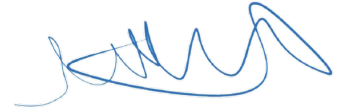


На правах рукописи



Маилян Овсеп Араратович

**Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных
метастатическим раком предстательной железы**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.13. Урология и андрология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Решетов Игорь Владимирович**
доктор медицинских наук, профессор **Алексеев Борис Яковлевич**

Официальные оппоненты:

Волкова Мария Игоревна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», онкологическое отделение №8, врач-онколог; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого, профессор кафедры

Говоров Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор РАН; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии, профессор кафедры

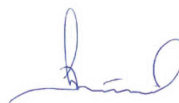
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» апреля 2023 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г.Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук



Ветшев Федор Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В 2020 году в Российской Федерации зарегистрировали 38223 новых случаев РПЖ и 13456 человек умерли от этого заболевания. РПЖ занимает 14,9% в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Стандартизированный показатель заболеваемости мужского населения РПЖ составил 35,45 человек на 100 тысяч, а смертности – 12,08 на 100 тысяч. Прирост показателей смертности за последние 10 лет составил 6,3%, а прирост заболеваемости составил 30,6%. Кумулятивный риск развития РПЖ за 2020 год равен 4,76%. Средний возраст больных РПЖ – 69,5 лет, однако в возрасте от 40–59 лет РПЖ встречается в 11,2% от общего количества работоспособных мужчин. В 2020 году на учете в онкологических учреждениях находилось более 269148 пациентов, из них 5 лет и более – 123695 мужчин. Несмотря на то, что у большинства мужчин (78,7%) диагностировали локализованный (60,7%) и местно-распространенный (18%) опухолевый процесс, первичный метастатический РПЖ (мРПЖ) выявляли у 20,6%. Летальность больных РПЖ в течение года с момента установки диагноза по-прежнему остается высокой и составила 6,8% [*Злокачественные новообразования в России в 2019 году; под ред. А.Д.Каприна и др., 2021*].

Для определения прогноза течения локализованного и местно-распространенного РПЖ применяются классификации оценки риска прогрессирования опухолевого процесса (D'Amico, NCCN, EAU, CAPRA), которые позволяют оптимизировать выбор лечебной тактики. У больных метастатическим РПЖ в последние годы широко стала применяться стратификация больных по объему и характеру метастатического поражения (критерии CHAARTED) и риску прогрессирования (критерии LATITUDE). Однако все эти прогностические системы используют для определения групп прогноза только клинические,

радиологические, серологические и морфологические факторы [Fizazi K., 2017; NCCN guidelines, 2022; Okamoto T., 2020; Cooperberg M.R., 2005; D'amico A.V., 1999; EAU guidelines, 2022].

В то же время молекулярно-генетические маркеры крайне редко используются в стандартной клинической практике для уточнения риска прогрессирования и прогноза течения заболевания. Достижения в области геномики позволили выявить предполагаемые триггерные механизмы развития и прогрессирования РПЖ [Nombela P, 2019; Robinson D., 2015]. Одними из наиболее изученных генетических альтераций у больных РПЖ (так же, как и у больных раком молочной железы, яичников, поджелудочной железы) являются изменения ДНК, вызванные мутациями в генах репарации путем гомологичной рекомбинации ДНК (HRR). В настоящее время доказано, что наличие у мужчины герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 существенно повышает риск развития РПЖ, при этом опухоли у носителей мутаций развиваются в более молодом возрасте (<50 лет), чем в общей популяции больных РПЖ [Edwards S.M., 2010; Messina C. 2020; Oh M., 2019; Swift S.L., 2019]. В ряде исследований продемонстрировано, что у больных неметастатическим РПЖ с наличием мутаций в генах репарации ДНК (мгрДНК) чаще выявляют более распространенные и более злокачественные опухоли, чем у больных без мутаций. У больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ) мгрДНК являются предиктором эффективности препаратов – ингибиторов ферментов поли(АДФ-рибоза)-полимераз (PARP-ингибиторов). Один из препаратов этого класса (олапариб) зарегистрирован в РФ для лечения больных мКРРПЖ, прогрессирующих на фоне терапии абиратероном или энзалутамидом [NCCN guidelines, 2022].

В то же время клиническое значение мгрДНК у больных метастатическим РПЖ изучено недостаточно. Отсутствуют данные о распространенности соматических и герминальных мутаций в российской популяции больных мКРРПЖ. Также неизвестно, влияет ли наличие мгрДНК, выявленных на стадии мКРРПЖ, на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость

больных. Предикторное значение наличия мгрДНК для прогнозирования чувствительности к химиотерапии или терапии ингибиторами передачи андрогенного сигнала не установлено. В связи с этим представляется актуальным изучение распространенности мгрДНК в популяции больных мКРППЖ и их влияние на течение опухолевого процесса, эффективность терапии и выживаемость больных.

Степень разработанности темы исследования

М. Oh и соавт. в 2019 г. продемонстрировали результаты метаанализа, в котором оценили риск возникновения РПЖ и ОВ среди пациентов-носителей мутации BRCA. Риск развития РПЖ оказался в 1,9 раза выше у носителей мутаций в генах BRCA, в 1,35 раза выше при BRCA1 и в 2,64 раза при BRCA2. Частота мутаций у пациентов РПЖ составила 0,9% для BRCA1 и 2,2% для BRCA2, что выше частоты мутаций в общей популяции. По мнению авторов, у пациентов РПЖ носителей мутаций BRCA2 более неблагоприятный прогноз заболевания и показатели ОВ хуже. Таким образом, мутации BRCA являются значительным прогностическим фактором для стратификации пациентов РПЖ высокого риска [Логина М.В, 2021; Oh М., 2019]. На основании вышеуказанных данных в 2018 г. обновили рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), в которых предложено проводить тестирование всех пациентов мРПЖ на наследственные мутации BRCA1/2 [NCCN guidelines, 2022].

В настоящее время единственным завершенным исследованием III фазы является PROfound — это первое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности олапариба у пациентов мКРППЖ с наличием мгрДНК и прогрессированием на фоне лечения антиандрогенами нового поколения. На основании результатов данного исследования в мае 2020 г. FDA одобрило применение препарата олапариба для лекарственного лечения у пациентов мКРППЖ, являющихся носителями мутаций в генах BRCA1/2 или ATM, ранее получающих терапию энзалутамидом или абиратероном [De Bono J., 2020].

Соматические и наследственные мгрДНК являются одним из ключевых механизмов развития онкологических заболеваний в общей популяции. Идентификация мгрДНК позволяет выявить лиц и семьи, которые имеют предрасположенность к злокачественным заболеваниям, и в дальнейшем определять варианты злокачественных образований, которые будут чувствительны для специфической лекарственной терапии. Обнаружение данных мутаций у пациентов РПЖ имеет важную клиническую значимость, потому что для данной группы пациентов открывается возможность лечения ингибиторами PARP. Также определение наследственных мгрДНК является важным прогностическим фактором для родственников исследуемого пациента (как для мужчин, так и для женщин), который в дальнейшем можно применять в стратегии снижения риска злокачественных образований.

Цель исследования

Цель исследования – оптимизация выбора тактики лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы на основании комплексного анализа факторов прогноза с учетом исследования статуса мутаций в генах репарации ДНК.

Задачи исследования

1. Изучить частоту мутаций в генах репарации ДНК в опухолевой ткани у больных РПЖ, прогрессирующих до стадии мКРРПЖ.
2. Сравнить выживаемость без прогрессирования у больных мКРРПЖ с мутациями в генах репарации ДНК и без мутаций в генах репарации ДНК.
3. Сравнить общую выживаемость у больных мКРРПЖ с мутациями в генах репарации ДНК и без мутаций в генах репарации ДНК.
4. Провести комплексный анализ факторов прогноза, влияющих на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных мКРРПЖ.

Научная новизна

Заключается в комплексном подходе к решению проблемы лечения пациентов РПЖ. Получены новые данные о прогностических факторах на

основании клинического исследования. Впервые среди пациентов мКРРПЖ в российской популяции изучена частота мутаций в генах репарации ДНК, также произведена оценка влияния мутационного статуса и других факторов прогноза на выживаемость без прогрессирования и на общую выживаемость.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов проведенного исследования проанализирована частота мутаций в генах репарации ДНК в выборке российской популяции.

В исследовании подтверждена сопоставимая с данными литературы частота мутаций в генах репарации ДНК – 27 пациентов (23,9 %). Наиболее часто выявлены мутации генов ATM (22%), BRCA1 (18,2%), BRCA2 (14,8%). По сравнению с данными литературы в российской популяции пациентов идентифицированы более частые мутации в иных, чем BRCA2. Влияние мутационного статуса на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость не доказана, что требует дальнейших исследований по данному вопросу. Также четко определены неблагоприятные факторы, достоверно влияющие на ОБ и ВВП у пациентов с мКРРПЖ.

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование по изучению частоты соматических мутаций в генах репарации ДНК методом секвенирования нового поколения и последующая оценка факторов прогноза, влияющих на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациентов мКРРПЖ.

В ходе проведения диссертационной работы использованы наблюдение, теоретический анализ и сравнение с последующей статистической обработкой полученного материала. Создана электронная база данных, получившая государственную регистрацию. Статистическая обработка результатов проведена общепринятыми в медицине методами с применением компьютерной техники и программного обеспечения.

Основные положения, выносимые на защиту

Частота мутаций в генах репарации ДНК в опухолевой ткани у больных мКРРПЖ составила 23,9% (27 пациентов). Выявленные мутации в нашей выборке из российской популяции пациентов оказались сопоставимы с данными наиболее крупных работ, опубликованных в литературе. Согласно проведенному исследованию мутации в генах репарации ДНК не оказывают влияния на общую выживаемость и эффективность лекарственной терапии у больных мКРРПЖ, что может быть связано с небольшим размером исследуемой группы и требует дальнейшего изучения. Прослеживается тенденция к нескольким лучшим показателям выживаемости без прогрессирования на 1-й линии лекарственной терапии в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК. Наиболее значимые неблагоприятные факторы, оказывающие статистически достоверное влияние на общую выживаемость для общей группы по данным регрессионного анализа по Коксу: наличие отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии, группа препаратов лекарственной терапии 1-й линии и возрастная группа.

Степень достоверности и апробация результатов

Данная работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне, включает большой клинический материал: 113 пациентов мКРРПЖ. Методическое построение клинического исследования отвечает принципам доказательной медицины. Способ формирования факторов прогноза заболевания, групп пациентов обеспечивает обоснованность научных положений и выводов. Полученные результаты изложены в диссертационной работе подробно, их достоверность определена выбором современных критериев оценки эффективности и статистической обработки данных.

Промежуточные и окончательные результаты, а также основные положения научного труда были представлены и доложены в рамках работы конференций, съездов и тезисов, в том числе на региональном съезде онкологов Юга онлайн, 6–7 ноября 2020 года; симпозиуме онкологических заболеваний мочеполовой системы ASCO GU 2022, 16 февраля 2022 года; Всероссийской конференции молодых

ученых «Современные тренды в хирургии», г. Москва, 26 марта 2022 года; XVIII Международной Бурденковской научной конференции, г. Воронеж, 14–16 апреля 2022 года; XVII Международный конгресс российского общества онкоурологов, г. Санкт-Петербург, 29.09-30.09.2022г.; Всероссийская научно-практическая конференция «Булынинские чтения», г. Воронеж, 15.10.2022 год.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, 22.11.2022г., протокол № 2/11).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования и практические рекомендации включены в лекционный курс на кафедре онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор участвовал в выборе научного направления исследования, разработке цели и задач исследования, лично проводил обследование и ведение пациентов на всех этапах лечения, назначал лекарственную терапию пациентам, проводил детальный анализ литературных источников по теме диссертационной работы, самостоятельно выполнял аналитическую и статистическую обработку полученных данных, занимался написанием научных статей. Выполнена разработка и внедрение электронной базы данных: свидетельство № 2022622453 от 28.09.2022г. ««Данные о больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, подвергшихся генетическому секвенированию нового поколения»».

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 4 печатных работы, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus; 1- иная публикация по теме диссертационного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.13. Урология и андрология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав обсуждения, выводов и рекомендаций, списка литературы и 2 приложений. Работа иллюстрирована 43 рисунками, из них 2 рисунка в приложении, 30 таблицами. Обзор литературы проведен на основании анализа 116 источников, в том числе 13 российских и 103 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В период с ноября 2020 года по май 2021 года включено в исследование 113 пациентов мКРРПЖ.

Средний возраст больных составил $67,8 \pm 7,9$ лет при этом возраст самого молодого больного составил 47 лет, а самого пожилого – 85 лет. Среднее значение стартового ПСА в общей группе составило 235,9 нг/мл (2,0–4405 нг/мл), медиана – 32,0 нг/мл, интерквартильный размах (ИР) – 13–100 нг/мл.

При стадировании пациентов использовалась классификация TNM (2017 г.). Клиническая стадия cT2a диагностирована у 1-го пациента (0,9 %), cT2b – у 3

пациентов (2,7 %), cT2c – 26 (23 %), cT3a – 32 (28,3 %), cT3b – 32 (28,3 %) и cT4 – 19 (16,8 %). Клиническая стадия cN1 диагностирована у 41 (36,3 %) пациента. Клиническую стадию cM1a выявили у 2-х (1,8 %) пациентов, cM1b – у 48 (42,4 %), cM1c – у 4-х (3,5 %). Первично-неметастатический РПЖ зарегистрировали у 59 (52,3 %) пациентов.

Среднее время до развития мКРРПЖ составило 39,6 мес., медиана – 36 мес. (4–127 мес.), ИР – 18–57. Всем пациентам выполняли следующие обследования каждые 3 месяца: КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием + остеосцинтиграфия или ПЭТ-КТ с 18F-PSMA/68Ga-PSMA. Контроль ПСА и общего тестостерона через месяц от начала терапии, далее 1 раз в 3 месяца. Среднее значение ПСА на момент постановки КР фазы в первично-неметастатического РПЖ составило 28,6 нг/мл (0,27–371 нг/мл), медиана – 9 нг/мл, ИР – 3–26 нг/мл. Согласно критериям CHAARTED (≥ 4 костных метастазов, включая ≥ 1 метастаза за пределами позвоночника или таза и/или висцеральные метастазы – высокий риск; остальное – низкий риск) в наше исследование включили 55 (48,7%) пациентов высокого риска и 58 (51,3%) низкого риска. Пациентов с костными метастазами разделили на группы по количеству пораженных очагов: больные с олигометастатическим процессом (до 5 очагов) – 32 (32%) пациента, более 5 очагов в костях – 56 (56%) и superscan (поражение более 70% костной системы) – 12 (12%).

Молекулярно-генетическая часть работы основана на анализе результатов исследования гистологического материала опухоли 113 больных РПЖ.

Для всех образцов, валидных для проведения молекулярно-генетического исследования, было проведено определение наличия клинически значимых вариантов (мутаций) в генах HRR (Homology Recombination Repair, репарацией двуцепочечных разрывов при помощи гомологичной рекомбинации): BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L. Материалом для исследования являлись пробы ДНК,

выделенные из фиксированных в 10% забуференном формалине и залитых в парафин (FFPE) тканей опухоли.

Исследование проводили с применением метода NGS (секвенирования следующего поколения).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты секвенирования нового поколения

После проведения секвенирования нового поколения в общей группе клинически значимые мгрДНК выявлены у 27 (23,9 %) пациентов: ATM – 6 (5,3%), BRCA1 – 5 (4,4 %), BRCA2 – 4 (3,5 %), CDK12 – 3 (2,6 %), CHEK2 – 2 (1,8%), PALB2 – 2 (1,8 %), BRIP1 – 2 (1,8 %), RAD51B – 1 (0,9 %), RAD51C – 1 (0,9 %) и BARD1 – 1 (0,9 %). (Рисунок 1, Таблица 1).

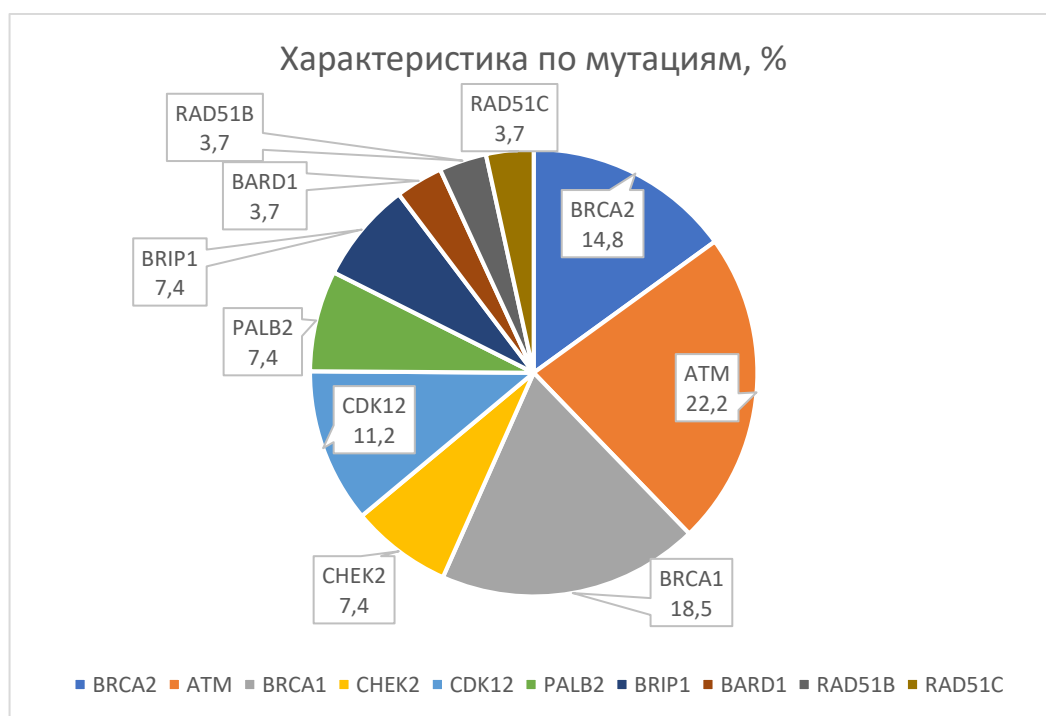


Рисунок 1 – Частота мутаций в генах репарации ДНК в исследуемой российской популяции

Таблица 1 – Результаты проведенного секвенирования нового поколения в общей группе

Мутации	Количество, n	От положительных мутаций, %	От общего числа пациентов, %
ATM	6	22,2	5,3
BRCA1	5	18,5	4,4
BRCA2	4	14,8	3,5
CDK12	3	11,2	2,6
CHEK2	2	7,4	1,8
PALB2	2	7,4	1,8
BRIP1	2	7,4	1,8
BARD1	1	3,7	0,9
RAD51B	1	3,7	0,9
RAD51C	1	3,7	0,9
Σ	27	100	23,9

Сравнение ВВП в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК и без мутаций в генах репарации ДНК

Проведен анализ выживаемости без прогрессирования на 1-й и 2-й линии терапии по log-rank тесту. При сравнении ВВП на 1-й линии статистически достоверных различий не найдено. Медиана ВВП на 1-й линии терапии в группе пациентов мКРРПЖ без мгрДНК составила 9 мес. (1–69), ИР – 5–20, а в группе мКРРПЖ с мгрДНК ВВП – 9 мес. (1–61), ИР – 3–13 ($p = 0,09$). Однако с увеличением периода наблюдения отмечается тенденция к увеличению доли больных без прогрессирования в группе больных без мгрДНК. Показатель трех- и пятилетней выживаемости на 1-й линии терапии в группе пациентов с мгрДНК составил 30,9% и 7,8%, а в группе пациентов без мгрДНК – 31,3% и 24,1%, соответственно. Таким образом, прослеживается тенденция к нескольким лучшим показателям ВВП в группе без мгрДНК (Рисунок 2).

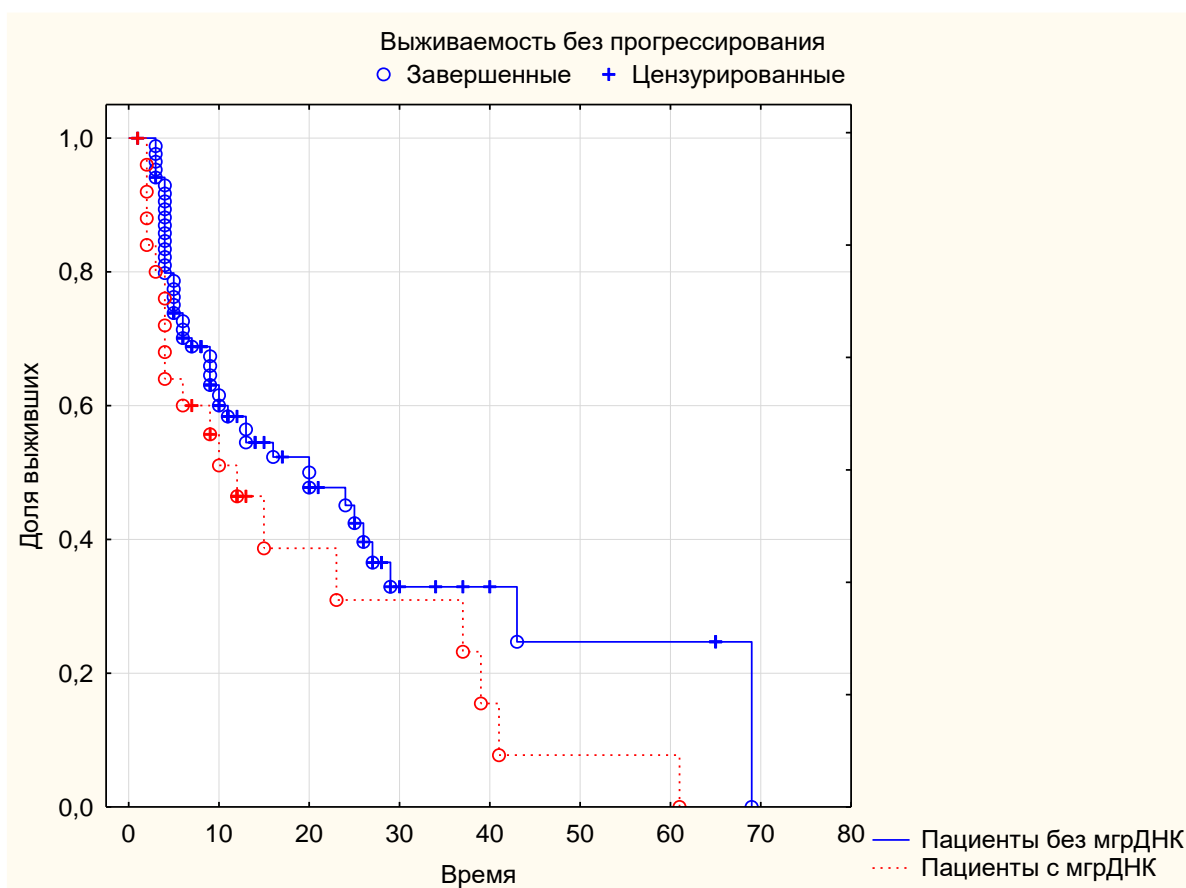


Рисунок 2 – Влияние мутационного статуса на выживаемость без прогрессирования на 1-й линии терапии

Влияние на выживаемость без прогрессирования группы препаратов 1-й линии у пациентов с мутациями в генах репарации ДНК

При оценке влияния критерия группы препаратов 1-й линии (иАР и ХТ) на ВБП на первой линии терапии определяется статистически достоверная разница ($p = 0,004$). Кумулятивная 2-летняя ВБП в группе иАР составила 50,7%, в группе ХТ – 0% ($p = 0,001$). Медиана ВБП у пациентов, получивших АДТ в комбинации с ХТ, составила 4 мес. (2–10), ИР – 2–6; медиана ВБП у больных, принимавших иАР, – 12 мес. (1–61), ИР – 7–23 (Рисунок 3).

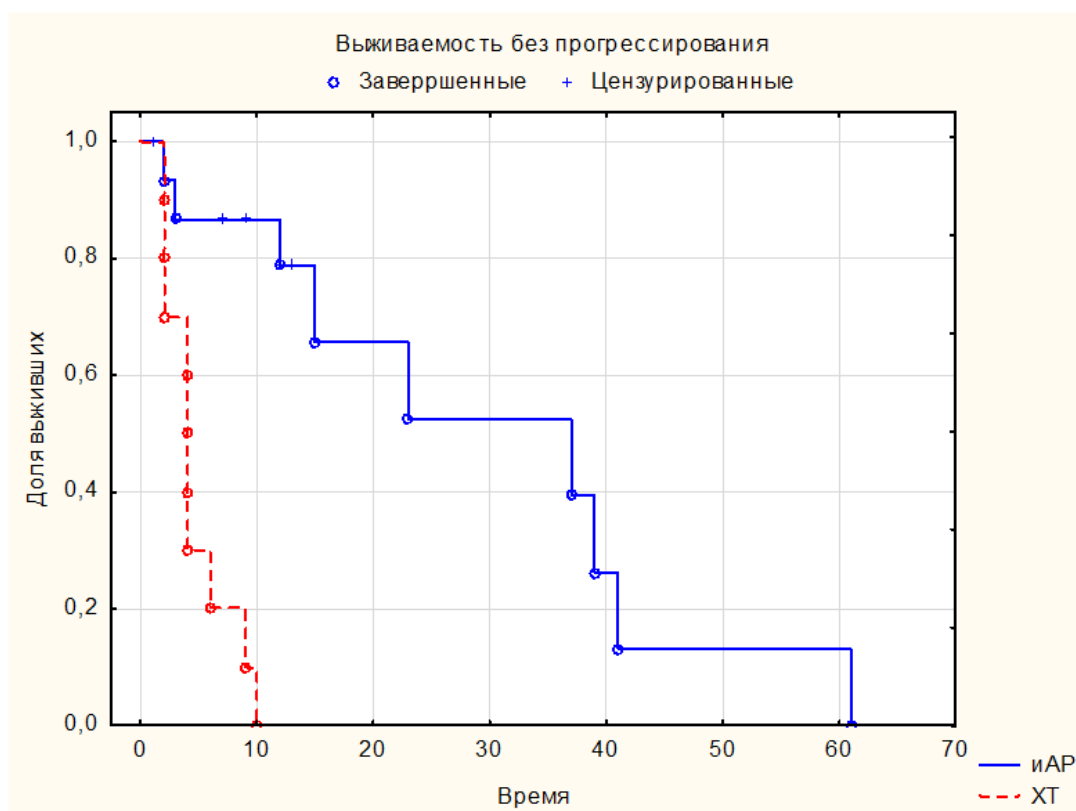


Рисунок 3 – Влияние на выживаемость без прогрессирования группы препаратов 1-й линии у пациентов с мутациями в генах репарации ДНК

Сравнение ОВ в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК и без мутаций в генах репарации ДНК

Проведен анализ ОВ по log-rank тесту. Медиана ОВ в группе пациентов без мгрДНК составила 18 мес. (3–79), ИР – 11–35, медиана ОВ в группе пациентов с мгрДНК составила 19 мес. (6–69), ИР – 12–38 ($p = 0,43$). Показатель трехлетней и пятилетней выживаемости в группе пациентов с мгрДНК составил 68,2% и 68,2%, а в группе пациентов без мгрДНК составил 81,1% и 75,8%. Таким образом, прослеживается тенденция в лучшей выживаемости в группе пациентов без мгрДНК. исследование достоверной разницы в ОВ и ВБП не удалось выявить вероятнее всего в связи с недостаточным количеством завершенных случаев и мощности исследования (Рисунок 4).

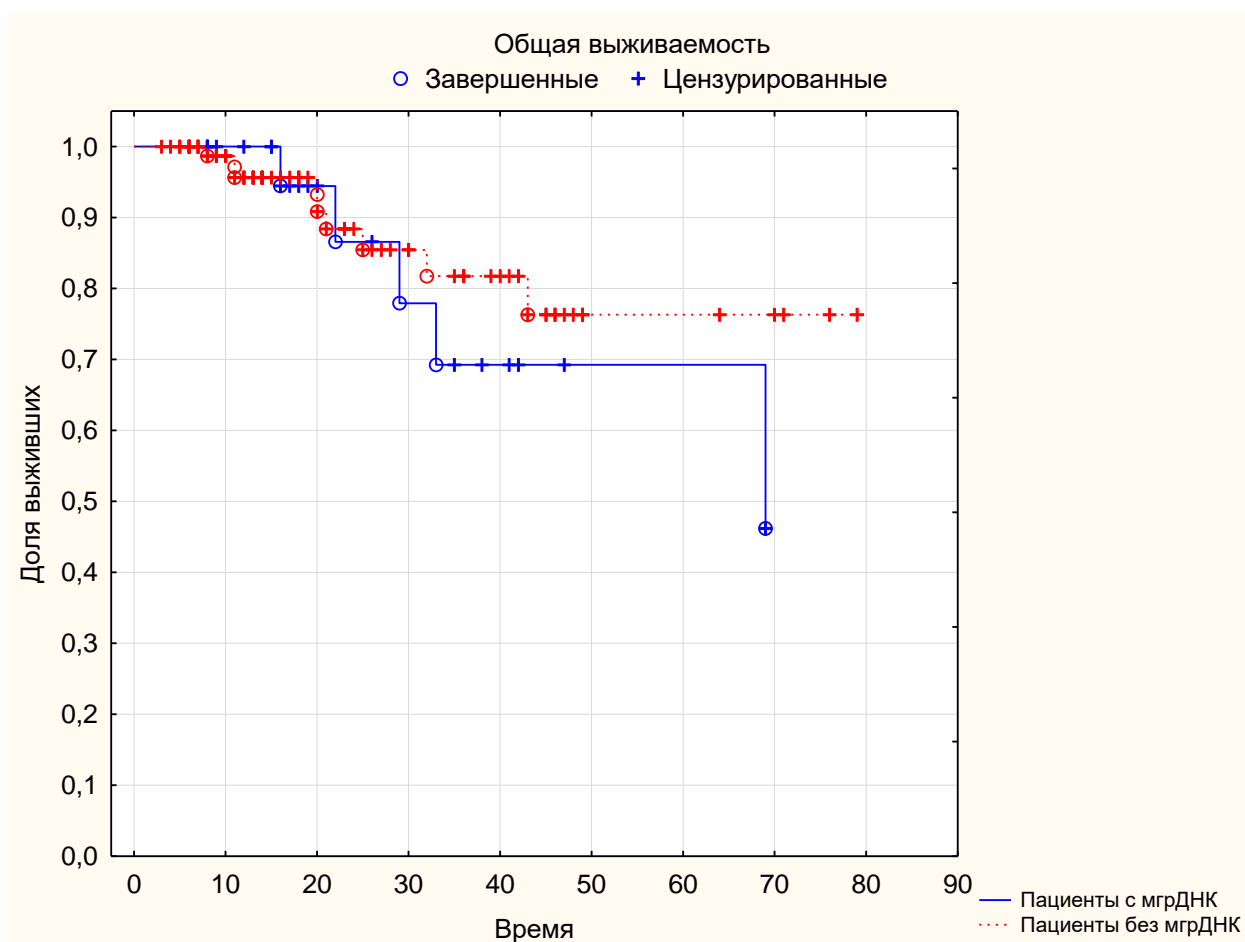


Рисунок 4 – Влияние мутационного статуса на общую выживаемость

Многофакторный анализ факторов риска прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии

Выполнена множественная логистическая регрессия. Оценка проводилась по следующим факторам: возрастная группа (< 65, 65-74 и > 75), группы ISUP (ISUP 1, ISUP 2-3 и ISUP 4-5), наличие метастатического процесса при первичной постановке диагноза, время до развития КР (< 12 мес. и > 12 мес.), риск по критериям CHAARTED, наличие отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии (кости, кости + лимфоузлы, висцеральные + кости + лимфоузлы и лимфоузлы), группа препаратов 1-й линии терапии (иAP или ХТ) и мутационный статус. Данная модель продемонстрировала статистически достоверное влияние проанализированных факторов ($p = 0,00029$). Для пациентов с группой препаратов 1-й линии терапии ОИШ = 2,84; пациенты, получающие ХТ, имеют в 2,84 раз выше

риск прогрессирования заболевания в сравнении с группой пациентов, получающих иАР в первой линии терапии мКРРПЖ. (Таблица 2).

Таблица 2 – Множественная логистическая регрессия факторов с риском прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии, $p = ,00029$

	Возраст	ISUP	Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ	Время до КРРПЖ	Риск по критериям CHAARTED	Локализация отдаленных метастазов на момент постановки мКРРПЖ	Группа препаратов 1-й линии терапии	Мутационный статус
Отношение шансов (ОШ)	1,438	1,050	0,612	0,565	0,774	1,211	17,252	0,579
ОШ, размах	2,070	1,103	0,612	0,565	0,774	1,780	17,252	0,579

Анализ факторов риска смерти

За время наблюдения 14 (12,3%) пациентов умерли: от прогрессирования заболевания – 12 пациентов (85,7%) и по другим причинам – 2 пациента (14,3%). Медиана ОВ в общей группе составила 18 мес. (3–79 мес.), ИР – 11–35. Медиана ОВ в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК составила 18 мес. (3–79), ИР – 11–35. Медиана ОВ в группе пациентов с мгрДНК составила 19 мес. (6–69), ИР – 12–38.

Для оценки влияния нескольких независимых факторов на общую выживаемость в общей группе применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Статистически достоверными считали различия с уровнем статистической значимости $p < 0,05$. Данные зависимости показателей ОВ приведены в Таблице 3.

Наиболее значимыми неблагоприятными факторами, оказывающими влияние на общую выживаемость для общей группы, по данным многофакторного регрессионного анализа по Коксу явились: наличие отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии (кости, кости + лимфоузлы, висцеральные + кости +

лимфоузлы и лимфоузлы; $p = 0,001$), группа препаратов лекарственной терапии 1-й линии (иАР или ХТ; $p = 0,04$), возрастная группа (< 65 , $65-74$ и > 75 ; $p = 0,002$).

Однако статистически значимого влияния следующих факторов: риск по критериям CHAARTED ($p = 0,4$), группы ISUP (ISUP 1, ISUP 2-3 и ISUP 4-5; $p = 0,1$), мутационного статуса ($p = 0,6$), время до развития КР (< 12 мес. и > 12 мес.; $p = 0,12$) и наличие метастатического процесса при первичной постановке диагноза ($p = 0,3$) на показатель ОВ при многофакторном регрессионном анализе Кокса не получено.

Таблица 3 – Анализ влияния факторов на общую выживаемость в общей группе пациентов на основании регрессионного анализа по Коксу

	Beta	p	ОШ	Интервал ОШ 95% нижний	Интервал ОШ 95% верхний
Время до КРРПЖ	-1,441	0,123	0,236	0,037	1,484
Риск по критериям CHAARTED	-0,703	0,400	0,494	0,096	2,548
Локализация отдаленных метастазов на момент постановки мКРРПЖ	1,392	0,001	4,024	1,708	9,481
Группа препаратов 1-й линии терапии	1,669	0,040	5,307	1,070	26,304
Возраст	2,794	0,002	16,361	2,703	99,011
ISUP	-0,677	0,199	0,507	0,180	1,429
Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза РПЖ	-1,018	0,321	0,361	0,048	2,708
Мутационный статус	0,354	0,639	1,425	0,323	6,269

Общая выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от локализации метастазов

При оценке влияния наличия отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии (кости, кости + лимфоузлы, висцеральные + кости + лимфоузлы и только лимфоузлы) на общую выживаемость определяется статистически достоверная разница ($p = 0,02$). Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе пациентов с поражением только костной системы – 81,3%, в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов – 96,2%, в группе пациентов с поражением костной

системы + лимфоузлов + висцеральные метастазы – 43,5% и в группе пациентов с поражением только лимфоузлов – 83,3%. Кумулятивная 5-летняя выживаемость в группе пациентов с поражением только костной системы – 81,3%, в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов – 78,7%, в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов + висцеральные метастазы – 43,5% и в группе пациентов с поражением только лимфоузлов – 83,3%. Медиана ОВ у пациентов с поражением только костной системы составила 21 мес. (5–79), ИР – 10–39; медиана ОВ у больных с поражением костной системы + лимфоузлов – 13,5 мес. (3–70), ИР – 11–35; медиана ОВ в группе пациентов с поражением костной системы + лимфоузлов + висцеральные метастазы составила 19 мес. (8–69), ИР – 11–33; медиана ОВ в группе пациентов с поражением только лимфоузлов – 16 мес. (6–69), ИР – 15–23 (Рисунок 5).

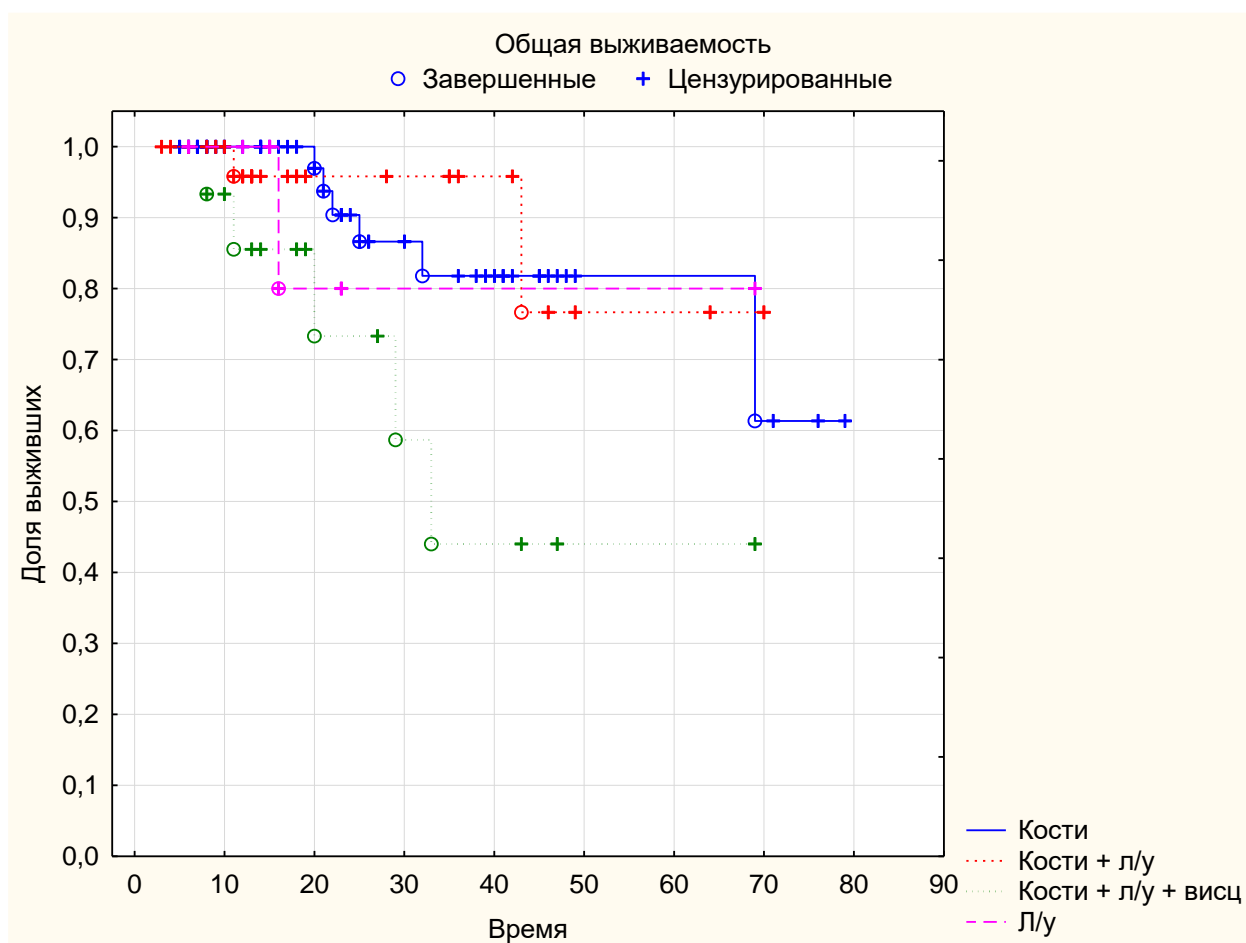


Рисунок 5 – Общая выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от локализации метастазов

Влияние на общую выживаемость группы препаратов 1-й линии в общей группе пациентов

При оценке влияния критерия группы препаратов 1-й линии (иАР и ХТ) на общую выживаемость статистически достоверная разница не определяется, однако отмечается тенденция к лучшей выживаемости у пациентов, получающих иАР в первой линии терапии мКРРПЖ. Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе иАР составила 84,4% в группе ХТ – 61,3%. Кумулятивная 5-летняя выживаемость в группе иАР составила 84,6%, в группе ХТ – 45,9% ($p = 0,08$). Медиана ОВ у пациентов, получивших АДТ в комбинации с ХТ, составила 18 мес. (9–70), ИР – 13–28; медиана ОВ у больных, принимавших иАР, – 18 мес. (3–79), ИР – 9–39 (Рисунок 6).

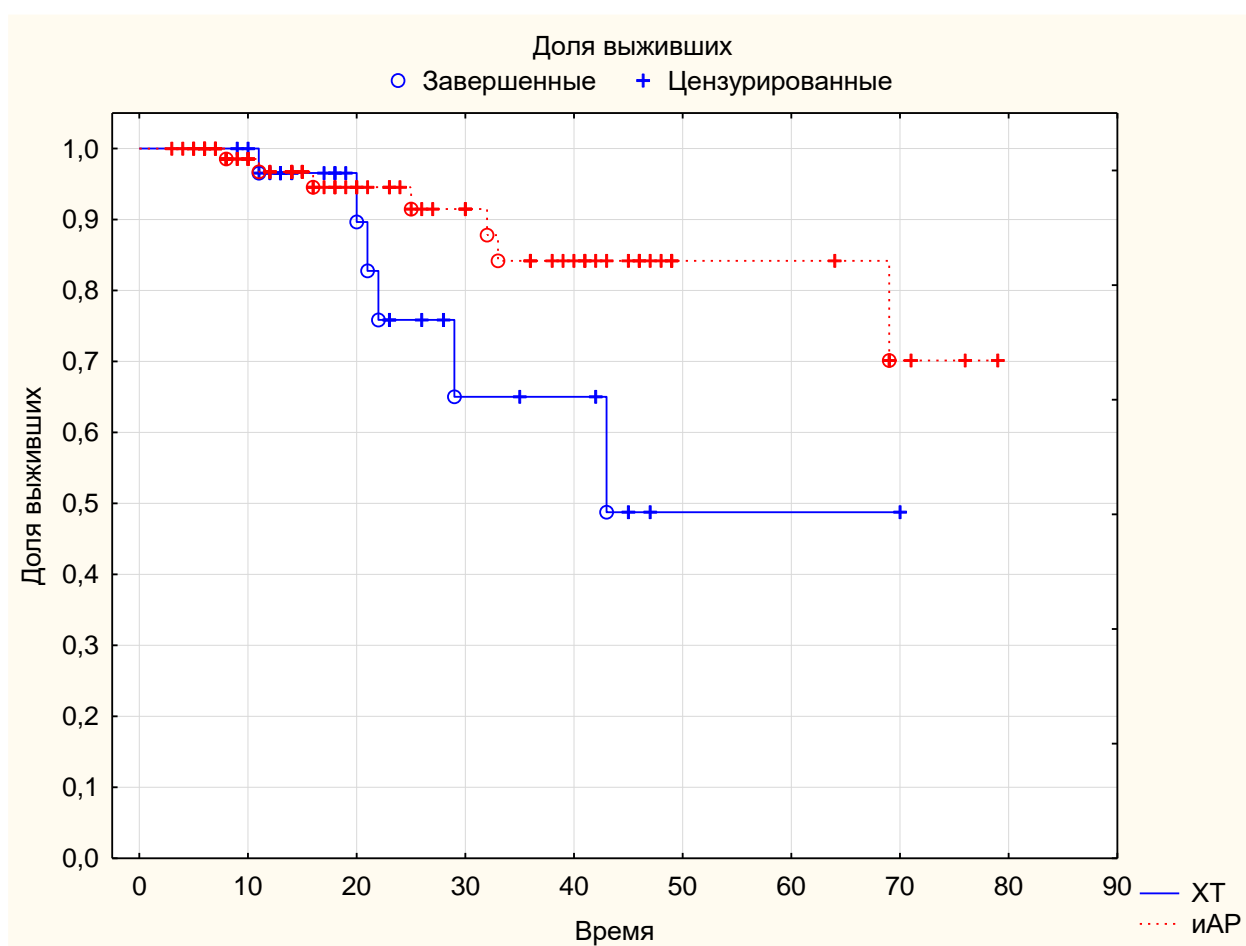


Рисунок 6 – Влияние на общую выживаемость группы препаратов 1-й линии в общей группе пациентов

Влияние возрастной группы на общую выживаемость в общей группе пациентов

При оценке возрастных групп (<65, 65-74 и ≥75 лет) на общую выживаемость определяется статистически достоверная разница. Кумулятивная 3-летняя выживаемость в группе < 65 лет составила 100%, в группе 65–74 лет составила 75,6% и в группе ≥ 75 лет – 53,6%. Кумулятивная 5-летняя выживаемость в группе < 65 лет составила 100%, в группе 65–74 лет – 68% и в группе ≥ 75 лет – 53,6% ($p = 0,006$). Медиана ОВ у пациентов в группе < 65 лет составила 17 мес. (6–70), ИР – 10–41; в группе 65–74 лет – 17,5 мес. (3–79), ИР – 10–35; в группе ≥75 лет – 23,5 мес. (8–71), ИР – 15–31 (Рисунок 7).

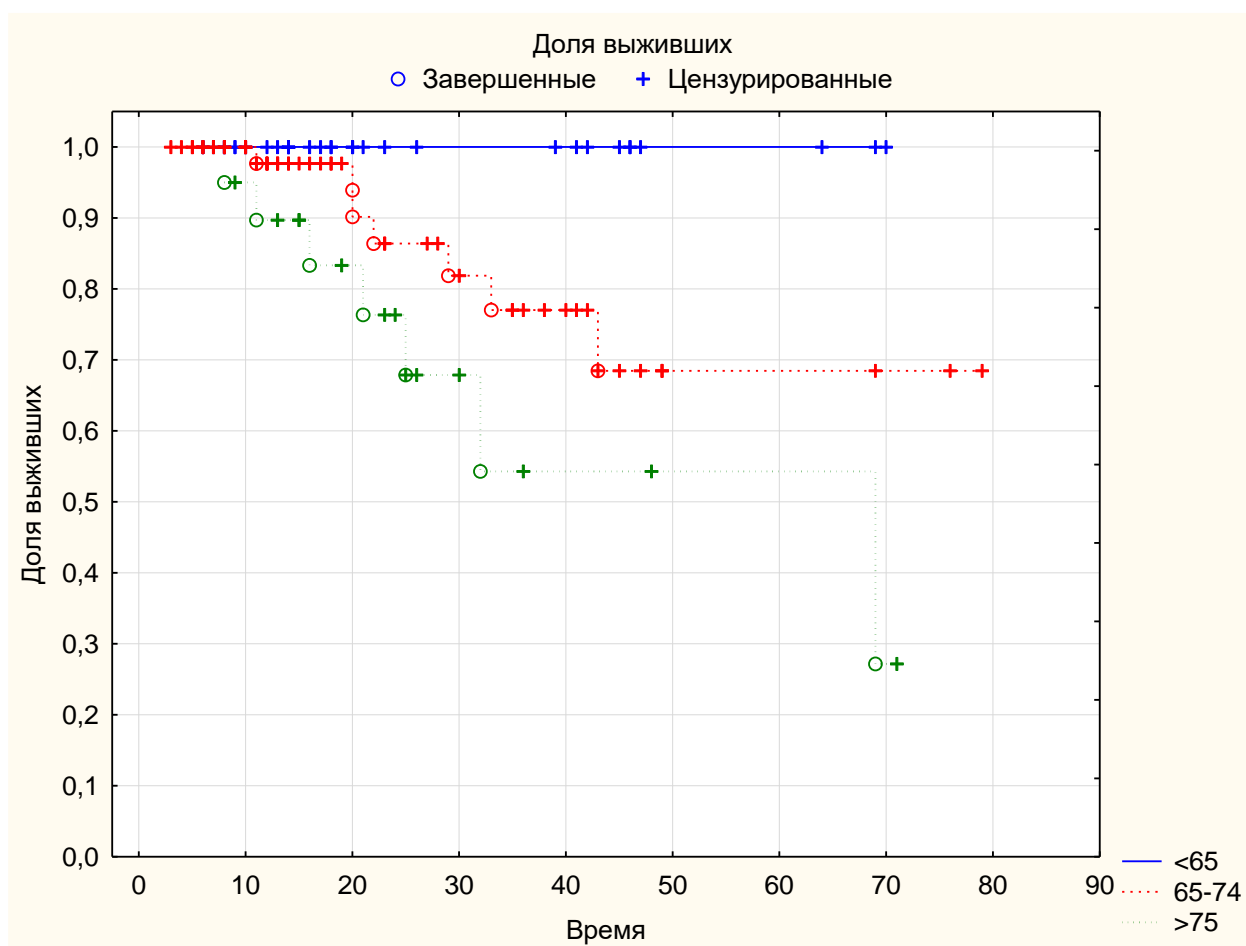


Рисунок 7 – Влияние возрастной группы на общую выживаемость в общей группе пациентов

ВЫВОДЫ

1. Частота мутаций в генах репарации ДНК в опухолевой ткани у больных мКРРПЖ составила 23,9%. Чаще всего выявляли [МОУ1] мутации генов ATM (22%), BRCA1 (18,2%), BRCA2 (14,8%), CDK12 (11,2%), CHEK2 (7,4%).

2. Прослеживается тенденция к лучшей ВБП на 1-й линии терапии в группе без мгрДНК по сравнению с больными с мгрДНК. Показатель трехлетней и пятилетней ВБП в группе пациентов с мгрДНК составил 30,9% и 7,8%, а в группе пациентов без мгрДНК составил 31,3% [МОУ2] и 24,1% соответственно ($p = 0,09$).

3. Выявлено статистически достоверное влияние группы препаратов 1-й линии (иАР и ХТ) у пациентов с мгрДНК на ВБП ($p = 0,004$). Кумулятивная 2-летняя ВБП в группе иАР составила 50,7%, в группе ХТ – 0% ($p = 0,001$).

4. Выявлена тенденция к увеличению ОВ в группе пациентов без мгрДНК: показатель трехлетней и пятилетней выживаемости в группе пациентов с мгрДНК составил 68,2% и 68,2%, а в группе пациентов без мгрДНК составил 81,1% и 75,8%.

5. По данным множественного регрессионного анализа и корреляционного анализа достоверного влияния мутационного статуса на ВБП и ОВ не выявлено. Фактором достоверно влияющим на увеличение ВБП являлось применение терапии иАР в 1-й линии ($p < 0,001$). Факторами достоверно влияющими на увеличение ОВ являлись: отсутствие метастазов в висцеральных органах ($p = 0,001$), применение иАР в первой линии терапии ($p = 0,04$), возрастная группа > 75 лет ($p = 0,002$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Основным фактором, влияющим на увеличение ВБП на стадии мКРРПЖ, является выбор иАС в качестве терапии первой линии. Также отмечается увеличение ВБП у больных с наличием мгрДНК, получавших в первой линии терапии мКРРПЖ ИАС. В связи с этим рекомендуется начинать терапию больных

мКРРПЖ с препаратов группы ИАС, особенно у больных с наличием мгрДНК, учитывая возможность проведения терапии PARP ингибиторами.

2. Частота выявления соматических мутаций у больных мКРРПЖ в российской популяции сопоставима с частотой мутаций, выявляемых в клинических исследованиях (23,9%). В настоящее время определение мгрДНК по-прежнему рекомендовано пациентам мКРРПЖ, получающим в первой линии ИАС, для выбора эффективной терапии второй линии с применением PARP ингибиторов.

3. При оценке ожидаемой продолжительности жизни у пациентов мКРРПЖ целесообразно ориентироваться на следующие факторы: наличие отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии, группа препаратов лекарственной терапии 1-й линии и возрастная группа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Б.Я. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Козлова П.С., Каприн А.Д., **Маилян О.А.** Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком простаты (обзор). // Онкоурология. – 2020 –16 (3). – С.190-197

2. **О.А. Маилян**, А.С. Калпинский, И.В. Решетов, К.М. Ньюшко, Б.Я. Алексеев, С.П. Кокин, В.А. Стаканов, М.П. Головащенко. Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных с метастатическим раком предстательной железы. // **Онкоурология**. – 2021. – 17 (1). – С. 82–88

3. С.П. Кокин, К.М. Ньюшко, Б.Я. Алексеев, **О.А. Маилян**. Активное наблюдение при раке предстательной железы промежуточной группы риска (обзор). // **Экспериментальная и клиническая урология**. – 2022. – 15(3). – С.55-63

4. **О.А. Маилян**, А.С. Калпинский, И.В. Решетов, Ю.В. Анжиганова, К.М. Ньюшко, А.Д. Каприн, М.П. Головащенко, С.П. Кокин, В.А. Стаканов, Б.Я. Алексеев. Определение распространенности мутаций в генах репарации ДНК в

российской популяции у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. // **Онкоурология.** – 2022. – 18(3). – С. 60-66.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДТ – андроген-депривационная терапия

ВБП – выживаемости без прогрессирования

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИР – интерквартильный размах

ИАС – ингибитор андрогенного сигнала

Ингибиторы PARP – иPARP (ингибиторы poly(ADPribose)-polymerase (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы))

КР – кастрационно-рефрактерный

КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

мгрДНК – мутации в генах репарации ДНК

мКРРПЖ – метастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

мРПЖ – метастатический рак предстательной железы

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОСВ – опухолево-специфическая выживаемость

ОШ – отношение шансов

ПСА – простат-специфический антиген

РПЖ – рак предстательной железы

ХТ – химиотерапия

BRCA1 – breast cancer 1 (рак груди 1)

BRCA2 – breast cancer 2 (рак груди 2)

EAU – European Association of Urology

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (национальная комплексная онкологическая сеть)

PARP – poly(ADPribose)-polymerase (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы)