

ВЗАИМОСВЯЗЬ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ-ОНКОСУПРЕССОРАХ

Мосоян М. С.^{1,2}, Калинина О. В.¹, Вавилова Т. В.¹, Айсина Н. А.¹,
Макеев В. А.¹, Борисов А. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Макеев Владимир Александрович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: dr.makeev2016@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
09.03.2023 и принята к печати
25.05.2023.*

Резюме

Генетическое тестирование с каждым годом играет все большую роль в диагностике различных заболеваний. Особое внимание уделяется генам, мутации в которых ассоциированы с повышенным риском развития онкологических заболеваний. Семейные формы рака предстательной железы (РПЖ) характеризуются повышенной агрессивностью течения заболевания и наиболее часто ассоциированы с мутациями в генах репарации ДНК. Известно, что носители мутаций этих генов имеют более агрессивное течение РПЖ с повышенным риском метастазирования и меньшей продолжительностью жизни. Наиболее часто в клинической практике применяется исследование мутаций в генах BRCA1/BRCA2, в то время как существует множество других генов, отвечающих за процессы репарации ДНК, которые изучены недостаточно. В данной работе выполнен обзор литературных источников, изучающих клеточные механизмы функционирования генов репарации ДНК, влияние мутаций в них на течение рака предстательной железы и на онкологические исходы.

Ключевые слова: генетическое тестирование, гены-онкосупрессоры, гомологичная рекомбинация, мутация, рак предстательной железы, репарация ДНК.

Для цитирования: Мосоян М.С., Калинина О.В., Вавилова Т.В., Айсина Н.А., Макеев В.А., Борисов А.А. Взаимосвязь рака предстательной железы с мутациями в генах-онкосупрессорах. Трансляционная медицина. 2023;10(4):322-331. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-322-331. EDN: AMOKSG

THE RELATIONSHIP OF PROSTATE CANCER WITH MUTATIONS IN TUMOUR SUPPRESSOR GENES

Mikhail S. Mosoyan^{1,2}, Olga V. Kalinina¹, Tatiana V. Vavilova¹,
Nadezhda A. Aisina¹, Vladimir A. Makeev¹, Anatoliy A. Borisov¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vladimir A. Makeev,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: dr.makeev2016@mail.ru

Received 09 March 2023; accepted 25 May 2023.

Abstract

Genetic testing plays an increasing role in the diagnosis of various diseases every year. Special attention is paid to genes with an increased risk of cancer in case of mutation. Hereditary prostate cancer is usually more aggressive and is most often associated with mutations in DNA repair genes. These mutations carriers have an increased risk of metastasis and a shorter life expectancy. The study of mutations in the BRCA1/BRCA2 genes is most often used in clinical practice, while there are many other genes responsible for DNA repair processes that have not been sufficiently studied. In this paper, we report a review of literature sources studying the cellular mechanisms of functioning of DNA repair genes, the effect of such mutations on the disease state and oncological outcomes.

Key words: cancer suppressor genes, genetic testing, new generation sequencing (NGS), PARP, PCR, prostate cancer.

For citation: Mosoyan MS, Kalinina OV, Vavilova TV, Aisina NA, Makeev VA, Borisov AA. The relationship of prostate cancer with mutations in tumour suppressor genes. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023; 10(4):322-331 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-322-331. EDN: AMOKSG

Список сокращений: ПАРП — Поли-АДФ-рибозо-полимераза, ПСА — простатический специфический антиген, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РПЖ — рак предстательной железы, NGS — next generation sequencing — секвенирование нового поколения.

Введение

Рак предстательной железы является одним из самых распространенных злокачественных новообразований и составляет 14,9 % в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин. Показатель заболеваемости РПЖ во всем мире в 2020 г. составил 4,9 млн человек. В 2020 г. в РФ было зарегистрировано 38 223 новых случая РПЖ, 13 456 мужчин умерли от данного заболевания. В 2020 г. в РФ

на учете в онкологических учреждениях состояли 269 148 мужчин с РПЖ, в то время как метастатическая форма РПЖ наблюдается примерно у 20,6 % пациентов, а мутации генов репарации ДНК (HRR — Homologous recombination repair genes) встречаются до 1/3 случаев метастатического РПЖ [1–4].

С каждым годом стремительными темпами развивается генетическое тестирование как метод диагностики различных заболеваний. Особое внимание уделяется генам, мутации в которых ассоциированы с повышенным риском развития онкологических заболеваний, в частности, генам-супрессорам опухолей: TP53, BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, CHEK2, HOXB13 и др., так как продукты этих генов участвуют в регуляции апоптоза, клеточного цикла, а также в регуляции

транскрипции, репарации при повреждении ДНК и стабилизации генома [5–7].

В то время как *BRCA1/BRCA2* на сегодняшний день являются хорошо изученными генами, существует большое количество иных генов репарации ДНК, роль которых в развитии и течении рака предстательной железы изучена недостаточно.

Цель данной работы состоит в оценке влияния мутаций в малоизученных генах репарации ДНК на течение рака предстательной железы, а также на онкологические исходы заболевания.

Материалы и методы

Для написания данной работы был выполнен обзор научной литературы по базам PubMed, Medscape, eLibrary. Проанализированы результаты исследований, проведенных группами ученых из России, США, стран Европы, Китая и изданных преимущественно в период с 2019 по 2023 гг.

Результаты и обсуждение

Гены, обуславливающие процессы репарации ДНК (DNA damage repair — DDR), участвуют в поддержании стабильности генома, обеспечивают восстановление aberrаций ДНК во время клеточного цикла, а также правильное распределение геномного материала при митотическом делении клеток. При превышении репарационной способности ДНК активируются альтернативные пути передачи сигналов, инициирующие апоптоз мутировавшей клетки [8].

С высокой долей вероятности к развитию рака предстательной железы приводят мутации в генах, участвующих в процессе репарации ДНК по механизму гомологичной рекомбинации: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C* и *RAD51D*, *HOXB13*. По данным С. Turnbull и соавторов, герминальные патогенные мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2* характеризуются высокой пенетрантностью (вероятностью фенотипического проявления гена), в генах *ATM*, *CHEK2* — умеренной пенетрантностью, тогда как в генах *PALB2*, *RAD51C* и *RAD51D* имеются как мутации с высокой пенетрантностью, так и достаточно обширный спектр мутаций с неустановленной клинической значимостью и пенетрантностью. Частота распространенности соматических и герминальных мутаций в генах, участвующих в репарации ДНК, отличается в разных регионах мира и колеблется от 4,6 % случаев у пациентов с локализованной формой РПЖ до 11,8–16,2 % у лиц с метастатической формой заболевания [7, 9, 10].

Маилян О. А. и соавторы в ходе многоцентрового проспективного исследования проводили

секвенирование нового поколения (NGS) образцов опухоли 113 больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы для выявления мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции. Клинически значимые мутации были выявлены у 27 (23,9 %) пациентов: в гене *ATM* — у 6 (5,3 %); *BRCA1* — 5 (4,4 %); *BRCA2* — 4 (3,5 %); *CDK12* — 3 (2,6 %); *CHEK2* — 2 (1,8 %); *PALB2* — 2 (1,8 %); *BRIP1* — 2 (1,8 %); *BARD1* — 1 (0,9 %); *RAD51B* — 1 (0,9 %) и *RAD51C* — 1 (0,9 %) [1]. Мутации в генах репарации ДНК у пациентов с метастатическим крПЖ, как правило, выявляются при наличии 7 (4+3) баллов по шкале Глисона (ISUP Grade 3) и более, в то время как гистологическая градация ISUP Grade 2 статистически значимо связана с отсутствием мутаций генов репарации ДНК, осуществляемой путем гомологичной рекомбинации [1, 11].

Наличие мутаций в генах репарации ДНК, в том числе *BRCA 1/2*, ассоциировано со снижением общей выживаемости и ожидаемой продолжительности жизни: при условии отсутствия диагностированного злокачественного новообразования у пациентов женского пола ожидаемая продолжительность жизни, по результатам исследования P. L. Mai и соавторов, была снижена на 5,7 года, у мужчин — на 3,7 года [12].

Мутации в генах *BRCA1* или *BRCA2* в гетерозиготном состоянии, приводящие к утрате дикого аллеля, могут опосредованно приводить к потере функциональности p53 белка, ATM и CHEK2 (checkpoint kinase 2) киназ и некоторых других генов, отвечающих за процессы гомологичной рекомбинации. Во многих исследованиях установлено, что мутации в гене TP53 встречаются в 30–50 % случаев онкологического заболевания у человека, при этом они присутствуют в клетках опухоли, имеющих патогенные мутации в генах *BRCA1* или *BRCA2*, с большей частотой, чем в спорadicеских опухолях с генами *BRCA1* и *BRCA2* дикого типа [13].

Ген *BRCA1*, расположенный на хромосоме 17 (17q21) и состоящий из 24 экзонов, кодирует фосфопротеин, обладающий плеiotропным действием при повреждении ДНК: взаимодействует с опухолевыми репрессорами, с регуляторами клеточного цикла в контрольных точках клеточного цикла и различными белками системы репарации ДНК. В *BRCA1* выделяют два небольших консервативных домена (N-концевой RING домен и C-концевой BRCT домен) [14]. RING домен обладает E3 убиквитинлигазной активностью, которая катализирует убиквитирование белков, и BRCT домен участвует во взаимодействии с белками,

фосфорилированными по серину (в сайте SXXF) ATM (ataxia telangiectasia-mutated) киназой. Обнаружено множество наследственных мутаций в обоих доменах RING и BRCT гена *BRCA1*, ассоциированных с развитием рака молочной железы и рака яичников [15].

Ген *BRCA2*, расположенный на хромосоме 13 (13q12.3) и состоящий из 27 экзонов, кодирует ключевой медиатор гомологичной репарации двухцепочечных разрывов ДНК. *BRCA2* опосредует привлечение рекомбиназы RAD51, которая не только участвует непосредственно в процессе гомологичной репарации, но также отвечает за опухолесупрессивную функцию всего процесса репарации. *BRCA2* содержит ДНК-связывающий домен, способный взаимодействовать как с одноцепочечной, так и двухцепочечной ДНК, и восемь BRC повторов, обеспечивающих взаимодействие с RAD51. Точечные мутации именно в BRC повторах гена *BRCA2* ассоциированы с наследственным раком молочной железы и раком яичников [15].

Известно, что носители мутаций генов *BRCA1/2* имеют более агрессивное течение РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 ; клиническая стадия T3–T4; поражение регионарных лимфоузлов) с повышенным риском метастазирования и меньшей ожидаемой продолжительностью жизни [16–19]. При этом в ряде исследований показано, что семейный анамнез *BRCA1/2*-ассоциированных заболеваний не влияет на агрессивность течения РПЖ [20].

Влияние генов *BRCA1/BRCA2* на агрессивность течения рака предстательной железы доказано в ряде работ российских и зарубежных ученых [16, 17, 21–25]. При этом многие другие гены репарации ДНК еще нуждаются в детальном изучении и определении клинической значимости.

Корреляцию повышенной агрессивности течения рака предстательной железы с герминальными мутациями в генах *BRCA1/2* и в гене *ATM* подтверждают результаты исследования J. Mateo и коллег (2017 г.), в котором участвовало 333 пациента с диагностированным РПЖ и значением по шкале Глисона не менее 8 баллов. Из этой группы у 86 больных (26 %) были обнаружены мутации в генах *BRCA 1/2* и *ATM* [26].

По данным С. С. Pritchard и соавторов, относительный риск развития РПЖ у носителей мутаций генов *CHEK2*, *PALB2*, *ATM* несколько ниже, чем у носителей мутации *BRCA2* [10].

Ген *CHEK2*, расположенный на хромосоме 22 (22q12.1) и включающий 15 экзонов, кодирует *CHEK2*-киназу, которая состоит из трех консервативных функциональных доменов SCD на N-конце, FHA домена и KD (киназного домена)

на C-конце. *CHEK2* является эффекторной киназой в сигнальном пути ATM-*CHEK2*-p53 регуляции клеточного цикла, апоптоза, старения и индукции ответа на двухцепочечный разрыв ДНК [27]. Мутации в гене *CHEK2* ассоциированы с развитием рака предстательной железы, молочной железы, щитовидной железы, ободочной кишки и др. [28]. При обследовании 578 пациентов с диагностированным РПЖ и 423 лиц группы контроля (без РПЖ) наличие мутаций в гене *CHEK2* было выявлено у 28 (4,8 %) пациентов, которым был установлен диагноз РПЖ, и всего у 6 (1,4 %) лиц группы контроля, что подтверждает повышенный риск развития РПЖ у носителей мутации в гене *CHEK2* [29].

Матвеев В. Б. и соавторы изучали влияние герминальных мутаций в гене *CHEK2* на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы. В исследование было включено 102 пациента, из которых 85 больным выполнялась радикальная простатэктомия, 17 — лучевая терапия. Из 102 пациентов методом ПЦР были выявлены патогенные герминальные мутации P157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* у 16 человек, наличие которых ассоциировано с повышенным риском раннего биохимического рецидива в течение 12 месяцев, раннего метастатического прогрессирования в течение 24 месяцев после радикального лечения [30].

Ген *PALB2* расположен на хромосоме 16 (16q12.2). *PALB2*-белок напрямую связывается с *BRCA1* и *BRCA2*, обеспечивая образование комплекса *BRCA1-PALB2-BRCA2-RAD51* и способствуя функционированию *RAD51* белка, необходимого для инвазии цепей ДНК во время гомологичной рекомбинации [31]. По данным многочисленных исследований, встречаемость мутации в гене *PALB2* при раке предстательной железы колеблется в пределах 0,56–0,7 % случаев; при выявлении мутации в гене *PALB2* с помощью моделирования потери *PALB2* в клеточных линиях была доказана редуцированная функция гомологичной рекомбинации [32–34].

Мутация в гене *HOXB13* наиболее часто ассоциирована с раком предстательной железы. Белок гена *HOXB13* относится к группе транскрипционных факторов, называемых семейством гомеобоксных белков, и функционирует как онкосупрессор. В 2009 г. было установлено, что белок гена *HOXB13* воздействует на ДНК-связывающий домен транскрипции андрогеновых рецепторов, тем самым влияет на их активность; играет роль в нормальном развитии предстательной железы

[35]. Чаще мутации в данном гене ассоциированы с ранним началом заболевания и семейным анамнезом РПЖ [36]. P. Nicolosi и соавторы при обследовании 3 607 пациентов с раком предстательной железы разных клинических стадий выявили мутацию в гене *HOXB13* у 4,5 % больных [33]. Гиперэкспрессия данного гена ассоциирована с более высоким баллом по шкале Глисона, стадией заболевания, возникновением биохимического рецидива [37, 38].

Ген *ATM*, расположенный на хромосоме 11 (11q22-23) и состоящий из 66 экзонов, кодирует АТМ киназу, которая содержит киназный домен и функционирует как серин/треонинкиназа [39]. При повреждении ДНК активированная АТМ киназа опосредует фосфорилирование треонина в положении 68 в SCD домене *CHEK2*, способствуя его временной гомодимеризации, а также фосфорилирование *PALB2* белка [27, 31]. Следует отметить, что ген *ATM* является одним из наиболее вариабельных генов при клональном гемопоэзе, что затрудняет интерпретацию результатов генетических тестов [39]. В исследовании A. Neeb и коллег у 68 (11 %) из 631 пациента с РПЖ была выявлена потеря *ATM* экспрессии иммуногистохимическим методом, в 46 (65 %) из 71 образца биопсии с отсутствующей *ATM* экспрессией были обнаружены точечные мутации или делеции в гене *ATM* методом NGS. При этом утрата *ATM* экспрессии не ухудшала прогноз РПЖ, однако была ассоциирована с повышенной геномной нестабильностью [40].

Ген *BRIPI* впервые описан в 2006 г. как ген предрасположенности к раку молочной железы. Белок данного гена взаимодействует с С-терминальным доменом *BRCA1* и функционирует в качестве регулятора репарации двухцепочечных разрывов ДНК. В ряде исследований установлено, что мутации в этом гене ассоциированы с повышенным риском развития РПЖ [41, 42].

Ген *BARD1* взаимодействует с N-концевой областью *BRCA1* — RING-доменом. Патогенные мутации в данном гене двукратно повышают вероятность развития рака молочной железы, а также такие мутации у мужчин ассоциированы с развитием рака предстательной железы [41].

В ходе ретроспективного исследования I. Velho и соавторов из 190 больных РПЖ, которым проводилось генетическое тестирование, было отобрано 28 пациентов с костными метастазами. У 10 пациентов из 28 (35,7 %) была идентифицирована герминальная/соматическая мутация генов *HRR* (у 3 пациентов — в *BRCA2*, у остальных отмечалась мутация в одном из следующих генов: *ATM*, *ATR*,

CHEK2, *FANCG*, *FANCI*, *FANCL* и *PALB2*), а у 18 (64,3 %) не было мутаций, ассоциированных с генами гомологичной рекомбинации [43, 44].

По данным D. Robinson и коллег, в 75 % случаев метастатического кастрационно-резистентного РПЖ помимо мутаций в генах *BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2* одновременно встречаются мутации в генах *MLH1* и *MSH2*, участвующих в исправлении ошибочно спаренных нуклеотидов в процессе репликации ДНК [45]. Мутации в этих генах повышают вероятность развития синдрома Линча, наследственной патологии, для которой характерно развитие колоректального рака, рака предстательной железы, эндометрия, желудка и других органов в молодом возрасте [29, 46].

К основным критериям назначения генетического тестирования по выявлению мутаций в генах репарации ДНК относят:

- семейный анамнез онкологических заболеваний в *BRCA1/2*-ассоциированных органах (рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы, колоректальный рак);
- наличие диагностированного до 60 лет РПЖ у родственников первой линии;
- наличие в родословной пациента евреев рода Ашкенази;
- метастатический кастрационно-резистентный РПЖ;
- три или более онкологических заболеваний, диагностированных до 50 лет в семье по одной линии (отцовской либо материнской) [9, 17, 47, 48].

Положительным результатом генетического теста является выявление мутации (патогенной либо вероятно патогенной) в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIPI*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, что при местнораспространенном или метастатическом РПЖ позволяет применить дополнительные схемы лечения и спрогнозировать риск развития других онкологических заболеваний [9, 41]. При назначении генетического тестирования пациентам, у которых не диагностирован РПЖ, для оценки риска его развития, а также риска развития других онкологических заболеваний используются более широкие панели генов. По предварительным результатам нескольких текущих крупных клинических испытаний авторы рекомендуют пациентам с недиагностированным РПЖ и положительным результатом генетического теста начало скрининга РПЖ с 40 лет: ежегодное определение уровня ПСА, ежегодное пальцевое исследование предстательной железы через ампулу прямой кишки и МРТ органов малого

таза; при отклонении ПСА от среднего значения для данного возраста рекомендуется выполнение биопсии предстательной железы [9, 49–53].

Методика генетического тестирования не вызывает трудностей: пациенту достаточно сдать кровь либо соскоб буккального эпителия для получения генетического материала. ДНК выделяется из лейкоцитов периферической крови или эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта. [9, 54]. Наиболее часто распространенные мутации в «горячих точках» генов *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *HOXB13* могут быть определены методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). При отсутствии положительного результата исследования, выполненного методом ПЦР-РВ, но при наличии семейного анамнеза РПЖ или наличии внутрипротоковой аденокарциномы и/или наличии РПЖ высокого/очень высокого риска, может быть выполнено таргетное секвенирование (NGS), которое позволит проанализировать широкий спектр генов, мутации в которых могут быть связаны с развитием РПЖ [9, 55].

У носителей мутаций генов, ассоциированных с высоким риском развития РПЖ и его агрессивным течением, в частности носителей *BRCA2*, факт выявления такой мутации может в дальнейшем служить, как сообщают в своем исследовании D. Sigorski и коллеги, основанием для выполнения профилактической радикальной простатэктомии в рамках клинического исследования [55].

На основании генетического тестирования биоптатов предстательной железы можно спрогнозировать исходы хирургического лечения РПЖ, благодаря чему генетическое тестирование (методом NGS) у пациентов с семейным анамнезом *BRCA1/2*-ассоциированных онкологических заболеваний может быть выполнено для оценки вероятности биохимического рецидива, появления метастатических очагов РПЖ [56, 57]. Также генетическое тестирование с помощью панелей Decipher позволяет оценить вероятность миграции стадии у пациентов с РПЖ и 6 баллами по шкале Глисона, применяется для определения показаний к началу радикального лечения у больных, находящихся под активным наблюдением [58]. Эпигенетический профиль, оцениваемый с помощью NGS, у пациентов с РПЖ может иметь клиническую ценность для оценки агрессивности опухоли, особенно при опухолях промежуточного риска, 7 (3+4) баллами по шкале Глисона, что может повлиять на тактику ведения таких пациентов [59].

М. С. Moschovas и соавторы использовали систему генетического тестирования с применением панелей Oncotype DX для разработки шкалы агрес-

сивности течения РПЖ. Для генетического исследования использовались образцы ткани, полученные при биопсии предстательной железы. Ретроспективно были изучены данные 749 пациентов, которым проводилось генетическое тестирование с помощью панелей Oncotype DX. Полученные данные были стратифицированы в соответствии с качественной и количественной оценкой мутаций, их корреляцией с развитием экстрапростатической экстензии (ЭПЭ), положительного хирургического края (ПХК) и инвазии в семенные пузырьки (ИСП). Так, показатель данной шкалы, по результатам исследования, служил независимым предиктором развития ЭПЭ (OR 1.8, 95 % ДИ 1.4–2.3) и ИСП (OR 2.1, 95 % ДИ 1.3–3.4). С помощью генетического тестирования можно рассчитать вероятность ЭПЭ и ИСП при планировании лечения пациентов с РПЖ [60].

Заключение

Мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *BRIPI*, *BARD1*, *PALB2*, *RAD51C* и *RAD51D*, *HOXB13* могут оказывать значимое влияние на течение рака предстательной железы и на онкологические исходы; свидетельствовать о наследственном характере заболевания. Роль мутаций в генах *CDK12*, *FANCL*, *PPP2R2A* и других генах репарации ДНК в развитии и течении рака предстательной железы изучена недостаточно, требуются дальнейшие исследования для установления их значимости в развитии заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Mailyan OA, Kalpinskiy AS, Reshetov IV, et al. Opredelenie rasprostranennosti mutacij v genah reparacii DNK v rossijskoj populyacii u bol'nyh metastaticheskim kastracionno-rezistentnym rakom predstatel'noj zhelezy. *Onkourologiya* 2022;18(3):60–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-60-66. In Russian [Маилян О.А., Калпинский А.С., Решетов И.В. и др. Определение распространенности мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2022;18(3):60–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-60-66.
2. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. In Russian [Злокачественные новообразования в России

в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.].

3. Naletov AA, Nedbajlo SA, Kudratova EA et al. *Primenenie apalutamida dlya lecheniya raka predstatel'noj zhelezy. Universitetskaya medicina Urala.* 2022. Tom: 8 Nomer: 2 (29). Stranicy: 78–83. eLIBRARY ID: 49343196. In Russian [Налетов А.А., Недбайло С.А., Кудратова Е.А. и др. Применение апалутамида для лечения рака предстательной железы. Университетская медицина Урала. 2022. Том: 8 Номер: 2 (29). Страницы: 78–83. eLIBRARY ID: 49343196].

4. Leith A, Ribbands A, Kim J, et al. Real-world homologous recombination repair mutation testing in metastatic castration-resistant prostate cancer in the USA, Europe and Japan. *Future Oncol.* 2022; 18: 937–951. DOI:10.2217/fon-2021-1113.

5. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci.* 2004; 95(11):866–871. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x

6. Samstein RM, Krishna C, Ma X, et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 differentially affect the tumor microenvironment and response to checkpoint blockade immunotherapy. *Nat Cancer.* 2021; 1(12):1188–1203. DOI: 10.1038/s43018-020-00139-8.

7. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat Genet.* 2018; 50(9):1212–1218. DOI: 10.1038/s41588-018-0202-0.

8. Loginova MV, Pavlov VN, Gilyazova IR. Prognosticheskoe znachenie mutacij v genah BRCA1 i BRCA2 pri rake predstatel'noj zhelezy (obzor literatury). *Kreativnaya hirurgiya i onkologiya.* 2021;11(2):183–187. In Russian [Логинаова М.В., Павлов В.Н., Гилязова И.Р. Прогностическое значение мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 при раке предстательной железы (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):183–187]. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-183-187>.

9. Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, et al. Germline and Somatic Mutations in Prostate Cancer for the Clinician. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019; 17(5):515–521. DOI: 10.6004/jnccn.2019.7307.

10. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(5):443–453. DOI: 10.1056/NEJMoal603144.

11. Stukan' AI, Goryainova AYu, Grigoryan MM, et al. Signal'nyj mekhanizm receptora androgena pri rake predstatel'noj zhelezy: rezistentnost' k antiandrogejnnoj terapii i svyaz' s genami reparacii povrezhdenij DNK. *Onkourologiya* 2023;19(1):85–101. In Russian [Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Григорян М.М. и др. Сигналь-

ный механизм рецептора андрогена при раке предстательной железы: резистентность к антиандрогенной терапии и связь с генами репарации повреждений ДНК. *Онкоурология* 2023;19(1):85–101]. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-85-101.

12. Mai PL, Chatterjee N, Hartge P, et al. Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. *PLoS One.* 2009; 4(3):e4812. DOI: 10.1371/journal.pone.0004812.

13. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* 2011; 12(1):68–78. DOI: 10.1038/nrc3181.

14. Lin D, Izadpanah R, Braun SE, et al. A novel model to characterize structure and function of BRCA1. *Cell Biol Int.* 2018; 42(1):34–44. DOI: 10.1002/cbin.10846.

15. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* 2011 Dec 23;12(1):68–78. DOI: 10.1038/nrc3181.

16. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015; 68(2):186–193. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.022.

17. Song WH, Kim SH, Joung JY, et al. Prostate Cancer in a Patient with a Family History of BRCA Mutation: a Case Report and Literature Review. *J Korean Med Sci.* 2017; 32(2):377–381. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.2.377.

18. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31(14):1748–1757. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882.

19. Segal N, Ber Y, Benjaminov O, et al. Imaging-based prostate cancer screening among BRCA mutation carriers—results from the first round of screening. *Ann Oncol.* 2020; 31(11):1545–1552. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.025.

20. Ishiyama Y, Shimbo M, Iizuka J, et al. Association between prostate cancer characteristics and BRCA1/2-associated family cancer history in a Japanese cohort. *PLoS One.* 2020; 15(12):e0244149. DOI: 10.1371/journal.pone.0244149.

21. Ibrahim M, Yadav S, Ogunleye F, et al. Male BRCA mutation carriers: clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer.* 2018; 18(1):179. DOI: 10.1186/s12885-018-4098-y.

22. Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol.* 2020; 38(32):3763–3772. DOI: 10.1200/JCO.20.01035.

23. Mersch J, Jackson MA, Park M, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than

- breast and ovarian. *Cancer*. 2015; 121(2):269–75. DOI: 10.1002/cncr.29041.
24. Pellini F, Granuzzo E, Urbani S, et al. Male Breast Cancer: Surgical and Genetic Features and a Multidisciplinary Management Strategy. *Breast Care (Basel)*. 2020; 15(1):14–20. DOI: 10.1159/000501711.
25. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(7):2115–2121. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2871.
26. Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, et al. DNA Repair in Prostate Cancer: Biology and Clinical Implications. *Eur Urol*. 2017; 71(3):417–425. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.037.
27. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M, et al. CHEK2 Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate. *Cells*. 2020; 9(12):2675. DOI: 10.3390/cells9122675.
28. Zhen JT, Syed J, Nguyen KA, et al. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer*. 2018; 124(15):3105–3117. DOI: 10.1002/cncr.31316.
29. Dong X, Wang L, Taniguchi K, et al. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(2):270–280. DOI: 10.1086/346094.
30. Matveev VB, Kirichek AA, Savinkova AV, et al. Vliyanie germinal'nyh mutacij v gene CHEK2 na vyzhivaemost' do biohimicheskogo recidiva i bezmetastaticheskuyu vyzhivaemost' posle radikal'nogo lecheniya u bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy. *Onkourologiya* 2018;14(4):53–67. In Russian [Матвеев В.Б., Киричек А.А., Савинкова А.В. и др. Влияние герминальных мутаций в гене CHEK2 на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы. *Онкоурология* 2018;14(4):53–67].
31. Wu S, Zhou J, Zhang K, et al. Molecular Mechanisms of PALB2 Function and Its Role in Breast Cancer Management. *Front Oncol*. 2020; 10:301. DOI: 10.3389/fonc.2020.00301.
32. Golotyuk MA, Bereznoj AA, Kazanceva NV, et al. Germinal'nye mutacii v genah PALB2 i CHEK2 i nasledstvennyj rak. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2023;22(3):126–136. In Russian [Голотюк М.А., Бережной А.А., Казанцева Н.В. и др. Герминальные мутации в генах PALB2 и CHEK2 и наследственный рак. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):126–136]. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-126-136>
33. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):523–528. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6760>
34. Dillon KM, Bekele RT, Sztupinszki Z, et al. PALB2 or BARD1 loss confers homologous recombination deficiency and PARP inhibitor sensitivity in prostate cancer. *NPJ Precis Oncol*. 2022;6(1):49. <https://doi.org/10.1038/s41698-022-00291-7>.
35. Norris JD, Chang C-Y, Wittmann BM, et al. The homeodomain protein HOXB13 regulates the cellular response to androgens. *Molec Cell*. 2009;36(3):405–16. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.10.020>
36. Shashkin MN, Golovko DA. Obzor universal'nyh i specifichnyh mutacij vysokopenetrantnyh genov, associirovannyh s opuholyami predstatel'noj zhelezy// Vestnik nauki. 2022. №6 (51). In Russian [Шашкин М.Н., Головки Д.А. Обзор универсальных и специфических мутаций высокопенетрантных генов, ассоциированных с опухолями предстательной железы// Вестник науки. 2022. №6 (51)].
37. Reva SA, Kudinova NI, Lapin SV, Petrov SB. Geneticheskoe issledovanie kak metod ocenki predraspolozhennosti k razvitiyu raka predstatel'noj zhelezy. *Vestnik urologii*. 2020;8(3):103–110. In Russian [Рева С.А., Кудинова Н.И., Лапин С.В., Петров С.Б. Генетическое исследование как метод оценки предрасположенности к развитию рака предстательной железы. *Вестник урологии*. 2020;8(3):103–110]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-103-110>
38. Park CK, Shin SJ, Cho YA, et al. HoxB13 expression in ductal type adenocarcinoma of prostate: clinicopathologic characteristics and its utility as potential diagnostic marker. *Sci Rep*. 2019;9(1):20205. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56657-8>.
39. Ueno S, Sudo T, Hirasawa A. ATM: Functions of ATM Kinase and Its Relevance to Hereditary Tumors. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(1):523. DOI: 10.3390/ijms23010523.
40. Neeb A, Herranz N, Arce-Gallego S, et al. Advanced Prostate Cancer with ATM Loss: PARP and ATR Inhibitors. *Eur Urol*. 2021; 79(2):200–211. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.10.029.
41. Zolotyh MA, Bilyalov AI, Nesterova AI, et al. Rak molochnoj zhelezy: genetika personal'nogo riska. *Klinicheskaya onkologiya*. 2023; 25(2): 190–198. In Russian [Золотых М.А., Билялов А.И., Нестерова А.И. и др. Рак молочной железы: генетика персонального риска. *Клиническая онкология*. 2023; 25(2): 190–198]. <https://doi.org/10.26442/18151434.2023.2.202110>
42. Kote-Jarai Z, Jugurnauth S, Mulholland S, et al. A recurrent truncating germline mutation in the BRIP1/FANCD1 gene and susceptibility to prostate cancer. *Br J Cancer* 100, 426–430 (2009). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604847>
43. Isaacsson Velho P, Qazi F, Hassan S, et al. Efficacy of Radium-223 in Bone-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer with and Without Homologous Repair Gene Defects. *Eur Urol*. 2019; 76(2):170–176. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.040.

44. Suter P, Deek MP, Van der Eecken K, et al. Genomic biomarkers to guide precision radiotherapy in prostate cancer. *Prostate*. 2022; 82 Suppl 1(Suppl 1):S73–S85. DOI: 10.1002/pros.24373.
45. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015; 161(5):1215–1228. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.001.
46. Cohen SA, Pritchard CC, Jarvik GP. Lynch Syndrome: From Screening to Diagnosis to Treatment in the Era of Modern Molecular Oncology. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2019; 20:293–307. DOI: 10.1146/annurev-genom-083118-015406.
47. Mitra AV, Bancroft EK, Barbachano Y, et al. Targeted prostate cancer screening in men with mutations in BRCA1 and BRCA2 detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study. *BJU Int*. 2011; 107(1):28–39. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09648.x.
48. Sokolova AO, Cheng HH. Genetic Testing in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2020; 22(1):5. DOI: 10.1007/s11912-020-0863-6.
49. European Association of Urology. Guidelines 2020. In Russian [Европейская ассоциация урологов. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2020].
50. Loeb S, Carter HB, Catalona WJ, et al. Baseline prostate-specific antigen testing at a young age. *Eur Urol*. 2012; 61(1):1–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.067.
51. Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol*. 2014; 66(3):489–499. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.003.
52. Tang P, Sun L, Uhlman MA, et al. Initial prostate specific antigen 1.5 ng/ml or greater in men 50 years old or younger predicts higher prostate cancer risk. *J Urol*. 2010; 183(3):946–950. DOI: 10.1016/j.juro.2009.11.021.
53. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40–55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*. 2013; 346:f2023. DOI: 10.1136/bmj.f2023.
54. Wyatt AW, Annala M, Aggarwal R, et al. Concordance of Circulating Tumor DNA and Matched Metastatic Tissue Biopsy in Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109(12):d118. DOI: 10.1093/jnci/d118.
55. Sigorski D, Iżycka-Świeszewska E, Bodnar L. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Prostate Cancer: Molecular Mechanisms, and Preclinical and Clinical Data. *Target Oncol*. 2020; 15(6):709–722. DOI: 10.1007/s11523-020-00756-4.
56. Bishoff JT, Freedland SJ, Gerber L, et al. Prognostic utility of the cell cycle progression score generated from biopsy in men treated with prostatectomy. *J Urol*. 2014; 192(2):409–414. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.003.
57. Klein EA, Yousefi K, Haddad Z, et al. A genomic classifier improves prediction of metastatic disease within 5 years after surgery in node-negative high-risk prostate cancer patients managed by radical prostatectomy without adjuvant therapy. *Eur Urol*. 2015; 67(4):778–786. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.036.
58. Benjamin H, Tashzna J, Olamide O, et al. Association Between a 22-feature Genomic Classifier and Biopsy Gleason Upgrade During Active Surveillance for Prostate Cancer. *Eur Urol Open Sci*. 2022 Feb 11; 37:113–119. DOI: 10.1016/j.euro.2022.01.008.
59. Geybels MS, Wright JL, Bibikova M, et al. Epigenetic signature of Gleason score and prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Clin Epigenetics*. 2016; 8:97. DOI: 10.1186/s13148-016-0260-z.
60. Covas Moschovas M, Chew C, Bhat S, et al. Association Between Oncotype DX Genomic Prostate Score and Adverse Tumor Pathology After Radical Prostatectomy. *Eur Urol Focus*. 2022; 8(2):418–424. DOI: 10.1016/j.euf.2021.03.015.

Информация об авторах:

Мосоян Михаил Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом роботической хирургии и клиникой, лечебный факультет, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Калинина Ольга Викторовна, д.б.н., декан факультета биомедицинских наук, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики, лечебный факультет, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Айсина Надежда Анатольевна, ассистент, кафедра урологии с курсом роботической хирургии и клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Макеев Владимир Александрович, ординатор, кафедра урологии с курсом роботической хирургии с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Борисов Анатолий Анатольевич, ординатор, кафедра лабораторной медицины и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Mikhail S. Mosoyan, MD, DSc, professor, director of Robotic Surgery Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Kalinina, DSc, Dean of the Faculty of Biomedical Sciences, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana V. Vavilova, DMSc, Professor, Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Medical Faculty, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Nadezhda A. Aysina, MD, Assistant, Department of Urology and Robotic Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Vladimir A. Makeev, Resident Medical Practitioner, Department of Urology and Robotic Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Anatoliy A. Borisov, Resident Medical Practitioner, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.