

Мутации генов HRR и характеристики опухолевого микроокружения как предикторы ответа на терапию олапарибом при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы

А.И. Стукань^{1–3}, С.В. Вторушин^{4,5}, А.П. Богдан², Т.Ю. Семиглазова¹, Х.Р. Товбулатова⁶, В.Н. Бодня^{2,7}, В.А. Порханов^{2,7}, А.А. Довлатбекян⁷, М.А. Чагиев^{2,8}, Д.В. Хорева^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

³Федеральная сеть клиник экспертной онкологии «Евроонко»; Россия, 350015 Краснодар, ул. Северная, 315;

⁴ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

⁵ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

⁶ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

⁷ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского»; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167, корп. 1;

⁸ГБУЗ «Городская поликлиника № 4» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350000 Краснодар, ул. Гоголя, 91

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Цель исследования – определить клинические, молекулярно-генетические и иммунологические предикторы эффективности терапии PARP-ингибитором олапарибом у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРПЖ), имеющих герминальные и соматические мутации генов гомологичной рекомбинационной репарации ДНК (HRR).

Материалы и методы. Проспективно проанализированы данные 39 пациентов с мКРПЖ и мутациями генов HRR (*BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2*, *CDK12* и др.), получавших терапию олапарибом после предварительной терапии ингибиторами сигнального пути андрогенового рецептора. Верификация диагноза проводилась гистологически в соответствии с актуальной классификацией Всемирной организации здравоохранения 5-го пересмотра. Генетический статус определяли методом секвенирования нового поколения. Иммунное микроокружение опухоли оценивали иммуногистохимически по экспрессии маркеров CD4, CD8, CD68, CD163 и уровню опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs). Статистический анализ осуществляли методом регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса и построением кривых выживаемости по методу Каплана–Мейера.

Результаты. Наиболее часто выявляемой оказалась мутация *BRCA2* (61 %), что ассоциировалось с более высоким уровнем экспрессии CD163 и меньшей экспрессией CD68. Наиболее значимые клинические предикторы увеличения выживаемости без прогрессирования на фоне терапии олапарибом включали наличие мутации *BRCA2*, возраст пациентов <64 лет, первично-метастатический характер заболевания и снижение уровня простатического специфического антигена ≥ 90 % через 3 мес терапии. Иммунологическими маркерами благоприятного ответа на терапию были высокий уровень M2-поляризованных макрофагов ($CD163 \geq 30$ %) и высокое соотношение $CD163/CD68 \geq 2,83$. Напротив, выраженный ответ на предшествующую терапию энзалутамидом и применение доцетаксела на этапе гормоночувствительности значимо снижали эффективность олапариба.

Заключение. Терапия олапарибом эффективна у пациентов с мКРПЖ и наличием мутаций в генах HRR, с наибольшим эффектом при наличии мутаций *BRCA2*. Клинические (возраст, характер распространения заболевания, динамика уровня простатического специфического антигена), иммунологические (экспрессия CD163 и соотношение $CD163/CD68$) и молекулярно-генетические характеристики опухоли могут учитываться при селекции пациентов для назначения олапариба для повышения эффективности персонализированного подхода к лечению мКРПЖ.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, олапариб, PARP-ингибитор, мутации HRR, BRCA2, иммуногистохимия, опухоль-инфильтрирующий лимфоцит, CD163, CD68

Для цитирования: Стукань А.И., Вторушин С.В., Богдан А.П. и др. Мутации генов HRR и характеристики опухолевого микроокружения как предикторы ответа на терапию олапарибом при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Онкоурология 2025;21(2):104–18.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-104-118>

HRR gene mutations and characteristics of the tumor microenvironment as predictors of response to olaparib therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer

A.I. Stukan^{1–3}, S.V. Vtorushin^{4, 5}, A.P. Bogdan², T. Yu. Semiglazova¹, Kh.R. Tovbulatova⁶, V.N. Bodnya^{2, 7}, V.A. Porkhanov^{2, 7}, A.A. Dovlatbekyan⁷, M.A. Chagiev^{2, 8}, D.V. Khoreva^{2, 3}

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

³Federal Network of Expert Oncology Clinics “Euroonco”; 315 Severnaya St., Krasnodar 360015, Russia;

⁴Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

⁵Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

⁶Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

⁷Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; Build. 1, 167 1st May St., Krasnodar 350086, Russia;

⁸City Polyclinic No. 4, Ministry of Health of Krasnodar Region; 91 Gogolya St., Krasnodar 350000, Russia

Contacts: Anastasiya Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

Aim. To identify clinical, molecular, genetic, and immunological predictors of response to PARP inhibitor olaparib therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) harboring germline and somatic mutations in homologous recombination repair (HRR) genes.

Materials and methods. A prospective analysis was conducted on data from 39 patients with mCRPC and HRR gene mutations (*BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2*, *CDK12*, among others) receiving olaparib therapy after prior treatment with androgen receptor signaling inhibitors. Diagnoses were histologically verified according to the current WHO classification (5th edition). Genetic status was determined by next-generation sequencing (NGS). The tumor immune microenvironment was evaluated by immunohistochemical analysis assessing expression of CD4, CD8, CD68, CD163 markers and tumor-infiltrating lymphocyte (TILs) levels. Statistical analysis involved Cox proportional-hazards regression and Kaplan–Meier survival analysis.

Results. The *BRCA2* mutation was the most frequently detected alteration (61 %), correlating with increased expression of CD163 and decreased CD68 expression. The most significant clinical predictors associated with improved progression-free survival during olaparib therapy included *BRCA2* mutation positivity, patient age under 64 years, initially metastatic disease presentation, and ≥90 % reduction in prostate-specific antigen levels at 3 months post-treatment initiation. Immunological markers indicative of favorable therapeutic response included elevated levels of M2-polarized macrophages (CD163 ≥30 %) and a high CD163/CD68 ratio (≥2.83). Conversely, robust prior response to enzalutamide therapy and administration of docetaxel during hormone-sensitive stages significantly worsened the prognosis for olaparib efficacy.

Conclusion. Olaparib therapy is effective in patients with HRRm mCRPC, with particularly effectiveness in *BRCA2*m tumors. Clinical (age, disease dissemination pattern, prostate-specific antigen dynamics), immunological (CD163 expression and CD163/CD68 ratio), and molecular and genetic tumor characteristics should be considered when selecting patients for olaparib treatment, enhancing personalized therapeutic strategies in mCRPC management.

Keywords: metastatic castration-resistant prostate cancer, olaparib, PARP inhibitor, HRR mutations, *BRCA2*, immunohistochemistry, tumor-infiltrating lymphocyte, CD163, CD68

For citation: Stukan A.I., Vtorushin S.V., Bogdan A.P. et al. HRR gene mutations and characteristics of the tumor microenvironment as predictors of response to olaparib therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(2):104–18. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-104-118>

Введение

Стратегия ингибирования процесса поли-АДФ-рибозилирования (PARP-ингибирование) продемонстрировала эффективность в клинических исследованиях при кастрационно-резистентном раке предстательной железы (РПЖ) у больных с мутациями генов репарации повреждения путем гомологичной рекомбинации ДНК (HRR). Блокирование этого механизма приводит к гибели опухолевой клетки с дефицитом механизма репарации повреждений путем гомологичной рекомбинации, но не профицитных клеток опухолевого микроокружения. Также не для всех мутаций генов HRR доказана одинаковая эффективность олапариба, что связано с молекулярно-биологическими особенностями опухоли и биаллельной инактивацией гена в опухоли [1]. В дополнение к механизму «синтетической летальности» в опухолевой клетке эта группа препаратов проявляет биохимические иммуномодулирующие способности благодаря ингибированию поли(АДФ-рибозо) полимераз (PARP), которые осуществляют модификации генов-мишеней и белков, влияя на развитие хронических воспалительных заболеваний. Это подтверждается доклиническими данными об увеличении количества инфильтрирующих опухоль CD3⁺ и CD8⁺-Т-лимфоцитов, снижении количества макрофагов, миелоидных CD11b⁺Ly6C⁺-клеток (M-MDSCs) в BRCA-дефицитных опухолях на фоне применения олапариба [2–8].

Ингибирование PARP с помощью олапариба клеточной линии моноцитов острого миелолейкоза (THP-1) приводит к снижению экспрессии белков, индуцированной окисленными липопротеинами низкой плотности (oxLDL), включая компонент инфламмасы нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации, содержащий обогащенные лейцином повторы (NLRP3). Олапариб также снижает экспрессию интерлейкина 1β и белка интерлейкина 18, которая повышается под действием oxLDL, и ослабляет активацию ядерного фактора NF-κB. Кроме того, снижается появление активных форм кислорода в митохондриях, вызванное oxLDL. Это указывает на важную роль NF-κB в опосредованной PARP активации инфламмасы NLRP3 [6]. Нарушение активации PARP приводит к ингибированию NF-κB и увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов [9, 10]. С учетом такого сложного механизма реализации противоопухолевой активности очевидна необходимость выделения предикторов ответа на терапию олапарибом для повышения эффективности лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ).

Цель исследования — определить клинические, молекулярно-генетические и иммунологические предикторы эффективности терапии PARP-ингибитором олапарибом у пациентов с мКРРПЖ, имеющих герминальные и соматические мутации генов HRR.

Материалы и методы

В проспективном исследовании проанализированы данные 39 пациентов с мКРРПЖ, у которых были выявлены герминальные и соматические мутации генов HRR. Все пациенты получали терапию препаратом олапариб. Перед назначением олапариба пациенты получали химиотерапию доцетакселом, а также лечение ингибиторами сигнального пути андрогенового рецептора на фоне кастрационного уровня тестостерона.

Исследование одобрено на внеочередном заседании № 25 комитета по этике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург).

Диагноз РПЖ верифицировали путем гистологического исследования биопсийного материала согласно актуальной классификации Всемирной организации здравоохранения 5-го пересмотра. Все случаи были представлены ацинарной аденокарциномой предстательной железы, степень дифференцировки которой оценивали по шкале Глисона.

Собраны данные о герминальных и соматических мутациях генов HRR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIPI*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*), выявленных методом секвенирования нового поколения (NGS) с 2022 по 2025 г. Мутации выявлялись в рамках программы молекулярно-генетического тестирования Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, а также в коммерческих генетических лабораториях. Для анализа использовали гистологический материал опухоли и/или образцы периферической крови пациентов.

Оценку опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) осуществляли в соответствии с действующими рекомендациями классификации Всемирной организации здравоохранения и TILs Breast International Working Group (<https://www.tilsinbreastcancer.org>). В анализ включали только мононуклеарные воспалительные клетки, расположенные в строме опухоли, исключая перитуморальный лимфоидный инфильтрат. Уровень TILs классифицировали как низкий (0–10 %), промежуточный (11–49 %) и высокий (50–100 %).

Иммуногистохимическое исследование проводили автоматизированным методом на парафиновых срезах опухолевой ткани с использованием моноклональных антител к маркерам CD4 (клон 4B12 Dako, разведение 1:50), CD8 (клон 1448 DBS, разведение 1:100), CD68 (клон KP1 DBS, разведение 1:100) и CD163 (клон 10D6 DBS, разведение 1:200). Экспрессию иммунных маркеров CD4, CD8, CD68 и CD163 определяли как процент окрашенных клеток от общего числа мононуклеарных иммунных клеток в интратуморальной и стромальной областях опухоли.

Иммунорегуляторный индекс CD4⁺/CD8⁺ и индекс CD68⁺/CD163⁺ рассчитывали как соотношение меди-

анных значений экспрессии соответствующих маркеров в исследуемых подгруппах.

Статистический анализ осуществляли с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.22. Для изучения влияния факторов на клинические исходы применяли однофакторный и многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Основным показателем была выживаемость без прогрессирования по простатическому специфическому антигену (ПСА-ВБП). Для оценки показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) использовали метод построения кривых Каплана–Майера, а статистическую значимость различий определяли с помощью логарифмического рангового критерия (*log-rank*-тест).

Результаты

Клинико-морфологические характеристики и данные о проведенном лечении 39 пациентов с РПЖ, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Большинство пациентов (61 %) имели мутацию гена *BRCA2*, при этом у оставшихся 39 % регистрировались мутации других генов HRR (*BRCA1*, *CDK12*, *ATM*,

CHEK2). Чаще всего выявлялась градация опухоли G₃ (по классификации ISUP (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологических патологов)), а первично метастатический (M1) характер заболевания имел место у 66 % пациентов.

Радикальная простатэктомия при выявлении первичного заболевания выполнена 6 пациентам. Монохимиотерапия доцетакселом на фоне гормональной кастрации по поводу метастатического гормоночувствительного РПЖ (мГЧРПЖ) была назначена в 12 (31 %) случаях. На момент среза данных прогрессирование на фоне лечения олапарибом зафиксировано у 34 (87 %) пациентов (см. табл. 1).

Медиана возраста включенных в исследование больных составила 61 год, медиана исходного уровня простатического специфического антигена (ПСА) при установлении диагноза — 100 нг/мл. Уровень TILs в первичной опухоли в среднем достигал 5 % (интерквартильный размах 3–15). При этом у пациентов с мутацией гена *BRCA2* отмечались статистически значимые различия в показателях моноклеарной инфильтрации по сравнению с группой больных, имевших другие мутации генов HRR. В частности, медиана

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика и подходы к терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получивших олапариб (n = 39)

Table 1. Clinical and morphological characteristics and approaches to therapy of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with olaparib (n = 39)

Характеристика Characteristic	n
Мутированный ген: Mutated gene: <i>BRCA1/BRCA2</i> <i>CDK12/ATM/CHEK2</i>	3/24 6/3/3
Распространенность: Incidence: первичная опухоль: primary tumor: pT3/pT4 cT2/cT3/cT4 метастазы в регионарных лимфатических узлах: metastases in regional lymph nodes: pN0/pN1 cN0/cN1 первично метастатический (M1)/M0 primary metastatic (M1)/M0	6/3 3/15/12 3/3 9/24 26/13
Сумма баллов по шкале Глисона: Gleason score: 6 (3 + 3) 7 (3 + 4)/7 (4 + 3) 9 (4 + 5)/9 (5 + 4) 10 (5 + 5)	6 6/12 3/6 6
G (по классификации ISUP): G (according to ISUP): G ₁ /G ₂ /G ₃ /G ₅	6/6/10/15

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	n
Первичная терапия: Primary therapy:	
радикальная простатэктомия radical prostatectomy	6
доцетаксел + гормональная кастрация docetaxel + hormonal castration	12
гормональная кастрация (аЛГРГ или орхидэктомия) hormonal castration (aLGRG or orchidectomy)	21
Доцетаксел по поводу метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы: Docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer:	
назначен prescribed	12
не назначен not prescribed	27
Назначение кабазитаксела до олапариба Prescription of cabazitaxel prior to olaparib	15
Уровень снижения ПСА на фоне терапии блокаторами сигнального механизма андрогена через 3 мес: Level of decrease in PSA on therapy with androgen receptor pathway inhibitors after 3 months:	
ПСА ≥30 % PSA ≥30 %	6
ПСА ≥50 % PSA ≥50 %	6
ПСА ≥90 % PSA ≥90 %	9
рост уровня ПСА PSA increase	18
Уровень снижения ПСА на фоне терапии олапарибом через 3 мес: Level of decrease in PSA on olaparib therapy after 3 months of therapy:	
ПСА ≥30 % PSA ≥30 %	6
ПСА ≥50 % PSA ≥50 %	3
ПСА ≥90 % PSA ≥90 %	12
рост уровня ПСА PSA increase	18
ПСА-прогрессирование на фоне олапариба на момент среза данных PSA progression on olaparib at the data snapshot date	34

Примечание. ISUP – Международное общество урологических патологов; аЛГРГ – агонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона; ПСА – простатический специфический антиген.
Note. ISUP – International Society of Urological Pathology; aLGRG – luteinizing hormone releasing hormone agonists; PSA – prostate-specific antigen.

уровня экспрессии маркера М1-поляризованных макрофагов CD68⁺ была ниже (40 % против 20 %; $p = 0,005$), тогда как значение маркера М2-поляризованных макрофагов CD163⁺ (45 % против 30 %; $p < 0,001$) и соотношение CD163⁺/CD68⁺ (4,5 против 0,5; $p < 0,001$) – выше (табл. 2).

В ROC-анализе выявлены пороговые значения параметров первичной опухоли, влияющих на прогрессирование заболевания при лечении олапарибом: возраст ≥64 лет (площадь под кривой (AUC) 0,859; чувствительность 72 %; специфичность 70 %; $p = 0,006$),

ВБП на фоне энзалутамида ≥4 мес (AUC 0,900; чувствительность 80 %; специфичность 100 %; $p = 0,024$), уровень клеток с фенотипом CD68⁺ ≥17,5 % (AUC 0,833 ± 0,089; чувствительность 100 %; специфичность 50 %; $p = 0,016$), уровень макрофагов CD163⁺ <30 % (AUC 0,833; чувствительность 16 %; специфичность 100 %; $p = 0,016$), соотношение CD163⁺/CD68⁺ <2,85 (AUC 0,958; чувствительность 100 %; специфичность 83 %; $p = 0,001$).

Однофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса прогрессирования РПЖ

Таблица 2. Экспрессия иммунных маркеров и уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в зависимости от мутированного гена гомологичной рекомбинационной репарации ДНК (HRR) у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получивших олапариб

Table 2. Expression of immune markers and the level of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) depending on the type of mutations in homologous recombination repair (HRR) genes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with olaparib

Показатель Characteristic	Общая группа Total group	<i>BRCA2</i>	Другие мутации HRR Other HRR mutations	<i>p</i>
TILs, Me [Q25–Q75], %	5 [3–15]	3 [3–15]	6 [5–7]	0,563
CD4 ⁺ , Me [Q25–Q75], %	3 [2–10]	2 [2–10]	3 [2,5–5]	0,696
CD8 ⁺ , Me [Q25–Q75], %	1 [1–5]	1 [1–5]	5 [5–5]	0,589
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , Me [Q25–Q75]	2,6 [0,57–4,5]	0,4 [0,4–10]	1 [0,6–5]	0,692
CD68 ⁺ , Me [Q25–Q75], %	15 [10–40]	10 [10–15]	40 [10–70]	0,005
CD163 ⁺ , Me [Q25–Q75], %	40 [40–45]	45 [40–45]	30 [20–35]	<0,001
CD163 ⁺ /CD68 ⁺ , Me [Q25–Q75]	2,6 [0,57–4,5]	4,5 [2,6–4,5]	0,5 [0,5–0,67]	<0,001

на фоне терапии олапарибом показал снижение риска прогрессирования у пациентов в возрасте <64 лет, при наличии мутации *BRCA2*, снижении уровня ПСА ≥90 % через 3 мес терапии олапарибом, первично метастатическом РПЖ и уровне молекулярных маркеров CD163⁺ ≥30 % (*p* <0,05), CD163⁺/CD68⁺ ≥2,83. Снижение уровня ПСА ≥90 % на фоне терапии энзалутамидом в анам-

незе увеличивало риск прогрессирования более чем в 4 раза (*p* = 0,005), а назначение доцетаксела при мГЧРПЖ – в 4,24 раза (*p* <0,005) (табл. 3).

В многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса включены эпидемиологические, клинические и молекулярные параметры: возраст <64 лет на момент постановки диагноза, наличие мута-

Таблица 3. Однофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса прогрессирования рака предстательной железы на фоне терапии олапарибом

Table 3. One-factor regression analysis of Cox's proportional risks of prostate cancer progression during olaparib therapy

Показатель Characteristic	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Возраст <64 лет Age <64 years	0,39	0,176–0,862	0,020
Исходный уровень ПСА Baseline PSA level	0,99	0,998–1,015	0,115
G (по классификации ISUP) G (according to ISUP)	0,815	0,414–1,892	0,752
Выживаемость без прогрессирования на фоне терапии энзалутамидом Progression-free survival on enzalutamide therapy	1,06	0,994–1,135	0,077
Мутация <i>BRCA2</i> <i>BRCA2</i> mutation	0,3	0,122–0,759	0,011
Снижение уровня ПСА ≥90 % на фоне терапии энзалутамидом Decrease in PSA ≥90 % on enzalutamide therapy	4,99	1,779–14,045	0,002
Назначение доцетаксела при мГЧРПЖ Prescription of docetaxel in mHSPC	4,24	1,563–11,537	0,005
Снижение уровня ПСА ≥90 % через 3 мес терапии олапарибом Decrease in PSA ≥90 % after 3 months of olaparib therapy	0,30	0,122–0,759	0,011
Первично метастатический рак предстательной железы Primary metastatic prostate cancer	0,49	0,238–1,024	0,058
TILs	0,97	0,798–1,128	0,549

Показатель Characteristic	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
CD4 ⁺	1,12	0,905–1,609	0,2
CD8 ⁺	1,117	1,010–1,285	0,054
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,9	0,080–16,394	0,920
CD68 ⁺	0,96	0,777–1,133	0,507
CD163 ⁺ <30 %	0,949	0,898–0,988	0,014
CD163 ⁺ /CD68 ⁺ <2,85	0,45	0,176–1,034	0,039

Примечание. ПСА – простатический специфический антиген; ISUP – Международное общество урологических патологов; мГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; TILs – опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.

Note. PSA – prostate-specific antigen; ISUP – International Society of Urological Pathology; mHSPC – metastatic hormone-sensitive prostate cancer; TILs – tumor-infiltrating lymphocyte.

ции *BRCA2*, ПСА-ВБП и процент снижения уровня ПСА на фоне предшествующей терапии блокаторами сигнального механизма андрогена, первично метастатическое заболевание, назначение кабазитаксела до олапариба, а также процент снижения уровня ПСА на фоне терапии олапарибом. Снижение уровня ПСА на фоне терапии энзалутамидом ≥ 90 % увеличивает риск прогрессирования в 4,68 раза, назначение доцетаксела при мГЧРПЖ – в 5,18 раза ($p < 0,05$). Уменьшение риска прогрессирова-

ния выявлено при первично метастатическом РПЖ, снижении уровня ПСА ≥ 90 % на фоне терапии олапарибом через 3 мес лечения ($p < 0,05$). Также риск прогрессирования снижали параметры иммунного микроокружения опухоли – маркеры моноклеаров стромы: CD163⁺ <30 % – на 84 %, соотношение CD163⁺/CD68⁺ <2,83 – на 82 % ($p = 0,028$) (табл. 4). Стромальная и интра-туморальная инфильтрация CD163⁺-макрофагами в опухоли продемонстрированы на рис. 1.

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса прогрессирования рака предстательной железы на фоне терапии олапарибом

Table 4. Multifactor regression analysis of Cox's proportional risks of prostate cancer progression during olaparib therapy

Показатель Characteristic	<i>p</i>	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Снижение уровня ПСА ≥ 90 % на фоне терапии ингибиторами сигнального механизма андрогена Decrease in PSA ≥ 90 % on therapy with androgen receptor pathway inhibitors	0,001	4,68	2,040–17,165
Первично метастатический рак предстательной железы Primary metastatic prostate cancer	0,004	0,23	0,080–0,493
Снижение уровня ПСА ≥ 90 % на фоне терапии олапарибом Decrease in PSA ≥ 90 % on olaparib therapy	0,008	0,19	0,042–0,646
Назначение доцетаксела при мГЧРПЖ Prescription of docetaxel in mHSPC	0,002	5,18	1,179–14,151
CD163 ⁺ ≥ 30 %	0,021	0,16	0,05–0,602
CD163 ⁺ /CD68 ⁺ $\geq 2,83$	0,028	0,18	0,129–0,888

Примечание. ПСА – простатический специфический антиген; мГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы.

Note. PSA – prostate-specific antigen; mHSPC – metastatic hormone-sensitive prostate cancer.

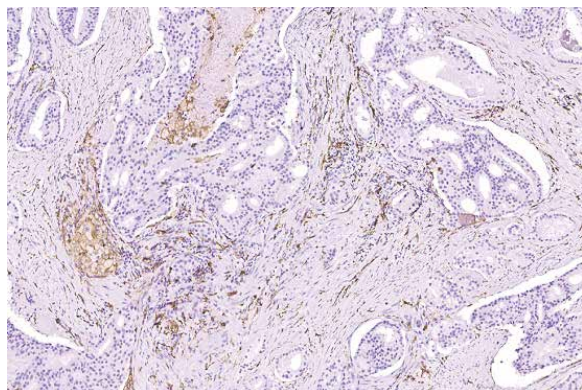
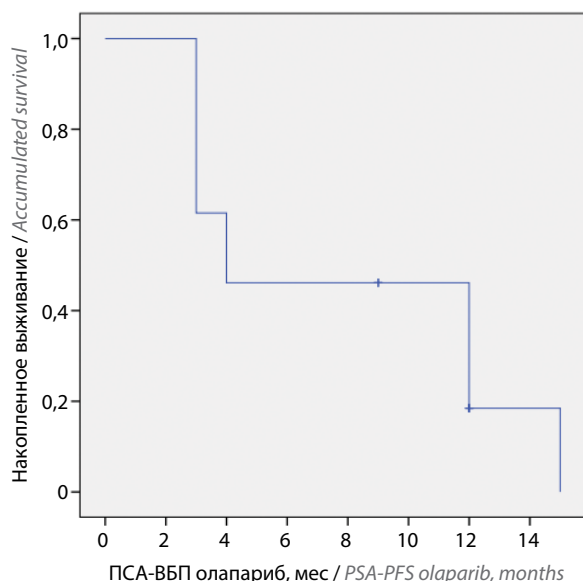


Рис. 1. Стромальная и интратуморальная инфильтрация CD163+-макрофагами в ацинарной аденокарциноме предстательной железы. Иммуногистохимическое исследование, $\times 200$

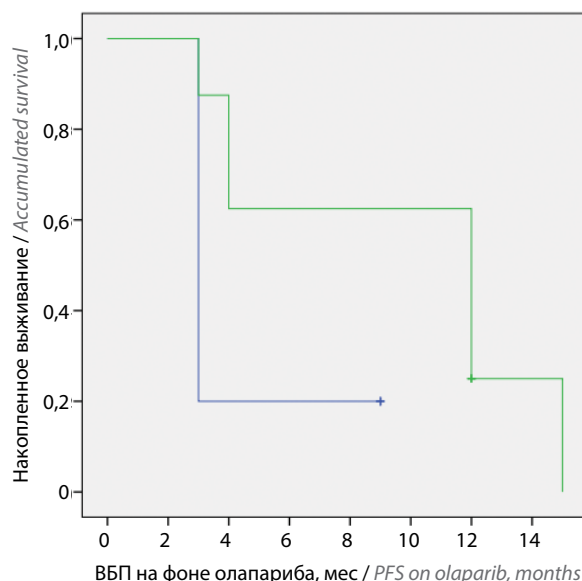
Fig. 1. Stromal and intratumoral infiltration by CD163+ macrophages in acinar adenocarcinoma of the prostate. Immunohistochemical staining, $\times 200$

При среднем периоде наблюдения 15 мес медиана ПСА-ВБП на фоне терапии олапарибом составила 4 мес. При этом выявлено увеличение ПСА-ВБП у больных с мутациями *BRCA2* по сравнению с пациентами с другими мутациями (медиана 12 мес против 3 мес; *log-rank* $p = 0,001$) (рис. 2), у больных < 64 лет (медиана 12 мес против 3 мес; $p = 0,002$), в случае снижения уровня ПСА после 3 мес терапии олапарибом $\geq 90\%$ от исходного значения (медиана 12 мес против 3 мес; $p = 0,001$) (рис. 3).

В случае первично метастатического заболевания (M1) также выявлено увеличение ПСА-ВБП (медиана 12 мес против 3 мес; $p = 0,013$). При снижении уровня ПСА после предшествующей терапии энзалутамидом $\geq 90\%$ отмечено снижение ВБП на фоне терапии олапарибом (медиана 3 мес против 12 мес; $p < 0,001$) (рис. 4). Также выявлено снижение ПСА-ВБП при назначении



+ Цензурировано / Censored

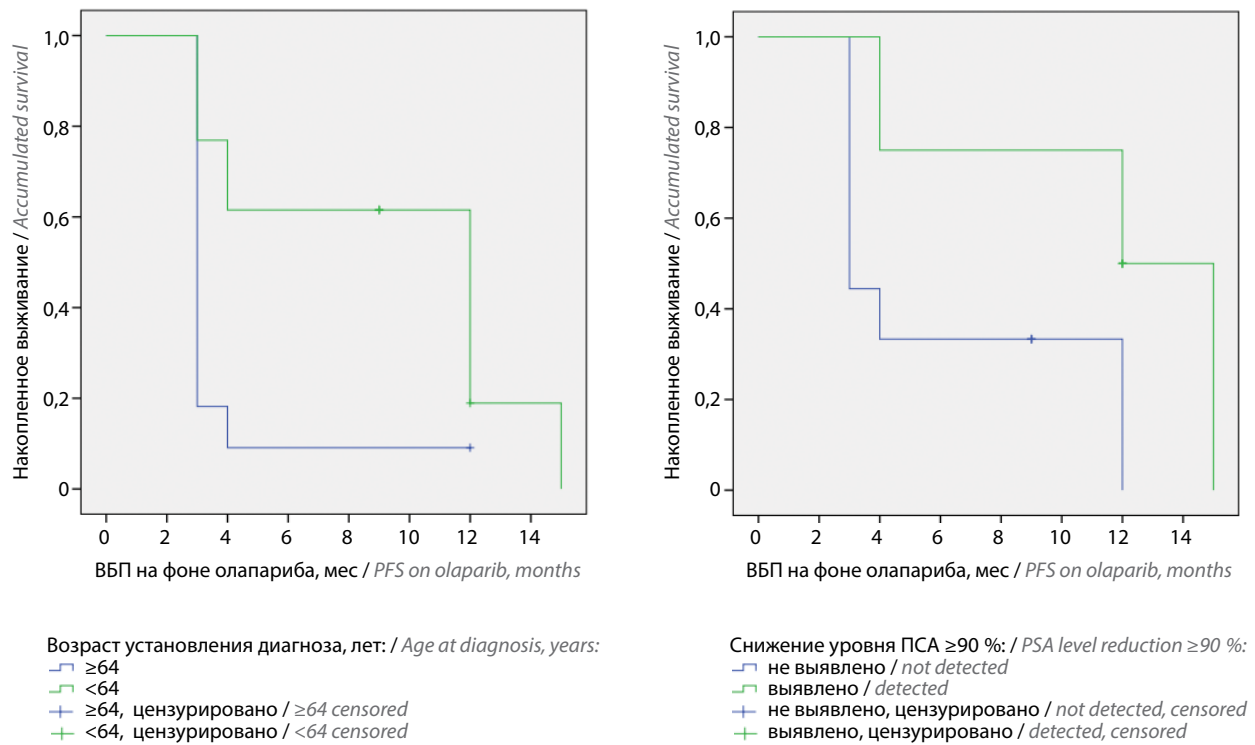


— Мутации генов HRR / Mutations of HRR genes
— Мутации *BRCA2* / *BRCA2* mutations
+ Мутации генов HRR, цензурировано / Mutations of HRR genes, censored
+ Мутации *BRCA2*, цензурировано / *BRCA2* mutations, censored

	mHRR (n = 39)	<i>BRCA2</i> (n = 24)	Другие мутации HRR (n = 15) Other HRR mutations (n = 15)
Событие / Event	33	21	12
ВБП, Ме, мес / PFS, Me, month	4	12	3
<i>log-rank</i> p			0,001

Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования по простатическому специфическому антигену (ПСА-ВБП) в зависимости от типа мутации гомологической рекомбинационной репарации ДНК (HRR): *BRCA2* против других мутаций

Fig. 2. Progression-free survival according to prostate-specific antigen (PSA-PFS) depending on the type of mutations in homologous recombination repair (HRR) genes: *BRCA2* vs other mutations



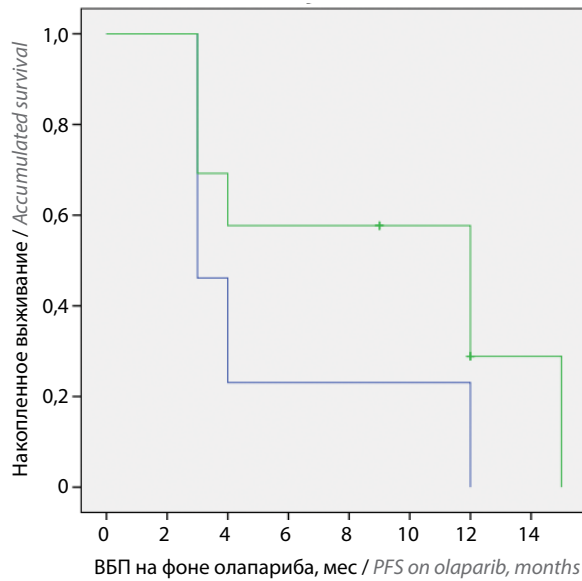
	Возраст, лет / Age, years		Процент снижения уровня ПСА на фоне терапии олапарибом / Level of PSA decrease on olaparib	
	≥64 (n = 12)	<64 (n = 27)	≥90 % (n = 12)	<90 % (n = 27)
Событие / Event	11	22	9	24
ВБП, Ме, мес / PFS, Me, month	3	12	12	3
log-rank p	0,002		0,001	

Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) по простатическому специфическому антигену (ПСА) в зависимости от возраста пациентов и процента снижения уровня ПСА на фоне терапии олапарибом

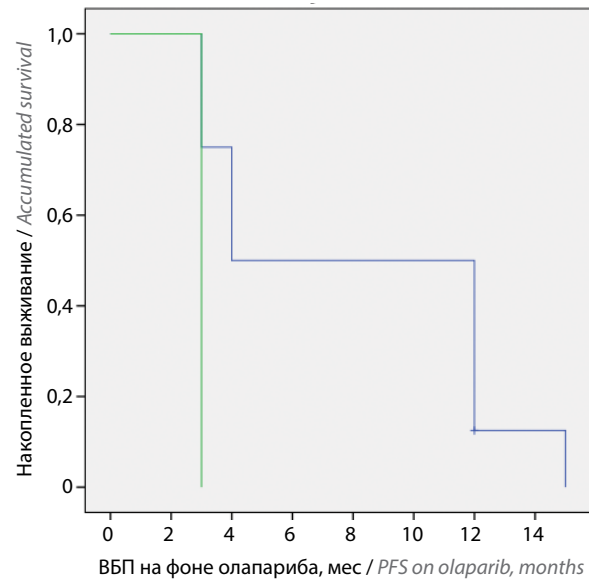
Fig. 3. Progression-free survival (PFS) according to prostate-specific antigen (PSA) depending on the age of patients and the percentage of PSA reduction during olaparib therapy

в анамнезе доцетаксела по поводу мГЧРПЖ (медиана 3 мес против 12 мес; $p < 0,001$), при этом наблюдалось ее увеличение в случае предшествующего назначения кабацитаксела до олапариба ($p = 0,004$) (рис. 5).

Молекулярными предикторами увеличения ВБП на фоне терапии олапарибом являются уровень экспрессии CD163⁺ ≥30 % ($p < 0,001$) и соотношение CD163⁺/CD68⁺ ≥2,83 ($p = 0,033$) (рис. 6).



Первичная распространенность: / Primary incidence:
 — M0
 — M1
 + M0, цензурировано / M0, censored
 + M1, цензурировано / M1, censored

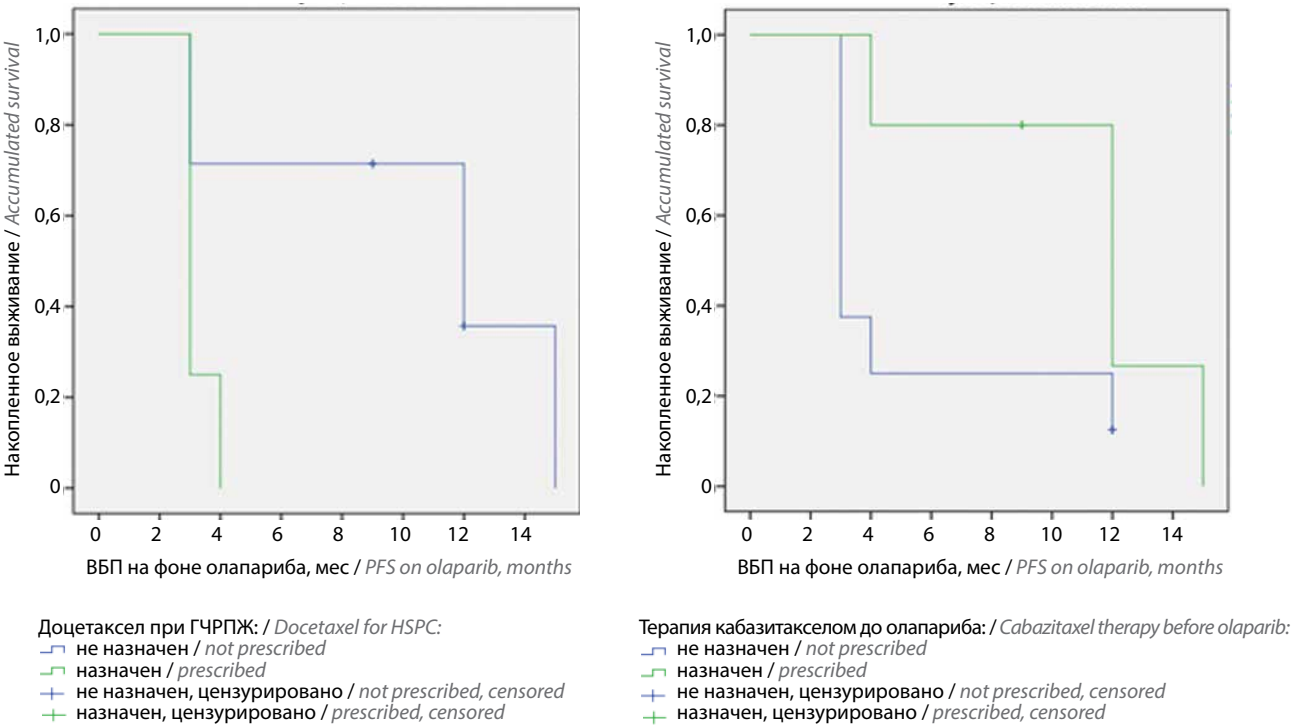


Снижение уровня ПСА на фоне терапии энзалутамидом: /
 Reduction of PSA levels on enzalutamide:
 — <90 %
 — ≥90 %
 + <90 %, цензурировано / <90 %, censored
 + ≥90 %, цензурировано / ≥90 %, censored

	Первичная распространенность / Primary incidence		Процент снижения уровня ПСА на фоне терапии энзалутамидом / Level of PSA decrease on enzalutamide	
	M0 (n = 13)	M1 (n = 26)	≥90 % (n = 9)	<90 % (n = 30)
Событие / Event	13	20	9	24
ВБП, Ме, мес / PFS, Me, month	3	12	3	12
log-rank p	0,013		<0,001	

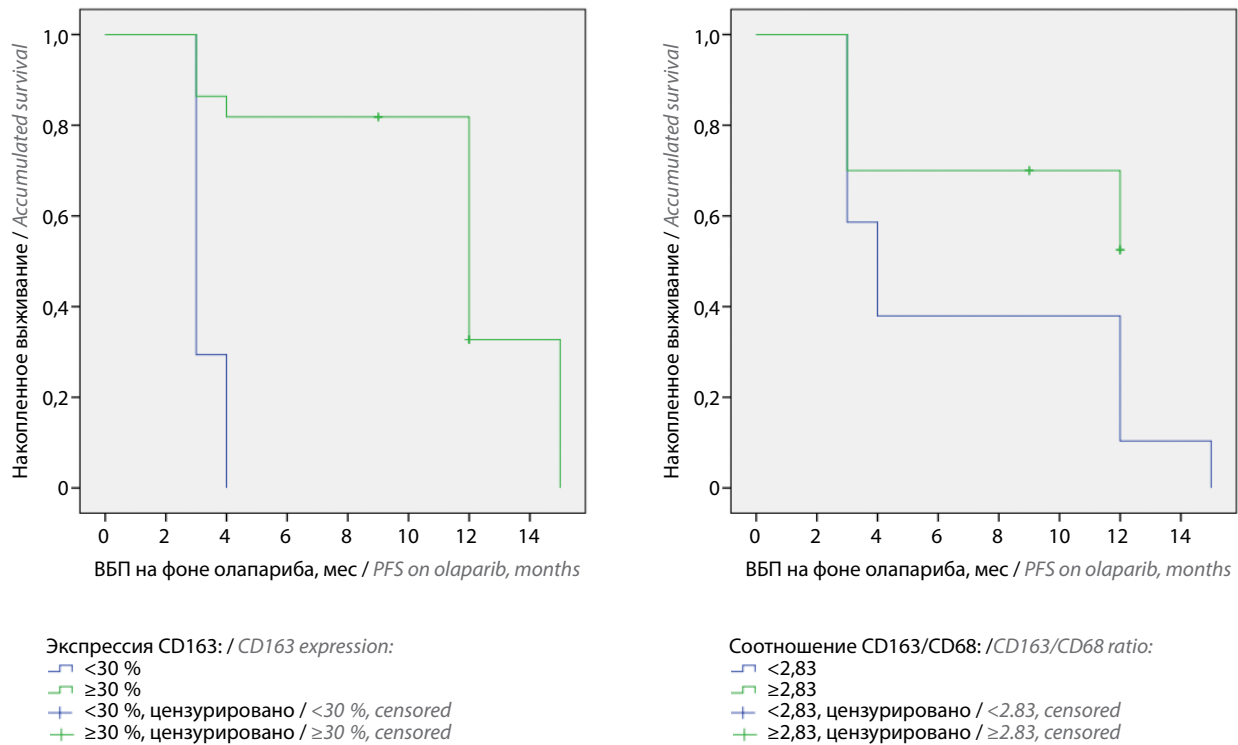
Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) по простатическому специфическому антигену (ПСА) при терапии олапарибом в зависимости от первично метастатического заболевания и процента снижения уровня ПСА на фоне терапии энзалутамидом

Fig. 4. Progression-free survival (PFS) according to prostate-specific antigen (PSA) during olaparib therapy depending on the primary metastatic disease and the percentage of PSA reduction during enzalutamide therapy



	Назначение доцетаксела при ГЧРПЖ / Prescription of docetaxel for HSPC		Назначение кабазитаксела до олапариба / Prescription of cabazitaxel to olaparib	
	назначен (n = 12) / prescribed (n = 12)	не назначен (n = 21) / not prescribed (n = 21)	назначен (n = 24) / prescribed (n = 24)	не назначен (n = 15) / not prescribed (n = 15)
Событие / Event	12	15	21	12
ВБП, Ме, мес / PFS, Me, month	3	12	12	3
log-rank p	<0,001		0,004	

Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) по простатическому специфическому антигену при терапии олапарибом в зависимости от предшествующего лечения (энзалутамид, доцетаксел, кабазитаксел). ГЧРПЖ – гормоночувствительный рак предстательной железы
Fig. 5. Progression-free survival (PFS) according to prostate-specific antigen during olaparib therapy depending on previous therapy (enzalutamide, docetaxel, cabazitaxel). HSPC – hormone-sensitive prostate cancer



	CD163 ⁺		Соотношение CD163 ⁺ /CD68 ⁺ / CD163+/CD68+ ratio	
	<30 % (n = 17)	≥30 % (n = 22)	<2,83 (n = 29)	≥2,83 (n = 10)
Событие / Event	17	16	29	4
ВБП, Ме, мес / PFS, Me, month	3	12	4	Не достигнута / Not achieved
log-rank p	<0,001		0,033	

Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) по простатическому специфическому антигену при терапии олапарибом в зависимости от уровня количества макрофагов CD163⁺ и соотношения CD163⁺/CD68⁺ в опухолевом микроокружении
Fig. 6. Progression-free survival (PFS) according to prostate-specific antigen during olaparib therapy depending on the level of CD163⁺ macrophages and the CD163⁺/CD68⁺ ratio in the tumor microenvironment

Обсуждение

Кастрационно-резистентный РПЖ характеризуется высокой вариабельностью течения, что затрудняет прогнозирование исходов лечения. Разнородность данной группы обусловлена в том числе существованием различных молекулярно-генетических подтипов опухоли, в частности мутациями генов HRR. Наличие данных мутаций далеко не всегда гарантирует одинаковый ответ на проводимую терапию, что подчеркивает необходимость персонализированного подхода к лечению.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия PARP-ингибитором олапарибом наиболее оправдана при мутации *BRCA2*. В группе с мутацией

BRCA2 медиана ПСА-ВБП достигала 12 мес, что значительно превышало аналогичные показатели у пациентов с другими мутациями. Кроме наличия мутации в гене *BRCA2*, эффективность лечения олапарибом определялась и другими клиническими факторами, среди которых возраст <64 лет на момент постановки диагноза, достижение ПСА-ВБП ≥4 мес, а также снижение уровня ПСА (≥90 %) через 3 мес терапии.

Аналогичные результаты приводятся в китайском исследовании с включением 39 пациентов, в котором для *BRCA2*-ассоциированных опухолей также наблюдалось преимущество в отношении медианы ВБП (9,5 мес) [10]. Подобные результаты можно объяснить тем, что

биаллельная инактивация гена *BRCA2* приводит к выраженному дефициту HRR, что делает опухолевые клетки особенно чувствительными к терапии PARP-ингибиторами [11].

Дополнительное влияние на исход лечения оказывают особенности предшествующей терапии. Так, в нашем исследовании показано, что выраженное ($\geq 90\%$) снижение уровня ПСА на фоне предыдущего лечения энзалутамидом, а также назначение доцетаксела на этапе гормональной чувствительности заболевания в 4,68 и 5,18 раза соответственно повышают риск прогрессирования на фоне терапии олапарибом ($p < 0,05$). Напротив, первично метастатический характер заболевания и снижение уровня ПСА $\geq 90\%$ к 3-му месяцу терапии олапарибом статистически значимо ($p < 0,05$) улучшали прогноз. Вероятно, это обусловлено селекцией более агрессивного и резистентного клона опухолевых клеток на фоне ранее проводившейся терапии, которые характеризуются другими механизмами репарации повреждений ДНК, меньшей зависимостью от HRR и способностью компенсировать блокировку PARP другими молекулярными путями.

Особого внимания заслуживает изучение роли иммунного микроокружения опухоли, в частности мононуклеарной воспалительной инфильтрации (TILs). В ходе работы установлено, что уровень TILs не ассоциирован непосредственно с эффективностью лечения, однако такие показатели, как низкий уровень ($< 30\%$) M2-поляризованных макрофагов ($CD163^+$) и соотношение $CD163^+/CD68^+ < 2,83$, статистически значимо ($p = 0,028$) снижали риск прогрессирования на фоне терапии олапарибом. Важно, что в случае *BRCA2*-мутации опухоли часто демонстрировали более высокие уровни экспрессии M2-макрофагов и сравнительно низкий уровень маркера M1-поляризации $CD68$ [12]. Патогенетически это может быть связано с особенностями взаимодействия опухолевых клеток с микросредой: M2-поляризованные макрофаги поддерживают хроническое воспаление и иммуносупрессию в опухолевом очаге, что, вероятно, делает их восприимчивыми к терапевтическому перепрограммированию под воздействием олапариба [13]. Это согласуется с данными других исследований о роли PARP-ингибиторов в репрограммировании опухолевого микроокру-

жения, усилении антигенной презентации и стимуляции противоопухолевого иммунитета прежде всего за счет увеличения инфильтрации $CD8^+$ цитотоксическими лимфоцитами и снижения доли иммуносупрессивных клеточных популяций [14].

Заключение

По результатам проведенного исследования установлено, что терапия олапарибом при мКРППЖ демонстрирует наибольшую эффективность у пациентов с мутацией гена *BRCA2*. В данной когорте больных зафиксировано статистически значимое увеличение ПСА-ВБП с медианой 12 мес по сравнению с пациентами, имеющими альтернативные генетические аберрации (медиана 3 мес).

К числу основных клинических предикторов хорошего ответа на терапию олапарибом относятся возраст < 64 лет, первично метастатический РПЖ и выраженное снижение уровня ПСА ($\geq 90\%$) после 3 мес лечения. Одновременно с этим выявлены факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом — выраженное снижение уровня ПСА ($\geq 90\%$) на фоне предшествующей терапии энзалутамидом и применение доцетаксела в гормоночувствительной фазе заболевания, что достоверно коррелирует с повышенным риском прогрессирования при приеме олапариба.

Анализ иммунного микроокружения опухоли позволил нам установить дополнительные прогностические маркеры эффективности терапии: высокая концентрация M2-поляризованных макрофагов ($CD163^+ \geq 30\%$) и повышенное соотношение $CD163^+/CD68^+ (\geq 2,83)$ статистически значимо ассоциированы с более благоприятными исходами лечения. Предполагается, что иммуносупрессивный фенотип макрофагальной популяции при определенных условиях может потенцировать терапевтический эффект олапариба посредством репрограммирования воспалительных клеток и усиления противоопухолевой цитотоксичности.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о возможности внедрения комплексного мультипараметрического подхода к отбору пациентов для терапии PARP-ингибиторами, учитывающего молекулярно-генетические, клинические и иммунологические характеристики опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mateo J., de Bono J.S., Fizazi K. et al. Olaparib for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and alterations in *BRCA1* and/or *BRCA2* in the PROfound Trial. *J Clin Oncol* 2024;42(5):571–83. DOI: 10.1200/JCO.23.00339
2. Heijink A.M., Talens F., Jae L.T. et al. *BRCA2* deficiency instigates cGAS-mediated inflammatory signaling and confers sensitivity to tumor necrosis factor- α -mediated cytotoxicity. *Nat Commun* 2019;10(1):100. DOI: 10.1038/s41467-018-07927-y
3. Reislander T., Lombardi E.P., Groelly F.J. et al. *BRCA2* abrogation triggers innate immune responses potentiated by treatment with PARP inhibitors. *Nat Commun* 2019;10(1):3143. DOI: 10.1038/s41467-019-11048-5
4. Zitvogel L., Galluzzi L., Kepp O. et al. Type I interferons in anticancer immunity. *Nat Rev Immunol* 2015;15 (7):405–14. DOI: 10.1038/nri3845
5. Staniszevskaa A.D., Armenia J., Kinga M., Michalogloua C. PARP inhibition is a modulator of anti-tumor immune response in *BRCA*-deficient tumors. *Oncoimmunology* 2022;11(1):e2083755. DOI: 10.1080/2162402X.2022.2083755
6. Mustafa K., Han Y., He D. et al. Poly-(ADPribose) polymerases inhibition by Olaparib attenuates activities of the NLRP3 inflammasome and of NF- κ B in THP-1 monocytes. *PLoS One* 2024;19(2):e0295837. DOI: 10.1371/journal.pone.0295837
7. Pandey N., Black B.E. Rapid detection and signaling of DNA damage by PARP-1. *Trends Biochem Sci* 2021;46:744–57. DOI: 10.1016/j.tibs.2021.01.014
8. Zong C., Zhu T., He J. et al. PARP mediated DNA damage response, genomic stability and immune responses. *Int J Cancer* 2022;150:1745–59. DOI: 10.1002/ijc.33918
9. Henning R.J., Bourgeois M., Harbison R.D. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) and PARP inhibitors: mechanisms of action and role in cardiovascular disorders. *Cardiovasc Toxicol* 2018;18:493–506. DOI: 10.1007/s12012-018-9462-2
10. Hassa P.O., Hottiger M.O. The functional role of poly(ADP-ribose) polymerase 1 as novel coactivator of NF- κ B in inflammatory disorders. *Cell Mol Life Sci* 2002;9:1534–53. DOI: 10.1007/s00018-002-8527-2
11. Dong B., Yang B., Chen W. et al. Olaparib for Chinese metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world study of efficacy and gene predictive analysis. *Med Oncol* 2022;39(5):96. DOI: 10.1007/s12032-022-01648-5
12. Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Соколенко А.П. и др. Анализ дефицита гомологичной рекомбинации при раке предстательной железы. *Сибирский онкологический журнал* 2025;24(1):59–69. DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-59-69
13. Ievleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P. et al. Analysis of homologous recombination deficiency in prostate cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2025;24(1):59–69. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-59-69
13. Tay J.Y., Ho J.X., Cheo F.F. et al. Microenvironment and epigenetic regulation in *BRCA1* pathogenic variant-associated breast cancers. *Cancers* 2024;16:3910. DOI: 10.3390/cancers16233910
14. Wang L., Wang D., Sonzogni O. et al. PARP-inhibition reprograms macrophages toward an anti-tumor phenotype. *Cell Rep* 2022;41(2):111462. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111462

Вклад авторов

А.И. Стукань: написание текста статьи, статистический анализ данных, обзор литературы по теме статьи, сбор данных первичной документации;

С.В. Вторушин: разработка дизайна исследования, анализ критически важного интеллектуального содержания;

А.П. Богдан: разработка дизайна исследования, обзор литературы по теме статьи;

Т.Ю. Семиглазова: разработка дизайна исследования, анализ критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение статьи;

Х.Р. Товбулатова: получение данных для анализа, анализ данных;

В.Н. Бодня, В.А. Порханов: разработка дизайна исследования, анализ данных;

А.А. Довлатбекян: сбор данных первичной документации;

М.А. Чагиев: обзор литературы по теме статьи, сбор данных первичной документации;

Д.В. Хорева: обзор литературы по теме статьи, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.I. Stukan: article writing, statistical data analysis, reviewing of publications of the article's theme, collection of primary documentation data;

S.V. Vtorushin: developing the research design, analysis of critical intellectual content;

A.P. Bogdan: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;

T.Yu. Semiglazova: developing the research design, analysis of critical intellectual content, final approval of the article;

Kh.R. Tovbulatova: data acquisition, data analysis;

V.N. Bodnya, V.A. Porkhanov: developing the research design, data analysis;

A.A. Dovlatbekyan: collection of primary documentation data;

M.A. Chagiev: reviewing of publications of the article's theme, collection of primary documentation data;

D.V. Khoreva: reviewing of publications of the article's theme, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>

С.В. Вторушин / S.V. Vtorushin: <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

А.П. Богдан / A.P. Bogdan: <https://orcid.org/0000-0002-1786-6906>

Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

Х.Р. Товбулатова / Kh.R. Tovbulatova: <https://orcid.org/0009-0008-3935-251X>

В.Н. Бодня / V.N. Bodnya: <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>

В.А. Порханов / V.A. Porkhanov: <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

А.А. Довлатбекян / A.A. Dovlatbekyan: <https://orcid.org/0009-0004-1282-0425>

М.А. Чагиев / M.A. Chagiev: <https://orcid.org/0009-0002-5890-3467>

Д.В. Хорева / D.V. Khoreva: <https://orcid.org/0009-0007-0268-867X>

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 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 25 от 24.11.2022.

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. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 25 dated 24.11.2022.

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

Заявление о доступности данных. Данные, представленные в этом исследовании, доступны по запросу у соответствующего автора.

Data availability statement. Data presented in this study are available on request from the corresponding author.