

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-59-69
УДК: 616.65-006.6:575.113



Для цитирования: Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Соколенко А.П., Отраднова Е.А., Никитина А.С., Кашко К.А., Сёмина М.В., Морозова Н.С., Шестакова А.Д., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н. Анализ дефицита гомологичной рекомбинации при раке предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 59–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-59-69

For citation: Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P., Otradnova E.A., Nikitina A.S., Kashko K.A., Syomina M.V., Morozova N.S., Shestakova A.D., Kuligina E.Sh., Imyaninov E.N. Analysis of homologous recombination deficiency in prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 59–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-59-69

АНАЛИЗ ДЕФИЦИТА ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

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

Аннотация

Актуальность. Мутации в генах репарации ДНК по механизму гомологичной рекомбинации (Homologous Recombination Repair, HRR) (*BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *NBN* и др.) обнаруживаются у 20–25 % пациентов с метастатическим раком предстательной железы (РПЖ) и служат основанием для назначения терапии PARP-ингибиторами. Чувствительность к этим препаратам обусловлена дефицитом гомологичной рекомбинации (Homologous Recombination Deficiency, HRD) в опухоли. Роль повреждений в иных генах, помимо *BRCA1/2*, в возникновении HRD до сих пор полностью не выяснена. **Цель исследования** – оценить присутствие дефицита гомологичной рекомбинации ДНК при РПЖ с мутациями в разных генах HRR. **Материал и методы.** Парные образцы опухолевой и нормальной ДНК от 272 пациентов с РПЖ были исследованы при помощи таргетной NGS-панели HiSNP Ultra Panel v1.0 (NanodigmBio). На основании полученных профилей нарушений копийности был определен индекс HRD, объединяющий 3 характеристики хромосомной нестабильности: количество протяженных участков потери гетерозиготности (LOH), хромосомных разрывов между фрагментами разной копийности длиной более 10 Мб (LST) и участков аллельного дисбаланса в области теломер (TAI). Величина индекса HRD была сопоставлена в разных категориях РПЖ при помощи критерия Манна–Уитни. **Результаты.** В число исследованных случаев вошли 58 РПЖ с патогенными/предположительно патогенными мутациями в хотя бы одном из 34 генов HRR и 214 РПЖ без мутаций HRR. Медиана индекса HRD в группах опухолей с мутациями *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, другими мутациями HRR и без мутаций HRR составила 41,0, 22,5, 7,5, 14,0 и 9,0 соответственно. В *BRCA2*-ассоциированных опухолях индекс HRD был достоверно выше, чем во всех перечисленных категориях РПЖ ($p < 0,01$ для всех сравнений), кроме случаев с мутациями *ATM*, для которых отличие не достигло формального уровня значимости ($p = 0,051$). Дефицит гомологичной рекомбинации, определенный как индекс $HRD \geq 25$, наблюдался в 19/58 (32,8 %) РПЖ с мутациями HRR и в 40/214 (18,7 %) опухолях без мутаций HRR ($p = 0,03$). В опухолях без мутаций HRR индекс HRD был значительно выше при наличии соматических мутаций *TP53* ($p < 0,0001$). **Заключение.** В отличие от РПЖ с мутациями *BRCA2*, большинство опухолей с мутациями в генах *CHEK2*, *NBN*, *BLM*, *FANCM*, *BRCA1* не характеризуются выраженным дефицитом гомологичной рекомбинации. В случае повреждений гена *ATM* примерно половина РПЖ имеет высокий индекс HRD. Определение индекса HRD позволяет выявить значительное число (5–19 %, в зависимости от выбранного порогового значения) опухолей с HRD среди РПЖ, не содержащих мутаций в генах HRR.

Ключевые слова: рак предстательной железы, дефицит гомологичной рекомбинации, хромосомная нестабильность, индекс HRD, мутации в генах гомологичной рекомбинации, PARP-ингибиторы.

ANALYSIS OF HOMOLOGOUS RECOMBINATION DEFICIENCY IN PROSTATE CANCER

A.G. Iyevleva, S.N. Aleksakhina, A.P. Sokolenko, E.A. Otradnova, A.S. Nikitina, K.A. Kashko, M.V. Syomina, N.S. Morozova A.D., Shestakova, E.Sh. Kuligina, E.N. Imyanitov

N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia
68, Leningradskaya St., Saint Petersburg, Pesochny village, 197758, Russia

Abstract

Background. Mutations in homologous recombination repair (HRR) genes (*BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *NBN*, etc.) are found in 20–25 % of patients with metastatic prostate cancer (PC) and are an indication for prescription of PARP inhibitors. Sensitivity to these drugs results from homologous recombination deficiency (HRD) in the tumor. It is currently not fully elucidated which HRR genes besides *BRCA1/2* cause HRD. **The aim of the study** was to evaluate the presence of homologous recombination deficiency in PC associated with mutations in different HRR genes. **Material and Methods.** Paired tumor and normal DNA samples from 272 PC patients were examined using the HiSNP Ultra Panel v1.0 NGS panel (Nanodigmio). Tumor copy number variation profiles were used to obtain the HRD score, which was determined as the unweighted sum of three characteristics: the number of chromosomal regions with loss of heterozygosity (LOH), large scale state transitions (LST), and telomeric allelic imbalances (TAI). HRD scores in different PC categories were compared using the Mann–Whitney test. **Results.** The studied case series included 58 PCs with pathogenic/likely pathogenic mutations in at least one of 34 HRR genes, and 214 PCs without HRR mutations. The median HRD scores in the groups with *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, other HRR mutations and without HRR mutations were 41, 22.5, 7.5, 7.5, 14 and 9, respectively. The HRD score was significantly higher in *BRCA2*-associated tumors than in other PC categories ($p < 0.01$ for all comparisons), except in cases with *ATM* mutations, where the difference did not reach formal significance ($p = 0.051$). Homologous recombination deficiency, defined as HRD score ≥ 25 , was observed in 19/58 (32.8 %) PCs with HRR mutations and 40/214 (18.7 %) tumors without HRR mutations ($p = 0.03$). In tumors without HRR mutations, the HRD score was significantly higher in the presence of somatic *TP53* mutations ($p < 0.0001$). **Conclusion.** In contrast to *BRCA2*-associated PCs, most tumors with mutations in the *CHEK2*, *NBN*, *BLM*, *FANCM*, *BRCA1* genes are not characterized by homologous recombination deficiency. In the case of *ATM* gene lesions, approximately half of PCs have a high HRD score. Testing for HRD score allows identification of a significant proportion (5–19 %, depending on the threshold chosen) of tumors with HRD among PCs that do not contain mutations in HRR genes.

Key words: prostate cancer, homologous recombination deficiency, chromosomal instability, HRD score, mutations in homologous recombination genes, PARP inhibitors.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по частоте злокачественным новообразованием у мужчин. В отличие от локализованных форм, имеющих практически 100 % 5-летнюю выживаемость, метастатический гормонорезистентный РПЖ (мгрРПЖ) плохо поддается терапии и характеризуется неблагоприятным прогнозом [1]. Важным шагом для поиска новых возможностей терапии РПЖ стало установление высокой частоты нарушений в генах репарации ДНК, в частности гомологичной рекомбинации ДНК (homologous recombination repair, HRR), при данном типе опухолей. До 20–25 % метастатических карцином простаты содержат наследственные или соматические мутации в генах HRR. Дефицит репарации по механизму гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair deficiency, HRD) делает опухолевые клетки уязвимыми к ДНК-повреждающим воздействиям и ассоциирован с чувствительностью

к производным платины и ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP-ингибиторам). В 2020 г. PARP-ингибиторы олапариб и рукапариб были одобрены к применению для мгрРПЖ с мутациями в генах репарации ДНК; в дальнейшем одобрение получили также комбинации олапариба, рукапариба и нирапариба с антиандрогенными препаратами второго поколения [2].

Несмотря на эти многообещающие результаты, ряд вопросов относительно генетической диагностики и отбора пациентов на терапию PARP-ингибиторами при РПЖ остается открытым. К примеру, дизайн исследований PARP-ингибиторов при РПЖ предусматривал тестирование ограниченного числа генов гомологичной рекомбинации (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*). Очевидно, что поиск отдельных мутаций может «упускать» опухоли с феноменом HRD, вызванным повреждениями не

включенных в панели локусов или иными, например эпигенетическими, причинами.

Более универсальным по сравнению с поиском отдельных мутаций способом предсказания чувствительности к ДНК-повреждающей терапии может служить анализ функциональных последствий дефицита репарации ДНК. На примере *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей показано, что отсутствие эффективной коррекции двуниевых разрывов ДНК в геноме приводит к повышенной хромосомной нестабильности за счет активации альтернативных, менее точных путей репарации, и появлению специфических профилей структурных и однонуклеотидных мутаций. Для *BRCA1/2*-зависимых карцином характерны присутствие профиля однонуклеотидных замен 3-го типа (COSMIC mutational signature 3), особого паттерна потерь гетерозиготности, повышенное число делеций с гомологичными фланкирующими областями, преобладание делеций над инсерциями, повышенная частота делеций размером более 10 п.о. и др. [3–5] Наиболее надежная идентификация последствий дефицита гомологичной рекомбинации достигается с помощью полногеномного или полноэкзомного секвенирования, однако эти методы недоступны для рутинного практического использования.

Приемлемой альтернативой может выступать анализ отдельных показателей геномной нестабильности и признаков HRD на основе таргетных панелей для NGS. В 2016 г. был предложен т.н. индекс HRD (HRD score), объединяющий 3 характеристики хромосомной нестабильности: количество участков потери гетерозиготности размером более 15 Мб (genomic LOH), хромосомных разрывов между фрагментами с разной копийностью протяженностью более 10 Мб (large-scale state transitions, LST) и участков аллельного дисбаланса в области теломер (telomeric allelic imbalance, TAI) [6]. Этот показатель имеет предиктивное значение для PARP-ингибиторов и препаратов платины при раке молочной железы (РМЖ) и раке яичника (РЯ) [6–11]. Диагностическая и предиктивная роль этих характеристик при РПЖ менее изучена. Неизвестно также, какие пороговые значения HRD score или аналогичных показателей значимы для РПЖ: имеются сведения о том, что в случае мутаций *BRCA1/2* при РПЖ уровень хромосомной нестабильности в целом ниже, чем при *BRCA*-зависимом РМЖ или РЯ [12, 13].

Цель исследования – изучение феномена дефицита гомологичной рекомбинации при РПЖ с помощью определения индекса HRD, а также сопоставление этого индекса у пациентов с мутациями в разных генах HRR.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили опухоли предстательной железы от пациентов,

прошедших молекулярно-генетическое тестирование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2022–24 гг., с известным статусом мутаций в генах HRR. В число исследованных случаев вошла группа из 58 РПЖ с патогенными/предположительно патогенными мутациями в хотя бы одном из 34 генов HRR (табл. 1) и группа из 214 РПЖ без мутаций. Статус задействованных в HRR генов (*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*) был определен при помощи таргетного высокопроизводительного секвенирования с использованием панели HRR35 (Nanodigmbio, КНР). Оценка профилей нарушений копийности в исследуемой выборке была осуществлена в результате таргетного NGS-анализа с применением панели HiSNP Ultra Panel v1.0 (Nanodigmbio, КНР). Панель зондов HiSNP позволяет проанализировать статус более 52 000 частых однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с шагом около 50Kb и подходит для определения показателя дефицита гомологичной рекомбинации HRD score (индекс HRD). Материалом для NGS-анализа служили парные образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов крови и архивных опухолевых образцов, содержащих не менее 10 % опухолевых клеток. Выделение ДНК из срезов архивного гистологического опухолевого материала выполнялось с применением набора ExtractDNA FFPE (Евроген, Россия).

Для пробоподготовки ДНК-библиотек для секвенирования применялся набор реактивов NadPrep EZ DNA Library Preparation Kit (Nanodigmbio, КНР). Концентрация и качество полученных ДНК-библиотек оценивались на флуориметре Qubit (Thermo Fisher Scientific) и на фрагментном анализаторе Fragment Analyzer 5200 (Agilent). ДНК-библиотеки с концентрацией не менее 500 нг смешивали для обогащения по 12 штук. Обогащение с таргетными зондами выполнялось с применением набора реактивов NadPrep Hybrid Capture Reagents (Nanodigmbio, КНР) по протоколу производителя. Для циркуляризации библиотек использовался набор NadPrep Universal Circularization Kit (Nanodigmbio, КНР). Секвенирование готовых ДНК-библиотек выполнялось в режиме парных прочтений по 150 циклов в каждую сторону на оборудовании DNBSEQ-50 (MGitech, КНР).

Первичная биоинформатическая обработка данных секвенирования состояла из стандартных этапов: генерации файлов FASTQ, оценки качества и выравнивания полученных последовательностей на референсный геном человека hg19 с помощью инструмента BWA. Анализ соматических нарушений копийности и построение соответствующих графиков (CNV plots) были выполнены с помощью интегрированного в пакет GATK инструмента

Таблица 1/Table 1

Характеристика исследованной группы РПЖ
Characteristics of the studied prostate cancer sample

Параметры/Parameters	Выборка РПЖ/PC sample (n=272)
Медиана возраста на момент диагноза (возрастной диапазон), лет/ Median age (age range), years	65 (42–85)
Размер опухоли (T)/Tumor size (T)	
T1	7 (2,6 %)
T2	52 (19,1 %)
T3	65 (23,9 %)
T4	36 (13,2 %)
nd	112 (41,2 %)
Вовлеченность лимфоузлов (N)/Lymph node involvement (N)	
N0	73 (26,8 %)
N1	77 (28,3 %)
nd	122 (44,9 %)
Отдаленные метастазы (M)/Distant metastasis (M)	
M0	55 (20,2 %)
M1	97 (35,7 %)
nd	120 (44,1 %)
Стадия/Stage	
1	6 (2,2 %)
2	24 (8,8 %)
3	11 (4,0 %)
4	109 (40,1 %)
Нет данных/No data	122 (44,9 %)
Индекс Глисона/Gleason score	
<8	162 (59,6 %)
≥8	81 (29,8 %)
nd	29 (10,7 %)
Присутствие мутаций в генах HRR/Mutations in HRR genes	
Да/Yes	58 (21,3 %)*
Нет/No	214 (78,7 %)

Примечания: * – включая мутации *BRCA2* (n=9), *ATM* (n=12), *CHEK2* (n=8), *NBN* (n=4), *CDK12* (n=4), *FANCM* (n=3), *BRCA1* (n=3), *BLM* (n=3), *MRE11* (n=2), сочетание мутаций *ATM* и *BRCA2* (n=1), *ATM* и *BRCA1* (n=1), *CHEK2* и *ATM* (n=1), по одному случаю с мутациями *ATR*, *BARD1*, *BRIP1*, *FANCA*, *FANCG*, *RAD54L*, *XRCC2*; таблица составлена авторами.

Notes: * Including mutations in *BRCA2* (n=9), *ATM* (n=12), *CHEK2* (n=8), *NBN* (n=4), *CDK12* (n=4), *FANCM* (n=3), *BRCA1* (n=3), *BLM* (n=3), *MRE11* (n=2), mutations in *ATM* and *BRCA2* (n=1), *ATM* and *BRCA1* (n=1), *CHEK2* and *ATM* (n=1), and single mutations in *ATR*, *BARD1*, *BRIP1*, *FANCA*, *FANCG*, *RAD54L*, *XRCC2*; created by the authors.

ACNV [14]. Индекс HRD рассчитывался как сумма показателей LOH, TAI и LST [6].

Сравнение величины индекса HRD в разных категориях РПЖ выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни. Распределение клинических характеристик в группах больных с высоким и низким HRD score с осуществлялось с использованием точного критерия Фишера.

Результаты

Индекс HRD при РПЖ
с мутациями в генах HRR

Индекс HRD был проанализирован по отдельности в группах опухолей с мутациями в генах *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *NBN*, *BRCA1* и *CDK12* и среди остальных РПЖ с единичными мутациями в разных генах – участниках системы HRR. В 9

случаях с мутациями *BRCA2* (6 наследственных и 3 соматических мутации) (рис. 1) медиана индекса составила 41, и в 8 из 9 случаев он был выше 25. Из 6 РПЖ с герминальными мутациями 5 имели потерю гетерозиготности (Loss Of Heterozygosity, LOH) *BRCA2* в опухоли, величина индекса HRD в них составила 25, 38, 40, 42, 105.

В 12 РПЖ с мутациями *ATM* (8 соматических мутаций, 2 наследственные с потерей гетерозиготности в опухоли и 2 случая с сочетанием наследственной и соматического вариантов) медиана HRD score (22,5) оказалась ниже, чем в *BRCA2*-ассоциированных опухолях, с пограничным уровнем достоверности (p=0,051, Mann–Whitney).

В группе из 8 опухолей с мутациями *CHEK2* (7 наследственных мутаций, включая 3 случая потери гетерозиготности в опухоли, и 1 соматическая) индекс HRD также был ниже, чем в РПЖ

с мутациями *BRCA2* (медиана – 7,5, $p=0,006$) или *ATM* ($p=0,041$).

В оставшихся 29 случаях с повреждениями различных генов системы HRR медиана индекса HRD составила 14, что было значимо ниже, чем в присутствии мутаций *BRCA2* ($p=0,004$). При этом в 4 опухолях с мутациями *NBN* (2 наследственные мутации без LOH и 2 соматические) индекс HRD равнялся 0, 3, 9, 46; а в трех РПЖ с мутациями *BRCA1* (2 герминальных без LOH и одно сочетание наследственного и соматического варианта) – 5, 6 и 20.

В анализ были включены 4 РПЖ с соматическими вариантами *CDK12*, в двух из них в опухоли присутствовали двойные мутации. Примечательно, что в обеих карциномах с двойными мутациями наблюдался высокий уровень хромосомной нестабильности (HRD score 39 и 48), в то время как в РПЖ с единичными мутациями *CDK12* – более низкий (HRD score 8 и 21).

Индекс HRD при РПЖ без мутаций в генах HRR

Среди 214 РПЖ без выявленных повреждений в генах HRR индекс HRD был существенно ниже (медиана 9), чем в *BRCA2*-ассоциированных карциномах ($p=0,0003$), не отличался от группы с отдельными менее частыми мутациями в разных генах HRR ($n=29$) ($p=0,448$) и был несколько ниже, чем в опухолях с мутациями *ATM* ($p=0,05$).

Помимо напрямую задействованных в HRR локусов, во всех опухолях были протестированы мутации в гене *TP53*. Сравнение карцином с соматическими вариантами *TP53* ($n=35$) и без них

($n=179$) продемонстрировало ассоциацию между статусом *TP53* и индексом HRD. Этот показатель был значительно выше при наличии мутаций *TP53* (медиана HRD score – 28 и 8 соответственно, $p<0,00001$). Данная закономерность не наблюдалась при анализе HRR-позитивных случаев ($p=0,441$) (рис. 2).

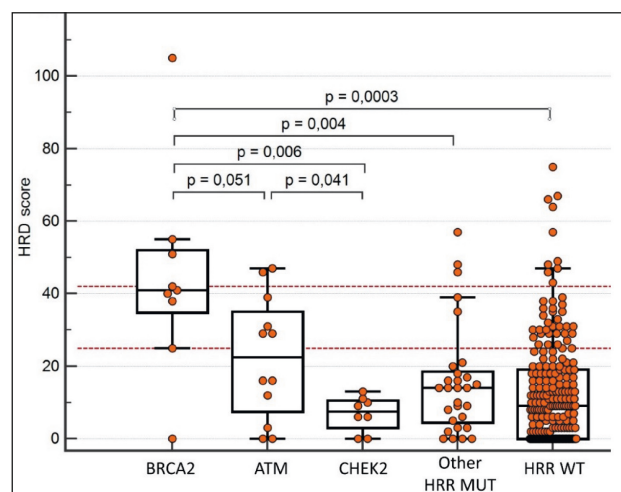


Рис. 1. Распределение индекса HRD в РПЖ с мутациями в генах *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, других генах HRR (Other HRR MUT) и в опухолях без выявленных мутаций HRR (HRR WT). Горизонтальными линиями отмечены пороговые значения индекса HRD: предлагаемое в данной работе (25) и «традиционное» (42). Примечание: рисунок выполнен авторами

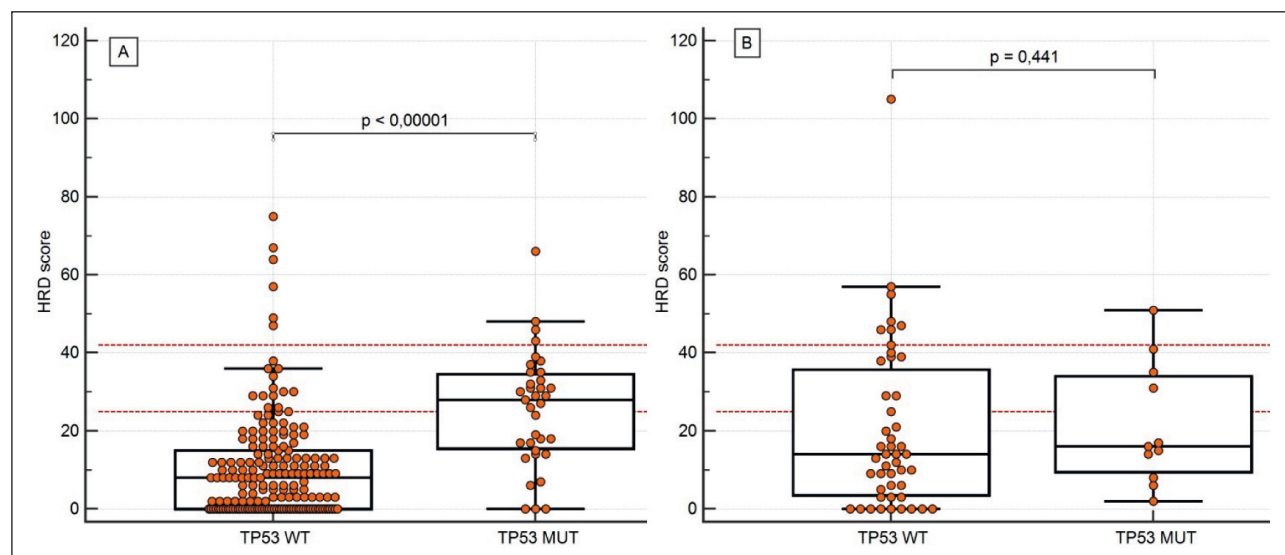


Рис. 2. Ассоциация между индексом HRD и присутствием соматических мутаций *TP53*: А – в опухолях без мутаций HRR; В – в опухолях с мутациями HRR. Горизонтальными линиями отмечены пороговые значения индекса HRD: предлагаемое в данной работе (25) и «традиционное» (42). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Association between HRD index and the presence of somatic *TP53* mutations. A – in tumours without HRR mutations; B – in tumours with HRR mutations. Horizontal lines indicate HRD index thresholds: proposed in this study (25) and “traditional” (42). Note: created by the authors

Выбор порогового значения индекса HRD для определения наличия дефицита гомологичной рекомбинации при РПЖ

Биаллельная инактивация гена *BRCA2* – классический пример генетических нарушений, приводящих к дефициту гомологичной рекомбинации. Общепринятое пороговое значение индекса HRD для диагностики дефицита гомологичной рекомбинации (42) было рассчитано при анализе *BRCA1/2*-позитивных карцином яичника: 95 % таких опухолей имели индекс ≥ 42 [6]. Для определения порогового значения при РПЖ мы применили аналогичный подход, то есть использовали *BRCA2*-позитивные опухоли в качестве «эталонов». Практически все РПЖ с мутациями *BRCA2* (8/9, 89 %), за исключением одного случая без потери гетерозиготности, имели $\text{HRD score} \geq 25$. Эта величина была принята в качестве альтернативного порогового значения для разграничения присутствия/отсутствия HRD. При использовании этого порога доля случаев с предполагаемым дефицитом гомологичной рекомбинации составила 19/58 (32,8 %) при РПЖ с любыми мутациями HRR (включая *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2* и более редкие мутации) и 40/214 (18,7 %) в опухолях без мутаций ($p=0,03$). Помимо *BRCA2*-ассоциированных опухолей, среди РПЖ с мутациями HRR индекс $\text{HRD} \geq 25$ наблюдался при мутациях *ATM* ($n=6$), *CDK12* ($n=2$), *FANCA* ($n=1$), *FANCM* ($n=1$), *NBN* ($n=1$).

Анализ ассоциаций между дефицитом гомологичной рекомбинации и клиническими параметрами

Индекс HRD выше 25 ассоциировался с высоким (≥ 8) индексом Глисона, вовлеченностью

региональных лимфоузлов (N1), первично-метастатическим заболеванием (M1) и не был связан с возрастом пациентов или размером первичной опухоли (табл. 2).

Обсуждение

Критерием для отбора пациентов на лечение PARP-ингибиторами в клинической практике является идентификация наследственных или соматических повреждений в генах HRR. Например, препарат олапариб может быть назначен при наличии мутации в любом из 14 вошедших в первоначальное клиническое испытание генов HRR. Вместе с тем, все больше клинических и экспериментальных данных свидетельствуют о разном вкладе этих генов в формирование HRD и эффективность терапии. Так, в исследовании олапариба очевидный позитивный эффект наблюдался у больных с мутациями *BRCA1/2*, а в присутствии повреждений *ATM* или других генов он был минимальным или отсутствовал [15]. Изучение процессов мутагенеза при инактивации разных участников системы HRR показало, что «выключение» *BRCA1/2*, *RAD51*, *XRCC2*, *PALB2* приводит к формированию характерных для дефицита репарации ДНК мутационных профилей и связано с чувствительностью клеток к препаратам платины, PARP-ингибиторам, антрациклинам, ингибиторам топоизомеразы II и I. В то же время *ATM*-/- и *CHEK2*-/- клеточные линии не были чувствительны к вышеперечисленным группам препаратов и не имели характерных для HRD геномных профилей [16]. В недавно опубликованном метаанализе был сделан вывод, что применение PARP-ингибиторов целесообразно при мутациях *BRCA1/2*, *PALB2*,

Таблица 2/Table 2

Анализ ассоциаций между дефицитом гомологичной рекомбинации и клиническими параметрами			
Associations between homologous recombination deficiency and clinical parameters			
Параметры/Parameters	Индекс HRD<25/ HRD score <25 (n=213)	Индекс HRD ≥ 25 / HRD score ≥ 25 (n=59)	Значимость отличий, p/ Significance of comparison, p
Медиана возраста (возрастной диапазон), лет/ Median age (age range), years	65 (42–85)	65 (47–75)	0,796
Размер опухоли (T)/Tumor size (T)			
T1–2	43 (38,4 %)	16 (33,3 %)	0,595
T3–4	69 (61,6 %)	32 (66,7 %)	
Вовлеченность лимфоузлов (N)/Lymph node involvement (N)			
N0	62 (58,5 %)	11 (25,0 %)	0,0003
N1	44 (41,5 %)	33 (75,0 %)	
Отдаленные метастазы (M)/Distant metastasis (M)			
M0	44 (41,9 %)	11 (23,4 %)	0,030
M1	61 (58,1 %)	36 (76,6 %)	
Индекс Глисона/Gleason score			
<8	146 (75,7 %)	15 (30,6 %)	0,0001
≥ 8	47 (24,4 %)	34 (69,4 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

CDK12 и не эффективно при генетических дефектах *ATM* или *CHEK2* [17]. По совокупности имеющихся данных можно выделить гены с позитивной (*BRCA1/2*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD54L*) или предположительно меньшей/негативной предиктивной значимостью (*ATM*, *CHEK2*) [15, 16, 18] в отношении PARP-ингибиторов. Одновременно с этим для значительного числа повреждений в других генах, задействованных в репарации ДНК (*NBN*, *FANCM*, *FANCA*, *BLM*, *MRE11A*, *BARD1*, *BRIP1* и др.), сведения о влиянии на формирование HRD или эффективность терапии пока практически отсутствуют.

Основной задачей данного исследования стало сопоставление величины индекса HRD при повреждениях в различных генах HRR с целью установить, какие из них действительно ассоциируются с повышением хромосомной нестабильности по типу HRD. Помимо наиболее часто встречающихся при РПЖ нарушений, затрагивающих *BRCA2*, *ATM* и *CHEK2*, в работу были включены опухоли с мутациями в генах *NBN* (n=4), *FANCM* (n=3), *BLM* (n=3), *MRE11A*, *ATR*, *BARD1*, *BRIP1*, *FANCA*, *FANCG*, *RAD54L*, *XRCC2*. Результаты исследования продемонстрировали, что только меньшая часть РПЖ с мутациями HRR имеет выраженный дефицит гомологичной рекомбинации (HRD score ≥ 42) и что инактивация разных генов действительно связана с неодинаковым уровнем хромосомной нестабильности. В частности, опухоли с мутациями *BRCA2* имели значительно более высокий индекс HRD, чем все остальные категории РПЖ – карциномы без мутаций HRR, с мутациями в генах *ATM* и *CHEK2* или в других локусах HRR (рис. 1). Помимо *BRCA2*-ассоциированных опухолей, HRD score ≥ 42 , являющийся общепринятым пороговым значением для диагностики HRD, наблюдался только в 5 случаях: в РПЖ с мутациями *ATM* (n=2), *CDK12* (n=1), *NBN* (n=1), *FANCM* (n=1). Вместе с тем, HRD score ≥ 42 был обнаружен только в 4 из 9 *BRCA2*-позитивных карцином. Данный порог является клинически значимым при РМЖ и РЯ и позволяет выявить 95 % *BRCA*-позитивных опухолей этих локализаций [6]. Наши данные и результаты нескольких подобных исследований указывают на то, что для РПЖ, в том числе *BRCA2*-ассоциированного, характерны более низкие значения HRD score [12, 13, 19]. Это, в свою очередь, может означать, что клинически релевантный пороговый уровень индекса HRD при РПЖ также может отличаться от значения 42. Мы применили в качестве альтернативного порогового уровня величину индекса, которая позволяет идентифицировать практически все (8/9, 89 %) *BRCA2*-ассоциированные РПЖ. При таком пороговом значении к категории HR-дефицитных опухолей были отнесены 40/214 (18,7 %) РПЖ без выявленных мутаций HRR. Можно отметить, что четверть из них (то есть 10/214, 4,7 % случаев без мутаций HRR) имели HRD score выше 42. Таким

образом, анализ хромосомной нестабильности с применением как более строгого (HRD score ≥ 42), так и предлагаемого более «мягкого» критерия (HRD score ≥ 25), позволяет значительно расширить круг пациентов, которым может быть показано лечение PARP-ингибиторами или препаратами платины.

Причинами высокой геномной нестабильности в РПЖ без выявленных мутаций HRR могут быть биаллельные соматические делеции *BRCA2* – известно, что до трети всех случаев HRD при метастатических опухолях простаты связаны с т.н. глубокими делециями (deep deletions) этого гена, которые невозможно детектировать без специальных методов анализа и/или полногеномного секвенирования [20–22]. Помимо этого, причинами HRD могут выступать эпигенетическая инактивация участников HRR или мутации генов, не вошедших в число 34 проанализированных в данной работе локусов.

В исследуемую выборку вошли 4 случая с мутациями *BRCA1*: 1 – с сочетанием наследственного и соматического вариантов, 2 – с наследственной мутацией без LOH в опухоли, 1 – с герминальной мутацией *BRCA1* без LOH и с соматической мутацией *ATM*. Примечательно, что ни в одном из них индекс HRD не превысил установленный пороговый уровень 25. Эти результаты согласуются с данными о том, что при РПЖ биаллельная инактивация *BRCA1* встречается значительно реже, чем *BRCA2*, и, соответственно, *BRCA1*-ассоциированные опухоли реже имеют признаки HRD [13].

В нашем исследовании была подтверждена ассоциация между повышенным уровнем хромосомной нестабильности и соматическими мутациями *TP53*, которая была описана при раке простаты и опухолях других локализаций [12, 23, 24]. Эта ассоциация, однако, была справедливой лишь в группе опухолей без идентифицированных повреждений в генах HRR. Вероятно, мутации *TP53* можно считать суррогатным маркером или дополнительным фактором для скрининга HRD в таких опухолях – более половины (57 %) *TP53*-мутированных РПЖ имели индекс HRD выше 25, из них 11,4 % – выше 42.

Клиническую значимость предлагаемого порогового уровня индекса HRD, а также возможность использовать мутации *TP53* в качестве дополнительного маркера HRD при опухолях предстательной железы предстоит определить в дальнейших клинических исследованиях.

Заключение

В отличие от РПЖ с мутациями *BRCA2*, большинство опухолей с мутациями в генах *CHEK2*, *NBN*, *BLM*, *FANCM*, *BRCA1*, по-видимому, не характеризуются выраженным дефицитом гомологичной рекомбинации. В случае повреждений гена *ATM* только часть РПЖ имеет высокий индекс

HRD. По сравнению с поиском мутаций HRR определение индекса HRD позволяет выявить значительное число дополнительных случаев РПЖ с дефицитом гомологичной рекомбинации, потенци-

ально чувствительных к PARP-ингибиторам. Присутствие соматических мутаций *TP53* в опухолях без мутаций HRR ассоциировано с повышенным уровнем хромосомной нестабильности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Носов А.К., Рева С.А., Беркут М.В. Современные представления о терапии метастатического рака простаты. Практическая онкология 2019; 20(2): 123–36. [Nosov A.K., Reva S.A., Berkut M.V. Contemporary aspects of treatment of metastatic prostate cancer. Practical Oncology. 2019; 20(2): 123–36. (in Russian)]. doi: 10.31917/2002123. EDN: WWKXTY.
2. Fenor de la Maza M.D., Pérez Gracia J.L., Miñana B., Castro E. PARP inhibitors alone or in combination for prostate cancer. Ther Adv Urol. 2024; 16. doi: 10.1177/17562872241272929.
3. Davies H., Glodzik D., Morganella S., Yates L.R., Staaf J., Zou X., Ramakrishna M., Martin S., Boyault S., Sieuwerts A.M., Simpson P.T., King T.A., Raine K., Eyfjord J.E., Kong G., Borg Å., Birney E., Stunnenberg H.G., van de Vijver M.J., Børresen-Dale A.L., Martens J.W., Span P.N., Lakhani S.R., Vincent-Salomon A., Sotiriou C., Tutt A., Thompson A.M., Van Laere S., Richardson A.L., Viari A., Campbell P.J., Stratton M.R., Nik-Zainal S. HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures. Nat Med. 2017; 23(4): 517–25. doi: 10.1038/nm.4292.
4. Polak P., Kim J., Braunstein L.Z., Karlic R., Haradhavala N.J., Tiao G., Rosebrock D., Livitz D., Kübler K., Mouw K.W., Kamburov A., Maruvka Y.E., Leshchiner I., Lander E.S., Golub T.R., Zick A., Orthwein A., Lawrence M.S., Batra R.N., Caldas C., Haber D.A., Laird P.W., Shen H., Ellisen L.W., D'Andrea A.D., Chanock S.J., Foulkes W.D., Getz G. A mutational signature reveals alterations underlying deficient homologous recombination repair in breast cancer. Nat Genet. 2017; 49(10): 1476–86. https://doi.org/10.1038/ng.3934.
5. Quigley D.A., Dang H.X., Zhao S.G., Lloyd P., Aggarwal R., Alumkal J.J., Foye A., Kothari V., Perry M.D., Bailey A.M., Playdle D., Barnard T.J., Zhang L., Zhang J., Youngren J.F., Cieslik M.P., Parolia A., Beer T.M., Thomas G., Chi K.N., Gleave M., Lack N.A., Zoubeydi A., Reiter R.E., Rettig M.B., Witte O., Ryan C.J., Fong L., Kim W., Friedlander T., Chou J., Li H., Das R., Li H., Moussavi-Baygi R., Goodarzi H., Gilbert L.A., Lara P.N., Jr. Evans C.P., Goldstein T.C., Stuart J.M., Tomlins S.A., Spratt D.E., Cheetham R.K., Cheng D.T., Farh K., Gehring J.S., Hakenberg J., Liao A., Febbo P.G., Shon J., Sickler B., Batzoglou S., Knudsen K.E., He H.H., Huang J., Wyatt A.W., Dehm S.M., Ashworth A., Chinnaiyan A.M., Maher C.A., Small E.J., Feng F.Y. Genomic Hallmarks and Structural Variation in Metastatic Prostate Cancer. Cell. 2018; 174(3): 758–69. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.039. Erratum in: Cell. 2018; 175(3): 889. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.019.
6. Telli M.L., Timms K.M., Reid J., Hennessy B., Mills G.B., Jensen K.C., Szallasi Z., Barry W.T., Winer E.P., Tung N.M., Isakoff S.J., Ryan P.D., Greene-Colozzi A., Gutin A., Sangale S., Iliev D., Neff C., Abkevich V., Jones J.T., Lanchbury J.S., Hartman A.R., Garber J.E., Ford J.M., Silver D.P., Richardson A.L. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2016; 22(15): 3764–73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2477.
7. Isakoff S.J., Mayer E.L., He L., Traina T.A., Carey L.A., Krag K.J., Rugo H.S., Liu M.C., Stearns V., Come S.E., Timms K.M., Hartman A.R., Borger D.R., Finkelstein D.M., Garber J.E., Ryan P.D., Winer E.P., Goss P.E., Ellisen L.W. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015; 33(17): 1902–9. doi: 10.1200/JCO.2014.57.6660.
8. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Oza A.M., Mahner S., Redondo A., Fabbro M., Ledermann J.A., Lorusso D., Vergote I., Ben-Baruch N.E., Marth C., Mądry R., Christensen R.D., Berek J.S., Dørum A., Tinker A.V., du Bois A., González-Martín A., Follana P., Benigno B., Rosenberg P., Gilbert L., Rimel B.J., Buscema J., Balser J.P., Agarwal S., Matulonis U.A.; ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2016; 375(22): 2154–64. doi: 10.1056/NEJMoa1611310.
9. Swisher E.M., Lin K.K., Oza A.M., Scott C.L., Giordano H., Sun J., Konecny G.E., Coleman R.L., Tinker A.V., O'Malley D.M., Kristeleit R.S., Ma L., Bell-McGuinn K.M., Brenton J.D., Cragun J.M., Oaknin A., Ray-Coquard I., Harrell M.I., Mann E., Kaufmann S.H., Floquet A., Leary A., Harding T.C., Goble S., Maloney L., Isaacson J., Allen A.R., Rolfe L., Yelensky R., Raponi M., McNeish I.A. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(1): 75–87. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9.
10. Coleman R.L., Oza A.M., Lorusso D., Aghajanian C., Oaknin A., Dean A., Colombo N., Weberpals J.J., Clamp A., Scambia G., Leary A., Holloway R.W., Gancedo M.A., Fong P.C., Goh J.C., O'Malley D.M., Armstrong D.K., Garcia-Donas J., Swisher E.M., Floquet A., Konecny G.E., McNeish I.A., Scott C.L., Cameron T., Maloney L., Isaacson J., Goble S., Grace C., Harding T.C., Raponi M., Sun J., Lin K.K., Giordano H., Ledermann J.A.; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017; 390(10106): 1949–61. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6. Erratum in: Lancet. 2017; 390(10106): 1948. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32702-2.
11. Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V., Kuligina E.S., Kotiv K.B., Romanko A.A., Ermachenkova T.I., Ivantsov A.O., Preobrazhenskaya E.V., Sokolova T.N., Broyde R.V., Imyanitov E.N. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2021; 88(3): 439–50. doi: 10.1007/s00280-021-04301-6.
12. Lotan T.L., Kaur H.B., Salles D.C., Murali S., Schaeffer E.M., Lanchbury J.S., Isaacs W.B., Brown R., Richardson A.L., Cussenot O., Cancel-Tassin G., Timms K.M., Antonarakis E.S. Homologous recombination deficiency (HRD) score in germline BRCA2- versus ATM-altered prostate cancer. Mod Pathol. 2021; 34(6): 1185–93. doi: 10.1038/s41379-020-00731-4.
13. Sokol E.S., Pavlick D., Khiabani H., Frampton G.M., Ross J.S., Gregg J.P., Lara P.N., Oesterreich S., Agarwal N., Necchi A., Miller V.A., Alexander B., Ali S.M., Ganesan S., Chung J.H. 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: 442–65. doi: 10.1200/po.19.00345.
14. van der Auwera G.A., Carneiro M.O., Hartl C., Poplin R., Del Angel G., Levy-Moonshine A., Jordan T., Shakir K., Roazen D., Thibault J., Banks E., Garimella K.V., Altshuler D., Gabriel S., DePristo M.A. From FastQ data to high confidence variant calls: the Genome Analysis Toolkit best practices pipeline. Curr Protoc Bioinformatics. 2013; 43(1110). doi: 10.1002/0471250953.bi1110s43.
15. 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): 442–45. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.024.
16. Póti Á., Gyergyák H., Németh E., Ruzs O., Tóth S., Kovácsázi C., Chen D., Szikriszt B., Spisák S., Takeda S., Szakács G., Szallasi Z., Richardson A.L., Szűts D. Correlation of homologous recombination deficiency induced mutational signatures with sensitivity to PARP inhibitors and cytotoxic agents. Genome Biol. 2019; 20(1). doi: 10.1186/s13059-019-1867-0.
17. Fallah J., Xu J., Weinstock C., Gao J., Heiss B.L., Maguire W.F., Chang E., Agrawal S., Tang S., Amiri-Kordestani L., Pazdur R., Kluetz P.G., Suzman D.L. 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): 1687–98. doi: 10.1200/JCO.23.02105.
18. Mateo J., Porta N., Bianchini D., McGovern U., Elliott T., Jones R., Syndikus I., Ralph C., Jain S., Varughese M., Parikh O., Crabb S., Robinson A., McLaren D., Birtle A., Tanguay J., Miranda S., Figueiredo I., Seed G., Bertan C., Flohr P., Ebbs B., Rescigno P., Fowler G., Ferreira A., Riisnaes R., Pereira R., Curcean A., Chandler R., Clarke M., Gurel B., Crespo M., Nava Rodrigues D., Sandhu S., Espinasse A., Chatfield P., Tunariu N., Yuan W., Hall E., Carreira S., de Bono J.S. 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): 162–74. doi: 10.1016/S1470-2045-(19)30684-9.
19. Zhao D., Wang A., Li Y., Cai X., Zhao J., Zhang T., Zhao Y., Dong Y., Zhou F., Li Y., Wang J. Establishing the homologous recombination score threshold in metastatic prostate cancer patients to predict the efficacy of PARP inhibitors. J Natl Cancer Cent. 2024; 4(3): 280–87. doi: 10.1016/j.jncc.2024.05.005.
20. Decker B., Karyadi D.M., Davis B.W., Karlins E., Tillmans L.S., Stanford J.L., Thibodeau S.N., Ostrander E.A. Biallelic BRCA2 Mutations Shape the Somatic Mutational Landscape of Aggressive Prostate Tumors. Am J Hum Genet. 2016; 98(5): 818–29. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.03.003.
21. Nguyen L., Martens J.W.M., Van Hoeck A., Cuppen E. Pan-cancer landscape of homologous recombination deficiency. Nat Commun. 2020; 11(1). doi: 10.1038/s41467-020-19406-4.

22. Barnett E.S., Schultz N., Stopsack K.H., Lam E.T., Arfe A., Lee J., Zhao J.L., Schonhofs J.D., Carbone E.A., Keegan N.M., Wibmer A., Wang Y., Solit D.B., Abida W., Wenstrup R., Scher H.I. Analysis of BRCA2 Copy Number Loss and Genomic Instability in Circulating Tumor Cells from Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2023; 83(2): 112–20. doi: 10.1016/j.eururo.2022.08.010.

23. Takamatsu S., Brown J.B., Yamaguchi K., Hamanishi J., Yamanoi K., Takaya H., Kaneyasu T., Mori S., Mandai M., Matsumura N. Utility of Homologous Recombination Deficiency Biomarkers Across Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2022; 6. doi: 10.1200/PO.22.00085.

24. Zhu S., Zhao J., Nie L., Yin W., Zhang Y., Zhao F., Ni Y., Zhang X., Wang Z., Dai J., Liu Z., Chen J., Zeng Y., Wang Z., Sun G., Liang J., Zhao X., Zhu X., Tao R., Yang J., He B., Chen N., Shen P., Zeng H. Homologous recombination deficiency (HRD) score in aggressive prostatic adenocarcinoma with or without intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P). *BMC Med.* 2022; 20(1). doi: 10.1186/s12916-022-02430-0.

Поступила/Received 05.11.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 09.12.2024

Принята к публикации/Accepted 14.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иевлева Аглия Геннадиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-5454-5186.

Алексахина Светлана Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2149-7728.

Соколенко Анна Петровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6304-1609.

Отраднава Екатерина Андреевна, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0003-0158-1820.

Никитина Алиса Сергеевна, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0008-9860-0771.

Кашко Кира Антоновна, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0002-9410-9009.

Сёмина Мария Вячеславовна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0003-3206-2871.

Морозова Наталья Сергеевна, лаборант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; студентка, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0003-3335-872X.

Шестакова Анна Дмитриевна, патологоанатом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-0649-9693.

Кулигина Екатерина Шотовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2396-6540.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научного отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

ВКЛАД АВТОРОВ

Иевлева Аглия Геннадиевна: идея публикации, дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста статьи.

Алексахина Светлана Николаевна: идея публикации, дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста статьи.

Соколенко Анна Петровна: анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Отраднава Екатерина Андреевна: анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Никитина Алиса Сергеевна: анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кашко Кира Антоновна: анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Сёмина Мария Вячеславовна: анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Морозова Наталья Сергеевна: анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шестакова Анна Дмитриевна: анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кулигина Екатерина Шотовна: идея публикации, дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста статьи.

Имянитов Евгений Наумович: идея публикации, дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 23-15-00262.

Конфликт интересов

Автор Имянитов Е.Н. (доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68), протокол № 20/25 от 23.01.20.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Aglaya G. Iyevleva, MD, PhD, Senior Researcher, Molecular Oncology Laboratory, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-5454-5186.

Svetlana N. Aleksakhina, PhD, Senior Researcher, Molecular Oncology Laboratory, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2149-7728.

Anna P. Sokolenko, MD, PhD, Senior Researcher, Molecular Oncology Laboratory, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6304-1609.

Ekaterina A. Otradnova, Laboratory Assistant-Researcher, Molecular Oncology Laboratory, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0003-0158-1820.

Alisa S. Nikitina, Laboratory Assistant-Researcher, Molecular Oncology Laboratory, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0008-9860-0771.

Kira A. Kashko, Laboratory Assistant-Researcher, Molecular Oncology Laboratory, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0002-9410-9009.

Maria V. Syomina, Junior Researcher, Molecular Oncology Laboratory, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0003-3206-2871.

Natalia S. Morozova, laboratory assistant, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia; student, ITMO University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0003-3335-872X.

Anna D. Shestakova, Pathologist, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0649-9693.

Ekaterina Sh. Kuligina, PhD, Senior Researcher, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2396-6540.

Evgeny N. Imyanitov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Research Department, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Aglaya G. Iyevleva: idea of publication, study design, data interpretation, manuscript writing.

Svetlana N. Aleksakhina: idea of publication, study design, data interpretation, manuscript writing.

Anna P. Sokolenko: data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Ekaterina A. Otradnova: data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Alisa S. Nikitina: data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Kira A. Kashko: data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Maria V. Syomina: data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Natalia S. Morozova: data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Anna D. Shestakova: data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Ekaterina Sh. Kuligina: idea of publication, study design, data interpretation, manuscript writing.

Evgeny N. Imyanitov: idea of publication, study design, data interpretation, manuscript writing.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

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

Conflict of interests

Prof. E.N. Imyanitov is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (68, Leningradskaya St., Saint Petersburg, Pesochny village, 197758, Russia), protocol No. 20/25 dated January 23, 2020.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.