

Клинические аспекты рака предстательной железы у больных с выявленными герминальными и соматическими мутациями в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации

А.И. Стукань^{1,2}, Р.А. Мурашко^{1,2}, К.М. Нюшко³, Т.Ю. Семиглазова^{4,5}, М.М. Григорян¹, В.С. Жданов¹, Х.Р. Товбулатова¹, А.А. Мухортов¹

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;

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

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Введение. В клинической практике наблюдается необходимость прогнозирования клинического течения рака предстательной железы (РПЖ) при наличии герминальных и соматических мутаций в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR) ввиду нетипичного ответа на стандартные методы лечения. Также целесообразность тестирования мутационного статуса генов HRR обусловлена возможностью применения стратегии PARP-ингибирования Олапарибом при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ (мКРРПЖ).

Помимо расширения возможностей таргетной терапии недооценена необходимость информирования родственников о вероятности носительства герминальных мутаций. Также важно осознание факта накопления соматических изменений как в первичной опухоли, так и в метастатическом очаге в процессе эволюции опухоли и под влиянием лекарственного лечения, что диктует возможность повторной биопсии при исчерпанных вариантах терапии.

Цель исследования – изучение особенностей клинического течения и ответа на лекарственную терапию РПЖ в зависимости от выявленных мутаций в генах HRR.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе Клинического онкологического диспансера № 1 (Краснодар). Ретроспективно проанализированы клиничко-морфологические данные 27 больных РПЖ с выявленными герминальными и соматическими мутациями в генах HRR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD54L*, *FANCL*). Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v.22.

Результаты и заключение. Медиана возраста пациентов составила 61 год. Чаще выявлялись мутации в генах *BRCA2* (37%), *CHEK2* (18,5%), *ATM* (14,8%). Более половины пациентов (69%) имели первично-метастатическое заболевание. Чаще выявлены опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4), прогностическая группа 2 (G₂) и 7 (4 + 3), прогностическая группа 3 (G₃) по классификации Международного общества урологических патологов (ISUP) – по 27% соответственно. На время до развития мКРРПЖ не влиял тип мутации ($p = 0,216$). Время до развития кастрационной резистентности близко к статистической значимости увеличивается в случае первичной распространенности T3–N0M0 по сравнению с другой распространенностью (\log -rank $p = 0,092$). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) при монокимиотерапии доцетакселом значимо дольше при назначении по поводу метастатического гормоночувствительного РПЖ с мутациями в генах HRR по сравнению с назначением препарата при мКРРПЖ ($p = 0,061$) и первично метастатическом заболевании ($p = 0,04$). При этом риск прогрессирования на фоне терапии выше при наличии поражения регионарных лимфатических узлов при первичной распространенности ($p = 0,005$; отношение рисков 1,167; 95% доверительный интервал 2,765–267). Также выявлено преимущество в ВБП при назначении доцетаксела при мутациях в генах *BRCA1/2* и *ATM* по сравнению с другими мутациями ($p = 0,038$). При назначении терапии антиандрогенами 2-го поколения или абиратерона время без прогрессирования близко к статистической

значимости выше в группе пациентов с РПЖ с мутациями в генах HRR прогностической группы G₃ (ISUP) по сравнению с другими прогностическими группами (*log-rank* $p = 0,091$, Breslow $p = 0,076$, Taron-Ware $p = 0,074$). Таргетную терапию PARP-ингибитором Олапарибом в представленном исследовании получили 10 пациентов с мутациями HRR. При этом по данным регистрационного исследования III фазы PROfound показано преимущество Олапариба при мКРПЖ в выживаемости без рентгенологического прогрессирования как при герминальных, так и при соматических мутациях в группе А (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*) и в общей группе (А и В – других мутаций HRR).

Ключевые слова: HRR, герминальная мутация, соматическая мутация, доцетаксел, кастрационная резистентность, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*

Для цитирования: Стукань А.И., Мурашко Р.А., Нюшко К.М. и др. Клинические аспекты рака предстательной железы у больных с выявленными герминальными и соматическими мутациями в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. Онкоурология 2023;19(2):75–88. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-75-88

Clinical aspects of prostate cancer in patients with germinal and somatic mutations in DNA homologous recombination repair genes

A.I. Stukan^{1,2}, R.A. Murashko^{1,2}, K.M. Nyushko³, T.Yu. Semiglazova^{4,5}, M.M. Grigoryan¹, V.S. Zhdanov¹, H.R. Tovbulatova¹, A.A. Mukhortov¹

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

⁴N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁵I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Anastasiya Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

Background. In clinical practice, there is a need to predict clinical behavior of prostate cancer with germinal and somatic mutations in DNA homologous recombination repair (HRR) genes due to an atypical response to standard treatment methods. Also, the expediency of testing the mutational status of HRR genes is dictated by the possibility of using the PARP-inhibition strategy in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

In addition to expanding the possibilities for targeted therapy the necessity to inform the relatives of mutation carriers is underestimated. It is also important to realize the fact of accumulation of somatic changes both in the primary tumor and in the metastatic lesion during tumor evolution and under treatment, which dictates the possibility of repeated biopsy with exhausted therapy possibilities.

Aim. Evaluation of prostate cancer clinical behavior features and response to drug therapy depending on the identified mutations in the HRR genes.

Materials and methods. The study was performed at the Clinical Oncological Dispensary No. 1 (Krasnodar). Clinical and morphological data of 27 patients with prostate cancer and identified germinal and somatic mutations in HRR genes (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD54L*, *FANCL*) were retrospectively analyzed. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics v.22 statistical package.

Results and conclusion. The median age of patients was 61 years. The most frequent were mutations in the *BRCA2* (37%), *CHEK2* (18.5%), *ATM* (14.8%) genes. More than half of the patients (69%) had primary metastatic disease. The differentiation grade of G₂ and G₃ according to the classification of the International Society of Urological Pathologists (ISUP) with Gleason score of 7 (3 + 4) and 7 (4 + 3) were both detected in 27% of cases. The type of mutation did not affect the time of castration resistance development ($p = 0.216$). The time to castration resistance increased close to statistical significance in the case of primary stage of T3–4N0M0 compared to other stages (*log-rank* $p = 0.092$). Progression-free survival (PFS) with docetaxel monochemotherapy was significantly longer when prescribed for metastatic hormone-sensitive prostate cancer with mutations in HRR genes compared to mCRPC ($p = 0.061$) and to primary metastatic disease ($p = 0.04$). At the same time, the risk of progression during therapy was higher for presence of regional lymph node metastases with primary advancement ($p = 0.005$; hazard ratio 1.167; 95% confidence interval 2.765–267). There was also an advantage in PFS when prescribing docetaxel for *BRCA1/2* and *ATM* mutations in comparison with other mutations ($p = 0.038$). When prescribing therapy with 2nd generation antiandrogens or abiraterone, progression-free survival is higher in the group of patients with prostate cancer with Gleason score of 7 (4 + 3) compared to cohort with other morphological types, and this difference is almost statistically significant (*log-rank* $p = 0.091$, Breslow $p = 0.076$, Taron-Ware $p = 0.074$). Targeted therapy with the PARP inhibitor Olaparib in the performed trial was received by 10 patients with HRR mutations. At the same time, according to the data of the PROfound trial, the advantage of Olaparib in radiological PFS was shown in germinal and somatic mutations in group A (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*) and in the general

group (A and B – other HRR mutations).

Keywords: HRR, germinal mutation, somatic mutation, docetaxel, castration resistance, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*

For citation: Stukan A.I., Murashko R.A., Nyushko K.M. et al. Clinical aspects of prostate cancer in patients with germinal and somatic mutations in DNA homologous recombination repair genes. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023; 19(2):75–88. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-75-88

Введение

Ввиду расширения возможностей определения генетических изменений при раке предстательной железы (РПЖ) в литературе все чаще появляются сообщения о влиянии этих изменений на эффективность стандартных методов лечения данной патологии. В исследовании G. Chakraborty и соавт. с включением 1302 больных локализованным и местно-распространенным РПЖ показано, что у 67 пациентов с герминальными мутациями (ГМ) в генах *BRCA2* наблюдалось более быстрое прогрессирование до метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРППЖ) с 5-летней безметастатической выживаемостью 50–60 % [1, 2]. При анализе циркулирующей опухолевой ДНК у 202 пациентов, получивших абиратерона ацетат или энзалутамид, выявлено, что резистентность к терапии связана с дефектами генов *BRCA2* и *ATM* вне зависимости от других прогностических факторов [3].

Кроме этого, ГМ могут предрасполагать к уникальным паттернам последующих соматических изменений. В исследовании E. Nizialek и соавт. с включением 1042 больных РПЖ показано, что при ГМ *CHEK2* зачастую не выявлено биаллельной инактивации *CHEK2* и возможна ассоциация с соматической мутацией *CDK12*, что предполагает синергичную роль в канцерогенезе. Этот уникальный механизм канцерогенеза существенно отличается от носительства ГМ *BRCA2* [4].

Различное клиническое течение и эффективность терапии при наличии мутаций в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR) могут быть связаны с маркером дефицита репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (Homologous recombination Repair Deficiency, HRD), определяемым как наличие крупных геномных перестроек, потеря гетерозиготности и аллельный дисбаланс теломер. В исследовании T.L. Lotan и соавт. проанализированы 3 группы пациентов с РПЖ из различных онкологических центров: Johns Hopkins University (JHU) с выявленными ГМ *BRCA2*, *ATM* и *CHEK2* ($n = 64$), TCGA ($n = 391$) и PROGENE ($n = 102$). В когорте JHU опухоли с ГМ *BRCA2* имели более высокие показатели HRD (медиана 27), чем опухоли с ГМ *ATM* или *CHEK2* (медиана 16,5 ($p = 0,029$) и 9 ($p < 0,001$) соответственно). В группе пациентов из базы TCGA для опухолей без мутаций в HRR средний балл HRD составил 11, что значительно ниже, чем для рака яичников без мутаций в генах *BRCA1/2* (медиана 28) [5].

В целом первичная опухоль предстательной железы характеризуется низкими показателями HRD, которые могут демонстрировать более высокий уровень при ГМ *BRCA2* или соматических мутациях *TP53*. У носителей ГМ *BRCA2* биаллельные изменения гена присутствуют только в 70–80 % случаев РПЖ [5]. До 20 % случаев РПЖ у носителей ГМ *BRCA2* являются спорадическими и не связаны с дефицитом HRR [6]. Кроме того, очевидно, что не все мутации в генах HRR приводят к идентичным последствиям для репарации ДНК [7]. Так, РПЖ у носителей ГМ *BRCA2* имеет более высокие показатели HRD в сравнении с ГМ *ATM*. При этом опухоли с ГМ *ATM* имеют более высокие показатели HRD в сравнении с ГМ *CHEK2*. Эти данные могут частично объяснить различия клинического течения при наличии разных мутаций HRR [8].

В клинической практике наблюдается необходимость прогнозирования клинического течения РПЖ при наличии ГМ и соматических мутаций в генах HRR ввиду нетипичного ответа на стандартные методы лечения. Кроме расширения возможностей таргетной терапии при мКРППЖ в клинической практике недооценена необходимость выявления наследственного характера заболевания для информирования родственников носителей мутаций. Также при исчерпанных вариантах терапии мКРППЖ важно осознание возможности проведения повторных биопсий ввиду накопления соматических изменений как в первичной опухоли, так и в метастатическом очаге в процессе эволюции опухоли и под влиянием лекарственной терапии [9].

Цель исследования – проанализировать особенности клинического течения и ответа на лекарственную терапию РПЖ в зависимости от выявленных мутаций в генах HRR.

Материалы и методы

Исследование одобрено комитетом по этике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) (выписка из протокола очередного заседания № 25 от 24.11.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Проанализированы данные 27 больных РПЖ с выявленными ГМ и соматическими мутациями в генах HRR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD*, *BRIPI*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD54L*, *FANCL*). За период с 2022 по 2023 г. биоматериал отправлялся по программе поддержки молекулярных исследований

Российского общества клинической онкологии. По данным протоколов лабораторий мутации определены методом секвенирования нового поколения (Атлас, Соло-тест ABC; AmoyDx HANDLE HRR NGS Panel 24; NextSeq 550 (Illumina)). С конца 2022 г. материал отправлялся в лабораторию молекулярно-генетической диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург).

Пациентам по показаниям при метастатическом гормоночувствительном РПЖ (мГЧРПЖ) или мКРРПЖ назначали монокимиотерапию доцетакселом в дозе 75 мг/м² 1 раз в 21 день, терапию антиандрогенами 2-го поколения (энзалутамид, апалутамид) или абиратерона ацетатом, кабазитакселом 25 мг/м² 1 раз в 21 день и PARP-ингибитор Олапариб на фоне андрогендепривационной терапии (АДТ) и кастрационного уровня тестостерона.

На момент среза данных (июнь 2023 г.) пациенты получили или находились в процессе получения указанной терапии, радионуклидной терапии или таргетной терапии PARP-ингибитором. Оценены выживаемость без радиологического прогрессирования и выживаемость без прогрессирования (ВБП) по уровню простатического специфического антигена (ПСА) от начала терапии доцетакселом и антиандрогенами 2-го поколения или абиратероном до биохимического прогрессирования при клиническом ухудшении. Биохимическое прогрессирование устанавливали при 3 последовательных повышении уровня ПСА с разницей 1 нед, увеличении на 50 % от надира в 2 измерениях, уровне ПСА >2,0 нг/мл. Также изучена частота снижения уровня ПСА >30, >50 и >90 % на фоне лекарственной терапии.

Статистический анализ выполняли с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v.22. Количественные характеристики оценивали описательными статистиками. В зависимости от вида распределения результаты представлены как медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). В условиях ненормального распределения признака в соответствии с тестом Колмогорова–Смирнова применяли метод непараметрического анализа (U-критерий Манна–Уитни). С помощью анализа таблиц сопряженности определяли связь номинальных величин — исходов с факторами риска. В данных случаях статистическую значимость корреляции оценивали с использованием χ^2 -критерия и точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. 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 определения времени до кастрационной резистентности и времени без прогрессирования от начала каждого вида терапии построены кривые Каплана–Майера с подгрупповым ана-

лизом. Статистическую значимость различий между сравниваемыми группами оценивали по *log-rank*-тесту, критериям Breslow и Tarone-Ware.

Результаты

Ввиду отсутствия в некоторых случаях гистологического материала первичной опухоли на исследование отправляли кровь пациента и, соответственно, ГМ проанализированы по лимфоцитам периферической крови. Одновременно гистологический материал первичной опухоли и периферическая кровь пациента на наличие мутаций в генах HRR проанализированы в 21 случае. Тем не менее в большинстве случаев в протоколе лаборатории данные о типе мутации (герминальной или соматической) клиницисту не предоставлялись. Повторных биопсий как опухоли предстательной железы, так и метастатического очага не выполнено ни в одном случае. В большинстве случаев выявлены мутации в генах *BRCA2* (37 %), *CHEK2* (18,5 %) и *ATM* (14,8 %).

Данные о спектре мутаций и используемом материале для генетического исследования представлены в табл. 1.

Медиана возраста пациентов составила 61 (38–84) год. Более половины пациентов (69 %) в исследовании имели первично метастатическое заболевание с основной локализацией первичного метастатического поражения в костной системе (90 %). На момент включения в исследование все пациенты имели метастатическое заболевание. По гистологическому строению большинство опухолей (92,6 %) были представлены ацинарной аденокарциномой, в 1 случае выявлен крупноклеточный нейроэндокринный рак (ГМ *BRCA2*) и в 1 — рак с апокринной метаплазией. В 14,8 % случаев обнаружена вторая локализация опухоли — рак грудной железы, поджелудочной железы, мочевого пузыря, карцинома Меркеля. Далее из анализа клинико-морфологических характеристик исключен нейроэндокринный рак. Чаще выявлены опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4), прогностическая группа 2 (G_2) по классификации Международного общества урологических патологов (ISUP) — 27 % и 7 (4 + 3), прогностическая группа 3 (G_3) — 27 %. На момент среза данных 92 % пациентов имели мКРРПЖ.

Данные о первичных методах лечения и терапии при прогрессировании мГЧРПЖ/мКРРПЖ представлены в табл. 2.

При оценке корреляций клинико-морфологических параметров с типом мутаций в генах HRR показано, что возраст манифестации заболевания, степень дифференцировки по классификации ISUP, сумма баллов по шкале Глисона, первичная распространенность и снижение уровня ПСА при различных вариантах лекарственной терапии не зависели от типа мутации (*BRCA1/2* и *ATM* и других мутаций HRR). Оценка снижения уровня ПСА проведена ретро-

Таблица 1. Выявленные типы мутаций в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации и биоматериал для анализа ($n = 27$)

Table 1. Identified types of mutations in DNA homologous recombination repair genes and biomaterials for analysis ($n = 27$)

Ген Gene	Мутация Mutation	Биоматериал для анализа Biomaterial for analysis	Герминальная/ соматическая мутация Germinal/somatic mutation
<i>BRCA2</i> ($n = 9$)	c.9371A>T	Периферическая кровь Peripheral blood	Герминальная мутация Germinal mutation
	c.9371A>T		
	c.3846_3847del		
	c.9976delA	Гистоблок и кровь Histoblock and blood	Без уточнения Not specified
	c.4632delC		
	chr13:32912466C>CTGCT		
	c.3847_3848del		
	c.7879A>T		
c.3860dupA	Соматическая мутация Somatic mutation		
<i>BRIP1</i> ($n = 1$)	chr17:59924582C>G	Гистоблок и кровь Histoblock and blood	Без уточнения Not specified
<i>CHEK2</i> ($n = 6$)	c.470T>C	Гистоблок и кровь Histoblock and blood	Герминальная мутация Germinal mutation
	c.470T>C		
	c.470T>C		
	c.470T>C	Периферическая кровь Peripheral blood	
	c.444+1G>A		
	c.444+1G>A		
<i>BRCA1</i> ($n = 2$)	c.5251C>T	Периферическая кровь	Герминальная мутация Germinal mutation
	c.5278-2A	Гистоблок и кровь Histoblock and blood	Без уточнения Not specified
<i>CDK12</i> ($n = 3$)	c.2738_2739del	Гистоблок и кровь Histoblock and blood	Без уточнения Not specified
	c.247dupT		
	c.135delT		
<i>PPPR2A</i> ($n = 1$)	chr8:26227671C>A	Гистоблок и кровь Histoblock and blood	Соматическая мутация Somatic mutation
<i>ATM</i> ($n = 5$)	c.8287C>T	Гистоблок и кровь Histoblock and blood	Без уточнения Not specified
	chr11:108180940T>C		
	c.1240C>T		
	c.7307+1G>A		
	c.7630-2A>C		

спективно в группе пациентов, которые на момент среза данных имели прогрессирование на фоне терапии, и с учетом наименьшего значения уровня ПСА в процессе лечения. Обнаружено, что снижение уровня ПСА ≥ 90 % от исходного значения при назначении терапии антиандрогенами 2-го поколения или абиратерона ассоциировано с отсутствием мутаций в генах

BRCA1/2, *ATM* и наличием других типов мутаций в генах HRR ($p = 0,011$) (табл. 3).

На снижение уровня ПСА ≥ 90 % от исходного значения статистически значимо влияли назначение монохимиотерапии доцетакселом при мГЧРПЖ ($p = 0,011$), а также терапия антиандрогенами 2-го поколения при мГЧРПЖ ($p = 0,077$) (табл. 4).

Таблица 2. Клинико-морфологическая характеристика больных раком предстательной железы при наличии мутаций в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации

Table 2. Clinical and morphological characteristics of patients with prostate cancer and mutations in DNA homologous recombination repair genes

Показатель Characteristic	Значение Value
Возраст, лет: Age, years:	
медиана median	61
min–max	38–84
25–75-й квартили 25 th –75 th quartiles	52–65
Гистологическое строение, n: Histological structure, n:	
ацинарная аденокарцинома acinar adenocarcinoma	25
нейроэндокринный рак neuroendocrine cancer	1
апокринная метаплазия apocrine metaplasia	1
Распространенность (n = 26), n: Advancement (n = 26), n:	
T1–2N0M0	1
T3–4N0M0	5
T1–4N1M0	2
T1–4N0–1M1	18
Вторая локализация опухоли, n: Secondary tumor location, n:	
не выявлена not detected	23
рак поджелудочной железы pancreatic cancer	1
рак грудной железы breast cancer	1
карцинома Меркеля Merkel cell carcinoma	1
рак мочевого пузыря bladder cancer	1
Степень дифференцировки (ISUP) (n = 26), n: Differentiation grade (ISUP) (n = 26), n:	
1	4
2	7
3	7
4	3
5	5
Сумма баллов по шкале Глисона (n = 26), n: Gleason score (n = 26), n:	
5 (3 + 2)	1
6 (2 + 4)	1
6 (3 + 3)	2
7 (3 + 4)	7
7 (4 + 3)	7
8 (4 + 4)	3
9 (4 + 5)	1
9 (5 + 4)	2
10 (5 + 5)	2
Первичное лечение аденокарциномы (n = 26), n: Primary adenocarcinoma treatment (n = 26), n:	
АДТ ADT	7
орхидэктомия orchiectomy	1
АДТ + доцетаксел ADT + docetaxel	6

Окончание табл. 2
 End of table 2

Показатель Characteristic	Значение Value
максимальная андрогенная блокада maximal androgen blockade	3
дистанционная лучевая терапия + АДТ external beam radiotherapy + ADT	3
РПЭ + дистанционная лучевая терапия RPE + external beam radiotherapy	2
РПЭ RPE	2
РПЭ + АДТ RPE + ADT	1
митоксантрон mitoxantrone	1
Кастрационная резистентность на момент среза данных (n = 26), n: Castration resistance at data snapshot data (n = 26), n:	
мГЧРПЖ mHSPC	2
мКРРПЖ mCRPC	24
Терапия антиандрогенами 2-го поколения/абиратероном (n = 26), n: 2 nd generation antiandrogen/abiraterone therapy (n = 26), n:	
не применялась not administered	5
энзалутамид enzalutamide	14
апалутамид apalutamide	3
абиратерон abiraterone	4
Период назначения терапии антиандрогенами 2-го поколения/абиратероном (n = 26), n: Time of prescription of 2 nd generation antiandrogen/abiraterone (n = 26), n:	
не применялась not administered	4
мГЧРПЖ mHSPC	5
мКРРПЖ (в 1-й линии) mCRPC (1 st line)	11
мКРРПЖ (во 2-й линии) mCRPC (2 nd line)	1
мКРРПЖ (в 3-й линии) mCRPC (3 rd line)	5
Доцетаксел (n = 26), n: Docetaxel (n = 26), n:	
не применялся not administered	6
применялся administered	20
Доцетаксел применялся (n = 20), n: Docetaxel administered (n = 20), n:	
при мГЧРПЖ in mHSPC	10
при мКРРПЖ in mCRPC	10

Примечание. ISUP – Международное общество урологических патологов; АДТ – андрогендепривационная терапия; РПЭ – радикальная простатэктомия; мГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Note. ISUP – International Society of Urological Pathology; ADT – androgen deprivation therapy; RPE – radical prostatectomy; mHSPC – metastatic hormone-sensitive prostate cancer; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer.

Таблица 3. Клинико-морфологические особенности рака предстательной железы в зависимости от типа мутаций в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR)

Table 3. Clinical and morphological characteristics of prostate cancer depending on types of mutations in DNA homologous recombination repair (HRR) genes

Показатель Characteristic	Мутации в генах <i>BRCA1/2, ATM</i> (<i>n</i> = 15) <i>BRCA1/2, ATM</i> mutations (<i>n</i> = 15)	Другие мутации генов HRR (<i>n</i> = 11) Other HRR gene mutations (<i>n</i> = 11)	<i>p</i>
Возраст, лет: Age, years:			
медиана median	61	60	>0,05
min–max	38–77	42–84	
25–75-й квартили	44–75	58–63,75	
25 th –75 th quartiles			
Степень дифференцировки (ISUP), <i>n</i> : Differentiation grade (ISUP), <i>n</i> :			
1	2	2	0,665
2	5	2	
3	5	2	
4	1	2	
5	2	3	
Сумма баллов по шкале Глисона, <i>n</i> : Gleason score, <i>n</i> :			
≤6 (3 + 3)	2	2	0,341
7 (3 + 4)	5	2	
7 (4 + 3)	5	2	
8 (4 + 4)	1	2	
9 (4 + 5)	1	0	
9 (5 + 4)	1	1	
10 (5 + 5)	0	2	
Распространенность, <i>n</i> : Advancement, <i>n</i> :			
T1–2N0M0	0	1	0,407
T3–4N0M0	5	0	0,06
T1–4N1M0	0	2	1,00
T1–4N0–1M1	10	8	0,692
Кастрационная резистентность на момент включения, <i>n</i> : Castration resistance at inclusion, <i>n</i> :			
метастатический ГЧРПЖ metastatic HSPC	0	2	0,169
метастатический КРРПЖ metastatic CRPC	15	9	
Доцетаксел, <i>n</i> : Docetaxel, <i>n</i> :			
не применялся not administered	5	1	0,05
применялся administered	10	10	
Время назначения доцетаксела (<i>n</i> = 20), <i>n</i> : Time of docetaxel prescription (<i>n</i> = 20), <i>n</i> :			
метастатический ГЧРПЖ metastatic HSPC	5	5	>0,05
метастатический КРРПЖ metastatic CRPC	5	5	
Снижение уровня ПСА от исходного значения на фоне монохимиотерапии доцетакселом (<i>n</i> = 20), <i>n</i> : PSA level decrease compared to baseline during docetaxel monochemotherapy (<i>n</i> = 20), <i>n</i> :			
≥30 %	0	0	>0,05
≥50 %	1	2	
≥90 %	8	6	
нет снижения, рост уровня ПСА no decrease, PSA level increase	1	2	

Показатель Characteristic	Мутации в генах <i>BRCA1/2, ATM</i> (<i>n</i> = 15) <i>BRCA1/2, ATM</i> mutations (<i>n</i> = 15)	Другие мутации генов HRR (<i>n</i> = 11) Other HRR gene mutations (<i>n</i> = 11)	<i>p</i>
Снижение уровня ПСА от исходного значения на фоне терапии антиандрогенами 2-го поколения/абиратероном (<i>n</i> = 15), <i>n</i> : PSA level decrease compared to baseline during 2 nd generation androgens/ abiraterone therapy (<i>n</i> = 15), <i>n</i> :			
≥30 %	2	0	>0,05
≥50 %	1	0	>0,05
≥90 %	0	4	0,011
нет снижения, рост уровня ПСА no decrease, PSA level increase	6	2	>0,05
Снижение уровня ПСА от исходного значения на фоне терапии кабацитакселом при метастатическом КРРПЖ, <i>n</i> : PSA level decrease compared to baseline during cabazitaxel therapy for metastatic CRPC, <i>n</i> :			
≥30 %	0	1	0,488
≥50 %	0	1	
≥90 %	1	0	
ПСА-прогрессирование PSA progression	3	1	

Примечание. Исключен нейроэндокринный рак. ISUP – Международное общество урологических патологов; ГЧРПЖ – гормоночувствительный рак предстательной железы; КРРПЖ – кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ПСА – простатический специфический антиген.

Note. Neuroendocrine cancer is excluded. ISUP – International Society of Urological Pathology; HSPC – hormone-sensitive prostate cancer; CRPC – castration-resistant prostate cancer; PSA – prostate-specific antigen.

Таблица 4. Динамика снижения уровня ПСА с учетом варианта лекарственной терапии и кастрационной резистентности
Table 4. PSA decrease dynamics taking into account the type of drug therapy and castration resistance

Терапия Therapy	Период назначения терапии Time of therapy prescription	Снижение уровня ПСА ≥30 % PSA decrease ≥30 %		Снижение уровня ПСА ≥50 % PSA decrease ≥50 %		Снижение уровня ПСА ≥90 % PSA decrease ≥90 %		Рост уровня ПСА PSA increase	
		есть present	нет absent	есть present	нет absent	есть present	нет absent	есть present	нет absent
Доцетаксел Docetaxel	мГЧРПЖ mHSPC	0	10	0	10	10	0	0	10
	мКРРПЖ mCRPC	0	10	3	7	4	6	3	7
		<i>p</i> > 0,05		<i>p</i> = 0,211		<i>p</i> = 0,011		<i>p</i> = 0,211	
Антиандрогены 2-го поколения/ абиратерон 2 nd generation antiandrogens/ abiraterone	мГЧРПЖ mHSPC	1	9	1	9	9	1		
	мКРРПЖ mCRPC	1	4	0	5	2	3	0	0
		<i>p</i> > 0,05		<i>p</i> > 0,05		<i>p</i> = 0,077		–	

Примечание. Здесь и в табл. 5: ПСА – простатический специфический антиген; мГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Note. Here and in table 5: PSA – prostate-specific antigen; mHSPC – metastatic hormone-sensitive prostate cancer; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer.

Оценка влияния клинико-морфологических и молекулярных параметров на показатели времени до кастрационной резистентности и времени без прогрессирования на фоне лекарственной терапии. В многофакторном анализе пропорциональных рисков Кокса выполнена

оценка риска развития мКРРПЖ с учетом молекулярных и клинических параметров. Степень дифференцировки по классификации ISUP, сумма баллов по шкале Глисона, первичная распространенность и тип мутации (*BRCA1/2, ATM* в сравнении с другими

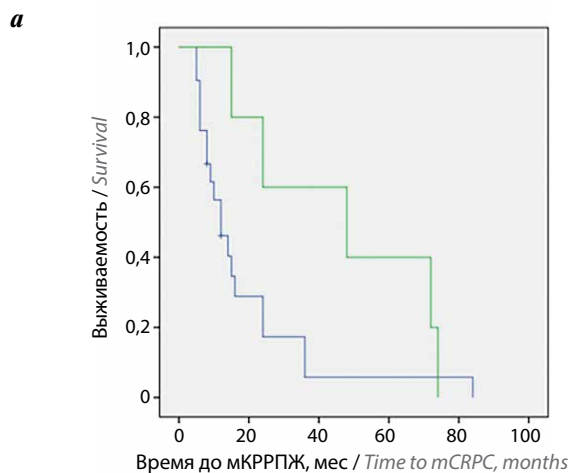
Таблица 5. Многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса для оценки риска развития кастрационной резистентности или прогрессирования на фоне лекарственной терапии

Table 5. Multivariate analysis of Cox proportional hazards for evaluation of castration resistance development during drug therapy

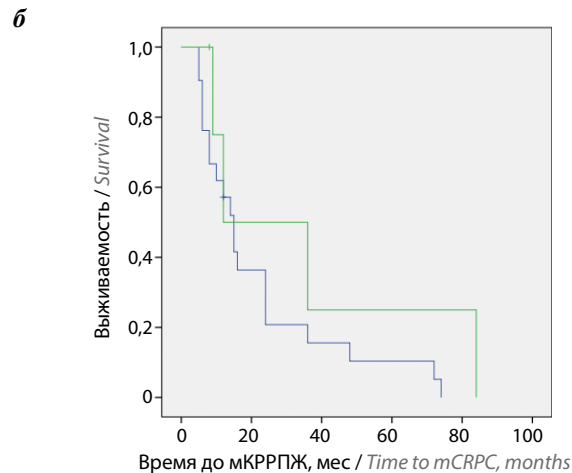
Показатель Characteristic	<i>p</i>	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Время до развития кастрационной резистентности Time to castration resistance			
T3–4N0M0	0,023	0,251	0,076–0,826
Мутации <i>CHEK2</i> <i>CHEK2</i> mutations	0,047	0,248	0,063–0,982
Время без прогрессирования при назначении доцетаксела на фоне андрогендепривационной терапии Progression-free survival with docetaxel administration during androgen-deprivation therapy			
мГЧРПЖ mHSPC	0,011	0,552	1,384–12,035
T1–4N0–1M1	0,040	0,884	1,088–34,794
T1–2N0M0	0,006	1,631	3,737–2237,111
T1–4N1M0	0,005	1,167	2,765–267,710
Время без прогрессирования при терапии антиандрогенами 2-го поколения/абиратероном Progression-free survival with 2 nd line antiandrogens/abiraterone therapy			
Сумма баллов по шкале Глисона ≤6 (3 + 3) Gleason score ≤6 (3 + 3)	0,085	0,806	0,051–1,213
Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) Gleason score 7 (4 + 3)	0,039	0,798	0,040–0,917

мутациями) не влияли на время до развития кастрационной резистентности ($p > 0,05$). Статистически значимое влияние на развитие кастрационной резистентности оказывали первичная распространенность

T3–4N0M0 ($p = 0,023$; отношение рисков (ОР) 0,251; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,076–0,826) и наличие мутации *CHEK2* ($p = 0,047$; ОР 0,248; 95 % ДИ 0,063–0,982) (табл. 5).



— T3–4N0M0
 — T1–4N1M0, T1–4N0–1M1, T1–2N0M0
 \log -rank $p = 0,092$; Breslow $p = 0,035$; Tarone-Ware $p = 0,040$



— Мутации *CHEK2* / *CHEK2* mutations
 — Другие мутации / Other mutations
 \log -rank $p = 0,216$

	Первичная распространенность Primary stage	
	T3–4N0M0 (<i>n</i> = 5)	T1–4N1M0–1 (<i>n</i> = 21)
Событие, <i>n</i> Event, <i>n</i>	5	19
Медиана времени до мКРРПЖ, мес Median time to mCRPC, months	48	12

	Мутация <i>CHEK2</i> <i>CHEK2</i> mutation	
	выявлена (<i>n</i> = 5) identified (<i>n</i> = 5)	не выявлена (<i>n</i> = 21) not identified (<i>n</i> = 21)
Событие, <i>n</i> Event, <i>n</i>	4	21
Медиана времени до мКРРПЖ, мес Median time to mCRPC, months	12	15

Рис. 1. Время до развития кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) с учетом: а – первичной распространенности T3–4N0M0 и другой распространенности (T1–4N1M0, T1–4N0–1M1, T1–2N0M0); б – наличия мутаций *CHEK2* и других мутаций

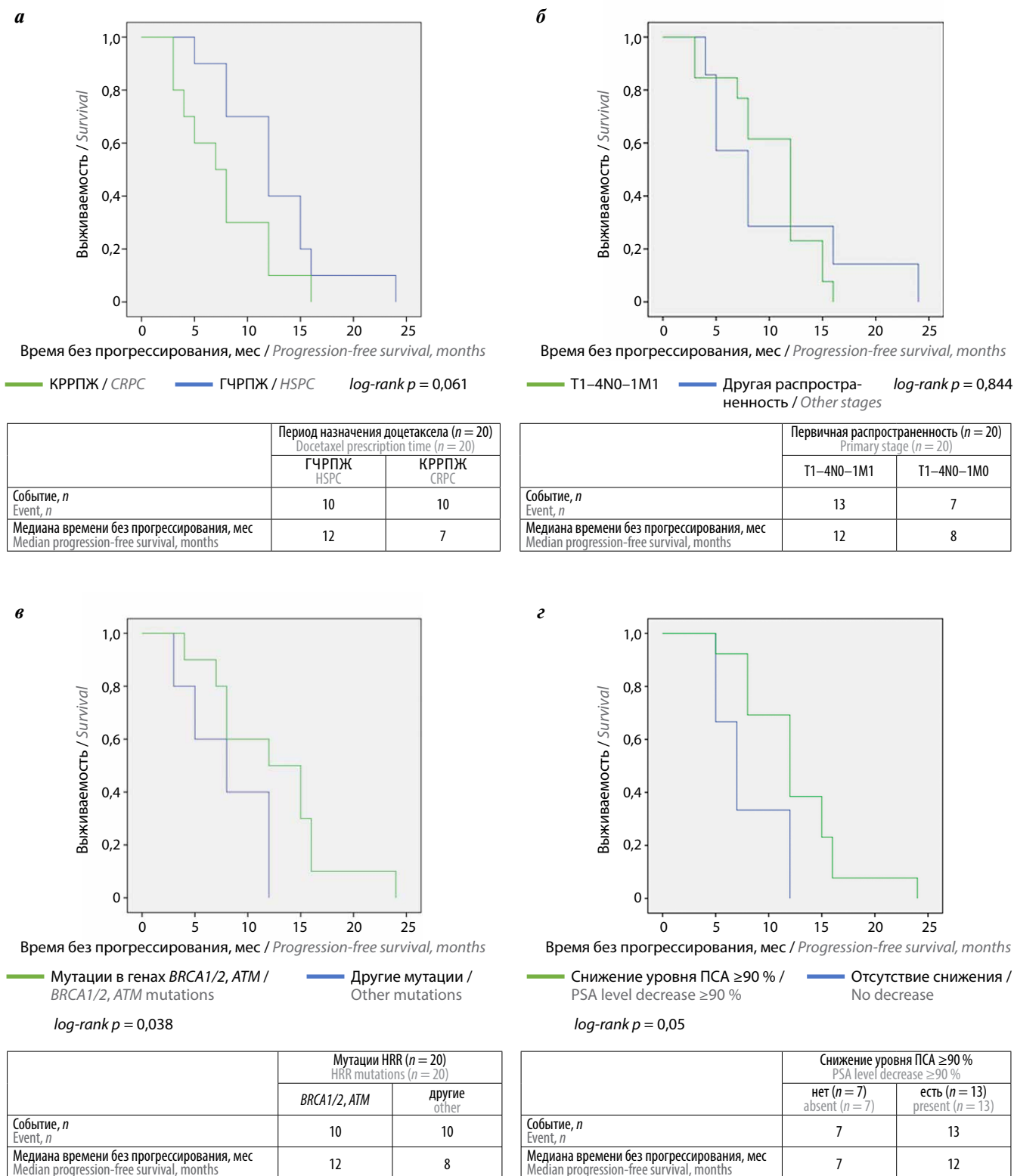


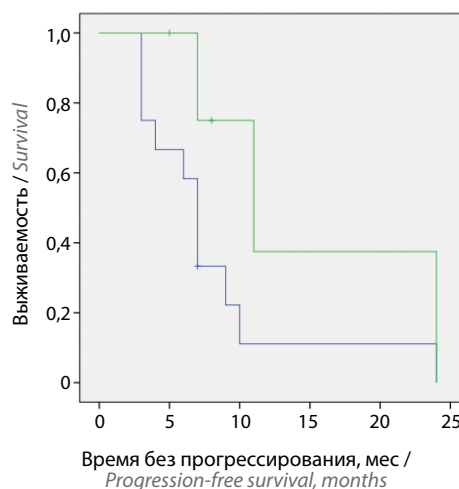
Рис. 2. Время без прогрессирования при монохимиотерапии доцетакселом с учетом: а – времени назначения; б – первичной распространенности T1-4N0-1M1 и другой распространенности; в – наличия мутаций в генах BRCA1/2, ATM и других мутаций в генах HRR; г – снижения уровня ПСА ≥90 % от исходного значения. ГЧРПЖ – гормоночувствительный рак предстательной железы; КРРПЖ – кастрационно-резистентный рак предстательной железы; HRR – репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации; ПСА – простатический специфический антиген
 Fig. 2. Progression-free survival for docetaxel monochemotherapy considering: а – time of prescription; б – primary stage T1-4N0-1M1 and other stages; в – presence of BRCA1/2, ATM and other mutations in HRR genes; г – PSA level decrease ≥90 % from baseline. HSPC – hormone-sensitive prostate cancer; CRPC – castration-resistant prostate cancer; HRR – homologous recombination repair; PSA – prostate-specific antigen

В многофакторном анализе пропорциональных рисков Кокса с учетом молекулярных и клинических параметров показано, что степень дифференцировки по классификации ISUP, сумма баллов по шкале Глисона, первичная распространенность и тип мутации (*BRCA1/2*, *ATM* в сравнении с другими мутациями) не влияли на время без прогрессирования при терапии доцетакселом ($p > 0,05$). Учитывались пациенты, которые получили 6–9 циклов доцетаксела с последующей АДТ и имевшие прогрессирование в процессе терапии или после нее. Статистически значимое влияние на ВБП оказывали факт назначения доцетаксела на фоне АДТ при мГЧРПЖ ($p = 0,011$; ОР 0,552; 95 % ДИ 1,384–12,035), первично метастатическом заболевании ($p = 0,04$; ОР 0,884; 95 % ДИ 1,088–34,794), наличие поражения регионарных лимфатических узлов при первичной распространенности ($p = 0,005$; ОР 1,167; 95 % ДИ 2,765–267,710). На время без прогрессирования при блокировании сигнального механизма андрогена влияла сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) (ОР 0,798; 95 % ДИ 0,040–0,917; $p = 0,039$) (см. табл. 5).

При построении кривых Каплана–Майера выявлено, что время до развития кастрационной резистентности при РПЖ с мутациями в генах HRR близко к статистической значимости увеличивается в случае первичной распространенности T3–4N0M0 по сравнению с другой распространенностью ($\log\text{-rank } p = 0,092$). Это преимущество продемонстрировано ближе к концу периода наблюдения (Breslow $p = 0,035$). На время до развития мКРПЖ в исследованной когорте больных с мутациями в генах HRR не влиял тип мутации ($p = 0,216$) (рис. 1).

Выявлено, что монохимиотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м² 1 раз в 21 день на фоне АДТ при мГЧРПЖ при наличии мутации в генах HRR близко к статистической значимости увеличивает время без прогрессирования по сравнению с назначением препарата при наступлении кастрационной резистентности ($p = 0,061$). Также отмечено преимущество в ВБП при назначении доцетаксела в случае выявления мутаций в генах *BRCA1/2*, *ATM* в сравнении с другими мутациями ($p = 0,038$) (рис. 2).

В анализ времени без прогрессирования при назначении терапии антиандрогенами 2-го поколения или абиратерона у больных РПЖ с мутациями в генах HRR включены пациенты, получающие терапию на момент среза данных более 12 нед с первым контролем заболевания ($n = 17$). Показано, что близко к статистической значимости время без прогрессирования выше в группе пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) по сравнению с группами с другими морфологическими типами ($\log\text{-rank } p = 0,091$, Breslow $p = 0,076$, Tarone-Ware $p = 0,074$) (рис. 3).



— Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) / Gleason score 7 (4 + 3)
 — Другая / Other

	Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) Gleason score 7 (4 + 3)	
	нет ($n = 12$) absent ($n = 12$)	есть ($n = 5$) present ($n = 5$)
Событие, n Event, n	11	3
Медиана времени без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	7	11

Рис. 3. Время без прогрессирования на фоне терапии антиандрогенами 2-го поколения/абиратерона в зависимости от суммы баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3)

Fig. 3. Progression-free survival during 2nd generation antiandrogen/abiraterone therapy depending on Gleason score 7 (4 + 3)

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с данными других работ, в которых наиболее часто выявлялась мутация в генах *BRCA2* и показано неблагоприятное влияние мутаций на клиническое течение заболевания. Так, в ретроспективном одноцентровом исследовании J. Shaya и соавт. проанализированы клинические исходы у 151 больного мГЧРПЖ с выявленными мутациями в генах HRR. Первичной конечной точкой была оценка времени от постановки диагноза мГЧРПЖ до появления кастрационной резистентности по критериям PCWG3. Средний возраст пациентов составил 66 лет, у 62 % ($n = 93$) выявлено первично метастатическое заболевание. У 25 % обнаружены мутации в генах *BRCA2* ($n = 15$), *ATM* ($n = 10$), *CDK12* ($n = 7$). При этом у 78,4 % больных выявлены именно соматические мутации, и 13,5 % пациентов имели дополнительные изменения в 2 генах HRR. Время до развития мКРПЖ у пациентов с мутациями в генах HRR было существенно снижено по сравнению с таковым у пациентов без мутации (12,7 мес против 16,1 мес; ОР 1,95; $p = 0,02$). В многофакторном анализе влияние мутаций в генах HRR на время

до развития мКРПЖ оставалось статистически значимым вне зависимости от возраста, варианта терапии мГЧРПЖ, наличия висцеральных метастазов и уровня ПСА (ОР 1,69; $p = 0,02$). У пациентов с мутациями в генах *BRCA2*, *CDK12* и дополнительными мутациями отмечено значительно меньшее время до развития мКРПЖ по сравнению с пациентами с другими изменениями HRR. В 45,7 % случаев больные мГЧРПЖ получали только АДТ, в 27,8 % – антиандрогены и в 26,5 % – доцетаксел. Время без прогрессирования было ниже при наличии мутаций в генах HRR (10,8 мес против 13,8 мес; ОР 1,84; $p = 0,004$). ВБП на фоне АДТ также было ниже при наличии мутаций в генах HRR (8,9 мес против 13,3 мес; ОР 1,94; $p = 0,019$). Однако не выявлено существенных различий во времени без прогрессирования у пациентов с нарушениями в HRR по сравнению с больными с «диким» типом, получавшими либо ингибитор сигнального механизма андрогена, либо доцетаксел [10].

При этом в литературе крайне мало данных о различии клинического течения и ответа на лечение внутри группы больных с мутациями в зависимости от ее типа (герминальная или соматическая).

В нашем исследовании некоторым лимитирующим фактором послужила небольшая выборка пациентов. Тем не менее получены важные клинические различия в зависимости от типа мутации. Так, время без прогрессирования статистически выше при назначении монокимиотерапии доцетакселом в случае мГЧРПЖ в сравнении с мКРПЖ. На фоне назначения блокаторов сигнального механизма андрогена время без прогрессирования у больных РПЖ с мутациями в генах HRR с суммой баллов Глисона 7 (4 + 3) близко к статистической значимости выше по сравнению с таковым у больных с другими морфологическими типами. Таргетную терапию PARP-ингибитором Олапарибом в представленном исследовании получили 10 пациентов с мутациями HRR.

В рандомизированное исследование III фазы PROfound по изучению эффективности Олапариба при мКРПЖ включали пациентов с 1 и более выявленными мутациями HRR по гистологическому материалу первичной опухоли или метастаза с помощью метода комплексного геномного профилирования FoundationOne CDx. Должна была встречаться хотя бы 1 мутация в 1 из 15 генов: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*. В когорту А ($n = 245$) были включены пациенты с мутациями *BRCA1*, *BRCA2* и *ATM* вне зависимости от наличия дополнительных мутаций. Пациенты с мутациями в других генах отнесены в группу В ($n = 142$). В когорте А назначение Олапариба снижало на 66 % риск рентгенологического прогрессирования или смерти (ОР 0,34; 95 % ДИ 0,25–0,47; $p < 0,001$) в сравнении с энзалутамидом и абиратероном. В общей группе (когорты А и В) также выявлено преимущество в выживаемости без рентгенологического прогрессирования (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,38–0,63; $p < 0,001$). Важно отметить, что в исследовании не описано зависимости эффективности терапии Олапарибом от наличия герминальной или соматической мутации, а наличие нескольких мутаций зафиксировано у 28 пациентов [11].

Заключение

Рак предстательной железы представляет собой весьма гетерогенное заболевание в отношении клинического течения. Современные данные свидетельствуют о клинической значимости генетических изменений в этом процессе, в частности о нарушениях в генах HRR. Кроме наследственного характера заболевания с выявлением ГМ важную роль в резистентности к терапии приобретают соматические генетические изменения. Выявление этих особенностей, безусловно, позволит персонализировать подходы к терапии и ее последовательности при РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.022
2. Chakraborty G., Armenia J., Mazza 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
3. 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
4. Nizialek E., Lotan T.L., Isaacs W.B. The somatic mutation landscape of germline *CHEK2*-altered prostate cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39(15_suppl):5084. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5084
5. Lotan T.L., Kaur H.B., Salles D. et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score in germline *BRCA2*- versus *ATM*-altered prostate cancer. *Mod Pathol* 2021;34(6):1185–93. DOI: 10.1038/s41379-020-00731-4
6. Jonsson P., Bandlamudi C., Cheng M.L. et al. Tumour lineage shapes *BRCA*-mediated phenotypes. *Nature* 2019;571(7766):576–9. DOI: 10.1038/s41586-019-1382-1
7. Poti A., Gyergyak H., Nemeth E. et al. Correlation of homologous recombination deficiency induced mutational signatures with sensitivity to PARP inhibitors and cytotoxic agents. *Genome Biol* 2019;20(1):240–52. DOI: 10.1186/s13059-019-1867-0
8. 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. DOI: 10.1038/nature03445

9. Clarke N.W., Armstrong A.J., Thiery-Vuillemin A. et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *New Engl J Med Evid* 2022;1(9). DOI: 10.1056/EVIDoa2200043
10. Shaya J., Lee A., Cabal A. et al. The prognostic significance of homologous recombination repair pathway alterations in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Clin Oncol* 2021;39(6):150. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.150
11. De Bono J., Mateo J., Kizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091–102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440

Вклад авторов

А.И. Стукань: написание текста статьи, статистический анализ данных, обзор литературы по теме статьи;
Р.А. Мурашко: разработка дизайна исследования, обзор литературы по теме статьи;
К.М. Ньюшко, Т.Ю. Семиглазова: разработка дизайна исследования, анализ критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение статьи;
М.М. Григорян, В.С. Жданов: забор гистологического материала для генетического анализа, сбор данных первичной документации;
Х.Р. Товбулатова, А.А. Мухортов: сбор данных первичной документации.

Authors' contributions

A.I. Stukan: article writing, statistical data analysis, reviewing of publications of the article's theme;
R.A. Murashko: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;
K.M. Nyushko, T.Yu. Semiglazova: developing the research design, analysis of critical intellectual content, final approval of the article;
M.M. Grigoryan, V.S. Zhdanov: collection of histological material for genetic analysis, collection of primary documentation data;
H.R. Tovbulatova, A.A. Mukhortov: collection of primary documentation data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>
Р.А. Мурашко / R.A. Murashko: <https://orcid.org/0000-0001-8873-8461>
К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
Х.Р. Товбулатова / H.R. Tovbulatova: <https://orcid.org/0009-0008-3935-251X>
А.А. Мухортов / A.A. Mukhortov: <https://orcid.org/0009-0009-8487-1009>

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. Выписка из протокола очередного заседания № 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 Medicine Research Center of Oncology. Extract from the protocol of the regular meeting No. 25 dated 24.11.2022.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 01.05.2023. Принята к публикации: 16.06.2023.
Article submitted: 01.05.2023. Accepted for publication: 16.06.2023.