

Определение распространенности мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

О.А. Маилян¹, А.С. Калпинский², И.В. Решетов¹, Ю.В. Анжиганова³, К.М. Ньюшко², А.Д. Каприн², М.П. Головащенко², С.П. Кокин⁴, В.А. Стаканов², Б.Я. Алексеев^{2,5}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

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

⁴Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

⁵Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Овсеп Араратович Маилян osckarmailyan@mail.ru

Введение. Рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. До недавнего времени отсутствовали стратегии лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, основанные на определении биомаркеров и персонализированных подходах к терапии. В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобрены 2 лекарственных препарата (олапариб, рупартиб), действующих на повреждения в генах репарации ДНК.

Цель исследования – оценка частоты мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции.

Материалы и методы. В статье использованы данные 2 центров (НМИЦ радиологии и Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского), включивших наибольшее число пациентов в самое крупное в России многоцентровое проспективное исследование ADAM. Проведено молекулярно-генетическое исследование всех валидных образцов опухоли 113 больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в целях определения наличия клинически значимых мутаций в генах репарации ДНК.

Результаты. После проведения секвенирования нового поколения клинически значимые мутации в генах репарации ДНК 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 %), *BARD1* – 1 (0,9 %), *RAD51B* – 1 (0,9 %) и *RAD51C* – 1 (0,9 %).

Заключение. Определение мутаций в генах репарации ДНК должно войти в рутинную практику с учетом появления нового патогенетического лекарственного подхода, используемого в лечении пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, мутации в генах репарации ДНК, соматические мутации, мутации в российской популяции

Для цитирования: Маилян О.А., Калпинский А.С., Решетов И.В. и др. Определение распространенности мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкоурология 2022;18(3):60–66. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-60-66

Prevalence of mutations in DNA repair genes in Russian patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

O.A. Mailyan¹, A.S. Kalpinskiy², I.V. Reshetov¹, Yu.V. Anzhiganova³, K.M. Nyushko², A.D. Kaprin², M.P. Golovashchenko², S.P. Kokin⁴, V.A. Stakanov², B.Ya. Alekseev^{2,5}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

⁴N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

⁵Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Ovsep Araratovich Mailyan osckarmailyan@mail.ru

Background. Prostate cancer is one of the most common malignant tumors in men. Tailored treatment approaches to metastatic castration-resistant prostate cancer based on identification of specific biomarkers have been introduced only recently. So far, the Food and Drug Administration has approved two drugs (olaparib and rucaparib) targeting the DNA repair genes.

Aim. To assess the frequency of mutations in the DNA repair genes in the Russian population.

Materials and methods. The article uses data from two centers (National Medical Research Radiological Center and A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary) which included the largest numbers of patients in the largest Russian multicenter prospective trial ADAM. We performed genotyping of all valid tumor samples from 113 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer to identify clinically significant mutations in the DNA repair genes.

Results. Next-generation sequencing demonstrated that 27 patients (23.9 %) had clinically significant mutations in DNA repair genes were, including *ATM* in 6 (5.3 %), *BRCA1* in 5 (4.4 %), *BRCA2* in 4 (3.5 %), *CDK12* in 3 (2.6 %), *CHEK2* in 2 (1.8 %), *PALB2* in 2 (1.8 %), *BRIP1* in 2 (1.8 %), *BARD1* in 1 (0.9 %), *RAD51B* in 1 (0.9 %), and *RAD51C* in 1 patient (0.9 %).

Conclusion. Identification of mutations in the DNA repair genes should become a routine procedure, since a new treatment approach to metastatic castration-resistant prostate cancer is now being introduced.

Keywords: prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer, mutations in DNA repair genes, somatic mutations, mutations in the Russian population

For citation: Mailyan O.A., Kalpinskiy A.S., Reshetov I.V. et al. Prevalence of mutations in DNA repair genes in Russian patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):60–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-60-66

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В 2020 г. в России было зарегистрировано 38 223 новых случая РПЖ, 13 456 мужчин умерли от этого заболевания. РПЖ составляет 14,9 % в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Стандартизированный показатель заболеваемости РПЖ составил 35,45 случая на 100 тыс. мужского населения, смертности – 12,08 случая на 100 тыс. Прирост показателя смертности за последние 10 лет составил 6,3 %, заболеваемости – 57,9 %. Кумулятивный риск развития РПЖ за 2020 г. составил 4,76 %. Средний возраст больных РПЖ – 69,5 года, однако в возрасте 40–59 лет РПЖ встречается у 11,2 % от общего числа работоспособных мужчин. В 2020 г. на учете в онкологических учреждениях состояли более 269 148 мужчин, из них в течение 5 лет и более – 123 695. Несмотря на то что у большинства (78,7 %) мужчин диагностировали локализованный (I–II стадий) (60,7 %) и местно-распространенный (III стадии) (18 %) процесс, метастатический РПЖ выявили у 20,6 % пациентов. Летальность больных РПЖ в течение года с момента установки диагноза по-прежнему

остается высокой и составляет 6,8 % [1]. В настоящее время выделены определенные группы, для которых характерны следующие состояния: отсутствие или наличие отдаленных метастазов (метастатический или неметастатический), кастрационно-резистентный или гормоночувствительный РПЖ [2].

М. Oh и соавт. в 2019 г. опубликовали результаты метаанализа, в котором оценили риск возникновения РПЖ среди носителей мутаций в генах *BRCA* и общую выживаемость больных РПЖ с мутациями в генах *BRCA*. Риск развития РПЖ оказался в 1,9 раза выше у носителей мутаций в генах *BRCA*, причем в 1,35 раза выше при мутациях в *BRCA1* и в 2,64 раза – в *BRCA2*. Частота мутаций в генах *BRCA* у больных РПЖ составила 0,9 % для *BRCA1* и 2,2 % для *BRCA2*, что выше, чем частота мутаций в общей популяции. По мнению авторов, у больных РПЖ с мутациями в генах *BRCA2* прогноз заболевания менее благоприятный и показатели общей выживаемости хуже. Таким образом, мутации в генах *BRCA* являются значимым прогностическим фактором для стратификации больных РПЖ высокого риска [3].

За последнее десятилетие достигнуты значительные результаты в лечении метастатического РПЖ и кастра-

ционно-резистентного РПЖ, одобрены 4 лекарственных препарата гормональной терапии нового поколения (абиратерона ацетат, энзалутамид, апалутамид, даролутамид) [4–9]. До недавнего времени отсутствовали стратегии лечения метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (МКРРПЖ), основанные на определении биомаркеров и персонализированных подходах к терапии [10]. В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрены 2 лекарственных препарата (олапариб [11], рупапариб [12, 13]), действующих на повреждения в генах репарации ДНК, а также препарат пембролизумаб при высокой микросателлитной нестабильности [14].

Цель исследования — оценка частоты мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции.

Материалы и методы

Наиболее крупным многоцентровым проспективным исследованием в России является исследование ADAM, в которое включили 300 пациентов с диагнозом МКРРПЖ с последующим выполнением NGS (секвенирования нового поколения) [15].

В статье использованы данные 2 центров, включивших наибольшее число пациентов, НМИЦ радиологии и Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского. Молекулярно-генетическая часть работы основана на анализе результатов исследования материала опухоли 113 больных МКРРПЖ.

Проведено молекулярно-генетическое исследование для всех валидных образцов в целях определения наличия клинически значимых вариантов (мутаций) в генах HRR (Homology Recombination Repair, репарация двуцепочечных разрывов с помощью гомологичной рекомбинации): *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIPI*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*.

Материалом для исследования явились пробы ДНК, выделенные из фиксированных в 10 % забуференном формалине и залитых в парафин (FFPE) тканей опухоли. Исследование проводили с применением метода NGS.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $67,8 \pm 7,9$ (47–85) года. В анамнезе у 5 (4,4 %) пациентов было второе онкологическое заболевание: рак мочевого пузыря — у 2 (1,7 %), рак лоханки — у 1 (0,8 %), рак прямой кишки — у 1 (0,8 %), рак легкого — у 1 (0,8 %); у 108 (95,5 %) пациентов отсутствовало второе онкологическое заболевание. РПЖ у родственников 1-й линии выявили у 6 (5,3 %) пациентов, другие злокачественные заболевания у родственников 2-й линии — у 31 (27,4 %).

Медиана стартового общего простатического специфического антигена составила 32 нг/мл (интерквартильный размах (ИР) 13–100 нг/мл).

Клиническая стадия cT2a диагностирована у 1 (0,9 %) пациента, cT2b — у 3 (2,7 %), cT2c — у 26 (23,0 %), cT3a — у 32 (28,3 %), cT3b — у 32 (28,3 %) и cT4 — у 19 (16,8 %). Клиническая стадия cN1 диагностирована у 41 (36,3 %) пациента. Клиническую стадию cM1a выявили у 2 (1,8 %) пациентов, cM1b — у 48 (42,4 %), cM1c — у 4 (3,5 %). Первично-неметастатический РПЖ установлен у 59 (52,3 %) пациентов.

По данным трансректальной биопсии предстательной железы высокодифференцированная аденокарцинома с суммой баллов по шкале Глисона 6 (ISUP 1 (по классификации Международного общества урологических патологов)) верифицирована у 11 (9,8 %) больных, умеренно-дифференцированная аденокарцинома с суммой баллов по шкале Глисона 7 (ISUP 2–3) — у 35 (30,9 %), низкодифференцированная аденокарцинома с суммой баллов по шкале Глисона 8–10 (ISUP 4–5) — у 57 (50,4 %); у 10 (8,9 %) пациентов заключения гистологического исследования утеряны (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика опухоли по классификации TNM и шкале Глисона на момент первичной постановки диагноза

Table 1. Tumor characteristics (TNM stage and Gleason score) at the time of initial diagnosis

Характеристика Characteristic	n	%
Клиническая стадия cT: cT stage:		
cT2a	1	0,9
cT2b	3	2,7
cT2c	26	23,0
cT3a	32	28,3
cT3b	32	28,3
cT4	19	16,8
Клиническая стадия cN: cN stage:		
cN0	72	63,7
cN1	41	36,3
Клиническая стадия cM: cM stage:		
cM0	59	52,3
cM1a	2	1,8
cM1b	48	42,4
cM1c	4	3,5
Дифференцировка опухоли, сумма баллов по шкале Глисона: Tumor differentiation, Gleason score:		
6 (ISUP 1)	11	9,8
7 (ISUP 2–3)	35	30,9
8–10 (ISUP 4–5)	57	50,4
неизвестно unknown	10	8,9

Примечание. ISUP — Международное общество урологических патологов.

Note. ISUP — International Society of Urological Pathology.

Предшествующие локальные методы лечения проведены 66 (58,4 %) пациентам: радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией – 30 (26,5 %), радикальная простатэктомия без расширенной тазовой лимфаденэктомии – 3 (2,7 %), дистанционная лучевая терапия – 33 (29,2 %). Предшествующая противоопухолевая лекарственная терапия: гормональная терапия – 113 (100 %), адъювантная или неоадъювантная химиотерапия – 15 (13,2 %).

Среднее время до развития мКРРПЖ составило 39,6 мес, медиана – 36 (4–127) мес, ИР – 18–57. Среднее значение простатического специфического антигена на момент постановки кастрационно-резистентной фазы в первично-неметастатическом РПЖ составило 28,6 (0,27–371) нг/мл, медиана – 9 нг/мл, ИР – 3–26 нг/мл.

Согласно критериям CHAARTED (≥ 4 костных метастазов, включая ≥ 1 метастаза за пределами позвоночника или таза и/или висцеральные метастазы, – высокий риск; остальное – низкий риск) к группе высокого риска отнесены 55 (48,7 %) пациентов, к группе низкого риска – 58 (51,3 %). Пациентов с костными метастазами разделили на группы по количеству пораженных очагов: олигометастатический процесс (до 5 очагов) – 32 (30,7 %) пациента, более 5 очагов в костях – 60 (57,7 %), superscan (поражение более 70 % костной системы) – 12 (11,6 %).

Остеомодифицирующие препараты получали 58 (51,3 %) пациентов: деносуаб – 11 (9,7 %), золедроновую кислоту – 47 (41,5 %). Осложнения на фоне приема остеомодифицирующих препаратов (остеонекроз нижней челюсти) выявили у 5 (4,4 %) больных (табл. 2).

После проведения NGS в общей группе клинически значимые мутации в генах репарации ДНК 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 %), *BARD1* – 1 (0,9 %), *RAD51B* – 1 (0,9 %) и *RAD51C* – 1 (0,9 %) (см. рисунок, табл. 3).

За время наблюдения 14 (12,4 %) пациентов умерли: от прогрессирования заболевания – 12 (85,7 %), по другим причинам – 2 (14,3 %). Медиана общей выживаемости в общей группе составила 54 (9–178) мес, ИР – 35–84 мес. Медиана общей выживаемости в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК составила 56 (9–178) мес, ИР – 35–85 мес; в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК – 51,5 (13–133) мес, ИР – 35–75 мес.

Обсуждение

В 2019 г. E. Castro и соавт. представили результаты исследования PROREPAIR-B, в которое были включены 419 пациентов с РПЖ в период с января 2013 г. по апрель 2017 г. Средний возраст пациентов составил

Таблица 2. Характеристика пациентов на момент постановки диагноза кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Table 2. Characteristics of patients at the time of castration-resistant prostate cancer diagnosis

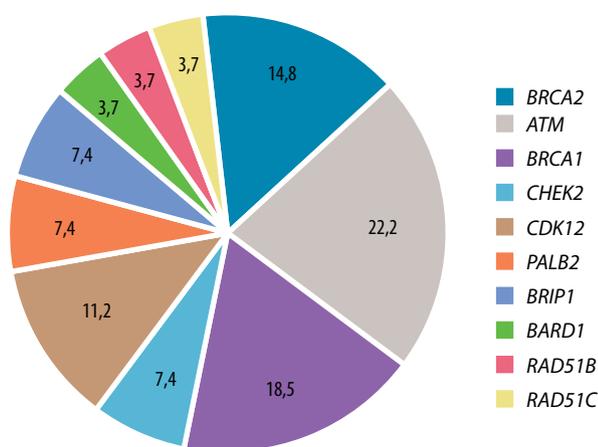
Характеристика Characteristic	n	%
Предшествующая противоопухолевая терапия: Anticancer therapy in the past:		
радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией radical prostatectomy with extended pelvic lymph node dissection	30	26,5
радикальная простатэктомия radical prostatectomy	3	2,7
дистанционная лучевая терапия external beam radiotherapy	33	29,2
гормональная терапия hormone therapy	113	100
адъювантная или неоадъювантная химиотерапия adjuvant or neoadjuvant chemotherapy	15	13,2
Риск по критериям CHAARTED: CHAARTED risk:		
высокий high	55	48,7
низкий low	58	51,3
Количество костных очагов: Number of bone metastases:		
олигометастатические oligometastatic disease	32	30,7
более 5 очагов >5 metastases	60	57,7
superscan	12	11,6
Локализация метастатических очагов: Location of metastases:		
только кости bones only	59	52,2
только лимфатические узлы lymph nodes only	9	7,9
кости и лимфатические узлы bones and lymph nodes	30	26,5
кости, лимфатические узлы и висцеральные bones, lymph nodes, and visceral metastases	15	13,4
Остеомодифицирующие агенты: Bone-modifying agents:		
нет none	55	48,8
золедроновая кислота zoledronic acid	47	41,5
деносуаб denosumab	11	9,7

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 %) – носителей мутаций *BRCA2*, 8 (1,9 %) –

Таблица 3. Результаты проведенного секвенирования нового поколения

Table 3. Results of next-generation sequencing

Мутации в гене Mutations in the gene	<i>n</i>	Процент от положительных мутаций Percentage of positive mutations	Процент от общего числа пациентов Percentage of the total number of patients
<i>ATM</i>	6	22,2	5,3
<i>BRCA1</i>	5	18,5	4,4
<i>BRCA2</i>	4	14,8	3,5
<i>CDK12</i>	3	11,2	2,6
<i>CHEK2</i>	2	7,4	1,8
<i>PALB2</i>	2	7,4	1,8
<i>BRIP1</i>	2	7,4	1,8
<i>BARD1</i>	1	3,7	0,9
<i>RAD51B</i>	1	3,7	0,9
<i>RAD51C</i>	1	3,7	0,9
<i>Всего</i> <i>Total</i>	27	100	23,9



Частота мутаций в генах репарации ДНК в исследуемой популяции, %
 Frequency of mutations in the DNA repair genes among the study participants, %

носителей мутаций *ATM*, 4 (0,9 %) – носителей мутаций *BRCA1* [16]. В нашем исследовании в российской популяции доля носителей мутаций в генах репарации ДНК оказалась выше – 27 (23,9 %) из 113 пациентов, но отмечаются другие порядок и частота встречаемости наиболее частых мутаций. Так, *ATM* выявляли чаще всего – у 5,3 % пациентов, *BRCA1* – у 4,4 %, *BRCA2* – у 3,5 %.

В исследовании W. Abida и соавт. изучили данные 451 больного РПЖ с местно-распространенным, метастатическим гормоночувствительным и метастатическим кастрационно-резистентным процессом.

Из 221 пациента, которым провели анализ герминальных изменений, у 42 (19 %) диагностировали известные или вероятно патогенные герминальные мутации в генах *BRCA2* (9 %), *CHEK2* (4 %), *ATM* (2 %), *BRCA1*, *FH*, *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 на то, 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 мКРППЖ [17]. В нашем исследовании получены сопоставимые результаты: мутации выявлены у 23,9 % пациентов с мКРППЖ, причем преобладающей в нашей когорте больных мКРППЖ стала именно мутация *ATM*.

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*. 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* ($n = 13$) [15, 18, 19]. В нашем исследовании в российской популяции доля носителей мутаций в генах репарации ДНК чуть ниже, чем в PROfound, – 23,9 %, также отмечаются другие структура распределения и частота наиболее частых мутаций. Так, *ATM* выявляли чаще всего – у 5,3 % пациентов, *BRCA1* – у 4,4 %, *BRCA2* – у 3,5 %, *CDK12* – у 2,6 %, *CHEK2* – у 1,7 %.

В исследовании PROfound продемонстрировано, что, хотя тестирование NGS при РПЖ возможно, качество образца является ключом к повышению вероятности получения геномного результата. Оптимизация сбора опухолевой ткани, сохранение образцов и обработка могут помочь в получении высококачественных образцов для геномного тестирования.

Результаты проведенного нами исследования подтверждают эффективность рутинного использования профилирования ДНК опухоли у пациентов с мКРППЖ в целях дальнейшего лечения таргетными препаратами, а также последующего консультирования семей с повышенным риском злокачественных новообразований.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании в популяции из 113 пациентов с мКРППЖ мутации в генах репарации ДНК выявлены у 27 (23,9 %) больных. Чаще всего выявляли мутацию *ATM* – 5,3 %, *BRCA1* – 4,4 %, *BRCA2* – 3,5 %.

Полученные данные соответствуют результатам наиболее крупных исследований, представленным в литературе. Определение мутаций в генах репарации ДНК должно войти в рутинную практику с учетом появления нового патогенетического лекарственного подхода, используемого в лечении данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M. et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1402–18. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2702
3. Oh M., Alkhusaym N., Fallatah S. et al. The association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: a meta-analysis. *Prostate* 2019;79(8):880–95. DOI: 10.1002/pros.23795
4. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. 2010 Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X
5. Fizazi K., Shore N., Teuvo L. Tammela et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383(11):1040–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342
6. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546
7. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506
8. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095
9. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174
10. Ku S.Y., Gleave M.E., Beltran H. Towards precision oncology in advanced prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2019;16(11):645–54. DOI: 10.1038/s41585-019-0237-8
11. De Bono J., Mateo J., Fizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091–102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
12. Abida W., Patnaik A., Campbell D. et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a *BRCA1* or *BRCA2* gene alteration. *J Clin Oncol* 2020;38(32):3763–72. DOI: 10.1200/JCO.20.01035
13. Abida W., Campbell D., Patnaik A. et al. 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. *Clin Cancer Res* 2020;26(11):2487–96. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0394
14. Abida W., Cheng M., Armenia J. et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol* 2019;5(4):471–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5801
15. Alexeev B., Lyubchenko L., Gordiev M. et al. ADAM: a multicenter, non-interventional, prospective cohort study for determination of prevalence of homologous recombination repair genes mutations (HRRm) in metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) – Interim analysis. *J Clin Oncol* 2022;40(6_suppl):169. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.169
16. Castro E., Romero-Laorden N., Del Pozo A. et al. PROREPAIR-B: a prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(6):490–503. DOI: 10.1200/jco.18.00358
17. Abida W., Armenia J. et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline

- and somatic alterations that may affect clinical decision making.
JCO Precis Oncol 2017;2017:PO.17.00029.
DOI: 10.1200/PO.17.00029
18. De Bono J.S., Mateo J., Fizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020;382:2091–102.
DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
19. De Bono J.S., Fizazi K., Saad F. et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. Ann Oncol 2019;30(suppl_5):v325–55.
DOI: 10.1093/annonc/mdz248

Вклад авторов

О.А. Маилян: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
А.С. Калпинский: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
И.В. Решетов, Ю.В. Анжиганова, К.М. Ньюшко, А.Д. Каприн, М.П. Головащенко: получение данных для анализа;
С.П. Кокин, В.А. Стаканов: обзор публикаций по теме статьи;
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

O.A. Mailyan: article writing, reviewing of publications of the article's theme;
A.S. Kalpinskiy: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
I.V. Reshetov, Yu.V. Anzhiganova, K.M. Nyushko, A.D. Kaprin, M.P. Golovashchenko: obtaining data for analysis;
S.P. Kokin, V.A. Stakanov: reviewing of publications of the article's theme;
B.Ya. Alekseev: developing the research design, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Маилян / O.A. Mailyan: <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
И.В. Решетов / I.V. Reshetov: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>
К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
М.П. Головащенко / M.P. Golovashchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7719-9976>
С.П. Кокин / S.P. Kokin: <https://orcid.org/0000-0002-9783-7530>
В.А. Стаканов / V.A. Stakanov: <https://orcid.org/0000-0002-8970-2505>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Протокол № 16-19 от 04.12.2019.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Protocol No. 16-19 dated 04.12.2019.

Статья поступила: 25.04.2022. Принята к публикации: 08.09.2022.

Article submitted: 25.04.2022. Accepted for publication: 08.09.2022.