кісткової тканини, які в основному отримували методом товстоголкової біопсії.

Більшість зразків було отримано з тканини передміхурової залози задовго до виконання дослідження (1–10 років). Частота успішного виконання дослідження знижувалася зі збільшенням давності зразка, проте близько 50% зразків давністю понад 10 років усе ще забезпечували отримання результатів молекулярно-генетичного дослідження. Вищесказане підкреслює виняткову важливість відбору високоякісних зразків та оптимізації збору тканин для підвищення показників успішності тестування методом *NGS*. Зокрема, Павло Георгійович запропонував можливий алгоритм відбору матеріалу для визначення мутацій у генах *HRR*.

Підсумки семінару підбив **Сергій Іванович Приддок**, кандидат медичних наук, завідувач Центру сучасної урології Лікарні ізраїльської онкології *LISOD*, детально висвітливши ключові засади рекомендацій Європейської асоціації урологів щодо терапії пацієнтів з пізніми стадіями раку передміхурової залози.

Рекомендації Європейської асоціації урологів щодо ведення хворих із мГЧРПЗ радять запропонувати симптомним пацієнтам негайне системне лікування з використанням андрогендеприваційної терапії (АДТ) для зменшення вираженості симптомів і зниження ризику потенційно серйозних наслідків прогресування захворювання (компресія спинного мозку, патологічні переломи, обструкція сечоводу), або короточасне введення антагоніста андрогенових рецепторів старшого покоління особам з метастазами, які починають прийом агоніста лютеїнізуючого гормону — рилізінг-гормону, щоб знизити ризик розвитку феномена «спалаху» (слабка рекомендація).

Також можна обговорити комбіноване лікування, включаючи АДТ плюс системну терапію з усіма пацієнтами з метастазами. Не рекомендується пропонувати андрогендеприваційну монотерапію хворим, у яких уперше виявлено метастатичну хворобу, якщо вони не мають протипоказань для комбінованого лікування та мають достатню очікувану тривалість життя, щоб отримати користь від комбінованої терапії (≥ 1 року), і готові прийняти підвищений ризик побічних ефектів (сильна рекомендація).

Рекомендується запропонувати АДТ у комбінації з хіміотерапією (доцетаксел) пацієнтам, у яких вперше виявлено метастатичну хворобу і яким підходить лікування доцетакселом, або АДТ у комбінації з абіратероном асетатом плюс преднізоном чи апалутамідом, чи ензалутамідом хворим, у яких уперше виявлено метастатичну хворобу і яким достатньо підходить така схема терапії (сильна рекомендація).

Рекомендації Європейської асоціації урологів щодо ведення пацієнтів з нмКРППЗ включають положення щодо застосування апалутаміду або даролутаміду або ензалутаміду у пацієнтів з нмКРППЗ і високим ризиком розвитку метастазів (час подвоєння рівня простатспецифічного антигену < 10 міс), щоб подовжити час до метастазування та ЗВ (сильна рекомендація).

Варто відмітити, що кількість пацієнтів, які отримують лікування, що продовжує життя при мКРППЗ, істотно зменшується з кожною лінією терапії.

У рекомендаціях Європейської асоціації урологів щодо ведення пацієнтів з мКРППЗ вказано, що консультування, ведення та лікування пацієнтів необхідно здійснювати із залученням мультидисциплінарної команди. Терапію у хворих на мКРППЗ рекомендовано проводити препаратами, що продовжують життя. Рекомендується запропонувати пацієнтам з мКРППЗ соматичне та/або гермінальне молекулярне тестування, а також тестування недостатності системи репарації ДНК (*mismatch repair — MMR*) або мікросателітної нестабільності (сильна рекомендація).

Вибір лікування має базуватися на загальному стані, симптомах, супутніх захворюваннях, локалізації та поширеності захворювання, геномному профілі, виборі пацієнта та попередньому лікуванні з приводу мГЧРПЗ (в алфавітному порядку: абіратерон, доцетаксел, ензалутамід, кабазитаксел, олапариб,

радій-223, сипулейцел-Т). Подальші рішення щодо лікування хворого на мКРРПЗ повинні бути засновані на загальному стані пацієнта, попередній терапії, симптомах, супутніх захворюваннях, геномному профілі, поширеності захворювання та виборі хворого (сильна рекомендація).

Рекомендується пропонувати пацієнтам з мКРРПЗ, які є кандидатами на цитотоксичну терапію і раніше не отримували хіміотерапію, доцетаксел у дозі 75 мг/м² кожні 3 тиж. Особам з мКРРПЗ та прогресуванням після хіміотерапії доцетакселом можна запропонувати додаткові варіанти лікування, що продовжують життя, які включають абіратерон, кабазитаксел, ензалутамід, радій-223 та олапариб у разі змін у генах HRR. Також можна запропонувати хіміотерапію пацієнтам, які раніше отримували абіратерон або ензалутамід. Абіратерон або ензалутамід буде доцільно запропонувати хворим, які раніше проходили одну або дві лінії хіміотерапії (сильна рекомендація).

Інгібітори PARP показані раніше лікованим пацієнтам з мКРРПЗ з відповідними мутаціями в генах репарації ДНК (сильна рекомендація). Варто уникати послідовного застосування таргетних до рецепторів андрогенів препаратів (слабка рекомендація).

Застосування кабазитакселу рекомендоване хворим, які раніше отримували доцетаксел. Застосування кабазитакселу також показане пацієнтам, які раніше отримували доцетаксел і в яких відбулося прогресування захворювання протягом 12 міс терапії абіратероном або ензалутамідом (сильна рекомендація).

Таким чином, на вибір терапії першої лінії при мКРРПЗ впливатимуть опції лікування, використані в той момент, коли метастатичний процес було діагностовано вперше. Неможливо дати чіткі рекомендації щодо найбільш ефективного препарату для лікування пацієнтів з мКРРПЗ першої лінії (наприклад гормональна терапія, хіміотерапія або радій-223), оскільки не існує підтверджених прогностичних факторів.

Сергій Іванович навів варіанти послідовності терапії при мКРРПЗ. Так, можливе повторне застосування доцетакселу у пацієнтів з мКРРПЗ, якщо раніше мало місце його призначення на етапі мГЧРПЗ. При цьому є обмежені дані щодо повторного застосування доцетакселу у другій або третій лінії лікування після терапії доцетакселом при мГЧРПЗ. Доцетаксел, ймовірно, менш активний, ніж НГП при повторному застосуванні після прогресування до мКРРПЗ.

Також можливе застосування НГП після прогресування на фоні НГП (пацієнти, які не отримували хіміотерапію). Перші проспективні перехресні дані для послідовності НГП — НГП, а також систематичний огляд та метааналіз показують, що для кінцевих точок ВВП та біохімічної ВВП, але не для ЗВ, кращим вибором є послідовність абіратерон → ензалутамід.

Ефективність використання послідовностей лікування для третьої лінії НГП → доцетаксел → кабазитаксел або доцетаксел → НГП → кабазитаксел підтверджується доказами рівня 1. Слід зазначити, що є докази високого рівня на користь кабазитакселу порівняно із застосуванням другого НГП після доцетакселу та одного НГП.

Послідовності терапії при мКРРПЗ НГП → доцетаксел → PARP-інгібітор та НГП → PARP-інгібітор → доцетаксел на сьогодні вивчаються. У дослідженні PROfound у підгрупах пацієнтів з мутаціями в генах *BRCA1/2* та *CDK12*, які не отримували таксани, показники ЗВ при терапії олапарибом номінально були кращими, ніж у хворих, які раніше отримували таксани. У підгрупі осіб з мутаціями в гені *ATM* фіксували протилежну ситуацію.

Послідовність терапії при мКРРПЗ НГП → доцетаксел або доцетаксел → НГП з наступним призначенням PARP-інгібітора олапарибу і рукапарибу ефективна у пацієнтів з мКРРПЗ, відібраних за біомаркерним статусом після НГП та доцетакселу, що використовувалися в будь-якій послідовності.

Таким чином, кількість ліній активної терапії, які можуть отримати хворі на мКРРПЗ, є обмеженою. Молекулярно-генетичне тестування соматичних та/або гермінальних мутацій рекомендовано проводити пацієнтам з мКРРПЗ, оскільки це може вплинути на подальшу тактику лікування. Результати дослідження PROfound дозволили внести до рекомендацій Європейської асоціації урологів олапариб — перший таргетний препарат для терапії осіб з мКРРПЗ та відповідними альтераціями в генах HRR. Застосування нових гормональних препаратів на етапі мГЧРПЗ або нмКРРПЗ дасть змогу отримати користь від таргетної терапії олапарибом якомога раніше пацієнтам, яким підходить таке лікування.

Oncourlogy. The latest technologies in today's realities: the results of the PROfound study — the efficacy and safety profile of olaparib in mCRPC

Prostate cancer treatment requires the introduction of new therapeutic approaches to improve treatment outcomes. Currently, targeted drugs, the choice of which is based on the results of genetic testing, are at the fore in the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. Recently, the arsenal of Ukrainian oncologists was replenished with another targeted drug — the PARP inhibitor olaparib. As part of the seminar «Oncourlogy. The latest technologies in today's realities» reviewed recommendations for the use of genetic testing methods, as well as the evidence base for the use of the PARP inhibitor olaparib in metastatic castrate-resistant prostate cancer.

Key words: metastatic castrate-resistant prostate cancer; PARP inhibitors; olaparib.

Євгенія Гончарук