

Прогностическое значение герминальных мутаций генов гомологичной рекомбинации ДНК у пациентов с первичным метастатическим раком предстательной железы

А.И. Мурадханов¹, Е.С. Синявская², А.И. Ролевич¹, Р.И. Гончарова², Н.Е. Евсеев¹, В.А. Захарова¹, М.П. Смаль², М.Л. Пармон¹, С.А. Семенов¹, С.А. Красный¹, С.Л. Поляков¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040 Минск, аг. Лесной, 66, корп. 7;

²ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси»; Республика Беларусь, 220072 Минск, ул. Академическая, 27

Контакты: Антон Игоревич Мурадханов antonmuradkhanau@gmail.com

Введение. В последнее время в качестве перспективных прогностических и предиктивных маркеров рака предстательной железы рассматриваются наследственные и соматические дефекты в генах гомологичной рекомбинации (ГГР) ДНК. Несмотря на растущую доказательную базу прогностической значимости данных биомаркеров, последние не учитываются в стандартных прогностических классификациях первичного гормоночувствительного метастатического рака предстательной железы (мРПЖ).

Цель исследования – оценка частоты герминальных мутаций ГГР ДНК в белорусской популяции пациентов с первичным мРПЖ, а также определение прогностического значения данного биомаркера в отношении отдаленных результатов лечения мРПЖ.

Материалы и методы. В исследование вошли 97 пациентов с первичным мРПЖ в возрасте от 45 до 88 лет (медиана 66 лет), которым был определен мутационный статус ГГР ДНК по образцу венозной крови. Для генетического анализа использовали секвенирование нового поколения. Все пациенты получали стандартное начальное лечение с использованием андрогенной депривации и химиотерапии доцетакселом. Проведены моно- и мультивариантный регрессионные анализы Кокса в отношении общей выживаемости (ОВ) с основными прогностическими факторами, а также генетическим статусом. На основании показателей отношения рисков сформированы прогностические группы.

Результаты. Патогенные герминальные мутации ГГР ДНК выявлены у 16 (16,5 %) пациентов (95 % доверительный интервал (ДИ) 9–24 %). Медиана ОВ и выживаемости до прогрессирования в общей группе составила 31 мес (95 % ДИ 25–38 мес) и 15 мес (95 % ДИ 10–19 мес) соответственно. При проведении мультивариантного анализа с пошаговым исключением в финальной модели остались 2 независимых прогностических фактора: мутационный статус в ГГР ДНК ($p = 0,028$) и уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) ($p \leq 0,001$). В зависимости от уровня ЩФ до начала лечения и мутационного статуса ГГР ДНК пациенты распределены на группы с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом с медианой ОВ 46, 31 и 18 мес соответственно ($p < 0,0001$).

Заключение. У пациентов с первичным мРПЖ частота выявления герминальных мутаций ГГР ДНК составила 16,5 %. В мультивариантном анализе мутации ГГР ДНК обладали статистически значимой ассоциацией с ОВ. Разработана прогностическая классификация, позволяющая распределить пациентов с первичным мРПЖ на 3 прогностические группы в зависимости от уровня ЩФ до начала лечения и мутационного статуса ГГР ДНК.

Ключевые слова: метастатический рак предстательной железы, герминальная мутация, ген репарации ДНК, прогнозирование результатов лечения, молекулярно-генетический анализ

Для цитирования: Мурадханов А.И., Синявская Е.С., Ролевич А.И. и др. Прогностическое значение герминальных мутаций генов гомологичной рекомбинации ДНК у пациентов с первичным метастатическим раком предстательной железы. Онкоурология 2024;20(4):44–54.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-44-54>

Prognostic significance of germline mutations in DNA homologous recombination repair genes in patients with primary metastatic prostate cancer

A.I. Muradkhanau¹, E.S. Sinyavskaya², A.I. Rolevich¹, R.I. Goncharova², N.E. Evseev¹, V.A. Zakharova¹, M.P. SmaP,
M.L. Parmon¹, S.A. Semenov¹, S.A. Krasny¹, S.L. Polyakov¹

¹N.N. Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology; Build. 7, 66 Lesnoy, Minsk 223040, Republic of Belarus;

²Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus; 27 Akademicheskaya St., Minsk 220072, Republic of Belarus

Contacts: Anton Igorevich Muradkhanau antonmuradkhanau@gmail.com

Background. Since recently, hereditary and somatic defects in DNA homologous recombination repair (HHR) genes have been considered as promising prognostic and predictive markers for prostate cancer. However, despite the growing evidence of their prognostic significance, these biomarkers are not included in the standard prognostic classifications for primary hormone-sensitive metastatic prostate cancer (mPCa).

Aim. To assess the frequency of germline HHR DNA mutations in the Belarusian population of patients with primary mPCa and to evaluate the prognostic significance of this biomarker for long-term mPCa treatment outcomes.

Materials and methods. The study included 97 patients with primary mPCa, aged between 45 and 88 years (median age 66 years) who had their HHR DNA mutation status determined from venous blood samples. Next-generation sequencing was used for genetic analysis. All patients received standard initial treatment including androgen deprivation and docetaxel chemotherapy. Cox univariate and multivariate regression analyses were conducted for major prognostic factors and genetic status and overall survival (OS) as the endpoint. The total cohort was split into three prognostic groups.

Results. Pathogenic germline HHR DNA mutations were found in 16 patients (16.5 %; 95 % CI 9–24 %). The median OS and progression-free survival in the overall group were 31 months (95 % CI 25–38 months) and 15 months (95 % CI 10–19 months), respectively. In the multivariate analysis with stepwise exclusion, the final model included two independent prognostic factors: HHR DNA mutation status ($p = 0.028$) and alkaline phosphatase (ALP) level ($p < 0.001$). Based on pre-treatment ALP levels and HHR DNA mutation status, patients were categorized into groups with favorable, intermediate, and unfavorable prognosis, with median OS of 46 months, 31 months, and 18 months, respectively ($p < 0.0001$).

Conclusion. In patients with primary mPCa, the frequency of germline HHR DNA mutations was 16.5 %. In the multivariate analysis, HHR DNA mutations statistically significantly correlated with OS. We developed prognostic classification of primary mPCa based on pre-treatment ALP levels and HHR DNA mutation status.

Keywords: metastatic prostate cancer, germline mutation, DNA repair gene, treatment outcome prediction, molecular genetic analysis

For citation: Muradkhanau A.I., Sinyavskaya E.S., Rolevich A.I. et al. Prognostic significance of germline mutations in DNA homologous recombination repair genes in patients with primary metastatic prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):44–54. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-44-54>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин во всем мире. По данным белорусского канцер-регистра, уровень заболеваемости РПЖ в стране находится на 1-м месте, опережая рак легкого [1]. Основными факторами риска развития РПЖ являются пожилой возраст, африканское происхождение (темный цвет кожи) и наследственная предрасположенность [2].

Влияние семейной истории (генетической предрасположенности) на риск возникновения РПЖ известно достаточно давно [3]. Показано, что мужчины, родственники которых болели РПЖ (особенно, если данное заболевание выявлено в относительно молодом

возрасте (до 60 лет)), имеют более высокий риск развития РПЖ. Полагают, что наследственный РПЖ составляет 5–10 % всех зарегистрированных случаев заболевания. Часть наследственного РПЖ обусловлена мутациями высокопенетрантных генов, к которым относятся гены-супрессоры опухолевого роста (*HOXB13*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*). При наличии мутаций в этих генах риск развития РПЖ у человека увеличивается в 3–20 раз по сравнению с общепопуляционным риском. С другой стороны, часть наследственного РПЖ обусловлена мутациями низкопенетрантных однонуклеотидных полиморфизмов более чем в 160 генах [4, 5]. Мутации генов с высокой пенетрантностью встречаются относительно редко, но при этом они значительно увеличивают риск развития заболевания у индиви-

дуума, в то время как полиморфные варианты генов с низкой пенетрантностью обладают относительно высокой частотой встречаемости, но вносят небольшой вклад в структуру предрасположенности к РПЖ.

В настоящее время в качестве перспективных прогностических и предиктивных маркеров метастатического РПЖ (мРПЖ) рассматриваются наследственные и соматические мутации генов репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. Частота герминальных мутаций в генах гомологичной рекомбинации (ГПР) ДНК при мРПЖ в странах Европы составляет около 12 % [6], причем наиболее частыми и изученными мишенями аберраций являются гены *BRCA1/2*, *ATM* и *CHEK2*. Так, мутации гена *BRCA2* обуславливают 1,2–1,8 % всех случаев РПЖ. Для носителей герминальных мутаций гена *BRCA2* относительный риск развития РПЖ повышается в 2,5–8,6 раза по сравнению с носителями. Для носителей патогенных вариантов *BRCA2* риск возникновения РПЖ в возрасте 80 лет составляет 19–61 %, а для носителей патогенных вариантов гена *BRCA1* находится в диапазоне 7–26 % [7].

Кроме этого, было выявлено, что наследственные (герминальные) и приобретенные (соматические) дефекты ГПР ДНК не только увеличивают риск развития рака, но и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом заболевания и плохим ответом на системную химиотерапию [8, 9]. В ряде работ было показано негативное влияние герминальных мутаций гена *BRCA2* и других ГПР на ответ у пациентов на стандартную химиотерапию, опухолевоспецифическую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (ВБП) [10–12].

Тем не менее, несмотря на растущую доказательную базу прогностической значимости мутаций ГПР ДНК у пациентов с первичным мРПЖ, современные прогностические классификации не учитывают мутационный статус. Включение данных показателей может повысить эффективность прогнозирования отдаленных результатов лечения пациентов данной категории, что может повлиять на выбор лечебной тактики. Кроме того, в нашей стране частота носительства герминальных мутаций ГПР остается малоизученной, так как подобные исследования ранее не проводились.

Цель исследования — оценка частоты герминальных мутаций ГПР ДНК (*BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*) в белорусской популяции пациентов с первичным мРПЖ, а также разработка прогностической классификации с включением данного биомаркера.

Материалы и методы

В исследование последовательно включались все пациенты с гистологически верифицированным первичным мРПЖ, обратившиеся за медицинской помощью в наше учреждение с апреля 2020 г. по май 2023 г.

Пациентам проводили стандартное обследование, включавшее сбор болезнеспособного анамнеза, оценку болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале и общего состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака), физикальное обследование с оценкой клинической местной распространенности опухоли (категория сТ). Выполняли лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, определение уровня простатического специфического антигена до начала лечения), забор образца венозной крови в целях выделения тотальной ДНК для последующего определения герминальных мутаций ГПР ДНК (*BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*).

Анализ мутационного статуса отобранной панели генов (*BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*) осуществляли посредством высокопроизводительного секвенирования в режиме парных прочтений в формате кластерного секвенирования на приборе MiSeq (Illumina). Подготовку библиотек выполняли в соответствии с протоколом производителя. Полученные fastq-файлы анализировали с помощью платформы Galaxy; vcf-файлы аннотировались на онлайн-платформе ANNOVAR.

Пациенты были включены в исследования при наличии гистологического подтверждения типичной аденокарциномы. Степень гистологической злокачественности оценивали в соответствии с рекомендациями, принятыми на согласительной конференции ISUP (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологических патологов) 2014 г. Всем пациентам проводили компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и таза, а также остеосцинтиграфию. После анализа локализации метастазов пациенты были распределены на 3 категории в соответствии с классификацией TNM: M1a — метастазы в нерегионарных лимфатических узлах, M1b — метастазы в костях скелета с наличием метастазов в нерегионарных лимфатических узлах или без них, M1c — другие локализации метастазов вместе с метастазами в костях скелета или без них. Всем пациентам было назначено стандартное лечение, включавшее андрогендепривационную терапию и химиотерапию доцетакселом.

При оценке результатов лечения за общую выживаемость (ОВ) принимали время от включения в исследование до смерти от любых причин или даты последнего контроля. За ВБП принимали интервал от включения в исследование до диагностики кастрационной резистентности или смерти от любых причин, если прогрессирование до этой даты не было зафиксировано. Выживаемость вычисляли по методу Каплана–Майера с оценкой медианы выживаемости и ее 95 % доверительных интервалов (ДИ).

Для оценки прогностического значения генетического статуса в отношении ОВ, а также клинико-лабораторных и морфологических факторов выполняли моновариантный анализ со всеми потенциальными прогностическими факторами с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Для каждого показателя вычисляли отношение рисков, его 95 % ДИ и критерий *p*. В дальнейшем факторы с уровнем значимости 5 % и менее, а также молекулярно-генетический статус были отобраны для мультивариантного анализа. С учетом малого числа событий (40 смертей) и большого количества значимых факторов в мультивариантном анализе использовали метод пошагового исключения переменных.

По результатам мультивариантного анализа всем уровням факторов, имеющим независимое прогностическое значение, присвоены весовые значения в соответствии с показателями отношений рисков (Exp(b)). В зависимости от результирующих сумм весовых значений факторов для каждого пациента все пациенты были распределены на 3 группы: с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом. В зависимости от прогноза была оценена ОВ; статистическая значимость различий в выживаемости оценена с использованием *log-rank*-теста.

Результаты

В исследование первично вошли 100 пациентов, соответствующие критериям включения. Возраст пациентов варьировал от 45 до 88 лет (медиана возраста

66 лет). Молекулярно-генетический статус ГПР ДНК (*BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*) удалось оценить у 97 (97 %) пациентов.

У 16 из 97 пациентов выявлены патогенные мутации ГПР, что составило 16,5 % (95 % ДИ 9,0–24,0 %): у 9 (9,3 %) пациентов обнаружили патогенные мутации гена *CHEK2*; у 3 (3,1 %) – патогенные мутации гена *BRCA2*; у 2 (2,1 %) – патогенные мутации гена *ATM*; у 1 (1,0 %) – патогенную мутацию гена *BRCA1*; у 1 (1,0 %) – патогенную мутацию гена *PALB2*.

Клинико-морфологическая характеристика 97 пациентов в зависимости от мутационного статуса представлена в табл. 1. Были выявлены статистически значимые различия в группах пациентов с мутациями ГПР ДНК и без них по возрасту и степени местной распространенности (категория сТ). Так, пациенты с герминальными мутациями ГПР ДНК были старше, и у них чаще выявлялась степень местной распространенности Т4, чем у пациентов без мутаций (75 % против 33 %). По остальным показателям статистически значимых различий не выявлено.

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 26,3 мес (95 % ДИ 20,3–32,3 мес). За этот период умерли 40 (41 %) пациентов, прогрессирование зарегистрировано у 59 (62 %) пациентов. Медиана ОВ и 2-летняя ОВ в общей группе составили 31 мес (95 % ДИ 25–38 мес) и 60 % (95 % ДИ 49–72 %) соответственно. Медиана ВБП составила 15 мес (95 % ДИ 10–19 мес), 2-летняя ВБП – 36 % (95 % ДИ 24–48 %) (рис. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов в зависимости от мутационного статуса

Table 1. Characteristics of patients depending on the mutation status

Характеристика Characteristic	Всего Total	Без герминальных мутаций ГПР Without germline HHR mutations	С герминальными мутациями ГПР With germline HHR mutations	<i>p</i>
Возраст, лет: медиана (квартили) Age, years: median (quartiles)	66 (60; 71)	66 (60; 70)	69 (64; 80)	0,016
Возраст, <i>n</i> (%): Age, <i>n</i> (%):				0,17
<65 лет <65 years	42 (43)	38 (47)	4 (25)	
≥65 лет ≥65 years	55 (57)	43 (53)	12 (75)	
Уровень ПСА, нг/мл: медиана (квартили) PSA level, ng/ml: median (quartiles)	222 (67; 1074)	191 (53; 983)	525 (104; 1132)	0,25
Уровень ПСА, <i>n</i> (%): PSA level, <i>n</i> (%):				0,26
<200 нг/мл <200 mg/mL	47 (48)	42 (52)	5 (31)	
>200 нг/мл >200 ng/mL	49 (51)	39 (48)	10 (63)	

Характеристика Characteristic	Всего Total	Без герминальных мутаций ГПР Without germline HHR mutations	С герминальными мутациями ГПР With germline HHR mutations	p
Группа дифференцировки по ISUP, n (%): ISUP grade group, n (%):				
<4	22 (23)	19 (23)	3 (19)	1,09
≥4	70 (72)	60 (74)	10 (63)	
нет данных no data:	5 (5)	2 (3)	3 (19)	
Категория cT, n (%): cT category, n (%):				
T2–3	58 (60)	54 (67)	4 (25)	0,004
T4	39 (40)	27 (33)	12 (75)	
Категория cN, n (%): cN category, n (%):				
N0	25 (26)	23 (28)	2 (13)	0,34
N1	69 (71)	56 (69)	13 (81)	
Категория M, n (%): M category, n (%):				
M1a	6 (6)	5 (6)	1 (6)	1,0
M1b	83 (86)	69 (85)	14 (88)	
M1c	8 (8)	7 (9)	1 (6)	
ECOG PS, n (%):				
0–1	80 (82)	66 (81)	14 (88)	0,73
2–3	17 (18)	15 (19)	2 (13)	
Оценка степени болевого синдрома, баллы: медиана (квартили) Pain scores, points: median (quartiles)	2 (0; 5)	2 (0; 5)	0 (0; 4)	0,105
Боли, n (%): Pain, n (%):				
нет/слабые no/mild	59 (61)	47 (58)	12 (75)	0,28
умеренные/выраженные moderate/severe	36 (37)	32 (40)	4 (25)	
ЛДГ, Е/л, медиана (квартили) LDH, U/L, median (quartiles)	214 (177; 271)	219 (174; 269)	204 (183; 309)	0,94
ЛДГ, n (%): LDH, n (%):				
≤ВГН ≤ULN	62 (64)	52 (64)	10 (63)	1,0
>ВГН >ULN	31 (32)	26 (32)	5 (32)	
нет данных no data	4 (4)	3 (4)	1 (5)	
ЩФ, Е/л, медиана (квартили) ALP, U/L, median (quartiles)	139 (88; 392)	168 (85; 513)	127 (89; 225)	0,54
ЩФ, n (%): ALP, n (%):				
≤ВГН ≤ULN	41 (43)	34 (43)	7 (44)	1,0
>ВГН >ULN	54 (57)	45 (57)	9 (56)	

Окончание табл. 1
 End of table 1

Характеристика Characteristic	Всего Total	Без герминальных мутаций ГПР Without germline HHR mutations	С герминальными мутациями ГПР With germline HHR mutations	<i>p</i>
Уровень гемоглобина, г/л: медиана (квартили) Hemoglobin level, g/L: median (quartiles)	135 (113; 148)	135 (113; 147)	135 (106; 153)	0,86
Гемоглобин, <i>n</i> (%): Hemoglobin, <i>n</i> (%):				
≥НГН	47 (48)	39 (48)	8 (50)	1,0
≥LLN	44 (45)	36 (44)	8 (50)	
<НГН	6 (7)	6 (8)	0 (0)	
<LLN				
нет данных no data				

Примечание. ГПР – гены гомологичной рекомбинации; ПСА – простатический специфический антиген; ISUP – Международное общество урологических патологов; ECOG PS – общее состояние по шкале Восточной кооперативной группы исследования рака; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЩФ – щелочная фосфатаза; ВГН – верхняя граница нормы; НГН – нижняя граница нормы.

Note. HHR – homologous recombination repair genes; PSA – prostate-specific antigen; ISUP – International Society of Urological Pathology; ECOG PS – performance status according to the scale of the Eastern Cooperative Oncology Group; LDH – lactate dehydrogenase; ALP – alkaline phosphatase; ULN – the upper limit of the norm; LLN – the lower limit of the norm.

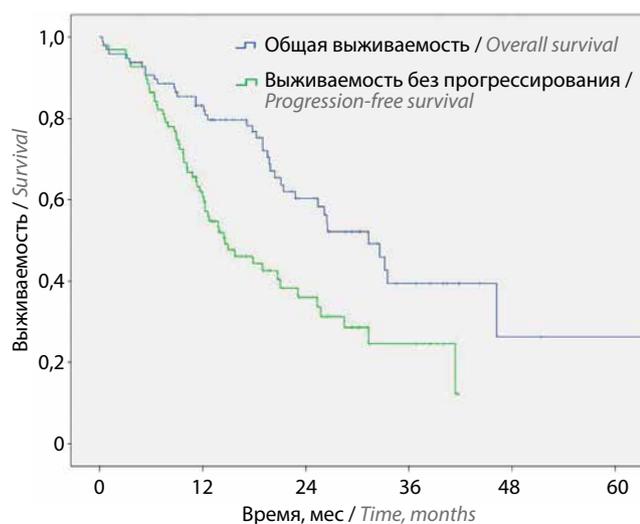


Рис. 1. Графики общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациентов в общей когорте

Fig. 1. Overall survival and progression-free survival plots in the total cohort

По проведенному моновариантному анализу относительно влияния зависимых факторов на ОВ отмечалась статистически значимая ассоциация общего состояния по системе ECOG, повышенных уровней лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы (ЩФ)

и пониженного уровня гемоглобина с риском смерти от любых причин (табл. 2).

При проведении мультивариантного анализа с первоначальным включением всех статистически значимых факторов, а также мутационного статуса в ГПР ДНК и поэтапным их исключением (регрессионный анализ Кокса) в финальной модели остались 2 независимых прогностических фактора: мутационный статус в ГПР ДНК ($p = 0,028$) и уровень ЩФ ($p < 0,001$) (табл. 3).

Фактору наличия герминальных мутаций ГПР ДНК и уровню ЩФ от 1 до 5 верхних границ нормы присвоен весовой коэффициент 1, а уровню ЩФ более 5 верхних границ нормы присвоен весовой коэффициент 5. Коэффициенты были суммированы для каждого пациента. В дальнейшем пациенты без факторов риска отнесены к группе благоприятного прогноза, пациенты с 1–2 весовыми баллами – к группе промежуточного прогноза, пациенты с 5 и более весовыми баллами – к группе неблагоприятного прогноза. Таким образом, к благоприятному, промежуточному и неблагоприятному прогнозу отнесены 34 (35 %), 47 (49 %) и 14 (14 %) пациентов соответственно. Показатели ОВ в группах различались с высокой степенью статистической значимости ($p < 0,0001$) (рис. 2). Медиана ОВ в 3 группах составила 46 мес (95 % ДИ 18–74 мес), 31 мес (95 % ДИ 16–46 мес) и 18 мес (95 % ДИ 10–26 мес) соответственно (табл. 4).

Таблица 2. Результаты моновариантного регрессионного анализа Кокса по оценке влияния различных факторов на общую выживаемость
 Table 2. The results of a univariant Cox regression analysis to evaluate the effect of various factors on overall survival

Показатель Parameter	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Наличие/отсутствие мутаций ГПР Mutation/no HRR mutation	1,73 (0,84–3,55)	0,14
Возраст, 1 год Age, 1 year	0,95 (0,50 –1,82)	0,88
GG ≥4/<4	0,66 (0,32 –1,38)	0,27
Категория cT4/cT2–3 Category cT4/cT2–3	1,61 (0,84–3,08)	0,15
Категория N1/N0 Category N1/N0	0,98 (0,48–2,03)	0,96
Критерий М: M category:	–	0,51
M1a	1,0	–
M1b/M1a	2,10 (0,50–8,84)	0,31
M1c/M1a	2,84 (0,46–17,4)	0,26
ECOG PS 2–3/0–1	2,25 (1,11–4,53)	0,024
Уровень простатического специфического антигена >200/<200 нг/мл Prostate-specific antigen level >200/<200 ng/mL	1,25 (0,66–2,37)	0,50
Умеренная и выраженная боль/нет или слабая боль Moderate and severe pain/no or mild pain	1,72 (0,89–3,31)	0,11
Уровень ЛДГ ≤ВГН/>ВГН LDH level ≤ULN/>ULN	2,56 (1,34–4,90)	0,0043
Уровень ЛДГ: LDH level:	–	0,010
≤ВГН ≤ULN	1,0	–
1–2 × ВГН 1–2 × ULN	2,25 (1,08–4,68)	0,030
>2 × ВГН >2 × ULN	3,40 (1,40–8,22)	0,0067
Уровень ЩФ: ALP level:	–	0,0009
≤ВГН ≤ULN	1,0	–
1–5 × ВГН 1–5 × ULN	1,93 (0,91–4,09)	0,088
>5 × ВГН >5 × ULN	5,15 (2,19–12,1)	0,0002
Уровень гемоглобина: Hemoglobin level:	–	0,0005
≥НГН ≥LLN	1,0	–
<НГН, но ≥100 г/л <LLN, but ≥100 g/L	0,89 (0,40–1,97)	0,77
<100 г/л <100 g/L	3,99 (1,83–8,70)	0,0005

Примечание. ГПР – гены гомологичной рекомбинации; ДИ – доверительный интервал; GG – группа дифференцировки; ECOG PS – общее состояние по шкале Восточной кооперативной группы исследования рака; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЩФ – щелочная фосфатаза; ВГН – верхняя граница нормы; НГН – нижняя граница нормы.

Note. HRR – homologous recombination repair genes; CI – confidence interval; GG – Grade Group; ECOG PS – performance status according to the scale of the Eastern Cooperative Oncology Group; LDH – lactate dehydrogenase; ALP – alkaline phosphatase; ULN – the upper limit of the norm; LLN – the lower limit of the norm.

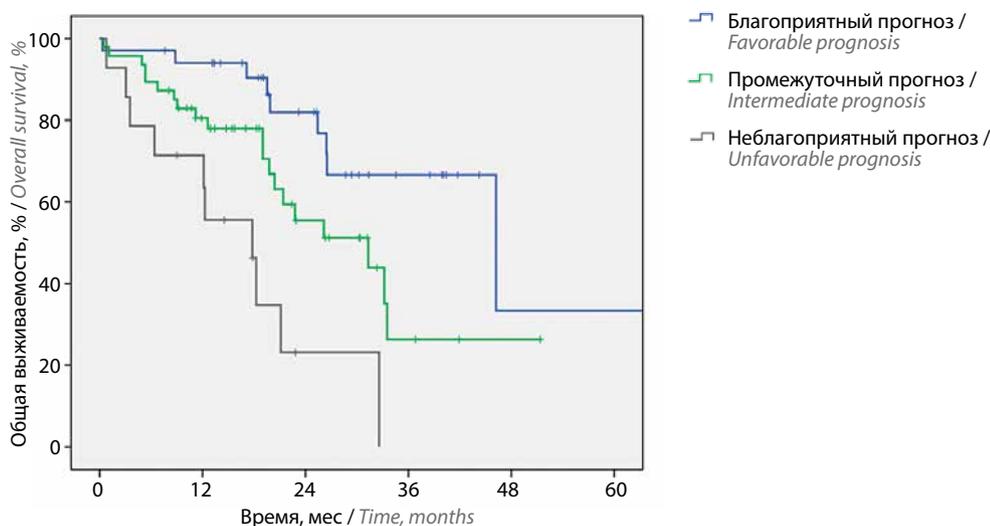


Рис. 2. Графики общей выживаемости пациентов в зависимости от принадлежности к прогностической группе
 Fig. 2. Overall survival plots depending on the prognostic group

Таблица 4. Показатели общей выживаемости в зависимости от предложенных прогностических групп
 Table 4. Overall survival rates depending on the proposed prognostic groups

Прогностическая группа Prognostic group	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Количество событий, n (%) Number of events, n (%)	Медиана ОВ, мес (95 % ДИ) Median OS, months (95 % CI)	Двухлетняя ОВ, % (95 % ДИ) Two-year OS rate, % (95 % CI)
Благоприятный прогноз Favorable prognosis	34 (35)	9 (26)	46 (18–74)	82 (67–97)
Промежуточный прогноз Intermediate prognosis	47 (49)	20 (43)	31 (16–46)	55 (38–73)
Неблагоприятный прогноз Unfavorable prognosis	14 (14)	10 (71)	18 (10–26)	23 (0–50)
Нет данных No data	2 (2)	1 (50)	—	—
Всего Total	97 (100)	40 (41)	31 (25–38)	60 (49–72)

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал.
 Note. OS – overall survival; CI – confidence interval.

Обсуждение

В нашем исследовании мутации ГГР ДНК были выявлены у 16,5 % пациентов с первичным мРПЖ. При этом наиболее часто встречались патогенные мутации гена *CHEK2* (9,3 %), в то время как мутации гена *BRCA2* наблюдались только в 3,1 % случаев. Таким образом, полученные результаты не совсем согласуются с данными других работ, в которых наиболее часто выявлялась мутация в генах *BRCA2* (табл. 5).

Так, в исследовании С.С. Pritchard и соавт. проанализированы данные 692 мужчин с документально подтвержденным мРПЖ, которые были отобраны не по семейному

анамнезу рака или возрасту на момент постановки диагноза. В общей сложности у 82 (11,8 %) пациентов были выявлены 84 патогенные мутации в 16 генах ГГР ДНК, включая *BRCA2* (5,3 %), *ATM* (1,6 %), *CHEK2* (1,9 %), *BRCA1* (0,9 %), *RAD51D* (0,4 %) и *PALB2* (0,4 %) [6].

В исследовании W. Abida и соавт. были проанализированы данные 221 мужчины на наличие патогенных герминальных или соматических мутаций генов репарации ДНК. У 42 мужчин (19 % от общего числа) были выявлены патогенные герминальные мутации генов репарации ДНК: *BRCA2* (9 %), *CHEK2* (4 %), *ATM* (2 %), *BRCA1* (1 %) [13].

Таблица 5. Сравнение частоты герминальных мутаций ГПР ДНК у пациентов с РПЖ в различных исследованиях
 Table 5. Comparison of the frequency of germline HHR DNA mutations in patients with prostate cancer in various studies

Критерий Criteria	С.С. Pritchard и соавт. [6] C.C. Pritchard et al. [6]	W. Abida и соавт. [13] W. Abida et al. [13]	Е. Castro и соавт. [14] E. Castro et al. [14]	Настоящее исследование The present study
Число пациентов Number of patients	692	221	419	97
Категория пациентов Patient's category	мРПЖ mPCa	мРПЖ и нмРПЖ mPCa and nmPCa	мКРРПЖ mCRPC	мГЧРПЖ mHSPC
Частота герминальных мутаций ГПР, %: Germline HRR mutation rate, %:				
<i>BRCA2</i>	11,8	19	16	16,5
<i>BRCA1</i>	5,3	9	3,3	3,1
<i>CHEK2</i>	0,9	1	0,9	1,0
<i>ATM</i>	1,9	4	0	9,3
<i>ATM</i>	1,6	2	1,9	2,1
<i>PALB2</i>	0,4	<1	0	1,0

Примечание. ГПР – гены гомологичной рекомбинации; РПЖ – рак предстательной железы; мРПЖ – метастатический рак предстательной железы; нмРПЖ – неметастатический рак предстательной железы; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; мГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы.

Note. HHR – homologous recombination repair genes; PCa – prostate cancer; mPCa – metastatic prostate cancer; nmPCa – nonmetastatic prostate cancer; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer; mHSPC – metastatic hormone-sensitive prostate cancer.

В 2019 г. Е. Castro и соавт. опубликовали результаты исследования PROREPAIR-B, в которое в период с января 2013 г. по апрель 2016 г. были включены 419 пациентов с кастрационно-резистентным мРПЖ. В общей когорте пациентов выявили 68 (16,2 %) носителей мутаций, в том числе 14 (6,2 %) с мутацией *BRCA2*, 8 с мутацией *ATM*, 4 с мутацией *BRCA1*. Распространенность мутаций *ATM/BRCA1/BRCA2* оказалась значительно выше у пациентов в исследуемой когорте, чем в целом в испанской популяции (6,2 % против 0,7 %; $p < 0,001$). Среднее время от начала андрогендепривационной терапии у пациентов с мРПЖ до развития кастрационной резистентности было статистически значимо меньше у пациентов с мутациями по сравнению с пациентами без мутаций (22,8 мес против 28,4 мес), особенно у пациентов с мутациями в гене *BRCA2* (22,8 мес против 13,2 мес; $p = 0,048$) [14].

В нашем исследовании некоторым лимитирующим фактором послужила относительно небольшая выборка пациентов, тем не менее отмеченный феномен относительно частой встречаемости мутации *CHEK2* может быть связан с особенностями изучаемой популяции пациентов.

Тем не менее нами выявлены важные клинические различия в прогнозе в зависимости от наличия или отсутствия патогенных герминальных мутаций ГПР ДНК. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. Например, по результатам исследования Е. Castro и соавт. медиана выживаемости пациентов с метастатическим кастрационно-рези-

стентным РПЖ в зависимости от наличия мутации гена *BRCA2* составляла 33,2 и 17,4 мес соответственно. Наличие мутации гена *BRCA2* увеличивало риск смерти в 2,1 раза (95 % ДИ 1,07–4,1, $p = 0,026$) [14].

В метаанализе, включившем результаты 10 исследований, изучались показатели ОВ и опухолевоспецифической выживаемости у 525 носителей мутаций гена *BRCA2* и у 8463 пациентов контрольной группы. У носителей мутаций гена *BRCA2* наблюдались статистически значимо более низкие показатели ОВ и опухолевоспецифической выживаемости, при этом отношение рисков составило 2,53 (95 % ДИ 2,10–3,06; $p < 0,001$) и 2,21 (95 % ДИ 1,64–2,99; $p < 0,001$) соответственно [15].

В другом метаанализе было подтверждено неблагоприятное прогностическое значение мутации гена *BRCA2*, однако при аналогичном анализе мутации *BRCA1* различий в прогнозе не наблюдалось [16].

Несмотря на то что в связи с небольшим числом пациентов мы не смогли проанализировать прогностическую роль отдельных мутаций, по результатам мультивариантного анализа с поправкой на уровень ЩФ наличие любой патогенной герминальной мутации в ГПР ДНК увеличивало риск смерти в 2,31 раза по сравнению с группой пациентов, у которых данного биомаркера обнаружено не было. Далее в зависимости от наличия или отсутствия мутаций ГПР и уровня ЩФ пациенты были распределены на группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза с медианой ОВ 46, 31 и 18 мес соответственно ($p < 0,0001$).

Как известно, наиболее часто используемой в клинической практике прогностической классификацией мРПЖ является шкала CHAARTED, распределяющая пациентов на группы с малым и большим объемом метастатического поражения в зависимости от локализации и количества метастазов [17]. Однако использование данной классификации в нашей клинической практике играет небольшую роль в связи с тем, что около 90–95 % пациентов относятся к группе с синхронными метастазами большого объема. Таким образом, разработка схемы, которая бы дифференцировала по прогнозу эту подгруппу пациентов представляется актуальной задачей. Мы не обнаружили в доступной литературе аналогичных методов распределения пациентов с мРПЖ по прогнозу с включением мутационного статуса ГПР ДНК. Таким

образом, это первая и единственная прогностическая классификация, учитывающая генетический статус пациентов с мРПЖ.

Заключение

У пациентов с первичным мРПЖ частота выявления герминальных мутаций ГПР ДНК (*BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*) составила 16,5 %, при этом чаще всего поражен ген *CHEK2* (9,3 %). В мультивариантном анализе с поправкой на уровень ЩФ мутации ГПР ДНК обладали статистически значимой ассоциацией с риском смерти от любых причин. Разработана прогностическая классификация, позволяющая распределить пациентов с первичным мРПЖ на 3 прогностические группы в зависимости от мутационного статуса ГПР ДНК и уровня ЩФ до начала лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра. Под ред. С.Л. Полякова. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2022. 280 с. Cancer in Belarus: figures and facts. Data analysis of the Belarusian Cancer Register: Eds.: S.L. Polyakov. Minsk: RNPC OMR im. N.N. Alexandrova, 2022. 280 p. (In Russ.).
2. Robinson B.D., Mosquera J.M., Ro Jar Y. et al. Precision molecular pathology of prostate cancer. *Mol Pathol Libr: Springer Cham*, 2018. Pp. 13–26.
3. Cheng H.H., Sokolova A.O., Schaeffer E.M. et al. Germline and somatic mutations in prostate cancer for the clinician. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(5):515–21. DOI: 10.6004/jnccn.2019.7307
4. Al Olama A.A., Kote-Jarai Z., Berndt S.I. et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet* 2014;46(10):1103–9. DOI: 10.1038/ng.3094
5. Eeles R., Goh C., Castro E. et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol* 2014;11(1):18–31. DOI: 10.1038/nrurol.2013.266
6. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F. et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(5):443–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1603144
7. Lecarpentier J., Silvestri V., Kuchenbaecker K.B. et al. Prediction of breast and prostate cancer risks in male *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers using polygenic risk scores. *J Clin Oncol* 2017;35(10):2240–50. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.4935
8. Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M. et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–28. DOI: 10.1016/j.cell.2015.06.053
9. Warner E.W., Yip S.M., Chi K.N. et al. DNA repair defects in prostate cancer: impact for screening, prognostication and treatment. *BJU Int* 2018;123(5):769–76. DOI: 10.1111/bju.14576
10. Castro E., Goh C., Olmos D. et al. Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1748–57. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882
11. Leongamornlert D., Saunders E., Dadaev T. et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer* 2014;110(6):1663–72. DOI: 10.1038/bjc.2014.30
12. Na R., Zheng S.L., Han M. et al. Germline mutations in *ATM* and *BRCA1/2* distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. *Eur Urol* 2017;71(5):740–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.033
13. Abida W., Armenia J., Gopalan A. 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
14. 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
15. Cui M., Gao X.S., Gu X. et al. *BRCA2* mutations should be screened early and routinely as markers of poor prognosis: evidence from 8,988 patients with prostate cancer. *Oncotarget* 2017;8(25):40222–32. DOI: 10.18632/oncotarget.16712
16. Mok O.H., Alkushaym 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
17. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657

Вклад авторов

А.И. Мурадханов: получение данных для анализа, статистический анализ, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Е.С. Синявская, Р.И. Гончарова, М.П. Смаль: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
А.И. Ролевич: разработка дизайна исследования, статистический анализ, написание текста статьи, редактирование текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Н.Е. Евсеев, В.А. Захарова, М.Л. Пармон, С.А. Семенов: получение данных для анализа;
С.А. Красный, С.Л. Поляков: разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.I. Muradkhanau: obtaining data for analysis, statistical analysis, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
E.S. Sinyavskaya, R.I. Goncharova, M.P. Smal: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
A.I. Rolevich: developing the research design, statistical analysis, article writing, article editing, reviewing of publications of the article's theme;
N.E. Evseev, V.A. Zakharova, M.L. Parmon, S.A. Semenov: obtaining data for analysis;
S.A. Krasny, S.L. Polyakov: developing the research design, article editing.

ORCID авторов / ORCID authors

А.И. Мурадханов / A.I. Muradkhanau: <https://orcid.org/0009-0006-5562-4963>
Е.С. Синявская / E.S. Sinyavskaya: <https://orcid.org/0009-0008-2707-4911>
А.И. Ролевич / A.I. Rolevich: <https://orcid.org/0000-0002-9811-6591>
Р.И. Гончарова / R.I. Goncharova: <https://orcid.org/0000-0002-9326-7796>
В.А. Захарова / V.A. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0003-2050-9800>
М.П. Смаль / M.P. Smal: <https://orcid.org/0000-0002-1883-7154>
С.А. Семенов / S.A. Semenov: <https://orcid.org/0000-0001-5547-165X>
С.А. Красный / S.A. Krasny: <https://orcid.org/0000-0003-3244-5664>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено за счет финансирования из Республиканского бюджета.

Funding. The work was carried out at the expense of financing from the Republican budget.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology.

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