



© А.Г. Иевлева, С.Н. Алексахина, А.П. Соколенко, Е.А. Отраднова,
А.С. Никитина, К.А. Кашко, М.В. Семина, А.Д. Шестакова, Е.Ш. Кулигина,
А.В. Того, Е.Н. Имянитов

Спектр мутаций в генах репарации ДНК по механизму гомологичной рекомбинации при раке предстательной железы у российских пациентов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

© Aglaya G. Iyevleva, Svetlana N. Aleksakhina, Anna P. Sokolenko, Ekaterina A. Otradnova, Alisa S. Nikitina, Kira A. Kashko, Maria V. Syomina, Anna D. Shestakova, Ekaterina Sh. Kuligina, Alexandr V. Togo, Evgeny N. Imyanitov

Spectrum of Mutations in Homologous Recombination DNA Repair Genes in Russian Prostate Cancer Patients

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Повреждения в генах репарации по механизму гомологичной рекомбинации (Homologous Recombination Repair, HRR) играют значимую роль в патогенезе метастатического рака предстательной железы (РПЖ). Диагностика подобных нарушений имеет практическое значение, поскольку опухолевые клетки с дефектами HRR обладают повышенной чувствительностью к ДНК-повреждающим агентам и к PARP-ингибиторам.

Цель. Анализ частоты и спектра наследственных и соматических мутаций в основных генах HRR у российских больных РПЖ.

Материалы и методы. При помощи таргетного секвенирования нового поколения в группе из 541 преимущественно агрессивного случая РПЖ была проанализирована последовательность 34 генов HRR. Материалом для анализа служили парные образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов крови и архивных опухолевых тканей (n = 430), или только образцы опухоли (n = 61) или нормальных тканей (n = 50).

Результаты. Наследственные или соматические патогенные/предположительно патогенные варианты в каком-либо из 34 генов HRR были обнаружены у 102 из 541 (18,9 %) больных РПЖ. У 102 больных была детектирована 121 мутация, большая часть из которых (72/121, 59,5 %) пришлась на герминальные варианты. Наиболее частыми оказались повреждения генов *BRCA2* (25/121, 20,7 %), *CDK12* (15,7 %), *ATM* (13,2 %), *CHEK2* (11,6 %), *NBN* (7,4 %), *BRCA1* (5,0 %), *FANCM* (4,1 %), *RAD54L* (3,3 %). В структуре повреждений *BRCA2*, *CHEK2* и *NBN* преобладали наследственные дефекты (68,0, 92,9 и 66,7 % соответственно), в то время как 56,3 % обнаруженных вариантов *ATM* и все мутации *CDK12* относились к соматическим нарушениям. Мутации *ATM* и *CDK12* были представлены уникальными вариантами, в гене *BRCA2* дважды была обнаружена нонсенс-замена *p.Gln2157Ter*.

Потеря гетерозиготности в опухолевой ткани или вторая соматическая мутация наблюдались у 9/13 (69,2 %) пациентов с герминальными вариантами *BRCA2*. Аналогичные показатели для генов *ATM*, *CHEK2*, *NBN*, *BRCA1* составили 57,1, 50,0, 40,0, 50,0 % соответственно.

Introduction. Alterations in DNA homologous recombination repair (HRR) genes play an important role in the pathogenesis of metastatic prostate cancer (PC). Detection of HRR alterations is of practical importance because tumor cells with HRR deficiency are more sensitive to DNA — damaging agents and to PARP inhibitors.

Aim. To analyze the frequency and spectrum of hereditary and somatic mutations in the main HRR genes in Russian prostate cancer patients.

Materials and methods. The coding regions of 34 HRR genes were analyzed by targeted next — generation sequencing in a group of 541 predominantly aggressive PC cases. Paired DNA samples isolated from blood leukocytes and archived tumor tissue (n = 430), tumor only (n = 61) or normal (n = 50) samples were used for analysis.

Results. Hereditary or somatic pathogenic/likely pathogenic variants in any of the 34 HRR genes were detected in 102/541 (18.9 %) PC cases. A total of 121 mutations were detected in 102 patients, of which the majority (72/121, 59.5 %) were germline variants. Most frequently, mutations were detected in *BRCA2* (25/121, 20.7 %), *CDK12* (15.7 %), *ATM* (13.2 %), *CHEK2* (11.6 %), *NBN* (7.4 %), *BRCA1* (5.0 %), *FANCM* (4.1 %), *RAD54L* (3.3 %). The pattern of *BRCA2*, *CHEK2*, and *NBN* lesions was dominated by inherited defects (68.0, 92.9 and 66.7 %, respectively), whereas 56.3 % of *ATM* variants and all *CDK12* mutations were of somatic origin. *ATM* and *CDK12* mutations were represented by unique variants. In *BRCA2*, a nonsense substitution *p.Gln2157Ter* was detected twice.

Loss of heterozygosity in tumor tissue or a second somatic mutation was observed in 9/13 (69.2 %) patients with germline *BRCA2* variants. Similar rates for *ATM*, *CHEK2*, *NBN* and *BRCA1* genes were 57.1, 50.0, 40.0 and 50.0 % respectively.

Выводы. Частота мутаций в 34 генах HRR в агрессивных РПЖ составляет около 20 %. До 10 % метастатических РПЖ связаны с наследственными патогенными вариантами в генах *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *ATM*, *BRCA1*, *PALB2*. Также около 10 % распространенных РПЖ имеют значимые для выбора терапии наследственные или соматические повреждения генов HRR.

Ключевые слова: рак предстательной железы, репарация ДНК по механизму гомологичной рекомбинации, наследственная предрасположенность, мутация

Для цитирования: Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Соколенко А.П., Отраднова Е.А., Никитина А.С., Кашко К.А., Семина М.В., Шестакова А.Д., Кулигина Е.Ш., Того А.В., Имянитов Е.Н. Спектр мутаций в генах репарации ДНК по механизму гомологичной рекомбинации при раке предстательной железы у российских пациентов. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 8-16.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2180

✉ Контакты: Иевлева Аглая Геннадиевна, aglayai@inbox.ru

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по частоте злокачественным новообразованием у мужчин в мире [1]. Ежегодно в России регистрируется около 46 тыс. новых случаев РПЖ. Большинство РПЖ диагностируется на ранних, локализованных стадиях, при которых пятилетняя продолжительность жизни приближается к 100 %. При распространенных формах опухоли этот показатель составляет всего около 30 %. Основой лечения диссеминированных форм РПЖ является гормональная терапия, направленная на блокировку выработки тестостерона или ингибирование рецепторов андрогенов. Однако практически все опухоли со временем утрачивают чувствительность к андрогенной депривации. Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (мкрРПЖ) характеризуется неблагоприятным прогнозом, и средняя продолжительность жизни пациентов с данным диагнозом составляет чуть больше года. Терапевтические возможности при мкрРПЖ до недавнего времени были крайне ограничены и включали, помимо ингибиторов андрогенного сигнального пути, только химиотерапию таксанами. Ключевым моментом для изменения ситуации стало установление высокой частоты нарушений в генах репарации ДНК при РПЖ, которое послужило основанием для клинических испытаний ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP-ингибиторов). Высокая эффективность этих групп препаратов уже была неоднократно продемонстрирована для *BRCA1/2*-опосредованного рака молочной железы и яичника, а ряд недавних клинических испытаний PARP-ингибиторов подтвердил их пользу и при РПЖ. В частности, в 2020 г. PARP-ингибиторы олапариб и рупапариб были одобрены к применению для мкрРПЖ с мутациями в генах репарации ДНК. Рукапариб может использоваться у пациентов, имеющих

Conclusions. The frequency of mutations in 34 HRR genes in aggressive PC is about 20 %. Germline disease — causing variants in *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *ATM*, *BRCA1*, *PALB2* are found in about 10 % of metastatic PC. In addition, about 10 % of advanced PC carry germline or somatic alterations that predict the efficacy of PARP inhibitors.

Keywords: prostate cancer, homologous recombination DNA repair, hereditary predisposition, mutation

For Citation: Aglaya G. Iyevleva, Svetlana N. Aleksakhina, Anna P. Sokolenko, Ekaterina A. Otradnova, Alisa S. Nikitina, Kira A. Kashko, Maria V. Syomina, Anna D. Shestakova, Ekaterina Sh. Kuligina, Alexandr V. Togo, Evgeny N. Imyanotov. Spectrum of mutations in DNA homologous recombination repair genes in Russian patients with prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 8-16. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2180

наследственные или соматические мутации в генах *BRCA1/BRCA2*, а олапариб рекомендован при наличии дефекта в одном из 15 генов, задействованных в гомологичной рекомбинации ДНК (homologous recombination repair, HRR) (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*) [2, 3]. Клинические испытания PARP-ингибиторов нирапариба и таллапариба также показали многообещающие результаты [4, 5]. Вместе с тем повреждения разных генов имеют неодинаковое предиктивное значение: наибольшая клиническая польза связана с мутациями *BRCA1/2* [6], а мутации в других генах HRR либо в меньшей степени ассоциированы с ответом на PARP-ингибиторы, либо недостаточно изучены в этом отношении [6–8].

Наследственные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* ассоциируются с повышенным риском РПЖ и обнаруживаются примерно у 5 % мужчин с метастатическими опухолями [9]. Кроме того, соматические изменения в различных генах репарации ДНК присутствуют примерно в 20 % РПЖ поздних стадий [10]. Наиболее частыми при РПЖ являются повреждения генов *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, причем значительную долю среди мутаций *BRCA2* (до 25 %) составляют соматические биаллельные делеции [11, 12]. Также встречаются повреждения других участников гомологичной рекомбинации (*BARD1*, *ATR*, *MRE11*, *NBN*, семейства белков *RAD51*, генов анемии Фанкони *PALB2*, *FANCC*, *FANCI*, *FANCL*, *FANCM*) и др. Частота генетических нарушений в системе гомологичной рекомбинации, а также в других основных репарационных путях (включая эксцизионную репарацию оснований и нуклеотидов, репарацию неспаренных нуклеотидов) значительно выше в метастатических, нежели в первичных или менее агрессивных, индолентных карциномах простаты [9, 13–15].

В отличие от рака молочной железы и рака яичника, вклад дефектов генов репарации в развитие РПЖ охарактеризован менее подробно. Это может отчасти объясняться большим числом затрагиваемых при РПЖ генов репарации, а также тем, что значительная доля мутаций HRR при раке простаты приходится на соматические, а не на наследственные события. В России спектр мутаций HRR при РПЖ до сих пор практически не изучался. Целью настоящей работы стал анализ полной кодирующей последовательности расширенного списка генов репарации по механизму гомологичной рекомбинации в коллекциях парных образцов нормальной и опухолевой ДНК от российских больных РПЖ.

Материалы и методы

Исследуемую группу составил 541 случай рака предстательной железы от пациентов, направленных на молекулярно-генетическое тестирование в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова в 2022–2024 гг. Всем больным было выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование (NGS) с применением панели HRR35 (Nanodigmbio, КНР), включающей 15 локусов, рекомендованных к тестированию перед назначением терапии PARP-ингибиторами, а также другие гены HRR и ген *TP53* (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *BARD1*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *CDK12*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCA*, *NBN*, *ATR*, *BLM*, *CHEK1*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCL*, *FANCM*, *MRE11*, *PPP2R2A*, *RAD50*, *RAD52*, *RBBP8*, *RPA1*, *SLX4*, *XRCC2*, *TP53*). Материалом для NGS служили парные образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов крови («норма») и архивных опухолевых образцов («опухоль») ($n = 430$), или только образцы опухоли ($n = 61$) или нормальных тканей ($n = 50$). Для исследования использовались парафиновые блоки с содержанием опухолевых клеток не менее 10 %. ДНК из срезов экстрагировали с использованием набора реагентов ExtractDNA FFPE (Евроген, Россия).

Пробоподготовка ДНК-библиотек для секвенирования выполнялась с использованием набора реактивов NadPrep EZ DNA Library Preparation Kit (Nanodigmbio, КНР) по протоколу производителя. Концентрация ДНК-библиотек оценивалась на флуориметре Qubit (Thermo Fisher Scientific), качество фрагментации и средний размер определяли на фрагментном анализаторе Fragment Analyzer 5200 (Agilent).

ДНК-библиотеки с достаточной концентрацией (не менее 500 нг) смешивали для обогащения по 12 шт. Обогащение с таргетными зондами

проводили с использованием набора реактивов NadPrep Hybrid Capture Reagents (Nanodigmbio, КНР) по протоколу производителя. Готовые ДНК-библиотеки циркуляризовали с использованием набора NadPrep Universal Circularization Kit (Nanodigmbio, КНР). Секвенирование ДНК-библиотек выполняли в режиме парных прочтений по 150 циклов для каждой стороны на приборе DNBSEQ-50 (MGITECH, КНР).

Биоинформатическая обработка данных секвенирования включала этапы генерации файлов FASTQ, оценку качества и выравнивание полученных последовательностей на референсный геном человека hg19 с помощью инструмента BWA. Для поиска однонуклеотидных вариантов и небольших инсерций/делеций применялся программный комплекс HaploTypeCaller [GATK4]. Для детекции соматических мутаций использовался инструмент MuTest2. Аннотация последовательностей ДНК осуществлялась с помощью программного инструмента SnpEff. При анализе соматических мутаций учитывались глубина покрытия участка с мутацией (>10) и присутствие варианта в прочтениях в обе стороны. В анализ были включены образцы, имеющие среднюю глубину прочтений не менее 100x (для ДНК из крови) или 200x (для ДНК из опухоли), а также долю целевых последовательностей, «прочитанных» не менее 30 раз, не менее 80 %.

При учете результатов секвенирования патогенными/предположительно патогенными считались известные (описанные в медицинской литературе, содержащиеся в базе данных ClinVar) наследственные варианты в генах HRR, а также ранее не описанные варианты в этих генах, оказывающие очевидное влияние на структуру белка (truncating, «транкирующие», то есть приводящие к сдвигу рамки считывания или образованию стоп-кодона) и частоту менее $\leq 0,5$ % по данным популяционных баз данных gnomAD. К патогенным также были отнесены соматические «транкирующие» мутации.

Статистический анализ. Сравнение возраста пациентов с мутациями HRR и без мутаций выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни. Сопоставление клинических характеристик в этих группах больных осуществлялось при помощи точного критерия Фишера.

Результаты

Секвенированию кодирующей последовательности генов HRR был подвергнут 541 случай РПЖ. Анализ был выполнен из парного опухолевого и нормального материала в 375 случаях, у 58 пациентов были получены данные секвенирования исключительно опухолевой ДНК, и еще у 108 — только ДНК из крови.

Клинико-морфологические характеристики выборки представлены в табл. 1. Исследованная группа больных была обогащена агрессивными формами заболевания. Так, 16,5 % составили пациенты с РПЖ, выявленным до 55 лет; у 37,5 % присутствовали метастазы в регионарные лимфоузлы, а у 42,3 % — отдаленные метастазы на момент диагноза; у 40,0 % сумма баллов по Глисон составляла ≥ 8 . У 310 пациентов (57,3 %) был диагностирован первично-метастатический РПЖ или выявлены рецидив/прогрессирование заболевания.

Наследственные или соматические патогенные/предположительно патогенные варианты в генах HRR были обнаружены в 102 (18,9 %) случаях, в 18 из которых присутствовали 2 или 3 мутации. Всего у 102 пациентов была идентифицирована 121 мутация HRR, включая 72 герминальных и 46 соматических вариантов (рис. 1). Наиболее частыми оказались повреждения *BRCA2* (25/121, 20,7 %), *CDK12* (19/121, 15,7 %), *ATM* (16/121, 13,2 %), *CHEK2* (14/141, 11,6 %), *NBN* (9/121, 7,4 %), *BRCA1* (6/121, 5,0 %), *FANCM* (5/121, 4,1 %), *RAD54L* (4/121, 3,3 %). Большая часть мутаций *BRCA2* пришлась на наследственные дефекты (n = 17), 5 мутаций

были представлены соматическими вариантами, в 3 случаях был просеквенирован только образец опухоли и поэтому оказалось невозможным точно установить происхождение варианта. Мутации *BRCA2*, за исключением нонсенс-замены *p.Gln2157Ter*, наблюдаемой в 2 случаях, были представлены уникальными вариантами. У 2 пациентов наблюдались сочетания наследственной и соматической мутаций *BRCA2*, и еще у 3 наследственная мутация *BRCA2* сочеталась с герминальным вариантом *ATM*, соматической мутацией *ATM* и соматической мутацией *BRCA1* соответственно.

Более половины обнаруженных повреждений *ATM* (9/16, 56,3 %) составили соматические нарушения, спектр мутаций *ATM* был представлен уникальными вариантами.

Подавляющее большинство мутаций *CHEK2* и *NBN* пришлось на известные повторяющиеся в российской популяции наследственные варианты, ассоциированные с умеренным повышением риска рака молочной железы у женщин: 12 из 13 *CHEK2*-позитивных случаев РПЖ содержали *CHEK2 5395del, 1100delC* или *ivs2+1G>A*, а у 6 из 7 больных с мутациями *NBN* присутствовала делеция *657del5*.

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики случаев РПЖ, исследованных на предмет наследственных и соматических мутаций в генах HRR

Характеристика	Вся выборка РПЖ (n = 541)
Средний возраст на момент диагноза (возрастной диапазон)	63,8 (40–87)
Доля случаев с возрастом на момент диагноза ≤ 55 лет	89 (16,5 %)
Размер опухоли (T)	
T1	11 (2,0 %)
T2	114 (21,1 %)
T3	179 (33,1 %)
T4	99 (18,3 %)
Nd	138 (25,5 %)
Вовлеченность лимфоузлов (N)	
N0	176 (32,5 %)
N1	203 (37,5 %)
Nd	162 (30,0 %)
Отдаленные метастазы (M)	
M0	168 (31,1 %)
M1	229 (42,3 %)
Nd	144 (26,6 %)
Стадия	
1	12 (2,2 %)
2	63 (11,7 %)
3	45 (8,3 %)
4	272 (50,3 %)
Nd	149 (27,5 %)
Сумма баллов по Глисон	
< 8	233 (43,0 %)
≥ 8	217 (40,0 %)
Nd	92 (17,0 %)

Table 1. Clinical and morphological characteristics of PC cases investigated for hereditary and somatic mutations in HRR genes

Characteristics	Prostate cancer cases (n = 541)
Mean age (min–max age)	63.8 (40–87)
Number of cases younger than 55 years at diagnosis	89 (16.5 %)
Tumor size (T)	
T1	11 (2.0 %)
T2	114 (21.1 %)
T3	179 (33.1 %)
T4	99 (18.3 %)
Nd	138 (25.5 %)
Nodal involvement (N)	
N0	176 (32.5 %)
N1	203 (37.5 %)
Nd	162 (30.0 %)
Distant metastases (M)	
M0	168 (31.1 %)
M1	229 (42.3 %)
Nd	144 (26.6 %)
Stage	
1	12 (2.2 %)
2	63 (11.7 %)
3	45 (8.3 %)
4	272 (50.3 %)
Nd	149 (27.5 %)
Gleason score	
<8	233 (43.0 %)
≥8	217 (40.0 %)
Nd	92 (17.0 %)

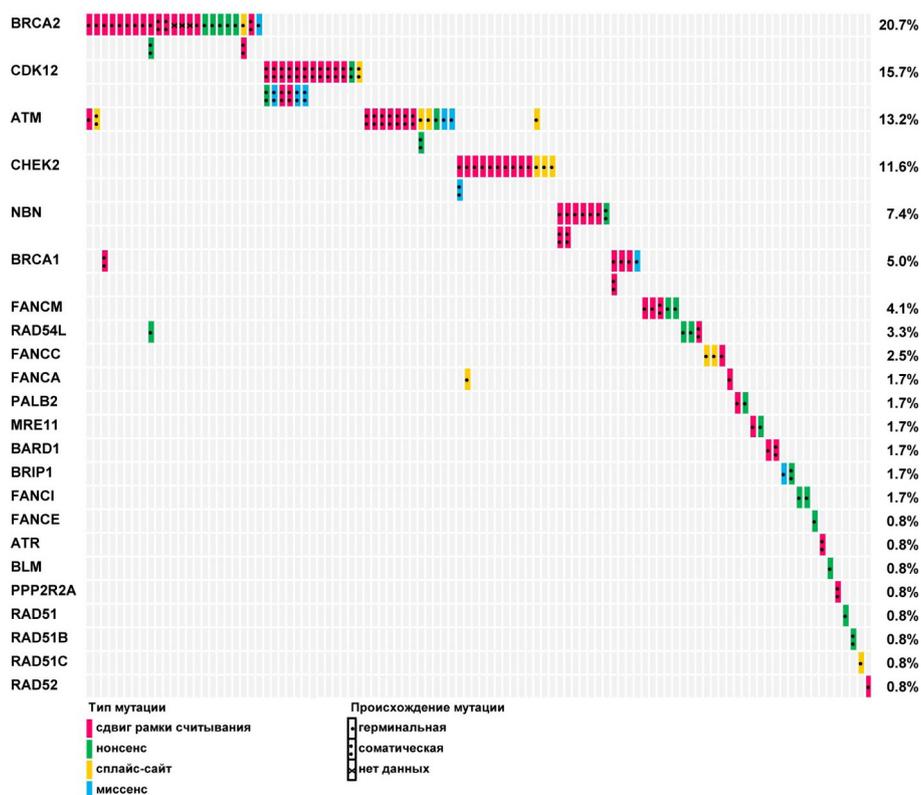


Рис. 1. Спектр мутаций в генах *HRR*, выявленных у 102 пациентов с РПЖ. Каждый столбец соответствует одному пациенту
 Fig. 1. Spectrum of mutations in *HRR* genes detected in 102 PC patients. Each column represents a single patient

Таблица 2. Сравнение клинико-морфологических характеристик РПЖ с патогенными мутациями в генах HRR и случаев без мутаций

Характеристики	РПЖ с патогенными/ потенциально патогенными мутациями (n = 102)	РПЖ без мутаций в генах HRR (n = 439)	Значимость отличий, p
Медиана возраста (возрастной диапазон)	63 (44–87)	65 (40–85)	0,044
Доля случаев с возрастом на момент диагноза ≤55 лет	19 (18,6 %)	70 (16,0 %)	0,553
Размер опухоли (T)			
T1–2	23 (27,4 %)	102 (31,9 %)	0,508
T3–4	61 (72,6 %)	218 (68,1 %)	
Вовлеченность лимфоузлов (N)			
N0	32 (40,0 %)	144 (47,7 %)	0,257
N1	48 (60,0 %)	158 (52,3 %)	
Отдаленные метастазы (M)			
M0	32 (39,0 %)	136 (43,0 %)	0,533
M1	50 (61,0 %)	180 (57,0 %)	
Сумма баллов по Глиссону			
<8	32 (37,7 %)	201 (55,2 %)	0,004
≥8	53 (62,4 %)	163 (44,8 %)	

Table 2. Comparison of clinical and morphological characteristics in cases with and without mutations in HRR genes

Specifications	Prostate cancer with pathogenic/ potentially pathogenic HRR mutations (n = 102)	Prostate cancer without HRR mutations (n = 439)	Significance, p — value
Median age (min–max)	63 (44–87)	65 (40–85)	0.044
Number of cases younger than 55 years at diagnosis	19 (18.6 %)	70 (16.0 %)	0.553
Tumor size (T)			
T1–2	23 (27.4 %)	102 (31.9 %)	0.508
T3–4	61 (72.6 %)	218 (68.1 %)	
Nodal involvement (N)			
N0	32 (40.0 %)	144 (47.7 %)	0.257
N1	48 (60.0 %)	158 (52.3 %)	
Distant metastases (M)			
M0	32 (39.0 %)	136 (43.0 %)	0.533
M1	50 (61.0 %)	180 (57.0 %)	
Gleason score			
<8	32 (37.7 %)	201 (55.2 %)	0.004
≥8	53 (62.4 %)	163 (44.8 %)	

У 13 пациентов были выявлены соматические мутации *CDK12*, причем у 6 из них в опухоли были идентифицированы по 2 мутации.

В случаях с патогенными наследственными мутациями с просеквенированным парным нормальным и опухолевым материалом было проанализировано наличие потери гетерозиготности (LOH) как механизма полной инактивации соответствующих генов. Утрата нормального аллеля в опухоли была зафиксирована в 7/13 РПЖ с мутациями *BRCA2*, 3/7 РПЖ — с мутациями *ATM*, 3/8 РПЖ — с мутациями *CHEK2*, 0/5 РПЖ — с мутациями *NBN*, 1/4 РПЖ — с мутациями *BRCA1*. В случаях с наследственными повреждениями ге-

нов *BLM*, *RAD51*, *RAD51C*, *RAD54L*, *MRE11* потери гетерозиготности в опухоли не наблюдалось. В некоторых карциномах не обнаружилась потеря нормального аллеля, однако присутствовали двойные мутации — сочетание наследственного и соматического вариантов (*BRCA2*: n = 2, *NBN*: n = 2, *BRCA1*: n = 1, *ATM*: n = 1, *CHEK2*: n = 1).

В табл. 2 представлено сопоставление клинических характеристик РПЖ с мутациями в генах HRR с остальными случаями. Патогенные мутации HRR ассоциировались с более молодым возрастом на момент диагноза и меньшей степенью дифференцировки опухоли (сумма баллов по Глиссону ≥ 8).

Обсуждение

В исследовании был охарактеризован спектр мутаций в расширенном списке генов HRR при раке предстательной железы. Хотя бы одна наследственная или соматическая патогенная/предположительно патогенная мутация была обнаружена у 102/541 (18,9 %) пациентов, что в целом соответствует опубликованным данным о частоте мутаций HRR при агрессивных метастатических кастрационно-резистентных формах РПЖ в международных и немногочисленных российских исследованиях [16–18]. Наследственные варианты при этом были выявлены у 68/541 больных (12,6 %). У 47 пациентов (8,7 %) они затрагивали гены, для которых убедительно доказана связь с повышенным риском РПЖ: *BRCA2* (n = 17), *CHEK2* (n = 13), *NBN* (n = 6), *ATM* (n = 5), *BRCA1* (n = 4), *PALB2* (n = 2) [19]. Вклад остальных обнаруженных герминальных вариантов в предрасположенность к РПЖ менее однозначен либо до сих пор практически не изучался (*BRIP1*, *BLM*, *BARD1*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCI*, *FANCE*, *FANCM*, *MRE11*, *RAD51*, *RAD51C*, *RAD52*, *RAD54L*) [20–23]. К ограничениям выполненного исследования можно отнести невозможность оценить наличие крупных хромосомных нарушений, приводящих к биаллельным делециям гена *BRCA2*. Известно, что такие мутации характерны для мкрРПЖ, однако таргетное секвенирование с применением небольших панелей не позволяет идентифицировать данный тип нарушений. С учетом этого, а также полученных результатов можно предположить, что не менее 10 % агрессивных форм РПЖ обусловлены герминальными вариантами в генах *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *ATM*, *BRCA1* и *PALB2*, и, соответственно, такие пациенты и их родственники нуждаются в генетическом консультировании [24].

Показанием для назначения терапии PARP-ингибиторами служит идентификация как наследственных, так и соматических мутаций в 15 генах HRR. Вместе с тем данные первоначальных клинических испытаний и последующих исследований свидетельствуют о существенных отличиях в чувствительности к терапии у больных с разными мутациями [5–7]. Так, по результатам недавнего метаанализа, клиническая польза PARP-ингибиторов оказалась связана с мутациями *BRCA1/2*, *PALB2*, *CDK12*, но не с мутациями *ATM* или *CHEK2* [8]. Некоторые экспериментальные свидетельства подтверждают предиктивную роль ряда других ключевых генов HRR: *RAD51*, *RAD51C*, *RAD54L* [11, 25]. В нашей выборке доля случаев с мутациями в генах с потенциально высокой предиктивной значимостью в отношении PARP-ингибиторов

(*BRCA1/2*, *PALB2*, *CDK12*, *RAD51*, *RAD51C*, *RAD54L*) составила 47/541 (8,7 %). Важное значение для реализации эффекта терапии также имеет подтвержденный биаллельный характер повреждения гена HRR, то есть полная потеря его функции. Среди 47 пациентов с патогенными вариантами в вышеперечисленных 7 генах предположительно биаллельные мутации (сочетание наследственного варианта и потери нормального аллеля в опухоли, соматической и наследственной мутации или 2 соматических мутаций) имели 17 больных (включая 9 случаев *BRCA2*, 2 *BRCA1* и 6 *CDK12*). Стоит учитывать, что механизмом инактивации генов могут быть также эпигенетические события, не проанализированные в нашем исследовании.

Заключение

Частота мутаций в генах HRR в агрессивных РПЖ составляет около 20 %. Наиболее часто встречаются повреждения генов *BRCA2*, *ATM*, *CDK12*, *CHEK2*, *NBN*, *FANCM* и *RAD54L*. В спектре мутаций в генах *CHEK2* и *NBN* преобладают несколько повторяющихся наследственных вариантов (*CHEK2 1100delC*, *IVS2, del5395*, *NBN 657del5*), которые могут быть протестированы простыми ПЦР-методами. В то же время повреждения в генах *BRCA2*, *ATM*, *CDK12* представлены практически исключительно уникальными вариантами. Не менее 10 % метастатических РПЖ имеют наследственную причину. Также около 10 % распространенных РПЖ имеют значимые для выбора терапии наследственные или соматические мутации в генах HRR.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest in the article.

Финансирование

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23–15–00262.

Financing

The study was supported by Russian Science Foundation (grant No 23–15–00262).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией в редакции 2013 г. Работа проведена в лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, одобрена локальным этическим комитетом, протокол № 20/25 от 23.01.2020.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures were in accordance with the protocol of the Declaration of Helsinki (2013). The work was performed in the Laboratory of Molecular Oncology of the National Medical Research Center of Oncology FSBI N.N. Petrov of

the Ministry of Health of Russia, approved by the local ethics committee (protocol No. 20/25 of 23.01.2020).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Кулигина Е.Ш., Того А.В., Имянитов Е.Н. — идея публикации, дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста статьи;

Соколенко А.П., Семина М.В. — биоинформатическая обработка и анализ данных таргетного секвенирования, интерпретация результатов;

Отраднава Е.А., Никитина А.С. — пробоподготовка образцов для высокопроизводительного секвенирования, сбор клинических данных;

Кашко К.А., Шестакова А.Д. — сбор и подготовка гистологического материала для молекулярно-генетического исследования.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Aglaya G. Iyevleva, Svetlana N. Aleksakhina, Ekaterina Sh. Kuligina, Alexandr V. Togo, Evgeny N. Imyanitov proposed the idea for publication, developed the study design, interpreted the data, and drafted the manuscript;

Anna P. Sokolenko and Maria V. Syomina processed and analyzed the targeted sequencing data and interpreted the results; Ekaterina A. Otradnova and Alisa S. Nikitina prepared samples for next — generation sequencing and collected clinical data; Kira A. Kashko and Anna D. Shestakova collected and prepared histological material for molecular genetic study.

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): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Abida W., Campbell D., Patnaik A., et al. Non — BRCA DNA damage repair gene alterations and response to the PARP inhibitor rucaparib in metastatic castration — resistant prostate cancer: analysis from the phase II TRITON2 study. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(11): 2487–2496. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0394.
3. de Bono J., Mateo J., Fizazi K., et al. Olaparib for metastatic castration — resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(22): 2091–2102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440.
4. Smith M.R., Scher H.I., Sandhu S., et al. Niraparib in patients with metastatic castration — resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(3): 362–373. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00757-9.
5. de Bono J.S., Mehra N., Scagliotti G.V., et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration — resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO — 1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(9): 1250–1264. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00376-4.
6. Stopsack K.H. Efficacy of PARP inhibition in metastatic castration — resistant prostate cancer is very different with non — BRCA DNA repair alterations: reconstructing prespecified endpoints for cohort B from the phase 3 PROfound trial of olaparib. *Eur Urol.* 2021; 79(4): 442–445. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.024.
7. Mateo J., Porta N., Bianchini D., et al. Olaparib in patients with metastatic castration — resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre,

- open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(1): 162–174. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30684-9.
8. Fallah J., Xu J., Weinstock C., et al. Efficacy of poly (ADP — ribose) polymerase inhibitors by individual genes in homologous recombination repair gene — mutated metastatic castration — resistant prostate cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2024; 42(14): 1687–1698. DOI: 10.1200/JCO.23.02105.
9. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F., et al. Inherited DNA — repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(5): 443–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1603144.
10. Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M., et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell.* 2015; 162(2): 454. DOI: 10.1016/j.cell.2015.06.053.
11. de Sarkar N., Dasgupta S., Chatterjee P., et al. Genomic attributes of homology — directed DNA repair deficiency in metastatic prostate cancer. *JCI Insight.* 2021; 6(23): e152789. DOI: 10.1172/jci.insight.152789.
12. Sokol E.S., Pavlick D., Khiabani H., et al. Pan — cancer analysis of BRCA1 and BRCA2 genomic alterations and their association with genomic instability as measured by genome — wide loss of heterozygosity. *JCO Precis Oncol.* 2020; 4: 442–465. DOI: 10.1200/PO.19.00345.
13. Lang S.H., Swift S.L., White H., et al. A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. *Int J Oncol.* 2019; 55(3): 597–616. DOI: 10.3892/ijo.2019.4842.
14. Darst B.F., Dadaev T., Saunders E., et al. Germline sequencing DNA repair genes in 5545 men with aggressive and non-aggressive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(5): 616–625. DOI: 10.1093/jnci/djaa132.
15. Plym A., Dióssy M., Szallasi Z., et al. DNA repair pathways and their association with lethal prostate cancer in African American and European American men. *JNCI Cancer Spectr.* 2021; 6(1): pkab097. DOI: 10.1093/jncics/pkab097.
16. Lukashchuk N., Barnicle A., Adelman C.A., et al. Impact of DNA damage repair alterations on prostate cancer progression and metastasis. *Front Oncol.* 2023; 13: 1162644. DOI: 10.3389/fonc.2023.1162644.
17. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Филиппова М.Г., et al. 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. [Matveev V.B., Kirichek A.A., Filippova M.G., et al. Impact of germline BRCA2 and CHEK2 mutations on time to castration resistance in patients with metastatic hormone — naïve prostate cancer. *Urology.* 2019; 5: 79–85. DOI: 10.18565/urology.2019.5.79-85 (In Rus)].
18. Маилян О.А., Калинин А.С., Решетов И.В., et al. Определение распространенности мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология.* 2022; 18(3): 60–66. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-60-66. [Mailyan O.A., Kalpinsky A.S., Reshetov I.V., et al. Prevalence of mutations in DNA repair genes in Russian patients with metastatic castration — resistant prostate cancer. *Oncourology.* 2022; 18(3): 60–66. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-60-66 (In Rus)].
19. Ni Raghallaigh H., Eeles R. Genetic predisposition to prostate cancer: an update. *Familial Cancer.* 2022; 21: 101–114. DOI: 10.1007/s10689-021-00227-3.
20. Kote — Jarai Z., Jugurnauth S., Mulholland S., et al. A recurrent truncating germline mutation in the BRIP1/FANCD1

- gene and susceptibility to prostate cancer. *Br J Cancer*. 2009; 100(2): 426–30. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604847.
21. Ledet E.M., Antonarakis E.S., Isaacs W.B., et al. Germline BLM mutations and metastatic prostate cancer. *Prostate*. 2020; 80(2): 235–237. DOI: 10.1002/pros.23924.
 22. Stempa K., Wokołorczyk D., Kluźniak W., et al. Do BARD1 mutations confer an elevated risk of prostate cancer? *Cancers (Basel)*. 2021; 13(21): 5464. DOI: 10.3390/cancers13215464.
 23. Otahalova B., Volkova Z., Soukupova J., et al. Importance of germline and somatic alterations in human MRE11, RAD50, and NBN genes coding for MRN complex. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(6): 5612. DOI: 10.3390/ijms24065612.
 24. Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2 — driven cancers. *Hered Cancer Clin Pract*. 2021; 19(1): 36.-DOI: 10.1186/s13053-021-00193-y.
 25. Póti Á., Gyergyák H., Németh 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. DOI: 10.1186/s13059-019-1867-0.

Поступила в редакцию / Received / 03.10.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Аглая Геннадиевна Иевлева / Aglaya G. Iyevleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>.
 Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>.
 Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>.
 Екатерина Андреевна Отраднава / Ekaterina A. Otradnova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0158-1820>.
 Алиса Сергеевна Никитина / Alisa S. Nikitina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-9860-0771>.
 Кира Антоновна Кашко / Kira A. Kashko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9410-9009>.
 Мария Вячеславовна Семина / Maria V. Syomina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3206-2871>.
 Анна Дмитриевна Шестакова / Anna D. Shestakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0649-9693>.
 Екатерина Шотовна Кулигина / Ekaterina Sh. Kuligina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-6540>.
 Александр Викторович Того / Alexandr V. Togo / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3830-8364>.
 Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.
 SPIN: 1909-7323.

