

Сигнальный механизм рецептора андрогена при раке предстательной железы: резистентность к антиандрогенной терапии и связь с генами репарации повреждений ДНК

А.И. Стукань^{1,2}, А.Ю. Горяинова^{1,2}, М.М. Григорян¹, В.Ф. Кутян¹, В.С. Жданов¹, Т.Ю. Семиглазова^{3,4},
Е.Н. Имянитов³⁻⁵

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Введение. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы остается сложной проблемой ввиду предпочтительности пациентов и ограниченного выбора методов последующей терапии. При первоначальной эффективности антиандрогенов 2-го поколения резистентность к ним не является исключительным событием. Описаны механизмы, зависящие от рецептора андрогена и не зависящие от него. При этом пристальное внимание уделено мутациям в генах репарации повреждений ДНК, в частности путем гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair, HRR), как возможной причине соматических генетических нарушений именно при прогрессирующем метастатическом течении. Однако данные о влиянии дефекта HRR на эффективность антиандрогенной терапии РПЖ весьма ограничены, что требует проведения дополнительных клинических исследований.

Цель исследования – оценка влияния клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов на эффективность антиандрогенной терапии энзалутамидом у больных раком предстательной железы с известным статусом мутаций генов репарации ДНК путем HRR и механизма репарации некомплементарных пар нуклеотидов.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе Клинического онкологического диспансера № 1 (Краснодар). Ретроспективно проанализированы клинико-морфологические параметры 54 больных раком предстательной железы, получивших антиандрогенную терапию энзалутамидом, с известным статусом герминальных и соматических мутаций генов репарации повреждений ДНК путем HRR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD54L*, *FANCL*) и микросателлитной нестабильности при иммуногистохимическом определении дефицита репарации некомплементарных пар нуклеотидов. Статистический анализ выполнен с использованием пакета IBM SPSS Statistics v.22.

Результаты и заключение. У 17 из 54 пациентов выявлены патогенные герминальные и соматические мутации генов HRR: 7 мутаций в гене *BRCA2*, 4 – в *CHEK2*, 2 – в *BRCA1*, 2 – в *CDK12*, 1 – в *BRIP1* и 1 – в *ATM*. Показано, что в группе больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы гистологическая градация по классификации Международного общества урологических патологов (ISUP) G₂ (сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4)) статистически значимо связана с отсутствием мутации генов HRR, при этом градация G₃ (сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3)) ассоциирована с наличием мутаций генов HRR ($p < 0,05$). Рост уровня простатического специфического антигена (ПСА)/биохимическое прогрессирование в сроки 12–16 нед от начала терапии энзалутамидом был статистически значимо связан с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы без мутаций генов HRR ($p < 0,05$). В случае ответа опухоли на лечение энзалутамидом снижение уровня ПСА не зависело от возраста манифестации заболевания, степени дифференцировки, первичной распространенности, предшествующего назначения доцетаксела и наличия мутации генов HRR. В многофакторном регрессионном анализе Кокса назначение доцетаксела до энзалутамида повышало риск ПСА-прогрессирования (отношение рисков (ОР) 5,160; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,549–17,189; $p = 0,008$) и рентгенологического прогрессирования (ОР 5,161;

95 % ДИ 1,550–17,187; $p = 0,008$). Риск прогрессирования уменьшался при увеличении степени снижения уровня ПСА после 12–16 нед терапии энзалутамидом: при снижении уровня ПСА >30 % ОР 0,150; 95 % ДИ 0,040–0,570; $p = 0,005$; при снижении уровня ПСА >50 % ОР 0,039; 95 % ДИ 0,006–0,280; $p = 0,001$; при снижении уровня ПСА >90 % ОР 0,116; 95 % ДИ 0,036–0,375; $p = 0,000$. Наличие мутации генов HRR, возраст <58 лет, первично-мета-статическое заболевание и низкодифференцированная морфология не влияли на время без ПСА-прогрессирования ($p > 0,05$). При построении кривых Каплана–Майера имелась тенденция к увеличению времени до развития кастра-ционной резистентности в группе первичного раннего рака (Breslow $p = 0,06$; Tarone–Ware $p = 0,062$). При подгруп-повом анализе в когорте больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы ($n = 48$) наличие мутации генов HRR у пациентов, предлеченных доцетакселом, было связано с уменьшением времени до ПСА-прогрессирования по сравнению с больными без мутации ($\log\text{-rank } p < 0,05$).

Ключевые слова: рак предстательной железы, мутации генов репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, HRR, мутация *BRCA1/2*, мутация *CHEK2*, энзалутамид, резистентность к антиандрогенам 2-го поколения

Для цитирования: Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Григорян М.М. и др. Сигнальный механизм рецептора андрогена при раке предстательной железы: резистентность к антиандрогенной терапии и связь с генами репарации повре-жденных ДНК. Онкоурология 2023;19(1):85–101. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-85-101

Androgen receptor signaling mechanism in prostate cancer: resistance to antiandrogen therapy and association with DNA repair genes

A.I. Stukan^{1,2}, A.Yu. Goryainova^{1,2}, M.M. Grigoryan¹, V.F. Kutyan¹, V.S. Zhdanov¹, T.Yu. Semiglazova^{3,4}, E.N. Imyanitov^{3,5}

¹Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

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

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁵Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Contacts: Anastasiya Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

Background. Metastatic castration-resistant prostate cancer remains a complex problem due to patients' previous treatments and limited selection of subsequent therapies. While 2nd generation antiandrogens are initially effective, resistance to them is not an exceptional event. Mechanisms depending on androgen receptor and independent of it have been described. A special focus is on mutations in DNA repair genes, particularly genes involved in homologous recombination repair (HRR) as a possible cause of somatic genetic abnormalities specifically in progressive metastatic disease. However, data on the effect of the HRR defect on the effectiveness of antiandrogen therapy for prostate cancer are very limited, which requires additional clinical studies.

Aim. To evaluate the effect of clinical, morphological, molecular and genetic factors on the effectiveness of enzalutamide antiandrogen therapy in patients with prostate cancer and known mutations in DNA repair genes involved in HRR and mismatch repair.

Materials and methods. The study was performed at the Clinical Oncological Dispensary No. 1 (Krasnodar). Retrospective analysis of clinical and morphological parameters of 54 patients with prostate cancer who received enzalutamide antiandrogen therapy and with known status of germ line and somatic mutations of HRR DNA repair genes (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD54L*, *FANCL*) and microsatellite instability in immunohistochemical determination of mismatch repair deficit was performed. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics v.22 software.

Results and conclusion. In 17 of 54 patients, pathogenic germline and somatic mutations of HRR genes were detected: 7 mutations in *BRCA2* gene, 4 – in *CHEK2*, 2 – in *BRCA1*, 2 – in *CDK12*, 1 – in *BRIP1* and 1 – in *ATM*. It was shown that in the group of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, histological grade per the International Society of Urological Pathology (ISUP) G₂ (total Gleason score 7 (3 + 4)) is significantly associated with the absence of HRR mutation, and grade G₃ (total Gleason score 7 (4 + 3)) was associated with HRR mutations ($p < 0,05$). Increase in prostate-specific antigen (PSA) level/biochemical progression 12–16 weeks after enzalutamide therapy start was significantly associated with metastatic castration-resistant prostate cancer without HRR mutations ($p < 0,05$). In case of tumor response to enzalutamide therapy, decrease in PSA level did not depend on the age of disease onset, differentiation grade, primary advancement, previous docetaxel treatment, and presence of HRR mutation. Cox multivariate regression test showed that prescription of docetaxel before enzalutamide increased the risk of PSA-progression (hazard ratio (HR) 5.160; 95 % confidence interval (CI) 1.549–17.189; $p = 0,008$) and radiographic progression (HR 5.161; 95 % CI 1.550–17.187; $p = 0,008$). Progression risk decreased with increased level of PSA decrease 12–16 weeks after enzalutamide therapy start: for PSA decrease >30 % HR 0.150; 95 % CI 0.040–0.570; $p = 0,005$; for PSA decrease >50 %

HR 0.039; 95 % CI 0.006–0.280; $p = 0.001$; for PSA decrease >90 % HR 0.116; 95 % CI 0.036–0.375; $p = 0.000$. Presence of HRR mutation, age <58 years, primary metastatic disease and poorly differentiated morphology did not affect duration without PSA-progression ($p > 0.05$). Kaplan–Meier curves showed a trend towards increased time to development of castration resistance in the group of primary early cancer (Breslow $p = 0.06$; Tarone–Ware $p = 0.062$). Subgroup analysis showed that in the cohort of patients with castration-resistant prostate cancer ($n = 48$), absence of HRR mutation in patients who previously received docetaxel therapy increases time to PSA-progression compared to patients with mutations (*log-rank* $p < 0.05$).

Keywords: prostate cancer, mutation of homologous recombination repair genes, HRR, *BRCA1/2*-mutation, *CHEK2*-mutation, enzalutamide, resistance to second-generation antiandrogens

For citation: Stukan A.I., Goryainova A.Yu., Grigoryan M.M. et al. Androgen receptor signaling mechanism in prostate cancer: resistance to antiandrogen therapy and association with DNA repair genes. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(1):85–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-85-101

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака, в 2020 г. рак предстательной железы (РПЖ) занимал 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями среди мужского населения (14,1 %), уступая лишь раку легкого (14,3 %) [1]. При этом, несмотря на возможность длительного контроля над заболеванием, 5-летняя выживаемость составляет около 29 % [2].

Основной проблемой терапии заболевания при блокировании сигнального механизма андрогена является кастрационная резистентность, причем длительность периода гормональной чувствительности колеблется в широких пределах. Безусловно, антиандрогенная терапия препаратами новых классов существенно увеличила продолжительность жизни пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ). В двух крупных исследованиях III фазы продемонстрирована эффективность энзалутамида по сравнению с плацебо, что привело к рутинному клиническому применению препарата при метастатическом КРРПЖ (МКРРПЖ). Однако у 10–25 % пациентов, получающих энзалутамид, наблюдается первичная резистентность, а через 18 мес у 50–80 % пациентов развивается рентгенологическое прогрессирование [3, 4].

Очевидно, что необходима разработка стратегий терапии, направленных на молекулярные механизмы развития первичной и приобретенной резистентности. Механизмы, вызывающие резистентность к энзалутамиду, включают мутации и амплификации рецептора андрогена (РА), появление сплайс-вариантов РА и нарушение стероидогенеза [5–8]. Кроме этого, резистентность может быть опосредована активацией нескольких РА-независимых сигнальных путей, в том числе мутациями в генах репарации повреждений ДНК, в частности путем гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair, HRR) [9]. Для понимания механизмов, определяющих резистентность к лечению, необходимы проспективные исследования, включающие повторный анализ опухолевой ткани

и/или циркулирующих опухолевых клеток в крови при прогрессировании.

Сигнальный механизм андрогена и регуляция клеточного цикла при раке предстательной железы

При РПЖ изменение функции РА сопряжено с активной ролью в репликации ДНК в дополнение к транскрипционной активности. Также его паракринная стимуляция сочетается с аутокринной регуляцией роста клеток РПЖ [10, 11]. В опухолевых клетках местно-распространенного РПЖ, не подвергшихся терапии, РА является главным регулятором фазового перехода G1–S клеточного цикла, способным индуцировать повышение активности циклинзависимых киназ (CDK) фазы G1. Это приводит к фосфорилированию и инактивации белка Rb, индуцирует активность транскрипционного фактора E2F и снижает экспрессию p27. Таким образом, происходит андрогензависимая клеточная пролиферация при РПЖ [12, 13]. РА остается основным регулятором роста РПЖ и в большинстве случаев КРРПЖ. При этом выявлено изменение функции контроля РА над фазовым переходом клетки G1–S в наивной опухоли на контроль над переходом фаз G2–M клеточного цикла.

Существуют данные о взаимодействиях между РА и регуляторами клеточного цикла, в частности о непосредственной связи РА с CDK6, циклинами D (1 и 3) и E и белком Rb1 [11]. Связь РА с регуляторами клеточного цикла свидетельствует о влиянии фазы клеточного цикла на активацию РА. Так, активация и стабильность РА регулируются фосфорилированием именно с помощью регуляторов клеточного цикла. Фосфорилирование РА в позиции S83 с помощью CDK1 повышает стабильность рецептора и транскрипционную активность, а в позиции S310 CDK1, -5 и -11 подавляет транскрипционную активность РА, изменяет его локализацию во время митоза. Это свидетельствует о том, что CDK участвуют не только в прогрессировании клеточного цикла, но и способны модифицировать сайты РА [11, 14–16].

Воспаление является важным фактором канцерогенеза предстательной железы. Принято считать, что

индуцированное активными формами кислорода повреждение ДНК может быть одним из основных механизмов инициации заболевания. Влияние воспалительных цитокинов на клетки РПЖ приводит к потере экспрессии РА и снижению активности апоптотического сигнального пути p53. Однако воздействие андрогенов восстанавливает функцию белков p53/p21, приводит к подавлению неконтролируемого роста опухоли, связанного с повреждением ДНК и геномной нестабильностью. Есть данные о роли РА в реакции на повреждение ДНК при канцерогенезе предстательной железы. Показано, что взаимодействие РА с тестостероном способствует активации белка ATM и фосфорилированию белка Chk2 в ответ на H₂O₂-индуцированное повреждение ДНК. Вероятно, тестостерон подавляет инициацию канцерогенеза предстательной железы посредством активации механизмов репарации ДНК [17]. Эти результаты согласуются с данными исследований, в которых показана связь низкого уровня тестостерона с большей распространенностью опухоли, частотой положительного хирургического края и уменьшением продолжительности жизни.

Однако данные о связи высокого уровня свободного тестостерона с РПЖ подчеркивают сложность взаимодействий РА и механизмов репарации ДНК в канцерогенезе предстательной железы [18–20]. Показано, что инактивация РА приводит к дисфункции теломер, способствуя нестабильности генома и прогрессированию РПЖ [21]. Установлено, что продукт гена-супрессора РПЖ *NKX3.1*, который является мишенью РА, активирует белок ATM, приводя к репарации ДНК и, таким образом, способствует целостности ДНК в эпителиальных клетках предстательной железы [22]. При этом миссенс-мутации и полиморфизм гена *ATM* повышают риск развития РПЖ [23, 24]. Вероятно, нарушение репарации повреждений ДНК может способствовать канцерогенезу предстательной железы, в то время как сигнальный механизм РА поддерживает целостность генома на ранних стадиях заболевания с помощью активации механизма репарации ДНК, главным образом с помощью взаимодействия белков ATM/Chk2. Возможно, при прогрессии опухоли происходит селекция клонов с мутационной или эпигенетической инактивацией генов, участвующих в репарации повреждений ДНК [24].

Антиандрогенная терапия при раке предстательной железы и резистентность к блокированию сигнального механизма андрогена

Эффективность энзалутамида была оценена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы AFFIRM у 1199 больных КРРПЖ, предлеченных доцетакселом в монорежиме. Энзалутамид продемонстрировал увеличение общей выживаемости по сравнению с плацебо: 18,4 мес против

13,6 мес (отношение рисков (ОР) 0,63; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,75; $p < 0,0001$). Энзалутамид имел преимущество по всем вторичным конечным точкам: времени до прогрессирования по уровню простатического специфического антигена (ПСА) (медиана 8,3 мес против 3,0 мес; ОР 0,25; $p < 0,001$), частоте ответа метастазов мягких тканей (29 % против 4 %; $p < 0,001$) и улучшению качества жизни (43 % против 18 %; $p < 0,001$) [3].

Также эффективность энзалутамида была оценена у пациентов с мКРРПЖ без химиотерапии в анамнезе. В исследовании III фазы PREVAIL были рандомизированы 1717 мужчин. В группе терапии энзалутамидом по сравнению с плацебо показано статистически значимое снижение риска смерти на 29 % (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,60–0,84; $p < 0,001$) и радиологического прогрессирования на 81 % (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,15–0,29; $p < 0,0001$) [4].

Также продемонстрировано преимущество применения энзалутамида при метастатическом КРРПЖ в отношении снижения риска отдаленных метастазов или смерти на 71 % (ОР 0,29; 95 % ДИ 0,24–0,35; $p < 0,0001$) с уменьшением медианы времени до метастазирования на 21,9 мес (36,6 мес против 14,7 мес) [25].

Несмотря на клиническую эффективность энзалутамида у пациентов с КРРПЖ, нередким событием является первичная и вторичная резистентность к терапии. При этом сроки ее развития варьируют в широком диапазоне, а прогностические маркеры не внедрены в рутинную клиническую практику. Первичная резистентность возникает в течение первых 3 мес после начала терапии. Приобретенная резистентность характеризуется более поздними сроками прогрессирования заболевания.

Резистентность РПЖ к лечению энзалутамидом может быть обусловлена активацией механизмов, зависящих от РА, и механизмов, не зависящих от РА-сигнального пути. К первой группе можно отнести амплификацию гена РА и гиперэкспрессию РА, мутации РА, сплайс-варианты РА, изменения стероидогенеза. К механизмам, не зависящим от РА, относят гиперэкспрессию и гиперактивацию рецептора глюкокортикоида (РГК), нейроэндокринную трансформацию, нарушение репарации повреждений ДНК.

Механизмы резистентности, зависящие от рецептора андрогена

Амплификация и гиперэкспрессия рецептора андрогена

Примерно у 80 % больных КРРПЖ наблюдается гиперэкспрессия РА, однако лишь у 20–30 % это связано с амплификацией гена РА. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что это изменение чаще встречается у пациентов, имеющих прогрессирование заболевания на фоне применения энзалутамида, чем у пациентов, не получавших лечение, и, следовательно,

рассматривается как потенциальный механизм резистентности. У 50 % пациентов, ранее получавших энзалутамид или ингибитор СУР17А ортеронел, были выявлены признаки повышения активности РА. Соответственно, только у 13 % из них отмечена эффективность лечения [9, 26, 27]. В исследовании PREMIERE у получавших энзалутамид 94 пациентов с опухолью с амплификацией РА не зарегистрирован ответ на лечение со снижением показателя общей выживаемости (ОР 11,08; 95 % ДИ 2,16–56,95; $p < 0,004$) [5]. Многообещающая стратегия блокирования гиперэкспрессии РА состоит во введении супрафизиологических доз тестостерона, что в доклинических моделях предотвращало увеличение количества клеток РПЖ [28]. Однако этот эффект не продолжителен.

Потенциальный подход может заключаться в так называемой биполярной андрогенной терапии, а именно в переходе от супрафизиологических уровней андрогенов к границе кастрационного уровня. В исследовании II фазы у пациентов с мКРПЖ после прогрессирования на фоне энзалутамида показано, что 9 из 30 пациентов, которым назначена биполярная андрогенная терапия, достигли снижения уровня ПСА более чем на 50 % [29].

Мутации рецептора андрогена

Мутации РА являются редким событием в опухоли предстательной железы, не подвергшейся терапии. Однако они выявляются у 5–30 % пациентов с КРПЖ на фоне андрогендепривационной терапии (АДТ), в частности после терапии абиратероном и энзалутамидом. Большинство клинически значимых соматических точечных мутаций РА локализуется в регионе LBD, таким образом изменяя участок связывания со стероидами. Это биохимическое изменение приводит к активации РА альтернативными лигандами – прогестероном, гидрокортизоном, эстрадиолом и некоторыми антагонистами РА [30]. Наиболее часто у пациентов, получавших энзалутамид и апалутамид, выявляется соматическая мутация F877L. Оба препарата, связываясь с мутировавшим РА, действуют как частичные агонисты. Однако сохраняется чувствительность к нестероидным антиандрогенам [30, 31]. Другими мутациями, связанными с резистентностью к энзалутамиду являются L702H (повышает чувствительность к глюкокортикоидам) и T878A, приводящая к опосредованной прогестероном активации РА [28, 32].

Сплайс-варианты рецептора андрогена

Сплайс-варианты РА играют важную роль в развитии и прогрессировании КРПЖ. Они теряют участок LBD и остаются активными в отсутствие связывания с андрогенами. Их экспрессия значительно повышена после АДТ и коррелирует с прогрессированием. Наиболее распространенными вариантами являются ARV7 и ARV567 [33–35]. Энзалутамид способен индуцировать экспрессию сплайс-вариантов РА

в клеточных линиях РПЖ и на моделях ксенотрансплантата КРПЖ с развитием резистентности [36]. В исследовании E.S. Antonarakis и соавт. с анализом циркулирующих опухолевых клеток показана значительная взаимосвязь между экспрессией матричной РНК ARV7 и устойчивостью к энзалутамиду: у пациентов с ARV7-положительным результатом были более низкие показатели ответа по уровню ПСА (0 % против 53 %; $p = 0,004$) и более короткая продолжительность жизни (медиана 5,5 мес против не достигнута; $p = 0,002$), чем у пациентов с ARV7-отрицательным результатом [6].

Однако в 2018 г. были представлены результаты австралийского исследования, в котором ARV7 и ARV9 были обнаружены по анализу крови, но не было выявлено существенных различий в частоте ПСА-ответа между ARV-положительными (66 %) и ARV-отрицательными (64 %) пациентами, получавшими энзалутамид или абиратерон [37].

Измененный стероидогенез

Тестостерон и 5 α -дигидротестостерон являются стероидными гормонами, в основном синтезируемыми из холестерина в яичках. Только 5–10 % их синтеза происходит в надпочечниках. Внутриопухольный синтез этих гормонов ограничен при наивном первичном РПЖ и активируется в опухоли пациентов с КРПЖ. В качестве предшественников могут выступать холестерин, андростендион и дегидроэпиандростерон, синтезируемые в надпочечниках [38, 39]. Повышенный внутриопухольный уровень андрогенов способствует как паракринной, так и аутокринной активации РА, независимо от уровня системных гормонов [40]. В доклинических исследованиях, проведенных как на клеточных линиях, так и на ксенотрансплантатах, показано, что резистентность к энзалутамиду может быть связана с гиперэкспрессией генов, кодирующих ферменты, участвующие в биосинтезе андрогенов: SRD51A, HSD3 β 1 и AKR1C3 [41].

Механизмы резистентности, не зависящие от рецептора андрогена

Гиперэкспрессия и гиперактивация рецептора глюкокортикоида

Рецептор глюкокортикоида является членом семейства ядерных рецепторов стероидных гормонов, экспрессирующихся почти во всех тканях человека. Как и РА, РГК состоит из 4 функциональных доменов: ДНК и связывающего лиганда, N-концевой и шарнирной областей. Более того, эти 2 рецептора имеют общие элементы ответа в генах-мишенях и перекрывающиеся транскриптомы. РГК находится в цитоплазме, в комплексе с белками теплового шока. Связывание с глюкокортикоидом способствует его гомодимеризации и транслокации в ядро, где РГК опосредует активацию транскрипции, влияя на экспрессию генов-мишеней [28]. М. Puhf и соавт. исследовали экспрессию

РГК и ее функциональное значение у 177 пациентов с РПЖ в клеточных линиях РПЖ и других тканях. Отмечена низкая экспрессия РГК в первичной ткани РПЖ с увеличением экспрессии при длительном лечении энзалутамидом [42]. Эти данные подтверждены в исследовании V.K. Aroa и соавт., которые продемонстрировали, как гиперэкспрессия РГК отвечает за устойчивость к энзалутамиду. В частности, ингибирование РА приводит к гиперэкспрессии и активации РГК, способствуя восстановлению экспрессии определенных генов-мишеней РА. В этом же исследовании дексаметазон, мощный агонист РГК, приводил к резистентности, тогда как антагонисты РГК восстанавливали чувствительность к энзалутамиду [43]. В рандомизированном исследовании II фазы, сравнивающим ежедневное применение дексаметазона и преднизолона у мужчин с КРППЖ, не получавших химиотерапию, дексаметазон приводил к снижению уровня ПСА в 47 % случаев по сравнению с 24 % случаев при назначении преднизолона ($p = 0,05$) [44].

Нейроэндокринная трансформация

Клетки аденокарциномы предстательной железы способны использовать трансдифференцировку в нейроэндокринный рак как способ адаптации в ответ на интенсивное подавление передачи сигналов РА. Таким образом, нейроэндокринный рак обычно развивается на более поздних стадиях лечения и характеризуется быстрым ростом опухоли и плохим прогнозом. При трансформации в нейроэндокринный рак выявлены низкая экспрессия РА или ее полное отсутствие и нечувствительность к антиандрогенной терапии [45]. В этих случаях наиболее часто используемым режимом лечения является цисплатин или карбоплатин в сочетании с этопозидом. В исследовании II фазы GETUG P01 продемонстрирована клиническая эффективность комбинации карбоплатина и этопозиды менее чем у 9 % пациентов, медиана общей выживаемости составила 9,6 мес (95 % ДИ 8,7–12,7) в когорте из 60 пациентов с нейроэндокринным раком [46]. При сочетании аденокарциномы высокой степени злокачественности и нейроэндокринного рака комбинация платины и таксана показала частоту клинического ответа 41 %, медиана общей выживаемости составила 12 мес [47].

В многоцентровом исследовании II фазы эффективности энзалутамида при мКРППЖ изучали механизмы резистентности по маркерам циркулирующих опухолевых клеток. Среди 65 включенных пациентов 33,8 % получили абиратерон. В первичной опухоли изменения в РА и генах-супрессорах опухолевого роста (*PTEN*, *Rb1* и *TP53*) выявлены в 73,1 и 92,3 % случаев соответственно. При прогрессировании заболевания результаты повторных биопсий продемонстрировали амплификацию РА (64,7 % при прогрессировании против 53,9 % в первичной опухоли). Также обнаружены повре-

ждения в гене *BRCA2* (64,7 % при прогрессировании и 38,5 % в первичной опухоли). Генетический анализ процесса при прогрессировании по сравнению с первичным процессом по циркулирующим опухолевым клеткам показал увеличение количества сплайс-вариантов РА, генов, регулируемых РА, и нейроэндокринных маркеров [48].

Нарушение репарации поврежденных ДНК при кастрационной резистентности

Независимо от источника повреждения ДНК нарушение репарации ДНК приводит к устойчивым генетическим изменениям, которые включают окисление оснований и алкилирование, межцепочечные сшивки, образование аддуктов, а также одноцепочечные или двухцепочечные разрывы ДНК. Эффективное восстановление повреждений приводит к возобновлению клеточного цикла, при этом неправильное восстановление или массивное повреждение тормозит этот механизм, вызывая необратимую остановку клеточного цикла (старение) или апоптотическую гибель клеток. Геномная нестабильность как один из отличительных признаков рака возникает, когда клетки не способны должным образом восстанавливать повреждения, но при этом выживают [49]. Для устранения поврежденной ДНК клетки эукариот обладают рядом различных механизмов [50–55]. При этом показаны большая мутационная нагрузка при КРППЖ и частота аномалий генов репарации ДНК (*ERCC5*, *BRCA2*, *ATM*, *PRKDC*, *RAD50*, *XRCC4*, *ERCC4* и *ERCC2*) при КРППЖ (23/50) в сравнении с первичной опухолью (3/11). Таким образом, очевидно, что при прогрессировании РПЖ происходят изменения в путях репарации ДНК [55].

В международном исследовании Stand Up to Cancer (SU2C) секвенирование экзома 150 метастатических опухолей КРППЖ показало, что 8 % больных мКРППЖ имеют герминальные и 23 % – соматические изменения генов репарации ДНК. Наиболее часто был мутирован *BRCA2* (12,7 % случаев), и около 90 % опухолей с дефектом *BRCA2* показали биаллельную потерю (потерю гетерозиготности или мутацию по второму аллелю). Кроме этого, 4 образца опухоли в этой когорте имели дефект генов *MLH1* или *MSH2*. В других образцах отмечены мутации *ATM*, *BRCA1*, *CDK12*, *FANCA*, *RAD51B* и *RAD51C*, причем *ATM* является 2-м наиболее измененным геном (6/150 соматических, 2/150 герминальные мутации) [56].

В исследовании M. Annala при анализе циркулирующей клеточной ДНК у 202 пациентов с мКРППЖ, получавших абиратерона ацетат или энзалутамид по поводу КРППЖ, выявлено, что мутации *BRCA2* и *ATM* связаны с плохими прогнозом и устойчивостью к антиандрогенам 2-го поколения независимо от других прогностических факторов [24, 57]. Нарушение функции белка Rb1 модулирует активность РА при РПЖ, приводя к кастрационной резистентности

и устойчивости к антиандрогенной терапии [58, 59]. Очевидно, что супрессивная функция гена *RB1* дополняет каноническую регуляцию клеточного цикла. W. Abida и соавт. продемонстрировали, что нарушение функции *Rb1* связано с уменьшением продолжительности жизни у 128 пациентов с мКРПЖ, получавших антиандрогены 2-го поколения [60, 61]. Также показано, что герминальные мутации *BRCA2* часто связаны с гетерозиготной делецией *Rb1* [62, 63].

Цель исследования – оценка влияния клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов на эффективность антиандрогенной терапии энзалутамидом у больных РПЖ с известным статусом мутаций генов репарации ДНК путем HRR и механизма репарации некомплементарных пар нуклеотидов.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Клинического онкологического диспансера № 1 (Краснодар). Научно-квалификационная работа одобрена комитетом по этике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (выписка из протокола очередного заседания № 25) от 24 ноября 2022 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Ретроспективно проанализированы данные больных, у которых при включении в исследование выполнен анализ герминальных и/или соматических мутаций генов репарации повреждений ДНК путем HRR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD54L*, *FANCL*), исключена микросателлитная нестабильность с помощью иммуногистохимического анализа дефицита репарации некомплементарных пар нуклеотидов по гистохимической экспрессии белков *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *MSH6*. В этой группе пациентам на любом этапе лечения назначалась антиандрогенная терапия энзалутамидом на фоне кастрационного уровня тестостерона. На момент среза данных в январе 2023 г. пациенты были под наблюдением от момента назначения энзалутамида как минимум 6 мес. Анализируемая когорта пациентов на момент включения находилась в процессе получения антиандрогенной терапии, химиотерапии на фоне АДТ или таргетной терапии PARP-ингибиторами. Время до прогрессирования оценивали от начала терапии энзалутамидом до биохимического прогрессирования при клиническом ухудшении и/или рентгенологического прогрессирования. Биохимическое прогрессирование устанавливалось при 3 последовательных повышениях уровня ПСА с разницей 1 нед, увеличении уровня ПСА на 50 % от надира в 2 измерениях, уровне ПСА >2 нг/мл. Рентгенологическое прогрессирование – при появлении новых очагов: 2 и более новых очагов в костной ткани или очаг в мягких тканях согласно критериям RECIST 1.1. Также изучен уровень снижения маркера ПСА >30, >50 и >90 %.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета IBM SPSS Statistics v.22. Количественные характеристики оценивали с помощью описательной статистики. В зависимости от вида распределения результаты представлены как средневзвешенное значение или медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). В условиях нормального распределения признака в соответствии с тестом Колмогорова–Смирнова при сравнительном анализе средних значений применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок. В ином случае использовали метод непараметрического анализа (U-критерий Манна–Уитни). С помощью анализа таблиц сопряженности проводили оценку связи номинальных величин – исходов с факторами риска. В данных случаях статистическая достоверность корреляции изучалась с использованием χ^2 -критерия, точного критерия Фишера или с поправкой Йейтса. Значимость различий указана на $p < 0,05$.

Для оценки значимости клинических, морфологических и молекулярно-биологических факторов выживаемости без прогрессирования выполняли многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса (proportional hazard regression model) методом пошагового исключения Вальда. Для оценки времени до кастрационной резистентности и выживаемости до прогрессирования построены кривые Каплана–Майера с подгрупповым анализом. Статистически значимые различия между сравниваемыми группами оценены по *log-rank*-тесту, критериям Breslow и Tarone–Ware.

Результаты

В исследование включены 54 пациента, у 17 из них путем HRR выявлены мутации в системе репарации ДНК, ни в одном случае не обнаружено наличие дефицита репарации некомплементарных нуклеотидов (табл. 1).

Большинство пациентов в анализируемой когорте имели первичную распространенность опухоли T1–4N0–1M1 (53,7 %) и T1–4N1M0 (22,2 %). Степень дифференцировки по классификации Международного общества урологических патологов (International Society of Urological Pathology, ISUP) в большинстве случаев была представлена G₂ (27,8 %) и G₅ (25,6 %). Возраст манифестации заболевания <58 лет (среднее значение в группе) установлен у 39 % пациентов, при этом у 9 (16,6 %) пациентов заболевание обнаружено в возрасте <50 лет (табл. 2).

В зависимости от распространенности, группы риска и продолжительности жизни первичное лечение включало АДТ антагонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона или орхиэктомии, монохимиотерапию доцетакселом на фоне АДТ, дистанционную лучевую терапию на фоне АДТ, АДТ совместно с энзалутамидом, максимальную андрогенную блокаду

Таблица 1. Выявленные мутации в генах гомологичной рекомбинации ($n = 17$)

Table 1. Mutations identified in homologous recombination genes ($n = 17$)

Ген Gene	Мутация Mutation
<i>BRCA2</i>	c.9371A>T c.9371A>T c.3846_3847del c.9976delA c.4632delC c.3847_3848del 32912466C>CTGCT
<i>BRCA1</i>	c.5251C>T c.5278-2A
<i>BRIP1</i>	59924582C>G
<i>CHEK2</i>	c.470T>C c.470T>C c.470T>C c.444 + 1G>A
<i>CDK12</i>	c.2738_2739del c.135delT
<i>ATM</i>	108180940T>C

с нестероидными антиандрогенами, дистанционную лучевую терапию с максимальной андрогенной блокадой, радикальную простатэктомию отдельно или совместно с АДТ и дистанционной лучевой терапией, трансуретральную резекцию с последующей АДТ (см. табл. 2).

На момент включения в исследование гормоночувствительный РПЖ диагностирован у 13 % пациентов, КРРПЖ — у 87 %. До назначения энзалутамида доцетаксел применяли в 38,9 % случаев. В целом в анализируемой группе до назначения энзалутамида у 31,5 % пациентов не было химиотерапевтического лечения. Однако остальным больным назначались в монорежиме метотрексат, доцетаксел и кабазитаксел. Чаще всего до назначения антиандрогенной терапии энзалутидом проводилась 1 (37,0 %) или 2 (20,4 %) линии монохимиотерапии (см. табл. 2). При терапии энзалутидом обследование выполняли 1 раз в 12–16 нед с оценкой динамики уровня ПСА и рентгенологической картины.

В группе пациентов с мКРРПЖ не выявлено связи возраста возникновения первичного заболевания <58 лет со статусом мутаций генов HRR ($p = 0,321$), средний возраст развития заболевания не имел статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Степень дифференцировки по ISUP G_2 (сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4)) была статистически связана

с отсутствием мутации генов HRR ($p < 0,05$), при этом группа G_3 (сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3)) ассоциирована с наличием мутаций генов HRR ($p < 0,05$). Рост уровня ПСА и биохимическое прогрессирование в сроки 12–16 нед от начала терапии энзалутидом были статистически значимо связаны с мКРРПЖ без мутаций генов HRR ($p < 0,05$) (табл. 3).

В случае ответа опухоли на лечение уровень снижения ПСА не зависел от возраста манифестации заболевания, степени дифференцировки, первичной распространенности, предшествующего назначения доцетаксела и наличия мутации генов HRR (табл. 4).

В многофакторном регрессионном анализе Кокса риск ПСА-прогрессирования (ОР 5,160; 95 % ДИ 1,549–17,189; $p = 0,008$) и рентгенологического прогрессирования (ОР 5,161; 95 % ДИ 1,550–17,187; $p = 0,008$) был повышен при назначении доцетаксела до энзалутида. Риск прогрессирования уменьшался при увеличении степени снижения уровня ПСА после 12–16 нед терапии энзалутидом: при снижении уровня ПСА >30 % ОР 0,150; 95 % ДИ 0,040–0,570; $p = 0,005$; при снижении уровня ПСА >50 % ОР 0,039; 95 % ДИ 0,006–0,280; $p = 0,001$; при снижении уровня ПСА >90 % ОР 0,116; 95 % ДИ 0,036–0,375; $p = 0,000$. Наличие мутации, возраст <58 лет, первично-метастатическое заболевание и низкодифференцированная морфология не влияли на время без ПСА-прогрессирования ($p > 0,05$) (табл. 5).

При оценке времени до наступления кастрационной резистентности методом построения кривых Каплана–Майера выявлено, что группы пациентов без мутации и с дефектом генов HRR не имели статистически значимых различий (\log -rank $p = 0,218$) (рис. 1, а). Кроме этого, группы пациентов с первичной распространенностью T1–2N0M0 и T3–4N0–1M0–1 статистически недостоверно различались в отношении времени до развития КРРПЖ (\log -rank $p = 0,103$) (рис. 1, б). Тем не менее имела тенденция к увеличению времени до кастрационной резистентности у пациентов с ранним распространенным РПЖ в начале периода наблюдения (Breslow $p = 0,06$) и в позднем периоде (Tarone–Ware $p = 0,062$). При отдельном сравнении в общей группе больных ($n = 54$) выявлено статистически значимое преимущество в отношении времени до развития кастрационной резистентности у пациентов с первично-метастатическим по сравнению с неметастатическим раком в раннем периоде наблюдения (Breslow $p = 0,046$), при этом различия по \log -rank-тесту не подтверждены ($p = 0,305$) (рис. 1, в).

При анализе времени до ПСА-прогрессирования при терапии энзалутидом в когорте 48 больных КРРПЖ выявлено отсутствие статистически значимого различия в группах пациентов со степенью дифференцировки G_{4-5} и G_{1-3} (по ISUP) (\log -rank $p = 0,647$) (рис. 2, а) и в зависимости от статуса мутаций генов HRR ($p = 0,347$) (рис. 2, б).

Таблица 2. Клинико-морфологические характеристики больных раком предстательной железы, получивших лечение энзалутамидом ($n = 54$)
Table 2. Clinical and morphological characteristics of patients with castration-resistant prostate cancer who received enzalutamide treatment ($n = 54$)

Характеристика Characteristic	n (%)	Характеристика Characteristic	n (%)
Микросателлитная нестабильность: Microsatellite instability:		РПЭ + ДЛТ + МАБ RPE + EBR + MAB	1 (1,9)
нет absent	54 (100)	РПЭ RPE	5 (9,3)
есть present	0	РПЭ + АДТ RPE + ADT	2 (3,7)
Возраст, лет: Age, years:		РПЭ + тазовая лимфаденэктомия RPE + pelvic lymphadenectomy	1 (1,9)
<58	21 (39)	РПЭ + ДЛТ RPE + EBR	1 (1,9)
≥58	33 (61)	Трансуретральная резекция + АДТ Transurethral resection + ADT	1 (1,9)
Распространенность опухоли: Tumor advancement:		Кастратионно-резистентный рак предстательной железы Castration-resistant prostate cancer	48 (88,0)
T1–2N0M0	6 (11,0)	Гормоночувствительный рак предстатель- ной железы Castration-sensitive prostate cancer	6 (12,0)
T3–4N0M0	7 (13,0)		
T1–4N1M0	12 (22,2)		
T1–4N0–1M1	29 (53,7)		
ISUP:		Количество линий химиотерапии до лечения энзалутамидом: Number of enzalutamide therapy lines:	
1	6 (11,1)	0	17 (31,5)
2	15 (27,8)	1	20 (37,0)
3	12 (22,3)	2	11 (20,4)
4	7 (13,1)	3	6 (11,1)
5	14 (25,7)	Доцетаксел до энзалутамида: Docetaxel prior to enzalutamide:	
Первичное лечение: Primary treatment:		применялся administered	21 (38,9)
АДТ ADT	10 (18,5)	не применялся not administered	33 (61,1)
орхиэктомия orchiectomy	3 (5,6)		
АДТ + доцетаксел ADT + docetaxel	11 (20,0)		
ДЛТ + АДТ EBR + ADT	5 (9,3)		
АДТ + энзалутамид ADT + enzalutamide	5 (9,3)		
МАБ MAB	7 (13,0)		
ДЛТ + МАБ EBR + MAB	2 (3,7)		

Примечание. ISUP – Международное общество урологических патологов; АДТ – андрогендепривационная терапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; МАБ – максимальная андрогенная блокада; РПЭ – радикальная простатэктомия.
 Note. ISUP – International Society of Urological Pathology; ADT – androgen deprivation therapy; EBR – external beam radiotherapy; MAB – maximal androgen blockade; RPE – radical prostatectomy.

Оценка времени до ПСА-прогрессирования в общей когорте пациентов ($n = 54$) в зависимости от предшествующего лечения доцетакселом с подгрупповым анализом показала тенденцию к увеличению времени до ПСА-прогрессирования у пациентов, у которых доцетаксел не применялся (\log -rank $p = 0,083$; Breslow

$p = 0,058$; Tarone–Ware $p = 0,063$). При подгрупповом анализе в когорте мКРРПЖ ($n = 48$) у пациентов без мутации и с предлеченностью доцетакселом выявлено увеличение времени до ПСА-прогрессирования по сравнению с больными с мутациями (\log -rank $p = 0,019$) (рис. 3).

Таблица 3. Корреляция клинико-морфологических параметров со статусом мутаций генов HRR у больных мКРПЖ, получивших энзалутамид (n = 48)
Table 3. Correlation of clinical and morphological parameters with HRR gene mutation status in patients with mCRPC who received enzalutamide (n = 48)

Показатель Characteristic	мКРПЖ без мутаций в генах HRR (n = 32) mCRPC without mutations in HRR genes (n = 32)	мКРПЖ с мутациями в генах HRR (n = 16) mCRPC with mutations in HRR genes (n = 16)	p
1	2	3	4
Средний возраст, лет Man age, years	58,98	57,13	>0,05
Медиана времени до развития кастрационной резистентности, мес Median time to castration resistance, months	16 (7–24)	36 (6–60)	0,269
Медиана времени до ПСА-прогрессирования, мес Median time to PSA-progression, months	7 (5,5–11)	8 (7–12)	0,261
Медиана времени до рентгенологического прогрессирования, мес Median time to radiographic progression, months	7 (5,5–11)	8 (7–12)	0,245
Гистологическая градация (ISUP), n: Histological grade (ISUP), n:			
1	3	3	>0,05
2	14	1	<0,05
3	4	7	<0,05
4	6	1	>0,05
5	5	4	>0,05
Сумма баллов по шкале Глисона, n: Total Gleason score, n:			
5 (3 + 2)	0	1	>0,05
6 (2 + 4)	0	1	>0,05
6 (3 + 3)	3	1	>0,05
7 (3 + 4)	13	1	<0,05
7 (4 + 3)	4	6	>0,05
8 (4 + 4)	6	1	>0,05
9 (4 + 5)	5	0	>0,05
9 (5 + 4)	1	3	>0,05
10 (5 + 5)	0	2	>0,05
Первичная распространенность опухоли, n: Primary tumor advancement, n:			
T1–2N0M0	4	1	>0,05
T3–4N0M0	2	5	
T1–4N1M0	8	3	
T1–4N0–1M1	18	7	
Локализация метастазирования при кастрационной резистентности, n: Metastasis location in castration resistance, n:			
кости bones	8	6	>0,05
лимфатические узлы lymph nodes	20	9	
висцеральные метастазы visceral metastases	4	1	
Количество линий химиотерапии до лечения энзалутамидом, n: Number of chemotherapy lines prior to enzalutamide treatment, n:			
0	11	1	<0,05
1	13	7	>0,05
2	6	4	>0,05
3	2	4	>0,05
Доцетаксел до энзалутамида, n: Docetaxel prior to enzalutamide, n:			
не применялся not administered	14	2	<0,05
применялся administered	18	11	>0,05
применялся доцетаксел и кабазитаксел docetaxel and cabazitaxel administered	0	3	<0,05

Окончание табл. 3
End of table 3

1	2	3	4
Прогрессирование в течение 6 мес, n: Progression in 6 months, n:			
нет absent	8	2	>0,05
есть present	24	14	>0,05
Рост уровня ПСА/прогрессирование в сроки 12–16 нед, n: PSA level increase/progression in 12–16 weeks, n:			
нет no	29	10	<0,05
да yes	3	6	

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: HRR – гомологичная рекомбинация; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ПСА – простатический специфический антиген; ISUP – Международное общество урологических патологов.

Note. Here and in tables 4, 5: HRR – homologous recombination repair; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer; PSA – prostate-specific antigen; ISUP – International Society of Urological Pathology.

Таблица 4. Оценка степени снижения уровня ПСА на фоне терапии энзалутамидом в зависимости от клинико-морфологических особенностей
Table 4. Evaluation of PSA level decrease during enzalutamide therapy depending on clinical and morphological characteristics

Показатель Characteristic	Снижение уровня ПСА >30 %, n PSA decrease > 30 %, n		p	Снижение уровня ПСА >50 %, n PSA decrease > 50 %, n		p	Снижение уровня ПСА >90 %, n PSA decrease > 90 %, n		p
	нет absent	есть present		нет absent	есть present		нет absent	есть present	
Гистологическая градация G ₄₋₅ (по ISUP); Histological grade G ₄₋₅ (ISUP):									
нет no	23	9	0,287	27	5	0,650	21	11	0,237
да yes	15	2		16	1		8	9	
Распространенность опухоли: Tumor advancement:									
T1–2N0M0	29		0,807	33	4	0,626	22	15	0,945
T3–4N0–1M0–1	9	3		10	2		7	5	
Доцетаксел до энзалутамида: Docetaxel prior to enzalutamide:									
применялся administered	10	6	0,141	13	3	0,377	10	6	0,742
не применялся not administered	28	5		30	3		19	14	
Мутация генов HRR: HRR mutation:									
нет absent	25	8	0,660	29	4	0,970	18	15	0,375
есть present	13	3		14	2		11	5	
Возраст, лет: Age, years:									
<58	25	8	0,947		5	0,649	22	11	0,215
≥58	13	3		15	1		7	9	

Таблица 5. Многофакторный регрессионный анализ Кокса для оценки влияния клинико-морфологических параметров на выживаемость без прогрессирования на фоне терапии энзалутамидом

Table 5. Cox multivariate regression analysis for evaluation of the effect of clinical and morphological parameters on progression-free survival during enzalutamide therapy

Показатель Characteristic	Результаты для времени до ПСА-прогрессирования Results for time to PSA-progression			Результаты для времени до рентгенологического прогрессирования Results for time to radiographic progression		
	p	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Мутация генов HRR HRR mutation	0,354	0,589	0,192–1,805	0,351	0,587	0,191–1,799
Возраст <58 лет Age <58 years	0,808	1,191	0,290–4,894	0,809	1,191	0,290–4,889
Первично-метастатический рак Primary metastatic cancer	0,866	0,914	0,321–2,602	0,864	0,913	0,321–2,596
Гистологическая градация G ₄₋₅ (ISUP) Histological grade G ₄₋₅ (ISUP)	0,856	1,105	0,377–3,240	0,846	1,113	0,378–3,278
Назначение доцетаксела до энзалутамида Prescription of docetaxel prior to enzalutamide	0,008	5,160	1,549–17,189	0,008	5,161	1,550–17,187
Снижение уровня ПСА, %: PSA level decrease, %:						
>30	0,005	0,150	0,040–0,570	0,006	0,151	0,040–0,575
>50	0,001	0,039	0,006–0,280	0,001	0,039	0,006–0,281
>90	0,000	0,116	0,036–0,375	0,000	0,118	0,037–0,377

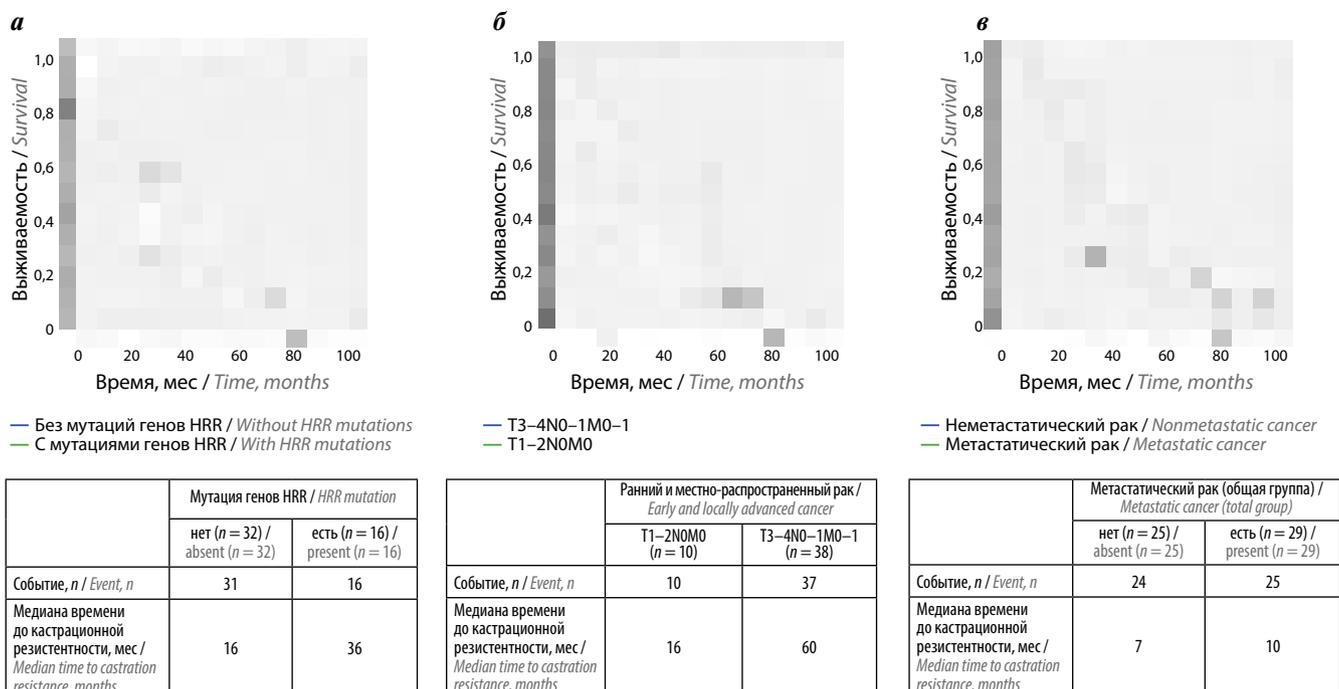


Рис. 1. Кривые Каплана–Майера времени до наступления кастрационной резистентности: а – в зависимости от статуса мутаций генов гомологичной рекомбинации (HRR); б – в зависимости от первичной распространенности заболевания; в – в зависимости от первично-метастатического заболевания
Fig. 1. Kaplan–Meier curves for time to castration resistance: а – depending on homologous recombination repair mutation status (HRR); б – depending on primary tumor advancement; в – depending on primary metastatic disease

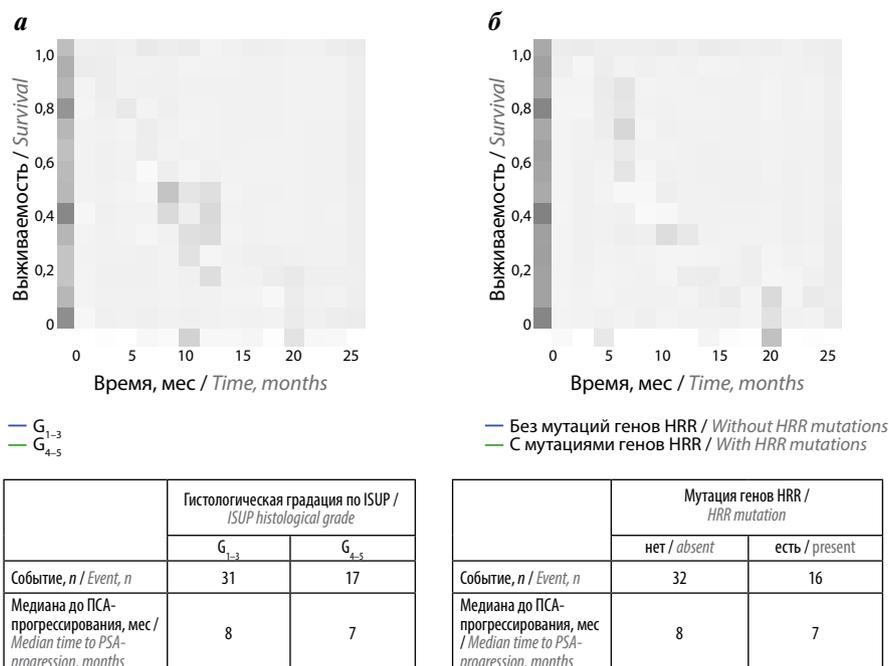


Рис. 2. Кривые Каплана–Майера времени до прогрессирования по уровню простатического специфического антигена (ПСА) на фоне терапии энзалутамидом: а – в зависимости от степени дифференцировки по классификации Международного общества урологических патологов (ISUP); б – в зависимости от статуса мутаций генов гомологичной рекомбинации (HRR)

Fig. 2. Kaplan–Meier curves for time to prostate-specific antigen (PSA) progression during enzalutamide therapy: a – depending on differentiation grade per the International Society of Urological Pathology (ISUP); б – depending on homologous recombination repair (HRR) mutation status

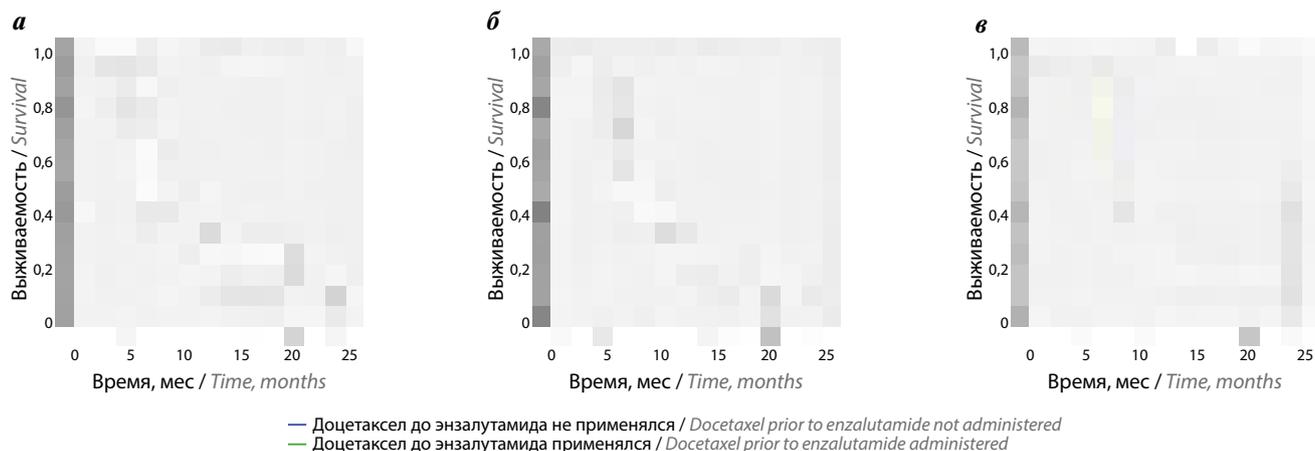


Рис. 3. Кривые Каплана–Майера времени до прогрессирования по уровню простатического специфического антигена (ПСА) в зависимости от назначения доцетаксела до энзалутамида: а – в общей группе; б – у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы без мутации генов гомологичной рекомбинации (HRR); в – у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы с мутацией генов HRR

Fig. 3. Kaplan–Meier curves for time to prostate specific antigen (PSA) progression depending on administration of docetaxel prior to enzalutamide: a – in the total group; б – in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer without homologous recombination repair (HRR) mutation; в – in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with HRR mutation

Обсуждение

В литературе весьма ограничены данные о влиянии статуса герминальных мутаций генов HRR и дефицита репарации некоплементарных пар нуклеотидов на клиническое течение мКРППЖ, вероятно ввиду редкого выявления герминальных мутаций и маркера микросателлитной нестабильности в первичной опухоли при отсутствии молекулярного анализа повторных биопсий опухоли или метастатического очага у большинства пациентов. В исследовании В.Б. Матвеева и соавт. проанализирована прогностическая значимость более узкого спектра герминальных мутаций HRR – *BRCA2* и *CHEK2*, которые выявлены у 19 (25 %) пациентов. Показано снижение медианы времени до развития КРППЖ в группе носителей мутаций (7,93 мес; 95 % ДИ 2,62–13,25) по сравнению с группой пациентов без мутаций (48,66 мес; 95 % ДИ 31,05–68,26; $p < 0,001$). Герминальные мутации в генах *BRCA2* и *CHEK2* служили независимым фактором неблагоприятного прогноза у больных метастатическим РПЖ, ассоциированным со снижением времени до развития кастрационной резистентности (ОР 3,04; 95 % ДИ 1,63–5,66; $p < 0,001$), в том числе у больных с минимальной степенью распространенности метастатического поражения (ОР 4,59; 95 % ДИ 2,06–10,22; $p < 0,001$) [64].

В другом исследовании В.Б. Матвеева и соавт. оценено прогностическое влияние патогенных герминальных мутаций *CHEK2* на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость у больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, получивших радикальное лечение. Выявлены мутации в гене *CHEK2* в 16 (15,7 %) из 102 случаев. Показано, что герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* являются достоверным независимым маркером неблагоприятного прогноза выживаемости без биохимического рецидива (ОР 3,272; 95 % ДИ 1,688–6,341; $p < 0,001$) и имеют тенденцию к значимости фактора неблагоприятного прогноза безметастатической выживаемости (ОР 2,186; 95 % ДИ 0,932–5,126; $p = 0,072$). Наличие патогенных герминальных мутаций в гене *CHEK2* прогностически неблагоприятно при локализованной стадии РПЖ (выживаемость без биохимического рецидива: ОР 3,048; 95 % ДИ 1,024–9,078; $p = 0,045$; безметастатическая выживаемость: ОР 5,168; 95 % ДИ 1,231–21,699; $p = 0,025$), местно-распространенных стадиях Т3–Т4N0M0 (выживаемость без биохимического рецидива: ОР 3,099; 95 % ДИ 0,991–9,689; $p = 0,052$) и T_{любая}N1M0 (безметастатическая выживаемость: ОР 5,089; 95 % ДИ 0,724–35,755; $p = 0,102$). Герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* ассоциированы с повышенным риском раннего биохимического рецидива в течение 12 мес (ОР 3,795; 95 % ДИ 2,06–6,98;

$p < 0,001$) и раннего метастатического прогрессирования в течение 24 мес (ОР 6,72; 95 % ДИ 2,02–22,34; $p = 0,004$) после радикального лечения предстательной железы [65].

Представленное нами исследование было ориентировано на достаточно разнородную группу больных, которые удовлетворяли критериям наличия анализа на мутации генов HRR, иммуногистохимического анализа дефицита репарации некоплементарных пар нуклеотидов и получали антиандрогенную терапию энзалутамидом. При этом и выявленные мутации генов HRR весьма разнообразны: 7 мутаций в гене *BRCA2*, 4 – в *CHEK2*, 2 – в *BRCA1*, 2 – в *CDK12*, 1 – в *BRIP1* и 1 – в *ATM*. Однако все же отмечены некоторые особенности: степень дифференцировки по ISUP G₂ (сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4)) была статистически значимо связана с отсутствием мутации генов HRR, при этом группа G₃ (сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3)) ассоциирована с наличием мутаций генов HRR ($p = 0,051$). Наличие мутации, возраст <58 лет, первично-метастатическое заболевание и низкодифференцированная морфология не влияли на время без ПСА-прогрессирования ($p > 0,05$). При оценке времени до наступления кастрационной резистентности методом построения кривых Каплана–Майера при подгрупповом анализе в когорте мКРППЖ ($n = 48$) у пациентов без мутации и с предпочтительностью доцетакселем выявлено увеличение времени до ПСА-прогрессирования по сравнению с больными с мутациями ($\log\text{-rank } p = 0,019$). В общей группе главным фактором, повышающим риск ПСА-прогрессирования (ОР 5,160; 95 % ДИ 1,549–17,189; $p = 0,008$) и рентгенологического прогрессирования (ОР 5,161; 95 % ДИ 1,550–17,187; $p = 0,008$) на фоне антиандрогенной терапии энзалутамидом, явилось назначение доцетаксела, что было подтверждено при анализе кривых Каплана–Майера для пациентов с мКРППЖ с мутациями генов HRR.

Заключение

В литературе широко обсуждается влияние АДТ, химиотерапии и антиандрогенной терапии на эволюцию опухолевого процесса, клональную селекцию опухолевых клеток и характеристики микроокружения опухоли. Вероятно, полученные данные о худших показателях эффективности энзалутамида после назначения доцетаксела у больных с мутациями генов репарации ДНК путем HRR можно отнести к биологическим особенностям влияния методов терапии на течение заболевания. В клинической практике целесообразно учитывать факт влияния предшествующего лечения на эффективность антиандрогенной терапии при выборе последовательности методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Sartor O., de Bono J.S. Metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(17):1653–4. DOI: 10.1056/NEJMra1803343
3. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095
4. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506
5. Conteduca V., Wettterskog D., Sharabiani M.T.A. et al. Androgen receptor gene status in plasma DNA associates with worse outcome on enzalutamide or abiraterone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institution correlative biomarker study. *Ann Oncol* 2017;28(7):1508–16. DOI: 10.1093/annonc/mdx155
6. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H. et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371(11):1028–38. DOI: 10.1056/NEJMoa1315815
7. Armstrong A.J., Halabi S., Luo J. et al. Prospective multicenter validation of androgen receptor splice variant 7 and hormone therapy resistance in high-risk castration-resistant prostate cancer: the prophecy study. *J Clin Oncol* 2019;37(13):1120–9. DOI: 10.1200/JCO.18.01731
8. Liu C., Lou W., Zhu Y. et al. Intracrine androgens and AKR1C3 activation confer resistance to enzalutamide in prostate cancer. *Cancer Res* 2015;75(7):1413–22. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3080
9. Crona D.J., Whang Y.E. Androgen receptor-dependent and -independent mechanisms involved in prostate cancer therapy resistance. *Cancers* 2017;9(6):67. DOI: 10.3390/cancers9060067
10. Guedes L.B., Morais C.L., Almutairi F. et al. Analytic validation of RNA *in situ* hybridization (RISH) for AR and AR-V7 expression in human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(18):4651–63. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0205
11. Salma B.S., Varadha B.V., Hannelore V.H. et al. Novel insights in cell cycle dysregulation during prostate cancer progression. *Endocr Relat Cancer* 2021;28(6):R141–55. DOI: 10.1530/ERC-20-0517
12. McNair C., Urbanuccia A., Comstock C.E. et al. Cell cycle-coupled expansion of AR activity promotes cancer progression. *Oncogene* 2017;36(12):1655–68. DOI: 10.1038/onc.2016.334
13. Schiewer M.J., Augello M.A., Knudsen K.E. The AR dependent cell cycle: mechanisms and cancer relevance. *Mol Cell Endocrinol* 2012;352(1–2):34–45. DOI: 10.1016/j.mce.2011.06.033
14. Gordon V., Bhadel S., Wunderlich W. et al. CDK9 regulates AR promoter selectivity and cell growth through serine 81 phosphorylation. *Mol Endocrinol* 2010;24(12):2267–80. DOI: 10.1210/me.2010-0238
15. Chen S., Gulla S., Cai C., Balk S.P. Androgen receptor serine 81 phosphorylation mediates chromatin binding and transcriptional activation. *J Biol Chem* 2012;287(11):8571–83. DOI: 10.1074/jbc.m111.325290
16. Koryakina Y., Knudsen K.E., Gloeli D. Cell-cycle-dependent regulation of androgen receptor function. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(2):249–64. DOI: 10.1530/ERC-14-0549
17. Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate. *Cancer Cell* 2015;163(4):1011–25. DOI: 10.1158/1538-7445.am2016-133
18. Ren S., Wei G.H., Liu D. et al. Wholegenome and transcriptome sequencing of prostate cancer identify new genetic alterations driving disease progression. *Eur Urol* 2018;73(3):322–39. DOI: 10.21236/ada613308
19. Fraser M., Sabelnykova V.Y., Yamaguchi T.N. et al. Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer. *Nature* 2017;541(7637):359–64. DOI: 10.1016/j.juro.2017.09.039
20. Bangma C.H., Roobol M.J. Defining and predicting indolent and low risk prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83(2):235–41. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.10.003
21. Irshad S., Bansal M., Castillo-Martin M. et al. A molecular signature predictive of indolent prostate cancer. *Sci Transl Med* 2013;5(202):202ra122. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006408
22. Kamoun A., Cancel-Tassin G., Fromont G. et al. Comprehensive molecular classification of localized prostate adenocarcinoma reveals a tumour subtype predictive of non-aggressive disease. *Ann Oncol* 2018;29(8):1814–21. DOI: 10.1093/annonc/mdy224
23. 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. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006408
24. Zhang W., Van Gent D.C., Incrocci L. et al. Role of the DNA damage response in prostate cancer formation, progression and treatment. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(1):24–37. DOI: 10.1038/s41391-019-0153-2
25. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536
26. Edwards J., Krishna N.S., Grigor K.M., Bartlett J.M.S. Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer. *Br J Cancer* 2003;89(3):552–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601127
27. Romanel A., Gasi Tandefelt D., Conteduca V. et al. Plasma AR and abiraterone-resistant prostate cancer. *Sci Transl Med* 2015;7(312):re10. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac9511
28. Tucci M., Zichi C., Buttigliero C. et al. Enzalutamide-resistant castration-resistant prostate cancer: challenges and solutions. *Onco Targets Ther* 2018;11:7353–68. DOI: 10.2147/OTT.S153764
29. Teplý B.A., Wang H., Lubner B. et al. Bipolar androgen therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after progression on enzalutamide: an open-label, phase 2, multicohort study. *Lancet Oncol* 2018;19(1):76–86. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30906-3
30. Joseph J.D., Lu N., Qian J. et al. A clinically relevant androgen receptor mutation confers resistance to second-generation antiandrogens enzalutamide and ARN-509. *Cancer Discov* 2013;3(9):1020–9. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0226
31. Balbas M.D., Evans M.J., Hosfield D.J. et al. Overcoming mutation-based resistance to antiandrogens with rational drug design. *Elife* 2013;2:e00499. DOI: 10.7554/elife.00499
32. Lallous N., Volik S.V., Awrey S. et al. Functional analysis of androgen receptor mutations that confer anti-androgen resistance identified in circulating cell-free DNA from prostate cancer patients. *Genome Biol* 2016;17(1):10. DOI: 10.1186/s13059-015-0864-1
33. Hu R., Dunn T.A., Wei S. et al. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69(1):16–22. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2764
34. Zhang X., Morrissey C., Sun S. et al. Androgen receptor variants occur frequently in castration resistant prostate cancer metastases. *PLoS One* 2011;6(11):e27970. DOI: 10.1371/journal.pone.0027970
35. Ware K.E., Garcia-Blanco M.A., Armstrong A.J., Dehm S.M. Biologic and clinical significance of androgen receptor variants in castration resistant prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(4):T87–103. DOI: 10.1530/erc-13-0470
36. Hu R., Lu C., Mostaghel E.A. et al. Distinct transcriptional programs mediated by the ligand-dependent full-length androgen receptor and its splice variants in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2012;72(14):3457–62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3892
37. Sq T., Kwan E., Fettke H. AR-V7 and AR-V9 expression is not predictive of response to AR-axis targeting agents

- in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2018;78(13):2593. DOI: 10.1158/1538-7445.am2018-2593
38. Miller W.L., Auchus R.J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011;32(1):81–151. DOI: 10.1210/er.2010-0013
 39. Cai C., Balk S.P. Intratumoral androgen biosynthesis in prostate cancer pathogenesis and response to therapy. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(5):R175–82. DOI: 10.1530/ERC-10-0339
 40. Galletti G., Leach B.I., Lam L., Tagawa S.T. Mechanisms of resistance to systemic therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2017;57:16–27. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.04.008
 41. Stanbrough M., Bubley G.J., Ross K. et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006;66(5):2815–25. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4000
 42. Puhr M., Hoefler J., Eigentler A. et al. The glucocorticoid receptor is a key player for prostate cancer cell survival and a target for improved antiandrogen therapy. *Clin Cancer Res* 2018;24(4):927–38. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-17-0989
 43. Arora V.K., Schenkein E., Murali R. et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell* 2013;155(6):1309–22. DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.012
 44. Venkitaraman R., Lorente D., Murthy V. et al. A randomised phase 2 trial of dexamethasone versus prednisolone in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67(4):673–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.004
 45. Akamatsu S., Inoue T., Ogawa O., Gleave M.E. Clinical and molecular features of treatment-related neuroendocrine prostate cancer. *Int J Urol* 2018;25(4):345–51. DOI: 10.1111/iju.13526
 46. Fléchon A., Pouessel D., Ferlay C. et al. Phase II study of carboplatin and etoposide in patients with anaplastic progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with or without neuroendocrine differentiation: results of the French Genito-Urinary Tumor Group (GETUG) P01 trial. *Ann Oncol* 2011;22(11):2476–81. DOI: 10.1093/annonc/mdr004
 47. Culine S., El Demery M., Lamy P.J. et al. Docetaxel and cisplatin in patients with metastatic androgen independent prostate cancer and circulating neuroendocrine markers. *J Urol* 2007;178(3 Pt 1):844–8. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.044
 48. McKay R.R., Kwak L., Crowdis J.P. Phase II multicenter study of enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer to identify mechanisms driving resistance. *Clin Cancer Res* 2021;27(13):3610–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4616
 49. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
 50. Ceccaldi R., Rondinelli B., D'Andrea A.D. Repair pathway choices and consequences at the double-strand break. *Trends Cell Biol* 2015;26(1):52–64. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.07.009
 51. Bhattacharjee S., Nandi S. Choices have consequences: The nexus between DNA repair pathways and genomic instability in cancer. *Clin Transl* 2016;5(1):45. DOI: 10.1186/s40169-016-0128-z
 52. Hustedt N., Durocher D. The control of DNA repair by the cell cycle. *Nat Cell Biol* 2016;19(1):1–9. DOI: 10.1038/ncb3452
 53. Jeggo P.A., Pearl L.H., Carr A.M. DNA repair, genome stability and cancer: a historical perspective. *Nat Rev Cancer* 2016;16(1):35–42. DOI: 10.1038/nrc.2015.4
 54. Roos W.P., Thomas A.D., Kaina B. DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. *Nat Rev Cancer* 2016;16(1):20–33. DOI: 10.1038/nrc.2015.2
 55. Schiewer M.J., Knudsen K.E. DNA damage response in prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019;9(1):a030486. DOI: 10.1101/cshperspect.a030486
 56. 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.2015.05.001
 57. Annala M., Vandekerckhove G., Khalaf D. et al. Circulating tumor DNA genomics correlate with resistance to abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *Cancer Discov* 2018;8(4):444–57. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0937
 58. Thangavel C., Boopathi E., Liu Y. et al. RB loss promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Res* 2017;77(4):982–95. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1589
 59. Ku S.Y., Rosario S., Wang Y. et al. Rb1 and Trp53 cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and antiandrogen resistance. *Science* 2017;355(6320):78–83. DOI: 10.1126/science.aah4199
 60. McNair C., Xu K., Mandigo A.C. et al. Differential impact of RB status on E2F1 reprogramming in human cancer. *J Clin Invest* 2018;128(1):341–58. DOI: 10.1172/JCI93566
 61. Abida W., Cyrta J., Heller G. et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116(23):11428–36. DOI: 10.1073/pnas.1906812116
 62. Annala M., Struss W.J., Warner E.W. et al. Treatment outcomes and tumor loss of heterozygosity in germline DNA repair-deficient prostate cancer. *Eur Urol* 2017;72(1):34–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.023
 63. Chakraborty G., Armenia J., Mazu Y.Z. et al. Significance of BRCA2 and RB1 co-loss in aggressive prostate cancer progression. *Clin Cancer Res* 2020;26(8):2047–64. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1570
 64. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Филиппова М.Г. и др. Влияние герминальных мутаций в генах *BRCA2* и *CHEK2* на время до развития кастрационной резистентности у больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. *Урология* 2019;(5):79–85. DOI: 10.18565/urology.2019.5.79-85
 65. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Савинкова А.В. и др. Влияние герминальных мутаций в гене *CHEK2* на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком. *Онкоурология* 2018;14(4):53–67. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-53-67
 66. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Савинкова А.В. et al. Impact of germline *CHEK2* mutations on biochemical relapse free survival and metastasis free survival after radical treatment for patients with prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):53–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-53-67

Вклад авторов

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

А.Ю. Горяинова: разработка дизайна исследования, обзор литературы по теме статьи;

М.М. Григорян, В.Ф. Кутян, В.С. Жданов: забор гистологического материала для генетического анализа, сбор данных первичной документации;

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

Е.Н. Имянитов: генетический анализ биологического материала, анализ критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение статьи.

Authors' contributions

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

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

M.M. Grigoryan, V.F. Kutyan, V.S. Zhdanov: collection of histological material for genetic analysis, collection of primary documentation data;

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

E.N. Imyanitov: genetic analysis of biological material, analysis of critical intellectual content, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

А.Ю. Горяинова / A.Yu. Goryainova: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>

В.Ф. Кутян / V.F. Kutyan: <https://orcid.org/0009-0005-2183-7920>

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

Е.Н. Имянитов / E.N. Imyanitov: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-75-30015).

Funding. The study was performed with the support of Russian Science Foundation (grant No. 21-75-30015).

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.

Статья поступила: 28.12.2022. Принята к публикации: 10.02.2023.

Article submitted: 28.12.2022. Accepted for publication: 10.02.2023.