

© Е.Н. Имянитов, А.Г. Иевлева

## Новые аспекты молекулярной диагностики рака предстательной железы

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

© Evgeny N. Imyanitov, Aglaya G. Iyevleva

## Novel Aspects of Molecular Diagnostics in Prostate Cancer

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

Молекулярная диагностика стала неотъемлемой частью определения тактики лечения при раке предстательной железы (РПЖ). Генетические тесты используются для выявления мутаций, связанных с повышенной наследственной предрасположенностью к раку, а также для выбора терапии. Существуют некоторые противоречия, связанные с использованием и интерпретацией молекулярно-генетических анализов. В частности, в исследованиях и клинических рекомендациях гены *BRCA1* и *BRCA2* нередко объединяются в одну группу, хотя существенная роль в повышении риска РПЖ и предиктивная значимость в отношении ингибиторов поли (АДФ-рибозы) полимеразы (PARPi) были убедительно показаны для мутаций *BRCA2*, но не для повреждений *BRCA1*. Применение PARPi основывается на анализе мутаций в генах репарации по механизму гомологичной рекомбинации (гены HRR). Вместе с тем результаты клинических испытаний не подтверждают предиктивной роли нарушений в некоторых включенных в панели HRR генах, таких как *ATM*, *CHEK2* и *CDK12*. Чувствительность к терапии PARPi связана с биаллельной, а не моноаллельной инактивацией отдельных генов HRR, однако этот аспект в настоящее время не учитывается в инструкциях по применению лекарственных средств или клинических рекомендациях. Тестирование дефицита гомологичной рекомбинации (HRD) представляет собой анализ хромосомной нестабильности в опухоли и широко используется при раке яичника. Это исследование имеет преимущество по сравнению с анализом HRR, поскольку определяет не потенциальные причины геномной нестабильности, а фактическую неспособность опухолевых клеток репарировать двуцепочечные разрывы ДНК. Микросателлитная нестабильность (MSI) встречается в 3–5 % случаев РПЖ, обуславливает необходимость тестирования на синдром Линча и возможность применения иммунотерапии. Использование анализа MSI в реальной клинической практике при РПЖ пока недостаточно распространено.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы; предиктивные молекулярные тесты; дефицит гомологичной рекомбинации; мутации в генах гомологичной рекомбинации; микросателлитная нестабильность

**Для цитирования:** Имянитов Е.Н., Иевлева А.Г. Новые аспекты молекулярной диагностики рака предстательной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2553

Molecular diagnostics has become an integral part of prostate cancer (PrCa) management. Genetic tests are used for the analysis of germline mutations associated with hereditary cancer syndromes, as well as for therapy selection. There are some controversies regarding the use and interpretation of molecular genetic assays. In particular, in studies and clinical guidelines, *BRCA1* and *BRCA2* genes are commonly grouped together, although the PrCa-predisposing role and predictive significance for the benefit from poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi) have been shown mainly for *BRCA2*, but not for *BRCA1* alterations.

The use of PARPi relies on mutation analysis in homologous recombination repair (HRR) genes. However, clinical trial results do not confirm the predictive role of defects in some HRR panel genes, such as *ATM*, *CHEK2*, and *CDK12*. Sensitivity to PARPi therapy is associated with biallelic rather than monoallelic inactivation of specific HRR genes, yet this aspect is currently not considered in drug labels or clinical guidelines. Homologous recombination deficiency (HRD) testing, which analyzes chromosomal instability in tumors, is widely used in ovarian cancer. This assay has an advantage over HRR analysis as it determines not the potential causes of genomic instability, but the actual inability of tumor cells to repair DNA double-strand breaks. Microsatellite instability (MSI) occurs in 3-5 % of PrCa cases, necessitating Lynch syndrome testing and enabling immunotherapy use. However, the application of MSI testing in real-world clinical practice for PrCa seems to be underrepresented.

**Keywords:** prostate cancer; predictive molecular tests; homologous recombination deficiency; homologous recombination DNA repair; microsatellite instability

**For Citation:** Evgeny N. Imyanitov, Aglaya G. Iyevleva. Novel aspects of molecular diagnostics in prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2553

✉ Иевлева Аглая Геннадиевна, aglayai@inbox.ru

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место по частоте среди онкологических заболеваний у мужчин в мире [1]. Недавние достижения в области молекулярной онкологии привели к появлению ряда генетических тестов, вошедших в практику лечения РПЖ. Некоторые моменты, связанные с применением и интерпретацией данных тестов, нуждаются в дополнительном пояснении и обсуждении.

### Генетическая предрасположенность к РПЖ: отличия между генами *BRCA1* и *BRCA2*

Гены *BRCA1* и *BRCA2* были открыты в начале 1990-х гг. в результате анализа семейных случаев рака молочной железы и яичника [2, 3]. Они имеют схожие функции и оба участвуют в репарации двунитевых разрывов ДНК при помощи гомологичной рекомбинации (Homologous Recombination Repair, HRR). В силу сходства их биологической роли, при анализе связи этих генов с онкологической предрасположенностью, проведении клинических испытаний ингибиторов поли (АДФ-рибозы) полимеразы (PARP-ингибиторов, PARPi) или при их упоминании в клинических рекомендациях нередко используется объединяющий термин «гены BRCA». Подобное упрощение может приводить к неправильной оценке реального вклада *BRCA1* и *BRCA2* в патогенез РПЖ.

Роль наследственных патогенных вариантов *BRCA2* в предрасположенности к РПЖ была убедительно доказана во всех посвященных этому вопросу исследованиях, независимо от дизайна работы или страны, в которой она выполнялась. Связанные с наследственными дефектами *BRCA2* РПЖ составляют до 3–5 % всех случаев заболевания. Такие опухоли обычно имеют агрессивное клиническое течение, характеризуются утратой нормальной копии гена в опухоли («потеря гетерозиготности», LOH), дефицитом гомологичной рекомбинации (Homologous Recombination Deficiency, HRD) и чувствительностью к PARPi [4–7]. Вклад мутаций в гене *BRCA1* в предрасположенность к РПЖ гораздо менее значимый. Некоторые исследования не выявили связи между носительством патогенных вариантов *BRCA1* и повышенным риском РПЖ, в то время как другие продемонстрировали пограничное повышение риска [7–9]. Частота герминальных вариантов *BRCA1* у пациентов с РПЖ не превышает 1 %. В отличие от *BRCA2*-ассоциированных карцином, опухоли у носителей мутаций *BRCA1*, как правило, не отличаются повышенной агрессивностью, нечасто сопровождаются соматической потерей гетеро-

зиготности и HRD и поэтому значительно реже демонстрируют ответ на терапию PARPi [10–12].

### Тестирование нарушений в системе HRR: пересмотр списка генов, необходимость анализа биаллельной инактивации и использование теста HRD

Тестирование HRR обычно подразумевает анализ опухолевой ткани на наличие мутаций в определенном спектре соответствующих генов. Существует несколько недоразумений, связанных с использованием этого определения. Во-первых, данное исследование не следует путать с анализом HRD, направленным на оценку геномных последствий ошибочной репарации двунитевых разрывов ДНК [13]. Во-вторых, при интерпретации результатов тестирования HRR необходимо иметь в виду, что анализ опухолевой ткани позволяет обнаружить как герминальные, так и соматические мутации, которые составляют значительную долю от общего числа нарушений HRR при РПЖ [14]. Наиболее широко известны две панели генов HRR. Исследование эффективности олапариба основывалось на панели из 15 генов (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCA*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*) [15]. В аналогичных исследованиях талазопариба был использован набор из 12 генов (*ATM*, *ATR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *MLH1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C*) [16]. Примечательно, что только восемь генов являются общими для этих двух тестов HRR (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *PALB2*, *RAD51C*).

По результатам клинических испытаний PARP-ингибиторов при РПЖ не все из исследуемых генов HRR оказались связаны с эффективностью терапии. Эффект PARPi был наиболее убедительно продемонстрирован для поврежденных *BRCA2* и, возможно, *PALB2*. В присутствии мутаций *BRCA1*, которые при анализе обычно объединялись с *BRCA2*, наблюдалась пограничная связь или отсутствие таковой с пользой от PARPi [12, 15]. Мутации *ATM* и *CHEK2*, составляющие вместе не менее четверти всех нарушений HRR при РПЖ, не ассоциировались с чувствительностью к PARPi [17, 18].

В то время как большинство вышеперечисленных генов напрямую задействованы в гомологичной рекомбинации, ген *CDK12* отличается по биологической функции. На геномном уровне его инактивация проявляется не как феномен HRD, а как иной своеобразный паттерн хромосомных нарушений — фенотип tandemных дупликаций (Tandem Duplication Phenotype) [19]. Общий массив клинических данных свидетель-

ствуется о том, что мутации *CDK12*, часто встречающиеся при метастатическом РПЖ (3–7 %), слабо или вовсе не связаны с эффективностью PARPi [18, 20].

Концепция применения PARPi основывается на терапевтическом окне, которое возникает в результате биаллельной инактивации генов *BRCA1* или *BRCA2*. Поэтому неудивительно, что именно РПЖ с полной инактивацией этих генов характеризуется выраженным ответом на терапию PARPi, в то время как моноаллельные изменения *BRCA1* или *BRCA2* не имеют предиктивной значимости. Наиболее вероятно, что именно высокая частота биаллельных повреждений *BRCA2* в сравнении с *BRCA1* обуславливает отличия в чувствительности к терапии *BRCA2*- и *BRCA1*-мутированного РПЖ [11]. Следует отметить, что для некоторых включенных в панели HRR генов даже биаллельный характер мутаций не сопровождается чувствительностью к PARPi; наиболее известные примеры — гены *ATM* и *CHEK2*. Таким образом, сам факт наличия мутации в гене HRR является недостаточным для определения тактики лечения: даже в случае мутаций *BRCA1/2* для прогнозирования вероятности ответа на PARPi необходимо оценивать статус обоих аллелей [12]. Этот важный момент обычно не учитывается в инструкциях по применению препаратов и в клинических рекомендациях.

В то время как при РПЖ назначение PARPi основывается на тестировании HRR, при раке яичника в качестве предиктивного маркера применяется анализ HRD [21]. Анализ HRD является более сложным с технической точки зрения, однако может иметь более высокую предиктивную ценность. Это связано с тем, что показатель HRD отражает истинное состояние хромосомной нестабильности, а не фокусируется на потенциальных причинах этого фенотипа. Важно отметить, что по крайней мере 5 % пациентов с РПЖ, у которых не удается обнаружить мутации в генах HRR, имеют высокий показатель HRD, и эта доля еще выше у больных с агрессивными вариантами заболевания [14]. Эти пациенты оказываются неидентифицированными в рамках используемых сейчас диагностических алгоритмов, хотя для них, вероятно, станет эффективной терапия PARPi или соединениями платины. Стандартизация соответствующих генетических тестов, в частности определение пороговой величины для выявления клинически значимого уровня HRD при РПЖ, требует дополнительных исследований с участием пациентов с биаллельной инактивацией генов *BRCA2* или *PALB2*.

Использование текущих версий тестов HRR для назначения PARPi имеет существенные ограничения, поскольку они включают ряд часто подвергающихся мутациям, но нерелевантных в

отношении выбора терапии генов, и не позволяют систематически оценивать биаллельные нарушения. Можно предположить, что в будущем скрининг отдельных мутаций будет дополнен или заменен на анализ хромосомной нестабильности, т.е. исследование HRD (рис.).

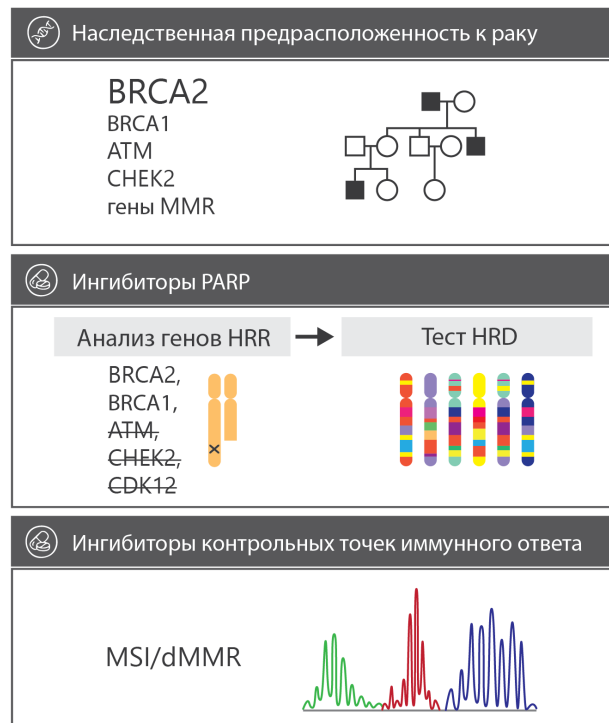


Рис. Основные направления молекулярной диагностики при раке предстательной железы

Fig. Main directions of molecular diagnostics in prostate cancer

### Микросателлитная нестабильность (MSI)

Микросателлитная нестабильность, а именно накопление изменений в микросателлитных повторах вследствие дефицита репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR), систематически изучается при злокачественных новообразованиях толстой кишки, желудка и эндометрия. MSI возникает либо у носителей наследственных мутаций в генах синдрома Линча, либо в результате соматических нарушений в системе MMR. Частота MSI при РПЖ, по разным данным, составляет около 3–5 % [22, 23]. РПЖ может быть одним из или даже единственным проявлением синдрома Линча, поэтому пациентам с MSI необходимо дополнительное генетическое тестирование для исключения наследственной природы заболевания [24, 25]. Кроме того, присутствие MSI предоставляет опцию применения высокоэффективной иммунотерапии при метастатическом РПЖ [26]. Насколько нам известно, фактически тестирование MSI/dMMR еще недостаточно распространено при РПЖ и не охватывает всех пациентов, которые могли бы получить пользу от иммунотерапии.



## Заключение

Выявление пациентов с наследственными опухолевыми синдромами среди больных РПЖ является важным компонентом лечения данного заболевания. Повышение риска РПЖ убедительно доказано для носителей герминальных мутаций *BRCA2*, но не *BRCA1*, поэтому объединение этих генов при анализе данных и в клинических рекомендациях неоправданно. Применение PARPi на основе текущих версий тестов HRR обуславливает высокую долю неэффективного лечения. В частности, мутации в генах *ATM* и *CHEK2* не могут использоваться в качестве предиктивных факторов ответа на PARPi, а гены *BRCA2* и *BRCA1* должны оцениваться на предмет биаллельной инактивации. Для повышения эффективности отбора пациентов на терапию тестирование HRR может быть заменено анализом HRD. Исследование MSI позволяет выявить пациентов с синдромом Линча и применять иммунотерапию в случае метастатического заболевания.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no potential conflict of interest.

### Финансирование

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

### Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation under grant number 23-15-00262.

### Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

### Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception, drafting and critical revision of the manuscript, and final approval of the version to be published.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science.* 1994; 266(5182): 66-71.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.7545954>.
- Wooster R., Bignell G., Lancaster J., et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature.* 1995; 378(6559): 789-92.-DOI: <https://doi.org/10.1038/378789a0>.
- 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: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603144>.
- Castro E., Goh C., Olmos D., et al. Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31(14): 1748-57.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2012.43.1882>.
- 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: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.022>.
- Oh M., Alkushaym N., Fallatah S., et al. The association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate.* 2019; 79(8): 880-895.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pros.23795>.
- Fachal L., Gómez-Caamaño A., Celeiro-Muñoz C., et al. *BRCA1* mutations do not increase prostate cancer risk: results from a meta-analysis including new data. *Prostate.* 2011; 71(16): 1768-79.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pros.21394>.
- Foulkes W.D., Polak P. Probing the relevance of *BRCA1* and *BRCA2* germline pathogenic variants beyond breast and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2024; 116(12): 1871-1874.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djae184>.
- Narod S.A., Neuhausen S., Vichodez G., et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a *BRCA2* mutation. *Br J Cancer.* 2008; 99(2): 371-4.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604453>.
- Markowski M.C., Antonarakis E.S. *BRCA1* Versus *BRCA2* and PARP Inhibitor Sensitivity in Prostate Cancer: More Different Than Alike? *J Clin Oncol.* 2020; 38(32): 3735-3739.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.20.02246>.
- Taza F., Holler A.E., Fu W., et al. Differential activity of PARP inhibitors in *BRCA1*- versus *BRCA2*-altered metastatic castration-resistant prostate cancer. *JCO Precis Oncol.* 2021; 5: PO.21.00070.-DOI: <https://doi.org/10.1200/po.21.00070>.
- Timms K.M., Abkevich V., Hughes E., et al. Association of *BRCA1/2* defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res.* 2014; 16(6): 475.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0475-x>.
- Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko, A.P. et al. Complex relationships between homologous recombination deficiency (HRD) score and mutational status of homologous recombination repair (HRR) genes in prostate carcinomas. Preprints. 2025; 2025111156.-DOI: <http://doi.org/10.20944/preprints202511.1156.v1>.
- 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: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911440>.
- Fizazi K., Azad A.A., Matsubara N., et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med.* 2024; 30(1): 257-264.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02704-x>.
- Lotan T.L., Kaur H.B., Salles D.C., et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score in germline *BRCA2*-versus *ATM*-altered prostate cancer. *Mod Pathol.* 2021;

- 34(6): 1185-1193.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00731-4>.
18. Abida W., Campbell D., Patnaik A., et al. Rucaparib for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer associated with a DNA damage repair gene alteration: Final results from the phase 2 TRITON2 study. *Eur Urol.* 2023; 84(3): 321-330.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.05.021>.
  19. Nguyen B., Mota J.M., Nandakumar S., et al. Pan-cancer analysis of CDK12 alterations identifies a subset of prostate cancers with distinct genomic and clinical characteristics. *Eur Urol.* 2020; 78(5): 671-679.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.024>.
  20. Frank S., Persse T., Coleman I., et al. Molecular consequences of acute versus chronic CDK12 loss in prostate carcinoma nominates distinct therapeutic strategies. *bioRxiv* [Preprint]. 2025: 2024.07.16.603734.-DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.07.16.603734>.
  21. Marconato N., Tommasi O., Paladin D., et al. Unraveling homologous recombination deficiency in ovarian cancer: A review of currently available testing platforms. *Cancers (Basel).* 2025; 17(11): 1771.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers17111771>.
  22. Abida W., Cheng M.L., Armenia J., et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol.* 2019; 5(4): 471-478.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5801>.
  23. van Dessel L.F., van Riet J., Smits M., et al. The genomic landscape of metastatic castration-resistant prostate cancers reveals multiple distinct genotypes with potential clinical impact. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 5251.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13084-7>.
  24. Dominguez-Valentin M., Joost P., Therkildsen C. Frequent mismatch-repair defects link prostate cancer to Lynch syndrome. *BMC Urol.* 2016; 16: 15.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12894-016-0130-1>.
  25. Lenis A.T., Ravichandran V., Brown S., et al. Microsatellite instability, tumor mutational burden, and response to immune checkpoint blockade in patients with prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2024; 30(17): 3894-3903.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-3403>.
  26. van Wilpe S., Taha T., Rothmann E.C., et al. Efficacy of anti-PD-(L)1 immunotherapy in patients with dna mismatch repair-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol Oncol.* 2025; 8(4): 1020-1029.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2025.04.016>.

Поступила в редакцию / Received / 06.12.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 13.12.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN: 1909-7323.

Аглая Геннадиевна Иевлева / Aglaya G. Iyevleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>.

