

Мутации генов *BRCA1/2* при раке предстательной железы. Имеются ли перспективы для их клинического применения?

П.В. Копосов

Европейский медицинский центр; Россия, 129090, Москва, ул. Щепкина, 35

Контакты: Павел Валентинович Копосов rkoposov@emctmos.ru

У пациентов, страдающих раком предстательной железы, выявляют случаи необычного злокачественного течения заболевания. Возникнув в молодом возрасте, это заболевание может сочетаться с нормальными (до 4 нг/мл) значениями простатического специфического антигена, а также иметь плохой клинический прогноз, характеризующийся резистентностью к проводимому стандартному лечению. В обзоре литературы приведены данные по выделению из общей популяции тех пациентов, которые имеют носительство мутаций генов *BRCA1/2*. Доля таких больных составляет 2 %, для них необходимы проведение программ прицельного скрининга рака предстательной железы и разработка специальных схем лечения. Рассматривая механизм действия препаратов платины и данные, полученные из исследований по лечению *BRCA1/2*-зависимого рака яичников у женщин, согласно которым наблюдается высокая чувствительность к препаратам платины у пациенток с мутациями генов репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты путем гомологичной рекомбинации, можно предположить, что дефекты репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы также могут быть высоко-чувствительны к препаратам платины.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кастрационная резистентность, мутации генов *BRCA1/2*, цисплатин, организация здравоохранения, олапариб

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-80-83

Gene *BRCA1/2* mutation in prostate cancer patients: clinical administration aspects

P. V. Koposov

European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow, 129090, Russia

The cases of the uncommon malignant disease state can take place in patients with the prostate cancer. This disease may appear at a young age and the level of the PSA may be normal (to 4 ng/ml), and also the negative clinical prognosis, due to the resistance to standard medical treatment, can take place. In the literature review there is a data on patients' carrier status of gene *BRCA1/2* mutation. There are 2 % of such patients and the program of the target screening of the prostate cancer and the special treatment regimen for them should be developed. According to the mechanism of action of the platinum-based drugs and the data from the studies on treatment of the *BRCA1/2*-dependent ovarian cancer in women, where the high sensitivity to the platinum-based drugs in patients with the mutations of the reparation genes of the deoxyribonucleic acid by the homologous recombination was validated, we supposed, that the defects of the deoxyribonucleic acid reparation in patients with the metastatic castration-resistant prostate cancer also might be highly sensitive to the platinum-based drugs.

Key words: prostate cancer, castration resistance, gene *BRCA1/2* mutation, cisplatin, public health organization, olaparib

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль у мужчин старше 60 лет, она является лидирующей причиной смерти от рака в развитых странах [1]. В настоящее время доказана молекулярно-генетическая гетерогенность этого заболевания у различных пациентов. Тем не менее стратегия лечения больных РПЖ практически не отличается ни на ранних этапах лечения, ни в случае наступления кастрационной резистентности метастатического процесса [2, 3]. Как и при других злокачественных новообразованиях, например при раке молочной железы или колоректальном раке, индивидуализация лечения таких больных становится современным трендом в онкологии. Это требует изучения влияния предиктивных

биомаркеров в целях выработки наилучшего варианта лечения при этом заболевании [4]. Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) может нести в себе черты геномных aberrаций, которые связаны с репарацией дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [3, 5]. Некоторые из этих aberrаций связаны с чувствительностью к препаратам платины и поли-(аденозиндифосфат-рибозо)-полимеразным (poly (adenosinediphosphate-ribose)-polymerase, PARP) ингибиторам [6–9]. PARP вплетена в многочисленные точки репарации ДНК. Известно, что подобные генетические аномалии у женщин вызывают наследственный рак яичников и молочной железы и ассоциированы с мутациями генов *BRCA1/2*. Эти мутации определяют высо-

кую чувствительность к цисплатину [10, 11]. Ингибирование PARP связано с повышением противоопухолевого эффекта у мужчин с метастатическим КРПЖ с «вредными» мутациями гена *BRCA2*, ассоциированными с плохим прогнозом заболевания [8, 12].

Недавние исследования [13], опубликованные в 2015 г., показали исходы локального лечения мужчин — носителей мутаций генов, предрасполагающих к раку молочной железы и яичников [14].

Мутации этих генов предполагают высокий риск развития рака яичников и молочной железы у женщин и в меньшей степени РПЖ и других видов рака у мужчин [15, 16]. Для женщин — носительниц мутаций генов *BRCA* скрининг рака молочной железы начинается значительно раньше; в некоторых странах предусмотрены такие профилактические меры, как риск-редуцирующие хирургические вмешательства. У таких пациенток проведение профилактических мастэктомий и овариэктомий научно обосновано и влияет на снижение риска заболеваемости и риска смерти от злокачественных новообразований данных локализаций [15]. Теоретического обоснования для скрининга рака и его профилактики у мужчин — носителей мутаций гена *BRCA* пока еще не создано. Тем не менее Е. Castro и соавт. проанализировали результаты лечения 67 носителей мутаций *BRCA* и 1235 пациентов с РПЖ после простатэктомии и лучевого лечения. Было выявлено, что число случаев прогрессирования и смертей у носителей мутаций генов *BRCA* было выше [14]. Мутации генов *BRCA* являются независимым плохим прогностическим фактором, его влияние на прогноз в многовариантном анализе выше, чем степень дифференцировки, стадия, уровень простатического специфического антигена (ПСА).

Каково клиническое применение данных, полученных в этом исследовании, для мужчин — носителей мутаций?

Прежде всего, необходимо уточнять у пациентов, страдающих РПЖ, и мужчин с повышенным уровнем ПСА наличие рака в семейном анамнезе (РПЖ — по мужской линии и рак молочной железы и/или яичников — по женской). Мутации генов *BRCA* должны быть исследованы в семьях с ранним РПЖ, раком молочной железы и яичников. Таких пациентов и их семьи необходимо направлять на генетическое консультирование, обязательно включающее проведение молекулярно-биологических тестов [15, 16].

Во-вторых, мужчины — носители мутаций имеют повышенный риск развития агрессивного РПЖ в молодом возрасте [13, 16, 17]. Таким пациентам, возможно, будет рекомендован контроль уровня ПСА в более молодом возрасте, начиная с 40 лет [18]. После стандартного скрининга РПЖ описана удивительно высокая смертность от данного заболевания для мужчин с мутациями генов *BRCA2* [17], это определяет более

короткие интервалы исследования уровня ПСА и более низкие пороговые значения этого маркера. Риск развития РПЖ у мужчин — носителей мутаций генов *BRCA1* выражен в меньшей степени, чем у носителей мутаций *BRCA2* [16]. Рациональным подходом в таких случаях следует считать контроль уровня ПСА у таких мужчин также с 40 лет. Исследование, посвященное определению уровня ПСА у мужчин — носителей мутаций *BRCA*, недавно опубликовано в журнале *European Urology* [18]. В другое исследование — IMPACT [19] — был включен 2481 мужчина с подозрением на наследственный РПЖ в возрасте 40–69 лет (62 центра из 20 стран). Им было проведено тестирование на носительство мутаций генов *BRCA1/2*. Уровень ПСА ≥ 3 нг/мл был выявлен у 199 мужчин (у 60 *BRCA1*-позитивных, у 52 контрольной группы, у 59 *BRCA2*-позитивных, у 28 контрольной группы). Первоначально 162 мужчинам была проведена биопсия, которая выявила РПЖ в 59 случаях: у 18 пациентов с мутацией гена *BRCA1*, у 24 — *BRCA2* и у 17 в контрольной группе (см. таблицу). Результаты показали, что уровень ПСА > 3 нг/мл является прогностическим фактором у носителей мутаций генов *BRCA1* (37,5 %), *BRCA2* (48,0 %) и в контрольных группах (23,3 и 33,3 % соответственно). Неудивительно, что пациенты — носители мутаций имеют генетическую предрасположенность к онкологическим заболеваниям вообще и к РПЖ в частности. Поэтому более низкий уровень ПСА (3–4 нг/мл) может быть поводом для назначения скрининга РПЖ у них. Как было показано в исследовании IMPACT, частота выявления РПЖ промежуточного и высокого рисков в этих подгруппах оказалась выше, чем у лиц без мутаций. Эти прогностически плохие опухоли выявлялись у 2,3 % *BRCA1*-позитивных пациентов (контрольная группа — 1,9 %) и у 3,3 % *BRCA2*-позитивных (контрольная группа — 1,6 %).

В-третьих, радикальное лечение пациентов — носителей мутаций должно начинаться как можно раньше. Повышенный уровень ПСА в таких случаях является неточным скрининговым ориентиром, особенно при мутациях гена *BRCA2*. Достичь высоких показателей выживаемости у таких пациентов можно не всегда даже при РПЖ низкого риска. Е. Castro и соавт. доказали, что мутации генов *BRCA* являются независимыми негативными прогностическими факторами после радикальной простатэктомии или лучевой терапии [14]. Авторами не были представлены результаты лечения пациентов с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2* отдельно из-за небольшого числа больных в группах. Между тем эти результаты, а также неудовлетворительные показатели скрининга у носителей мутаций гена *BRCA2* [17] наводят на мысль о необходимости комбинации локального и адъювантного системного лечения. Ближайшие исследования будут нацелены

Targeted prostate cancer screening in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers [19]

Prostate-specific antigen level ≥ 3 ng/ml				
Study groups			Incidence, %	
BRCA1 positive			37,5	
BRCA1 control group			23,3	
BRCA2 positive			48,0	
BRCA2 control group			33,3	
Prostate cancer incidence				
Study groups	BRCA1 positive	BRCA1 control group	BRCA2 positive	BRCA2 control group
Prostate cancer, %	2,3	1,9	3,3	1,6
Intermediate and high risk, <i>n</i>	61	80	71	43

на получение данных о том, что адъювантная терапия снижает смертность от РПЖ как в этой, так и в других группах. С другой стороны, мутации генов *BRCA* выявляют примерно у 2 % пациентов, страдающих РПЖ [17, 20]. Возможно, что проводимые исследования по адъювантному системному лечению больных с высоким риском с неизвестным статусом мутаций генов *BRCA* в ближайшем будущем включают пациентов с мутациями генов *BRC*.

В-четвертых, мужчины — носители генов *BRCA* с метастатическим РПЖ могут иметь удовлетворительные результаты и от стандартного лечения, которое стало доступным в терапии женщин с метастатическим раком яичников. Так, возможно, что олапариб, PARP-ингибитор, имеющий специфическую активность при *BRCA*-ассоциированном раке, может эффективно применяться и при РПЖ [21]. Более того, мутации гена *BRCA2* при метастатическом РПЖ могут иметь лучший ответ на препараты платины [22].

Результаты клинического исследования TOPARP [12] показали, что для лечения метастатического РПЖ необходима стратификация пациентов по молекулярно-генетическим подгруппам. Мутации в генах репарации ДНК в клетках опухоли встречаются в 25–30 % случаев КРППЖ [3, 23]. С помощью метода секвенирования нового поколения были определены множество типов aberrаций генома, ассоциированных с чувствительностью к PARP-ингибиторам. Альтерации были выявлены не только в генах *BRCA2*, но и в *ATM*, *BRCA1*, *PALB2*, *CHEK2*, *FANCA* и *HDAC2*. Все из них ранее были описаны как имеющие синтетическое летальное взаимодействие с PARP-ингибацией [24, 25]. Ингибирование гена *HDAC*, как было описано в более ранних публикациях [26, 27], оказа-

лось чувствительным к PARP-ингибированию. Между тем клиническое значение потери гена *HDAC* до сих пор неизвестно. Химиотерапию на основе препаратов платины обычно не используют для лечения метастатического КРППЖ, так как исследования III фазы не показали эффективности в лечении в общей популяции пациентов. Тем не менее в клиническом исследовании III фазы SPARK [28] был описан ответ на монотерапию платиновыми производными, такими как сатраплатин. Рассматривая механизм действия препаратов платины и данные, полученные из исследования по лечению рака яичников, согласно которому чувствительность к препаратам платины и PARP-ингибиторам коррелировала с наличием нарушений репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации [12, 29, 30], можно предположить, что опухолевые клетки с дефектами репарации ДНК при метастатическом КРППЖ могут быть высокочувствительны к препаратам платины.

Авторы констатировали, что PARP-ингибирование имело противоопухолевую активность и в спорадических случаях метастатического КРППЖ. Это наводит на мысль, что дефекты репарации ДНК в клетках РПЖ часто возникают и у пациентов без генеративных мутаций генов репарации.

В заключение хочется отметить, что предположение о необходимости определения мутаций генов *BRCA* поможет выявить узкую, но клинически крайне важную группу пациентов плохого прогноза с РПЖ [10]. Становится очевидным, что носители мутаций генов *BRCA* среди большого числа пациентов с РПЖ или мужчин с повышенным уровнем ПСА и их семьи станут новыми группами населения для таргетного скрининга в ежедневной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hellerstedt B.A., Pienta K.J. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52(3):154–79.
- Baca S.C., Prandi D., Lawrence M.S. et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 2013;153(3):666–77.
- Grasso C.S., Wu Y.M., Robinson D.R. et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2012;487(7406):239–43.
- de Bono J.S., Ashworth A. Translating cancer research into targeted therapeutics. *Nature* 2010;467(7315):543–9.
- Beltran H., Yelensky R., Frampton G.M. et al. Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity. *Eur Urol* 2013;63(5):920–6.
- Farmer H., McCabe N., Lord C.J. et al. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434(7035):917–21.
- Bryant H.E., Schultz N., Thomas H.D. et al. Specific killing of *BRCA2*-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005;434(7035):913–7.
- Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A. et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from *BRCA* mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361(2):123–34.
- Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline *BRCA1/2* mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(3):244–50.
- Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(15):1382–92.
- Ledermann J., Harter P., Gourley C. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:856.
- Mateo J., Carreira S., Sandhu S. et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(18):167–708.
- 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.
- Castro E., Goh C., Leongamornlert D. et al. Effect of *BRCA* mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(2):186–93.
- Nelson H.D., Pappas M., Zakher B. et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for *BRCA*-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2014;160(4):255–66.
- Alane S.R., Glogowski E.A., Schrader K.A. et al. Clinical features and management of *BRCA1* and *BRCA2*-associated prostate cancer. *Front Biosci (Elite Ed)* 2014;6:15–30.
- Akbari M.R., Wallis C.J., Toi A. et al. The impact of a *BRCA2* mutation on mortality from screen-detected prostate cancer. *Br J Cancer* 2014;111(6):1238–40.
- Bancroft E.K., Page E.C., Castro E. et al. Targeted prostate cancer screening in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol* 2014;66(3):489–99.
- Mikropoulos C., Castro E., Bancroft E. et al. Identification of men with a genetic predisposition to prostate cancer: targeted screening in men at higher genetic risk and controls. Program and abstracts of the 2014 Genitourinary Cancers Symposium; January 30 – February 1, 2014; San Francisco, California. Abstr. 8.
- Leongamornlert D., Mahmud N., Tymrakiewicz M. et al. Germline *BRCA1* mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2012;106(10):1697–701.
- Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline *BRCA1/2* mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(3):244–50.
- Yang D., Khan S., Sun Y. et al. Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA* 2011;306(14):1557–65.
- Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M. et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–28.
- McCabe N., Turner N.C., Lord C.J. et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Res* 2006;66(16):8109–15.
- Murai J., Huang S.Y., Das B.B. et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res* 2012;72(2):5588–99.
- Miller K.M., Tjeertes J.V., Coates J. et al. Human *HDAC1* and *HDAC2* function in the DNA-damage response to promote DNA nonhomologous end-joining. *Nat Struct Mol Biol* 2010;17(9):1144–51.
- Chao O.S., Goodman O.B. Jr. Synergistic loss of prostate cancer cell viability by coinhibition of HDAC and PARP. *Mol Cancer Res* 2014;12(12):1755–66.
- Sternberg C.N., Petrylak D.P., Sartor O. et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5431–8.
- Fong P.C., Yap T.A., Boss D.S. et al. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition: frequent durable responses in *BRCA* carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2512–9.
- Ceccaldi R., O'Connor K.W., Mouw K.W. et al. A unique subset of epithelial ovarian cancers with platinum sensitivity and PARP inhibitor resistance. *Cancer Res* 2015;75(4):628–34.