

Значение герминальной *BRCA*-мутации при формировании опухолевого микроокружения Эффективность PARP-ингибирования в поздней линии терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

А.И. Стукань^{1,2}, А.Ю. Горяинова^{1,2}, Н.А. Ригер¹, С.В. Шаров^{1,2}, А.С. Шагохина¹,
О.Ю. Чухрай¹, Д.В. Андреев^{1,2}

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1»; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы является сложной проблемой для клинического онколога. Кроме этого, наличие мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК, в том числе *BRCA1/2*, предполагает агрессивное течение и резистентность к проводимой терапии. До регистрации новой группы препаратов – PARP-ингибиторов – опции лечения таких больных были существенно ограничены. Тем не менее есть данные о том, что мутации генов *BRCA1/2* связаны с повышенной мутационной нагрузкой, образованием неоэпитопов, увеличением количества инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и ответом на блокаду контрольных точек иммунного ответа. В исследованиях показано, что *BRCA2*-мутированный рак предстательной железы обладает высоким уровнем инфильтрации иммунными клетками по сравнению с опухолями без мутации, в частности в отношении Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD4, CD8 и FOXP3. Следует отметить, что в исследованиях наблюдалась тенденция к снижению отношения CD8⁺-Т-лимфоцитов к FOXP3⁺-Т-клеткам в *BRCA2*-мутированных опухолях. Таким образом, мутационный статус *BRCA2* предположительно формирует иммунный фенотип рака предстательной железы с увеличением количества интратуморальных иммунных клеток, но с иммуносупрессивными свойствами. При этом использование блокаторов контрольных точек иммунитета при распространенном раке предстательной железы до сих пор было в значительной степени безуспешным в отношении показателей общей выживаемости пациентов. Несмотря на то что эффективность блокаторов контрольных точек иммунитета зачастую связана с высоким содержанием внутриопухолевых CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов, их присутствия явно недостаточно для ответа. Как показано в исследованиях, ингибиторы PARP способны оказывать существенное влияние на микроокружение опухоли. Активно изучается комбинация анти-PD-1/PD-L1 с ингибиторами PARP за счет их свойств модулирования микроокружения опухоли. Таким образом, будущие онкоиммунологические стратегии первичной терапии рака предстательной железы могут включать не только повышение мутационной нагрузки, но и воздействие на иммуносупрессивное микроокружение. В статье представлены случаи развития рака предстательной железы у 3 братьев, носителей герминальной мутации гена *BRCA2* с.9371A>T с отягощенным семейным анамнезом. Изучено клиническое течение заболевания при применении стандартных методов терапии, иммуногистохимически оценены маркеры микроокружения опухоли. Проанализирована эффективность использования PARP-ингибитора олапариба у одного из братьев в поздней линии терапии при метастатическом кастрационно-резистентном заболевании.

Ключевые слова: рак предстательной железы, микроокружение опухоли, *BRCA1/2*-мутации, PARP-ингибитор

Для цитирования: Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Ригер Н.А. и др. Значение герминальной *BRCA*-мутации при формировании опухолевого микроокружения. Эффективность PARP-ингибирования в поздней линии терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкоурология 2021;17(3):85–94. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-85-94.

Germinal *BRCA*-mutation significance in the tumor microenvironment formation Efficacy of PARP inhibition in late-line therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer

A.I. Stukan^{1,2}, A.Yu. Goryainova^{1,2}, N.A. Riger¹, S.V. Sharov^{1,2}, A.S. Shatokhina¹, O.Yu. Chukhray¹, D.V. Andreev^{1,2}

¹Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

²Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia

Contacts: Anastasiya Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

Metastatic castration-resistant prostate cancer is a difficult problem for a clinical oncologist. In addition, mutations in genes of homologous DNA recombination, including *BRCA1/2*, suggest an aggressive behavior and therapy resistance. Treatment options for such patients were significantly limited until new drugs – PARP inhibitors have been registered. Nevertheless, there is evidence that *BRCA1/2* gene mutations are associated with increased mutational load, neoepitopes formation, increased number of tumor-infiltrating lymphocytes and a response to the immune response checkpoints blockade. Studies have shown that *BRCA2*-mutated prostate cancer demonstrates high level of immune cells infiltration compared to tumors without mutation, in particular with respect to CD4⁺, CD8⁺ and FOXP3⁺ T-lymphocytes. It should be noted that studies have shown a tendency of CD8⁺ T-lymphocytes/FOXP3⁺ T-cells ratio decreasing in *BRCA2*-mutated tumors. Thus, the mutational status of *BRCA2* presumably forms the immune phenotype of prostate cancer with an increase of intratumoral immune cells, but with immunosuppressive properties. At the same time, the use of immune checkpoint blockers in advanced prostate cancer has been unsuccessful in terms of overall survival. Despite the fact that immune checkpoint blocker's efficacy is often associated with a high intracellular CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes, their presence is clearly insufficient for response. Studies showed that PARP inhibitors effect tumor microenvironment significantly. Anti-PD-1/PD-L1 combination with PARP inhibitors is being actively studied due to their properties of modulating the tumor microenvironment. Thus, future immunooncological strategies for primary prostate cancer therapy may include not only an increase in mutational load, but also an impact on the immunosuppressive microenvironment. The article presents clinical cases of 3 brothers, carriers of the germinal *BRCA2* c.9371A>T mutation, suffering from prostate cancer with a burdened family history. The disease development under standard therapies was studied and markers of the tumor microenvironment were immunohistochemically evaluated. PARP inhibitor Olaparib efficacy in prostate cancer of older brother in late-line therapy for metastatic castration-resistant disease was analyzed.

Key words: prostate cancer, tumor microenvironment, *BRCA1/2* mutations, PARP-inhibitor

For citation: Stukan A.I., Goryainova A.Yu., Riger N.A. et al. Germinal *BRCA*-mutation significance in the tumor microenvironment formation. Efficacy of PARP inhibition in late-line therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):85–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-85-94.

Введение

Концепция роли микроокружения опухоли в канцерогенезе занимает одно из ведущих мест в разработке подходов к лечению злокачественных опухолей, в том числе рака предстательной железы (РПЖ). Известно, что микроокружение опухоли состоит из иммунокомпетентных клеток и клеток стромы и принимает участие в патогенезе и прогрессировании заболевания путем межклеточных взаимодействий [1, 2]. Микроокружение опухоли представляет собой нишу, состоящую из мезенхимальных и стромальных стволовых клеток, эндотелиальных клеток, фибробластов, миофибробластов, иммунных клеток, которые секретируют хемокины, цитокины, экстрацеллюлярный матрикс и ферменты. Ввиду клеточно-стромальных взаимодействий окружающие структуры претерпевают существенные изменения, приводя к агрессивному течению, повышению метастатического потенциала и резистентности к стандартной терапии. Известно, что опухолевые стволовые клетки РПЖ могут возникать под влиянием опухоль-ассоциированных фибробластов или миофибробластов. Идентифицированы многие

процессы, принимающие участие в этом перерождении. Эти сложные взаимодействия между опухолевыми клетками и стромой контролируются вышеупомянутыми факторами и могут быть мишенями терапии на ранних этапах канцерогенеза [3].

Опухолевое микроокружение в патогенезе и разработке стратегий терапии рака предстательной железы

В многочисленных исследованиях установлено, что инфильтрация CD4⁺- или CD8⁺-Т-лимфоцитами является отличительной чертой РПЖ в сравнении с доброкачественными процессами [4]. Однако данные по этому поводу противоречивы [5]. Известно, что инфильтрация Т-лимфоцитами повышается в процессе андроген-депривационной терапии, но при этом роль иммунного окружения при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ мало изучена [6, 7].

В противоположность большинству других злокачественных новообразований высокое содержание инфильтрирующих опухоль лимфоцитов CD8⁺ при РПЖ ассоциировано с плохим прогнозом, включая уменьшение времени до биохимического и клинического

прогрессирования, кастрационной резистентности и/или отдаленного метастазирования [8, 9]. Подобные корреляции описаны и при высоком содержании CD4⁺-Т-лимфоцитов [6]. Возможной причиной является дисфункция или супрессия Т-лимфоцитов посредством экспрессии PD-L1 или CD73 [6, 10]. В дополнение к этому при РПЖ обнаружено высокое содержание иммуносупрессивных FOXP3⁺-Т-регуляторных клеток и CD163⁺-опухоль-ассоциированных макрофагов (M2), что связано с ухудшением прогноза [11]. При РМЖ было показано, что дефицит гомологичной рекомбинации, вызванный инактивацией гена *BRCA1*, связан с повышением количества инфильтрирующих опухоль CD4⁺-Т-лимфоцитов, CD8⁺-Т-цитотоксических лимфоцитов, экспрессией PD-L1 и возможной эффективностью блокаторов контрольных точек иммунитета [12, 13]. Однако при РМЖ с мутацией *BRCA2* не было обнаружено высокого содержания инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, несмотря на похожие генетические повреждения. Это предполагает иной механизм, отличный от мутационной нагрузки, повышающий иммунный ответ [13].

Дефицит инфильтрирующих опухоль лимфоцитов также был выявлен при *BRCA2*-мутированном раке яичника в сравнении с *BRCA1*-мутированными опухолями [6]. Тем не менее в других исследованиях обнаружен повышенный уровень инфильтрирующих опухоль лимфоцитов CD3⁺ и CD8⁺ при *BRCA1/2*-мутированном раке яичка без существенных отличий между мутациями *BRCA1* и *BRCA2* [14].

Влияние мутаций *BRCA1/2* на клеточный иммунный фенотип РПЖ в основном не изучен. В исследовании M. Jenzer и соавт. секвенировали ген Т-клеточного рецептора и иммуногистохимически (ИГХ) окрашивали гистологический материал на маркеры CD45, CD4, CD8, FOXP3 и CD163. Был описан характер иммунного инфильтрата у 7 пациентов с РПЖ с мутациями *BRCA2* или *ATM* и без них. Результаты показали повышение количества инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, включая потенциально иммуносупрессивные FOXP3⁺-Т-лимфоциты при *BRCA2*-мутированном РПЖ, по сравнению с «диким» типом *BRCA1/2*, который демонстрирует наличие экстра-туморальных клеток. *BRCA2*-мутированные опухоли характеризуются повышенным внутриопухолевым иммунным инфильтратом в сравнении с «диким» типом *BRCA1/2* в отношении Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD4, CD8, и FOXP3. Кроме этого, имелась тенденция к ассоциации низкого соотношения внутриопухолевых CD8⁺-Т-лимфоцитов к FOXP3⁺-Т-регуляторным клеткам при мутации *BRCA2*, что предполагает иммуносупрессивное микроокружение [6, 14].

В исследовании A. Trigos и соавт. изучалось опухолевое микроокружение у 26 больных с герминальной мутацией *BRCA2*, 5 больных с герминальной мутацией *BRCA1*, 5 пациентов с другими мутациями в генах

репарации ДНК (*ATM*, *CHEK2*, *FANCI*, *PALB2*). Также изучены опухоли 26 больных спорадическим РПЖ. Использован ИГХ-метод окраски 7 маркеров (CD3, CD4, CD8, FOXP3, PD-L1, AMACR, DAPI) для идентификации иммунных подтипов. Дополнительно проанализирован статус 770 генов иммунного ответа. Обнаружено, что у носителей герминальной мутации *BRCA1/2* имелись низкие уровни Т-лимфоцитов (9,73 % опухолевой стромы) по сравнению с пациентами со спорадическим раком (14,8 %). В обоих когортах доминировала популяция Т-лимфоцитов CD4⁺ (69,5 %) и CD8⁺ (25,6 %). Спорадический РПЖ демонстрирует агрегацию Т-лимфоцитов в строме с доминированием CD4⁺-Т-лимфоцитов. При этом 77 % опухолей высокой степени злокачественности при герминальной мутации *BRCA2* демонстрировали высокий уровень одиночных, не агрегированных внутриопухолевых CD8⁺-Т-лимфоцитов. Экспрессия HLA-A при герминальной мутации *BRCA2* была выше более чем в 2 раза ($p = 3,4 \times 10^{-8}$) с более высоким уровнем экспрессии генов, ассоциированных с иммуносупрессивным опухолевым микроокружением ($p = 1,4 \times 10^{-4}$). Пациенты с РПЖ и герминальной мутацией *BRCA2*, демонстрировавшие наличие агрегатов Т-лимфоцитов, имели худший прогноз по сравнению с пациентами без мутации: время до метастазирования — 55,1 и 85,3 мес, общая выживаемость — 67,3 и 85,0 мес соответственно. Так, носители герминальной мутации *BRCA2* имеют высокий уровень HLA-A и большее количество CD8⁺-Т-лимфоцитов с более высокими показателями воспалительной реакции, что говорит о дефектах иммунного ответа у этой категории больных [15].

Есть данные, что *BRCA2*-мутации ассоциированы с повышением мутационной нагрузки, количества инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, неоантигенной презентацией и ответом на блокаторы контрольных точек иммунитета [6, 14]. Тем не менее их эффективность в отношении общей выживаемости не убедительна. Вероятно, недостаточный эффект обусловлен именно иммунной супрессией FOXP3⁺-Т-регуляторными лимфоцитами, наличием CD163⁺-опухоль-ассоциированных макрофагов (M2) или миелоидными супрессивными клетками (MDSCs). Таким образом, инфильтрации Т-лимфоцитами недостаточно для реализации эффекта блокаторов контрольных точек иммунитета, что сопряжено с трудностями в лечении *BRCA2*-мутированного РПЖ. Более того, Т-цитотоксические лимфоциты при этом не функционируют должным образом.

Недавно изученные терапевтические подходы, влияющие на Т-регуляторные лимфоциты, могут быть обнадёживающей стратегией для повышения эффективности блокаторов контрольных точек иммунитета [6, 16]. Подгрупповой анализ KEYNOTE-199 показал увеличение частоты клинического ответа на 12 % при *BRCA1/2*-мутированном метастатическом кастрационно-резистентном

РПЖ в случае назначения пембролизумаба. Вероятно, ДНК-повреждающие агенты — соли платины или PARP-ингибиторы — могут повысить мутационную нагрузку, количество неоантигенов и, возможно, частоту ответа на иммуноонкологические препараты. В связи с этим весьма ожидаемы результаты комбинированной терапии анти-PD-1/PD-L1 препаратами с PARP-ингибиторами, включая ниволумаб/рукапариб (CheckMate 9KD, NCT03338790), пембролизумаб/олапариб (KEYNOTE-365, NCT02861573) и дурвалумаб/олапариб (NCT02484404) [6, 17].

В исследованиях показано, что даже опухоли с низкой мутационной нагрузкой способны отвечать на блокаторы контрольных точек иммунитета [18]. Это может быть связано с тем, что нарушение механизмов репарации ДНК приводит к увеличению цитозольной ДНК, которая связывается с синтазой циклического гуанозинмонофосфата-аденозинмонофосфата (ГМФ-АМФ; cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) и последовательно стимулирует врожденный иммунный ответ через сигнальный механизм стимулятора генов интерферонового ответа (*STING*) [19–22]. В противоположность опухолям без нарушений репарации дефицит репарации при РМЖ сопровождается повышенной иммунной инфильтрацией и высоким уровнем экспрессии PD-L1 ввиду активации сигнального механизма cGAS/STING, а не по причине неоантигенной продукции [23]. При клеточном анализе потеря функции *BRCA2* стимулировала cGAS/STING-зависимый интерфероновый ответ [24]. Важно, что активация *STING*, запускаемая ДНК-повреждающими агентами, вовлечена в ответ на блокаторы контрольных точек иммунитета.

Интересно, что, несмотря на роль PARP-ингибиторов в реализации синтетической летальности в клетках с дефицитом гомологичной рекомбинации ДНК при их комбинации с анти-PD-1/PD-L1-терапией, опухоли, ответившие на это лечение, не имели мутаций *BRCA1/2* или иных нарушений гомологичной рекомбинации ДНК [25–27]. Ответ опухоли без нарушения рекомбинации ДНК на терапию PARP-ингибиторами может быть объяснен активацией сигнального механизма cGAS/STING [28]. По доклиническим данным STING-индуцирующие CHK1-ингибиторы могут повысить эффективность терапии ингибиторами контрольных точек при немелкоклеточном раке легкого [29]. В дополнение к презентации неоантигенов и активации сигнального пути cGAS/STING дефицит рекомбинации ДНК может повысить чувствительность опухоли путем активирования иных сигнальных путей [30–32].

Роль PARP-ингибирования в опухолевом процессе. Эффективность олапариба при раке предстательной железы и предпосылки комбинаций с иммуноонкологическими препаратами

Накоплено немало данных об иммунологической роли белков семейства PARP. Установлено, что PARP

играют важную роль в процессах воспаления, врожденного иммунитета и функционирования клеток иммунной системы. Ферменты PARP взаимодействуют с транскрипционными и адгезионными факторами, вовлеченными в регуляцию медиаторов цитокинов и воспаления и различные аспекты воспалительной реакции. В нескольких исследованиях показана PARP-1-зависимая активация сигнального пути NF-κB, основного транскрипционного фактора при воспалительном процессе [33].

Суперсемейство PARP состоит из группы белков, характеризующихся наличием PARP-сигнатуры их последовательностей. Основная характеристика активности относится к процессу PARylation (poly(ADP-ribose)ation). С помощью никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺) и аденозинтрифосфата (АТФ) образуется аденозиндифосфатрибоза (АДФ-рибоза) и затем транспортируется как поли- или моно-АДФ-рибоза к различным мишеням. Эти модификации нарушают их активность или стабильность, что отражается на клеточном метаболизме. Свободная PAR может функционировать как отдельная молекула, и ее синтез может повышать уровни НАД⁺ и АТФ, что ведет к клеточной гибели. Синтез PAR активирован в основном при повреждении ДНК, нарушении конформации ДНК или в случае посттранскрипционных модификаций PARP.

Таким образом, активация PARP является ключевой в клеточных процессах — репарации ДНК, регуляции транскрипции, ремоделировании ДНК, ответе на гипоксию, эпителиально-мезенхимальном переходе, ангиогенезе, аутофагии, воспалении и программировании опухолевой стволовой клетки. Все эти процессы ведут к изменению выживания, пролиферации, дифференцировки и злокачественной трансформации.

При этом описана значимая роль PARP в канцерогенезе. Клетки с гиперэкспрессией PARP будут более подвержены восстановлению повреждений ДНК, индуцированных генотоксическими агентами, они лучше адаптируются к гипоксии и будут способны к метастазированию с помощью ангиогенеза и эпителиально-мезенхимального перехода.

Несмотря на схожий механизм действия по принципу синтетической летальности при *BRCA1/2*-мутации, PARP-ингибиторы (олапариб, рукапариб, нирапариб и талазопариб) также рассматриваются как кандидаты для комбинированной терапии совместно с химиотерапией и антиангиогенным лечением [34].

Известно, что PARP-1 и PARP-2 регулируют несколько воспалительных факторов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли α, NO-синтазу, интерлейкин (IL) 1β, что предполагает перекрестные механизмы регуляции [35]. Также энзимы PARP вовлечены в регуляцию экспрессии цитокинов и хемоаттрактантов IL-6, IL-12 или CCL2. PARP-14 повышает активность STAT6 и регулирует его экспрессию на Th2 через индукцию IL-4, что важно для иммунного ответа [36].

PARP-1 вовлечен в развитие и активацию иммунных клеток различного типа — макрофагов, микроглии, дендритных клеток. Также PARP-1 и PARP-2 индуцируют провоспалительные эффекты, не ограниченные врожденным иммунным ответом, повышают активность дендритных клеток и фибробластов [37]. Экспрессия PARP-1 и PARP-2 более выражена в пролиферативных зонах тимуса, что влияет на созревание Т-лимфоцитов. Инактивация PARP-2 уменьшает размер тимуса, что снижает количество CD4⁺/CD8⁺ (двойных положительных) тимоцитов и продолжительность их жизни [38]. Показана нарушенная способность к дифференцировке в Th2-клетки при отсутствии функционирующего PARP-1 в клетках [39].

Сигнальный путь STING описан как механизм, активированный в ответ на бактериальное инфицирование и ДНК-содержащими вирусами, но также имеет значение при определенных аутоиммунных и воспалительных состояниях. Имеется множество доказательств роли сигнального пути STING в распознавании опухоли [40, 41]. Активация STING происходит путем аккумуляции фрагментов цитозольной ДНК, которые взаимодействуют с cGAS, что катализирует формирование вторичного посредника циклического ГМФ-АМФ (GAMP) для активации STING [42]. После индукции STING активирует TBK1, что, в свою очередь, фосфорилирует STING и регуляторный фактор интерферона (interferon regulatory factor 3, IRF3). IRF3 мигрирует в ядро, вызывая гиперэкспрессию генов интерферона 1-го типа, включая интерферон β. Сигнальные пути STING и интерферон β 1-го типа участвуют в праймировании Т-клеток и активации в ответ на опухоль — ассоциированные антигены в опухолевом микроокружении [43, 44]. После детекции цитозольной ДНК и активации сигнальной оси cGAS—STING—TBK1—IRF3 происходит активация интерферонов 1-го типа, наблюдается индукция цитокинов, вовлеченных в хемотаксис Т-клеток, таких как CCL5 или CXCL10. Обнаружено, что продукция интерферона 1-го типа и экспрессия CCL5 или CXCL10 коррелируют с инфильтрацией CD8⁺-Т-лимфоцитами при нескольких видах рака [45]. J. Shen и соавт. выявили механизм, описывающий модулирование иммунных ответов микроокружения ингибиторами PARP даже в отсутствие влияния мутаций *BRCA1/2* с участием сигнального пути STING [28].

В исследование II фазы TOPARP-A были включены пациенты из 17 госпиталей Великобритании. Монотерапия олапарибом характеризовалась комбинированным ответом (объективный ответ по критериям RECIST v.1.1 с модификацией по рекомендациям PCWG2 как снижение уровня простатического специфического антигена (ПСА) на 50 % или изменение концентрации циркулирующих опухолевых клеток с 5 и более на 7,5 мл крови в начале до <5 клеток на 7,5 мл крови) в 88 % случаев с медианой выживаемости 13,8 мес

в небольшой когорте предлеченных пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ с мутациями в генах гомологичной рекомбинации ДНК [46]. В другом исследовании (TOPARP-B) 98 больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ с мутацией в генах репарации ДНК и предшествующим лечением с помощью химиотерапии и новым антиандрогенным препаратом были рандомизированы для лечения олапарибом в дозе 400 мг или 300 мг 2 раза в день. Сочетанный ответ наблюдался у 54,3 и 39,1 % пациентов соответственно. Радиологические ответы выявлены преимущественно у больных с мутацией *BRCA1/2* в сравнении с пациентами с мутациями в генах *ATM* и *CDK12* [47].

Согласно дизайну рандомизированного клинического исследования III фазы PROfound в когорту А вошли 245 больных, которые имели мутации хотя бы одного гена — *BRCA1*, *BRCA2* или *ATM*; в когорту В — 142 больных с нарушениями в 12 других генах (*BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RA51D*, *RAD54L*). Пациенты получали олапариб либо терапию по выбору врача: энзалутамид или абиратерон (контрольная группа). Первичная конечная точка — выживаемость без радиологического прогрессирования — в когорте А была значимо выше у больных, получавших олапариб: медиана 7,4 мес против 3,6 мес; отношение рисков (ОР) прогрессирования или смерти 0,34 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,25–0,47; $p < 0,001$). Существенное преимущество получено в отношении частоты объективного ответа и времени до появления боли. Медиана общей выживаемости в когорте А составила 19,1 мес в группе олапариба и 14,7 мес в контрольной группе. При прогрессировании заболевания у 67 % пациентов контрольной группы меняли лечение на олапариб. В общей популяции пациентов также выявлено преимущество олапариба в отношении показателей выживаемости без радиологического прогрессирования. Общая выживаемость в когорте А была существенно выше при назначении олапариба, чем при применении энзалутамида или абиратерона (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,50–0,97; $p = 0,02$), с тенденцией к увеличению общей выживаемости в общей популяции (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,61–1,03) [48, 49].

Безопасность и противоопухолевая активность иммунотерапии в сочетании с олапарибом оценены в исследованиях ранних фаз. В открытом клиническом исследовании II фазы изучалась комбинация дурвалумаба с олапарибом у 17 пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ вне зависимости от мутационного статуса. У 9 из 17 больных отмечено снижение уровня ПСА на 50 %, у 4 пациентов зафиксирован радиологический ответ по критериям RECIST v.1.1. У пациентов с ответом на терапию генетический анализ показал наличие 4 герминальных и 2 биаллельных соматических мутаций в гене *BRCA2*. В другом исследовании

Е.У. Yu и соавт. оценивали эффективность комбинации пембролизумаба с олапарибом у 41 больного метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ с отсутствием дефекта гомологичной рекомбинации ДНК. Эта комбинация продемонстрировала контроль над заболеванием и частичный ответ по критериям RECIST v.1.1 в 29 и 7 % случаев соответственно. Медиана общей выживаемости составила 14 мес, наиболее частыми нежелательными явлениями были анемия, лихорадка и тошнота [50].

Несмотря на существенные положительные предпосылки применения комбинации PARP-ингибитора с блокатором контрольных точек иммунитета, судить о потенциальной пользе рано ввиду ранних фаз клинических исследований, лечения поздних стадий заболевания и необходимости сравнения со стандартными режимами.

Представляем клинические случаи РПЖ у носителей герминальной мутации гена *BRCA2*. PARP-ингибитор олапариб продемонстрировал свою эффективность при кастрационно-резистентном метастатическом РПЖ.

Клинические случаи

В Клиническом онкологическом диспансере № 1 г. Краснодара под наблюдением находились 3 брата с РПЖ. При сборе анамнеза прослежено развитие онкологических заболеваний в одной семье.

Из анамнеза установлено, что мать пациентов умерла в возрасте 45 лет. Со слов, у нее было выявлено злокачественное новообразование женской репродуктивной системы с развитием асцита. У отца был диагностирован колоректальный рак, по поводу которого он прооперирован в возрасте 40 лет, умер в возрасте 80 лет.

У младшего брата В.С.А., 1955 года рождения, РПЖ был диагностирован в возрасте 59 лет в распространенной форме с метастазами в костях, лимфатических узлах таза. На момент написания статьи имелись многочисленные данные об этом пациенте. У него наблюдались неврологические нарушения — паралич нижних конечностей. Пациенту была назначена терапия агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), после чего на прием онколога он не являлся, наступил летальный исход.

У старшего брата В.Н.А., 1948 года рождения, РПЖ развился в возрасте 62 лет. В 2010 г. ему была выполнена многофокусная пункционная биопсия печени. По данным патогистологического исследования (декабрь 2010 г.) диагностирована аденокарцинома G₃ (сумма баллов по шкале Глисона 5 + 4) с вращением в капсулу. В 2011 г. пациенту выполнена простатэктомия с лимфаденэктомией. Установлена стадия pT3N1M0. Были назначены агонисты ЛГРГ.

В 2013 г. при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза было отмечено метастатическое поражение костей,

зафиксирован рост уровня ПСА. Пациенту была проведена радикальная дистанционная лучевая терапия на ложе опухоли (суммарная очаговая доза 66 Гр), отмечено снижение уровня ПСА. В 2014 и 2017 гг. проводилась стереотаксическая лучевая терапия отдельных костных метастазов.

В конце 2017 г. у больного вновь зафиксирован рост уровня ПСА. С октября 2017 г. по март 2018 г. пациент получил 6 курсов монокимиотерапии доцетакселом в дозе 75 мг/м². После 6-го курса отмечен рост уровня ПСА. С мая 2018 г. пациент получал абиратерон с преднизолоном. Выполнена двухсторонняя орхэктомия. Наблюдалось снижение уровня ПСА (в июле 2018 г. — 2,1 нг/мл, в декабре 2018 г. — 1,96 нг/мл).

В марте 2019 г. по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), с Ga-простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) зарегистрировано прогрессирование процесса по количеству очагов в костях по сравнению с таковым при ПЭТ-КТ с Ga-ПСМА от мая 2018 г., также был отмечен рост уровня онкомаркера ПСА — 2,38 нг/мл. По поводу прогрессирования заболевания больному назначена монокимиотерапия кабазитакселом в дозе 20 мг/м² 1 раз в 4 нед. По данным контрольной КТ в июне 2019 г. зафиксированы прогрессирование и рост уровня онкомаркера ПСА до 3,23 нг/мл. Назначена антиандрогенная терапия энзалутамидом в дозе 160 мг/сут на фоне остеомодифицирующей терапии деносуабом в дозе 120 мг подкожно.

По данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза в августе 2020 г. отмечена стабилизация процесса (рис. 1, а). Наблюдалось незначительное снижение уровня онкомаркера ПСА с 62,6 нг/мл в сентябре 2020 г. до 59,5 нг/мл в октябре 2020 г. Однако при контрольной КТ в ноябре 2020 г. установлены увеличение количества склерозированных костных метастазов и рост уровня ПСА до 164 нг/мл, усиление болевого синдрома в костях (рис. 1, б).

По поводу прогрессирования пациент получил 3 курса терапии митоксантроном, после чего наблюдались рост уровня онкомаркера (в январе 2021 г. до 303 нг/мл) и ухудшение самочувствия при стабилизации множественных костных метастазов по данным КТ (рис. 2, а). С января 2021 г. выполнена реиндукция — 4 курса терапии доцетакселом в дозе 75 мг/м².

*В марте 2021 г. на фоне роста уровня ПСА до 244 нг/мл, клинического ухудшения, выявленной герминальной мутации *BRCA2* с.9371A>T по данным секвенирования «нового поколения» (Next-Generation Sequencing, NGS) и отсутствия микросателлитной нестабильности по ИГХ-данным (dMMR) больному был назначен олапариб в дозе 300 мг 2 раза в сутки. При КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза в июле 2021 г. (рис. 2, б) отмечены стабилизация костных метастазов по критериям RECIST v.1.1, снижение уровня ПСА до 107 нг/мл, улучшение общего состояния, уменьшение болей в костях.*



Рис. 1. Компьютерные томограммы органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием от 13.08.2020 (а) и 13.11.2020 (б): динамика костных метастазов до назначения олапариба
Fig. 1. Computed tomograms of the chest, abdomen and small pelvis organs with contrast from 13.08.2020 (a) and 13.11.2020 (b): the dynamics of bone metastases before the appointment of olaparib

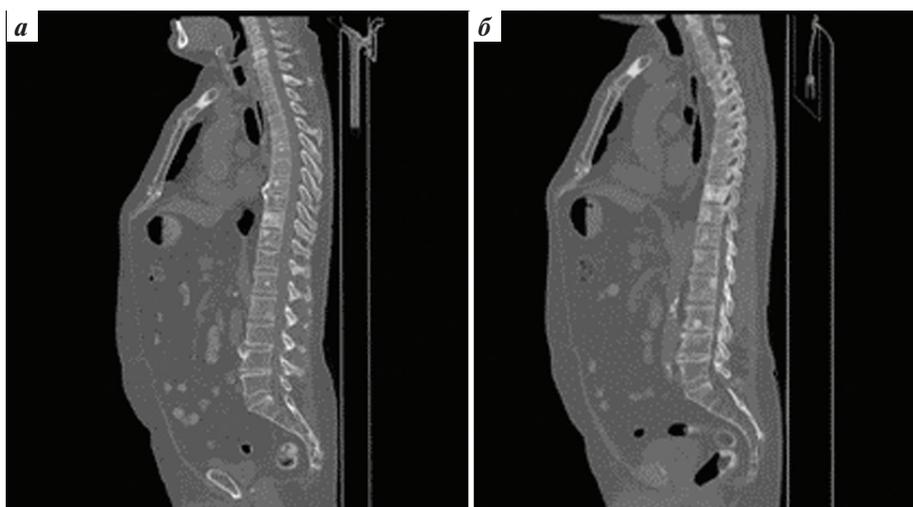


Рис. 2. Компьютерные томограммы органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастированием от 13.01.2021 (а) и 14.07.2021 (б): динамика костных метастазов во время терапии олапарибом
Fig. 2. Computed tomograms of the chest, abdomen, and small pelvis organs with contrast from 13.01.2021 (a) and 14.07.2021 (b): dynamics of bone metastases during olaparib therapy

У среднего брата В.П.А., 1952 года рождения, при контрольном обследовании в июне 2013 г. в возрасте 61 года было выявлено повышение уровня ПСА до 61,4 нг/мл. По данным остеосцинтиграфии (июль 2013 г.) патологии костной системы не обнаружено. При КТ (июль 2013 г.) метастатического поражения не выявлено.

В июле 2013 г. пациенту было выполнено оперативное лечение — экстраперитонеальная эндовидеоскопическая радикальная простатвезикулэктомия, тазовая лимфодиссекция. По данным патогистологического исследования диагностирована низкодифференцированная аденокарцинома G₃ (сумма баллов по шкале Глисона 7) с инвазией

в семенные пузырьки. Больному была назначена гормонотерапия в режиме максимальной андрогенной блокады, на фоне которой уровень ПСА в декабре 2013 г. составил 0,04 нг/мл. С учетом низкого уровня ПСА гормонотерапия была отменена. На фоне кастрационного уровня тестостерона динамика уровня ПСА: в июле 2014 г. — 0,1 нг/мл, в ноябре 2014 г. — 0,28 нг/мл, в мае 2015 г. — 0,63 нг/мл.

В мае 2015 г. пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза: наблюдалась магнитно-резонансная картина после комбинированного лечения по поводу РПЖ, правосторонний везикулит? Больному возобновлена андроген-депривационная терапия

агонистами ЛГРГ, на фоне которой уровень ПСА в октябре 2015 г. составил 0,02 нг/мл. С учетом снижения уровня ПСА пациенту назначена гормонотерапия в интермиттирующем режиме.

При повышении уровня ПСА в мае 2016 г. до 1,14 нг/мл пациенту возобновлена гормонотерапия агонистами ЛГРГ. Динамика уровня ПСА: в феврале 2017 г. — 0,28 нг/мл, в июле 2017 г. — 0,41 нг/мл. В декабре 2017 г. зафиксирован биохимический рецидив, уровень ПСА — 2,28 нг/мл. Данные магнитно-резонансной томографии: остаточная ткань правых семенных пузырьков. Рекомендовано проведение дистанционной лучевой терапии на область таза, от которой пациент отказался. Продолжена терапия агонистами ЛГРГ, на фоне которой уровень ПСА (июль 2018 г.) составил 1,4 нг/мл. При магнитно-резонансной томографии (июль 2018 г.) данных о наличии рецидива не получено.

В сентябре 2018 г. был отмечен рост уровня ПСА до 2,6 нг/мл, при ПЭТ-КТ наблюдались картина Ga-ПСМА-положительных забрюшинных и тазовых лимфатических узлов, остеосклеротические изменения в левой лопатке, телах грудных и поясничных позвонков, костях таза с умеренным накоплением Ga-ПСМА, предположительно вторичной природы. Пациенту было проведено 9 курсов монокимиотерапии митоксантроном, на фоне которой отмечено снижение уровня ПСА в декабре 2018 г. до 2,34 нг/мл. С марта 2019 г. больному назначена монотерапия агонистами ЛГРГ.

В связи с ростом уровня ПСА с августа 2019 г. и появлением болей в костях было проведено 6 курсов терапии доцетакселом в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 нед, при которой уровень ПСА оставался стабильно низким. Пациенту была продолжена терапия агонистами ЛГРГ.

Ввиду очередного биохимического прогрессирования и ухудшения общего состояния пациент получил 6 курсов монокимиотерапии кабацитакселом в дозе 20 мг/м² 1 раз в 4 нед. С июня 2021 г. из-за клинического ухудшения и роста уровня ПСА до 183,2 нг/мл больной получает энзалутамид в дозе 160 мг/сут на фоне антагониста ЛГРГ дегареликса.

Выполнен генетический анализ NGS, при котором выявлена герминальная мутация BRCA2 с.9371A>T. Результат анализа гистологических блоков: количество инфильтрирующих опухоль лимфоцитов — 3 %, CD4⁺-Т-лимфоцитов — 2 %, CD8⁺-Т-лимфоцитов — 5 %, макрофагов CD68 — 10 %, M2-поляризованных макрофагов CD163 — 7 %, CD31 — до 8 сосудов на 10 полей зрения, реакция на BCL2, p53 отрицательная, при окрашивании стромы серебром выявлен слабовыраженный фиброз. При анализе на микросателлитную нестабильность ИГХ-методом (dMMR) не обнаружено выпадения экспрессии MSH2, MSH6, PMS2, MLH1, что предполагает MSS-фенотип.

Таким образом, при прогрессировании заболевания у пациента целесообразно назначение PARP-ингибитора, продемонстрировавшего эффективность при лечении старшего брата.

Заключение

В настоящее время очевидно, что прогресс лечения онкологических заболеваний невозможен без учета этиопатогенетических основ канцерогенеза. Немаловажная роль в этом процессе отводится предопухоловой нише, характеризующейся исключительностью специфического состава микроокружения. Более того, характер внутри- и внеопухолового компонентов микроокружения, в том числе в отношении инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, зависит от генетических особенностей как организма в целом, так и опухоли в частности. Также в исследованиях можно наблюдать формирование опухолевого микроокружения различного типа с учетом мутаций в разных генах системы репарации ДНК. Так, понимание биохимических и иммунологических основ опухолевого процесса дает возможность персонализированного подхода к лечению рака, в том числе РПЖ.

При РПЖ в настоящий момент представлено несколько видов таргетных генетических нарушений, приводящих к дефектам гомологичной рекомбинации ДНК. Несмотря на достаточно агрессивное течение заболевания при описанных генетических нарушениях с формированием кастрационной резистентности и повышением метастатического потенциала, PARP-ингибиторы демонстрируют большую эффективность. Кроме этого, знания об иммунодефицитном и/или иммуносупрессивном микроокружении опухоли предстательной железы являются существенными предпосылками в реализации комбинированных стратегий терапии, в том числе совместно с иммуноонкологическими препаратами. Однако на основании результатов исследований роль PARP в иммунном ответе и значение PARP-ингибиторов в модулировании иммунного микроокружения сложно переоценить даже в случае отсутствия дефицита гомологичной рекомбинации ДНК.

На клинических примерах продемонстрирована агрессивность течения РПЖ при герминальной мутации BRCA2 с.9371A>T. Анализ данных литературы показал существенные различия в микроокружении опухоли с мутациями BRCA1/2 в зависимости от типа мутации. При исследовании состава клеточного микроокружения опухоли одного из пациентов выявлено низкое содержание инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, в том числе CD4⁺-, CD8⁺-Т-лимфоцитов. В представленных случаях можно наблюдать быстрое наступление кастрационной резистентности, развитие метастатического процесса и эффективность PARP-ингибитора при назначении в поздней линии терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shiao S.L., Chu G.C.Y., Chung L.W.K. Regulation of prostate cancer progression by the tumor microenvironment. *Cancer Lett* 2016;380(1):340–8. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.12.022.
2. Filella X., Fojm L. Novel biomarkers for prostate cancer detection and prognosis. *Adv Exp Med Biol* 2018;1095:15–39. DOI: 10.1007/978-3-319-95693-0_2.
3. Bahmad H.F., Jalloul M., Azar J. et al. Tumor microenvironment in prostate cancer: toward identification of novel molecular biomarkers for diagnosis, prognosis, and therapy development. *Front Genet* 2021;12:652747. DOI: 10.3389/fgene.2021.652747.
4. Våldman A., Jaraj S.J., Comperat E. et al. Distribution of FOXP3-, CD4- and CD8-positive lymphocytic cells in benign and malignant prostate tissue. *APMIS* 2010;118(5):360–5. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2010.02604.x.
5. Strasner A., Karin M. Immune infiltration and prostate cancer. *Front Oncol* 2015;5:128. DOI: 10.3389/fonc.2015.00128.
6. Jenzer M., Keß P., Nientiedt C. et al. The *BRCA2* mutation status shapes the immune phenotype of prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2019;68:1621–33. DOI: 10.1007/s00262-019-02393-x.
7. Bishop J.L., Sio A., Angeles A. et al. PD-L1 is highly expressed in Enzalutamide resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2015;6(1):234–42. DOI: 10.18632/oncotarget.2703.
8. Ness N., Andersen S., Valkov A. et al. Infiltration of CD8+ lymphocytes is an independent prognostic factor of biochemical failure-free survival in prostate cancer. *Prostate* 2014;74(14):1452–61. DOI: 10.1002/pros.22862.
9. Petitprez F., Fossati N., Vano Y. et al. PD-L1 expression and CD8(+) T-cell infiltrate are associated with clinical progression in patients with nodepositive prostate cancer. *Eur Urol Focus* 2019;5(2):192–6. DOI: 10.1016/j.euf.2017.05.013.
10. Leclerc B.G., Charlebois R., Chouinard G. et al. CD73 expression is an independent prognostic factor in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(1):158–166. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1181.
11. Lundholm M., Hagglof C., Wikberg M.L. et al. Secreted factors from colorectal and prostate cancer cells skew the immune response in opposite directions. *Sci Rep* 2015;5:15651. DOI: 10.1038/srep15651.
12. Nolan E., Savas P., Policheni A.N. et al. Combined immune checkpoint blockade as a therapeutic strategy for *BRCA1*-mutated breast cancer. *Sci Transl Med* 2017;9(393):eaal4922. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal4922.
13. Wen W.X., Leong C.O. Association of *BRCA1*- and *BRCA2*-deficiency with mutation burden, expression of PD-L1/PD-1, immune infiltrates, and T cell-inflamed signature in breast cancer. *PLoS One* 2019;14(4):e0215381. DOI: 10.1371/journal.pone.0215381.
14. Strickland K.C., Howitt B.E., Shukla S.A. et al. Association and prognostic significance of *BRCA1/2*-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget* 2016;7(12):13587–98. DOI: 10.18632/oncotarget.7277.
15. Trigos A.S., Pasam A., Banks P.C. et al. The tumor immune microenvironment of germline *BRCA1/2* and sporadic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(6_suppl):152. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.152.
16. Di Pilato M., Kim E.Y., Cadilha B.L. et al. Targeting the CBM complex causes Treg cells to prime tumours for immune checkpoint therapy. *Nature* 2019;570(7759):112–6. DOI: 10.1038/s41586-019-1215-2.
17. Karzai F., Madan R.A., Owens H. et al. Combination of PD-L1 and PARP inhibition in an unselected population with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):5026. DOI: 10.1200/jco.2017.35.15_suppl.5026.
18. Chabanon R.M., Pedrero M., Lefebvre C. et al. Mutational landscape and sensitivity to immune checkpoint blockers. *Clin Cancer Res* 2016;22(17):4309–21. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-16-0903.
19. Li T., Chen Z.J. The cGAS–cGAMP–STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer. *J Exp Med* 2018;215(5):1287–99. DOI: 10.1084/jem.20180139.
20. Chen Q., Sun L., Chen Z.J. Regulation and function of the cGAS–STING pathway of cytosolic DNA sensing. *Nat Immunol* 2016;17(10):1142–9. DOI: 10.1038/ni.3558.
21. Motwani M., Pesiridis S., Fitzgerald K.A. DNA sensing by the cGAS–STING pathway in health and disease. *Nat Rev Genet* 2019;20(11):657–74. DOI: 10.1038/s41576-019-0151-1.
22. Kwon J., Bakhom S.F. The cytosolic DNA-sensing cGAS–STING pathway in cancer. *Cancer Discov* 2020;10(1):26–39. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-19-0761.
23. Parkes E.E., Walker S.M., Taggart L.E. et al. Activation of STING-dependent innate immune signaling by S-phase-specific DNA damage in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016;109(1):djw199. DOI: 10.1093/jnci/djw199.
24. Heijink A.M., Talens F., Jae L.T. et al. *BRCA2* deficiency instigates cGAS-mediated inflammatory signaling and confers sensitivity to tumor necrosis factor-alpha-mediated cytotoxicity. *Nat Commun* 2019;10(1):100. DOI: 10.1038/s41467-018-07927-y.
25. Lee J.M., Cimino-Mathews A., Peer C.J. et al. Safety and clinical activity of the programmed death-ligand 1 inhibitor durvalumab in combination with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor Olaparib or vascular endothelial growth factor receptor 1–3 inhibitor Cediranib in women’s cancers: a dose-escalation, phase I study. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2193–202. DOI: 10.1200/jco.2016.72.1340.
26. Stewart R.A., Pille P.G., Yap T.A. Development of PARP and immune-checkpoint inhibitor combinations. *Cancer Res* 2018;78(24):6717–25. DOI: 10.1158/0008-5472.can-18-2652.
27. Konstantinopoulos P.A., Waggoner S., Vidal G.A. et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of Niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum resistant ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2019;5(8):1141–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1048.
28. Shen J., Zhao W., Ju Z. et al. PARPi triggers the STING-dependent immune response and enhances the therapeutic efficacy of immune checkpoint blockade independent of BRCAness. *Cancer Res* 2019;79(2):311–9. DOI: 10.1101/318980.
29. Sen T., Rodriguez B.L., Chen L. et al. Targeting DNA damage response promotes antitumor immunity through STING-mediated T-cell activation in small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2019;9(5):646–61. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-18-1020.
30. Zhang Q., Green M.D., Lang X. et al. Inhibition of ATM increases interferon signaling and sensitizes pancreatic cancer to immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Res* 2019;79(15):3940–51. DOI: 10.1158/0008-5472.can-19-0761.
31. McGrail D.J., Garnett J., Yin J. et al. Proteome instability is a therapeutic vulnerability in mismatch repair-deficient cancer. *Cancer Cell* 2020;37(3):371–86.e12. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.01.011.
32. Zhang J., Shih D.J.H., Lin S.Y. Role of DNA repair defects in predicting-immunotherapy response. *Biomark Res* 2020;8:23. DOI: 10.1186/s40364-020-00202-7.
33. Martí J.M., Fernández-Cortés M., Serrano-Sáenz S. et al. The multifactorial role of PARP-1 in tumor microenvironment. *Cancers* 2020;12(3):739. DOI: 10.3390/cancers12030739.

34. Faraoni I., Graziani G. Role of *BRCA* mutations in cancer treatment with poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) inhibitors. *Cancers* 2018;10:487. DOI: 10.3390/cancers10120487.
35. Szanto M., Brunyanski A., Kiss B. et al. Poly(ADP-ribose)polymerase-2: emerging transcriptional roles of a DNA-repair protein. *Cell Mol Life Sci* 2012;69(24):4079–92. DOI: 10.1007/s00018-012-1003-8.
36. Mehrotra P., Riley J.P., Patel R. et al. PARP-14 functions as a transcriptional switch for Stat6-dependent gene activation. *J Biol Chem* 2011;286(3):1767–76. DOI: 10.1074/jbc.M110.157768.
37. Rosado M.M., Bennici E., Novelli F., Pioli C. Beyond DNA repair, the immunological role of PARP-1 and its siblings. *Immunology* 2013;139(4):428–37. DOI: 10.1111/imm.12099.
38. Yelamos J., Monreal Y., Saenz L. et al. PARP-2 deficiency effects the survival of CD4+CD8+ double-positive thymocytes. *EMBO J* 2006;25:4350–60. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601301.
39. Sambucci M., Laudisi F., Novelli F. et al. Effects of PARP-1 deficiency on Th1 and Th2 cell differentiation. *Sci World J* 2013;2013:375024. DOI: 10.1155/2013/375024.
40. Barber G.N. STING: infection, inflammation and cancer. *Nat Rev Immunol* 2015;15(12):760–70. DOI: 10.1038/nri3921.
41. Mouw K.W., Goldberg M.S., Konstantinopoulos P.A., D'Andrea A.D. DNA damage and repair biomarkers of immunotherapy response. *Cancer Discov* 2017;7(7):675–93. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-17-0226.
42. Ablasser A., Goldeck M., Cavlar T. et al. cGAS produces a 20–50-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates STING. *Nature* 2013;498:380–4. DOI: 10.1038/nature12306.
43. Woo S.R., Fuertes M.B., Corrales L. et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immunorecognition of immunogenic tumors. *Immunity* 2014;41:830–42. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.017.
44. Corrales L., Glickman L.H., McWhirter S.M. et al. Direct activation of STING in the tumor microenvironment leads to potent and systemic tumor regression and immunity. *Cell Rep* 2015;11(7):1018–30. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.04.031.
45. Muthuswamy R., Berk E., Junecko B.F. et al. NF- κ B hyperactivation in tumor tissues allows tumor-selective reprogramming of the chemokine microenvironment to enhance the recruitment of cytolytic T effector cells. *Cancer Res* 2012;72:3735–43. DOI: 10.1158/0008-5472.can-11-4136.
46. Mateo J., Carreira S., Sandhu S. et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(18):1697–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1506859.
47. Mateo J., Porta N., Bianchini D. et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):162–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30684-9.
48. de Bono J., Mateo J., Fizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091–102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440.
49. Hussain M., Mateo J., Fizazi K. et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;383(24):2345–57. DOI: 10.1056/NEJMoa2022485.
50. Yu E.Y., Massard C., Retz M. et al. Keynote-365 cohort a: pembrolizumab (pembro) plus olaparib in docetaxel-pretreated patients (pts) with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2019;37:145. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.145.

Вклад авторов

А.И. Стукань: обзор публикаций по теме статьи, разработка концепции и дизайна, написание текста статьи, перевод на английский язык;
 А.Ю. Горяинова: анализ и интерпретация данных;
 Н.А. Ригер: сбор и систематизация данных о пациентах;
 С.В. Шаров: проверка критически важного интеллектуального содержания;
 А.С. Шатохина: окончательное утверждение для публикации рукописи;
 О.Ю. Чухрай: иммуногистохимический анализ гистологического материала;
 Д.В. Андреев: анализ динамики процесса по компьютерной томографии, подбор компьютерно-томографических изображений для иллюстрации материала.

Authors' contributions

A.I. Stukan: reviewing of publications of the article's theme, development of the concept and design, article writing, translation into English;
 A.Yu. Goryainova: analysis and interpretation of data;
 N.A. Riger: collection and systematization of patient data;
 S.V. Sharov: validation of critical intellectual content;
 A.S. Shatokhina: final approval;
 O.Yu. Chukhray: immunohistochemical analysis of histological material;
 D.V. Andreev: analysis of the dynamics of the process by CT, selection of CT-images to illustrate the material.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>
 А.Ю. Горяинова / A.Yu. Goryainova: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>
 С.В. Шаров / S.V. Sharov: <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>
 Д.В. Андреев / D.V. Andreev: <https://orcid.org/0000-0003-3041-520X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 18.08.2021. **Принята к публикации:** 24.09.2021.
Article submitted: 18.08.2021. **Accepted for publication:** 24.09.2021.