

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.07.3-14>

Наследственный рак предстательной железы

Михайленко Д.С.^{1,2}, Залетаев Д.В.¹

1 – ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522, г. Москва, Россия, ул. Москворечье, д. 1

2 – ФGAOY BO Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет);
119048, г. Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8/2

Рак предстательной железы (РПЖ) относят к частым онкоурологическим заболеваниям у мужчин. Часть случаев РПЖ можно рассматривать как клинические проявления наследственных онкологических синдромов – заболеваний, обусловленных герминальными мутациями и характеризующихся повышенным риском развития определенных типов опухолей. Риск РПЖ повышен при герминальных мутациях в генах *BRCA1/2* и других генах системы репарации путем гомологичной рекомбинации, синдромах Линча, Ли-Фраумени и ряде других заболеваний. В настоящем обзоре систематизированы клиничко-генетическая характеристика, методы диагностики, схемы динамического наблюдения носителей герминальных мутаций и показания к назначению таргетной терапии при наследственном РПЖ. Обзор ориентирован на генетиков, онкологов и врачей смежных специальностей.

Ключевые слова: рак предстательной железы, наследственный онкологический синдром, мутация, секвенирование, динамическое наблюдение.

Для цитирования: Михайленко Д.С., Залетаев Д.В. Наследственный рак предстательной железы. *Медицинская генетика* 2024; 23(7): 3-14.

Автор для корреспонденции: Михайленко Дмитрий Сергеевич; **e-mail:** dimserg@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на 2024 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.07.2024

Hereditary prostate cancer

Mikhaylenko D.S.^{1,2}, Zaletayev D.V.¹

1 – Research Centre for Medical Genetics
1 Moskvorechie st., Moscow, 115522, Russian Federation

2 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119048, Russian Federation

Prostate cancer (PCa) is one of the most common oncological diseases in men. Some cases of PCa can be considered as clinical manifestations of hereditary cancer syndromes – diseases caused by germline mutations and characterized by an increased risk of developing certain types of tumors. The risk of PCa is increased in individuals with germline mutations in the *BRCA1/2* genes and other homologous recombination repair genes (HRR), Lynch syndrome, Li-Fraumeni syndrome and a number of other hereditary diseases. We have described clinical and genetic characteristics, diagnostic methods, management and genetic counseling of patients with hereditary forms of PCa, as well as indications for targeted therapy. This review is aimed at clinical and laboratory geneticists, oncologists and related specialists.

Keywords: prostate cancer, hereditary cancer syndrome, mutation, sequencing, active monitoring of mutation carriers.

For citation: Mikhaylenko D.S., Zaletayev D.V. Hereditary prostate cancer. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2024; 23(7): 3-14. (In Russian).

Corresponding author: Dmitry S. Mikhaylenko; **e-mail:** dimserg@mail.ru

Funding. The study was carried out according to the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Research Centre for Medical Genetics.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 15.07.2024

Введение

Онкологические заболевания сегодня являются одной из основных составляющих в структуре заболеваемости и смертности у человека. В России только в 2022 г. впервые выявлено более 624 тыс. случаев злокачественных новообразований, прирост по сравнению с прошлым годом составил 7,6%. Рак предстательной железы (РПЖ) входит в число пяти наиболее частых злокачественных новообразований со стандартизованным показателем встречаемости 198,9 на 100 тыс. населения [1]. Большинство случаев онкологических заболеваний представлены одиночными спорадическими опухолями, которые развиваются, в основном, у пожилых пациентов и обусловлены соматическими мутациями. Однако до 10% опухолей развиваются как часть клинической картины наследственного онкологического синдрома — заболевания, обусловленного герминальной мутацией в онкогене или гене супрессоре и характеризующегося повышенным риском развития определенных типов опухолей. В полной мере сказанное выше относят и к РПЖ, часть случаев которого относится к клиническим проявлениям наследственных онкосиндромов, которые могут быть обусловлены герминальной мутацией в различных генах. Некоторые онкосиндромы относят к частым наследственным заболеваниям (синдромы Линча, синдром с мутациями генов *BRCA1/2*), другие встречаются на порядок реже [2, 3]. В настоящее время востребована систематизация данных о наследственных онкосиндромах, приводящих к развитию РПЖ. В обзоре рассмотрены клиничко-генетическая характеристика, молекулярно-генетическая диагностика, схемы динамического наблюдения и особенности таргетной терапии при различных наследственных заболеваниях с повышенным риском РПЖ. Обзор ориентирован на генетиков, онкологов, лабораторных генетиков и врачей смежных специальностей.

РПЖ у носителей герминальных мутаций *BRCA1/2* и других генов HRR

В настоящее время трудно найти врача или биолога, который бы не знал о существовании генов *BRCA1* и *BRCA2*. Традиционно их рассматривают как причину наследственного рака молочной железы (РМЖ) и яичников [4]. Однако эти гены имеют гораздо большее значение в практической онкогенетике. Гены *BRCA1/2* кодируют белки, которые являются ключевыми участниками репарации ДНК путем гомологичной реком-

бинации (HRR — homologous recombination repair). Кроме генов *BRCA1/2* в этот процесс вовлечены и другие гены: *ATM*, *PALB2*, *RAD51B/C/D*, *CHEK1/2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12* и некоторые другие [5]. При инактивации в клетке одного из этих генов-супрессоров в соответствии с двухударной моделью Кнудсона повышается геномная нестабильность, что способствует канцерогенезу. Герминальные мутации в генах HRR связаны с повышенным риском развития различных типов карцином у человека. Среди генов HRR чаще всего высокопенетрантные мутации выявляют в генах *BRCA1/2*, что и привело к включению их тестирования в клинические рекомендации, прежде всего, при РМЖ, раке яичников, раке поджелудочной железы и РПЖ. Патогенные герминальные варианты *BRCA1/2* увеличивают риск РПЖ в среднем в 3-8 раз относительно среднепопуляционного уровня, причем доля мутаций гена *BRCA2* в структуре выявляемых нарушений и их пенетрантность относительно *BRCA1* больше при наследственном РПЖ, чем, например, при наследственном РМЖ. РПЖ у носителей мутации *BRCA1/2*, как правило, отвечает минимальным критериям направления на генетическую диагностику, таким как РПЖ в молодом возрасте и первичный РПЖ высокой степени злокачественности. На современном этапе считают, что поиск мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* должен в обязательном порядке входить в алгоритм диагностики наследственного РПЖ [6-9]. Наличие мутаций в генах *BRCA1/2* по сравнению с мутациями в других генах HRR в большей мере ассоциировано с неблагоприятным прогнозом кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) [10].

Ген *PALB2* кодирует линкерный белок, который взаимодействует с *BRCA1* и *BRCA2* при формировании мультипротеинового комплекса для выполнения репарации. Патогенные варианты *PALB2* относят к высокопенетрантным мутациям генов HRR [11]. В гомозиготном состоянии некоторые мутации этого гена могут приводить к анемии Фанкони — аутосомно-рецессивному синдрому, связанному с хромосомной нестабильностью, нарушением формирования костного мозга и повышенным риском онкологических заболеваний. В гетерозиготном состоянии у взрослых герминальные мутации *PALB2* рассматривают как причину наследственных форм РМЖ, рака яичника и рака поджелудочной железы. Также при мутациях *PALB2* повышен риск развития РПЖ (по данным одного из исследований, для РПЖ с баллами по Глисон более 7 показатель OR составил 8,05, 95% CI 3,57–18,15, $p < 0,0001$) [12]. Тем не менее, следует с осторожностью оценивать про-

гностическое значение патогенных вариантов в генах HRR, которые ранее показали ассоциацию с повышенным риском развития других типов опухолей. Так, патогенные варианты в гене *BARD1*, который считается одним из генов-кандидатов наследственного РМЖ, не показали увеличение риска РПЖ у их носителей, по крайней мере, в польской популяции [13].

Локализованный на хромосоме 11 ген *ATM* также относится к генам HRR. Гомозиготные мутации в нем приводят к развитию атаксии-телеангиэктазии, а гетерозиготные взрослые носители мутации имеют повышенный риск развития РМЖ, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака желудка, колоректального рака и РПЖ [14].

В настоящее время выявлению носителей герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* в России и своевременному началу динамического наблюдения таких пациентов в немалой степени способствует включение ряда молекулярно-генетических тестов в систему обязательного медицинского страхования (ОМС). В рамках тарифных соглашений территориальных фондов ОМС субъектов Российской Федерации с медицинскими учреждениями при РМЖ с определенными клиническими характеристиками и раке яичников назначают анализ частых мутаций *BRCA1/2* методом ПЦР в реальном времени. При отрицательном результате ПЦР-теста за счет ОМС выполняют высокопроизводительное секвенирование (ВПС) кодирующих частей генов *BRCA1* и *BRCA2* [15]. После выявления мутации у больной женщины в ходе консультации врач-генетик предлагает ей информировать родственников (возможных носителей мутации, в том числе, мужчин) о возможности пройти тестирование.

Пенетрантность мутаций в генах HRR может существенно различаться, причем следует еще учитывать разную клиническую значимость генов HRR как генов-кандидатов наследственного РПЖ. Так, проведенное в Португалии исследование 462 пациентов с семейной историей РПЖ и/или ранней манифестацией заболевания и более 36 тысяч контрольных образцов показало, что вариант *CHEK2* с.349A>G хотя и достоверно ассоциирован с РПЖ, но является сравнительно низкопенетрантным (OR 1,9; 95% CI: 1,1–3,2) [16]. Во время проведения молекулярно-генетической диагностики наследственного РПЖ врач-лабораторный генетик в соответствии с определенными критериями относит выявленные герминальные варианты в генах-кандидатах к одному из пяти классов: патогенные, вероятно патогенные, неопределенного значения, (VUS – variant of uncertain significance), вероятно добро-

качественные, доброкачественные. Из них первые два фактически рассматривают как подтверждение предварительного диагноза наследственного РПЖ, а последние два не указывают в заключении. Отметим, что согласно ведущим зарубежному (ACMG – The American College of Medical Genetics and Genomics) и отечественному (консенсус 2018 г.) руководствам профессиональных медицинских ассоциаций репортирование VUS в генетическом заключении врачом-лабораторным генетиком по результатам ВПС допускается в соответствующей таблице, как правило, с рекомендациями по дальнейшей верификации этого VUS (например: функциональный анализ, анализ сегрегации) [17, 18]. В последние годы в Великобритании были разработаны геноспецифические рекомендации по оценке патогенности герминальных вариантов, в том числе в генах наследственного РПЖ: *BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C/D*. В них используется балльный метод оценки патогенности варианта, что позволяет выделить подкатегории внутри VUS и учитывать сниженную пенетрантность нарушений в некоторых генах [19]. При наличии специальных рекомендаций по конкретному гену следует проводить оценку патогенности герминального варианта как причины онкосиндрома именно по ним, а не по общим правилам для всех генов [20]. Похожая тенденция наблюдается и в рекомендациях ACMG, в частности, в 2023 году были опубликованы отдельные рекомендации для гена *CHEK2*. Так, делеции/инсерции со сдвигом рамки считывания и нонсенс-варианты *CHEK2* по-прежнему рассматриваются как высокопенетрантные варианты, но ряд миссенс-вариантов реклассифицированы из вероятно патогенных вариантов в VUS. В частности, миссенс-вариант p.Ile157Thr в гетерозиготном состоянии в настоящее время сам по себе не может быть подтверждением диагноза наследственного онкосиндрома или основанием для назначения PARP-ингибитора, а целесообразность динамического наблюдения за его носителем оценивается после сбора анамнеза, составления родословной и оценки индивидуального риска [21].

Синдром Линча и РПЖ

Синдром Линча – аутосомно-доминантный наследственный онкологический синдром, названный так в честь американского врача Генри Линча, впервые описавшего заболевание в 1966 г. Это заболевание развивается вследствие мутации в генах системы репарации неспаренных оснований (MMR – mismatch repair): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или делеции

EPCAM, которая захватывает 5'-часть *MSH2*. Синдром Линча выражается в повышенном риске колоректального рака (70% случаев), эндометриоидного рака (50% пациенток) и других типов карцином человека (от десятых долей до 20% у носителей мутаций) [22]. Сложность отбора пациентов для молекулярной диагностики обусловлена клинической гетерогенностью синдрома. Классическая манифестация заболевания в возрасте 27-46 лет в виде колоректального рака, как правило, связана с патогенными вариантами в генах *MLH1*, *MSH2*. Однако при синдроме Линча кумулятивный риск РПЖ к 70 годам может достигать 30%, при этом в родословной вместо колоректального рака можно увидеть рак эндометрия, рак желудка, РМЖ, рак яичников и/или РПЖ; патогенный или вероятно патогенный герминальный вариант может быть локализован в любом из генов-кандидатов, а возраст манифестации онкологических заболеваний документироваться в диапазоне 45-60 лет. При этом частота синдрома Линча в настоящее время сопоставима с встречаемостью онкосиндромов, связанных с мутациями *BRCA1/2*. С учетом сказанного выше, а также зарубежных критериев Amsterdam и Bethesda для диагностики синдрома Линча отечественными специалистами из ФГБУ НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих Минздрава России разработаны минимальные диагностические критерии, позволяющие направить пациента на молекулярно-генетическую диагностику: 1) колоректальный рак у пробанда до 43 лет включительно, 2) колоректальный рак и еще два и более случая любых карцином у самого пациента или его родственников по одной линии.

Первый этап диагностики синдрома Линча заключается в анализе микросателлитной нестабильности (MSI — microsatellite instability) в опухолевом материале. Анализ проводят методами ПЦР/иммуногистохимии (ИГХ) в колоректальном раке и только ИГХ в других типах солидных опухолей (это связано со сниженной чувствительностью в других опухолях тест-систем для ПЦР из пяти STR-маркеров, изначально разработанных для колоректального рака). При обнаружении MSI выполняют поиск герминальной мутации в генах-кандидатах синдрома Линча методами ВПС, а при отрицательном результате секвенирования генов-кандидатов — методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA — multiple ligation probe amplification/assay) [23, 24]. Анализ MSI при опухолях различных локализаций в настоящее время может быть выполнен за счет средств ОМС [15]. Отметим, что мультигенная панель для диагностики на-

следственного РПЖ должна включать все гены-кандидаты синдрома Линча. В качестве иллюстрации можно привести следующий пример. В США было проведено исследование на базе лаборатории Ambry Genetics 1878 пациентов с РПЖ, большинство из которых (около 1500 человек) имело семейную историю РПЖ и ранее генетическое тестирование им не проводили. У 42% пациентов из этой подгруппы в анамнезе были другие онкологические заболевания и у 39% — РПЖ с баллами по Глисон более 7. Пациенты вовлекались в исследование в 2012-2017 гг., в зависимости от клинических характеристик им проводили ВПС панели, включающих до 67 генов-кандидатов. В ходе исследования были детально проанализированы данные панели из 14 генов-кандидатов наследственного РПЖ: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *EPCAM*, *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *RAD51D* и *TP53*. В основном, патогенные/вероятно патогенные герминальные варианты были локализованы в генах *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2* и *HOXB13*. Вместе с тем у 1,7% (26/1501) пациентов с РПЖ, которым ранее не проводили генетическое тестирование, были выявлены патогенные варианты в одном из генов-кандидатов синдрома Линча. Это в очередной раз указывает на обоснованность включения генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *EPCAM* в мультигенную панель для диагностики наследственного РПЖ [25].

РПЖ при синдроме Ли-Фраумени

Синдром Ли-Фраумени развивается у гетерозиготных носителей герминальных мутаций типа loss of function в гене-супрессоре *TP53*. Это моногенное заболевание характеризуется выраженной клинической гетерогенностью — у носителей мутации на протяжении жизни повышен риск развития различных типов карцином, сарком, онкогематологических заболеваний, т.е. практически всех типов новообразований. Однако основными проявлениями синдрома у взрослых, на которых основываются минимальные диагностические критерии, считают РМЖ, саркомы, опухоли головного мозга и аденокортикальный рак [26]. Проведенное в 2022 году мультицентровое исследование 163 мужчин с синдромом Ли-Фраумени показало увеличенный в 9,1 раза риск РПЖ по сравнению со среднепопуляционным уровнем и его ассоциацию с высокими баллами по Глисон/метастатическим РПЖ [27]. Эта работа подтверждает обоснованность тестирования гена *TP53* при подозрении на наследственный РПЖ.

РПЖ при синдромах, не связанных с мутациями в генах *HRR* или *MMR*

В 2012 г. впервые была показана ассоциация миссенс-варианта p.G84E в гомеобоксном гене *HOXB13* с повышенным риском развития РПЖ. В последующем были проведены исследования в различных европеоидных популяциях, показавшие аналогичную ассоциацию при показателе OR от 3,3 до 20,1. Примечательно, что, как и частые европейские мутации *BRCA1*, вариант p.G84E в *HOXB13* не наблюдали у пациентов азиатского происхождения. Описаны семейные случаи РПЖ с p.G84E. У многих носителей мутации возраст манифестации был близок к случаям спорадического РПЖ и превышал 60 лет. Резюмируя сказанное выше, можно рекомендовать тестирование p.G84E в *HOXB13* (rs138213197) пробанду с РПЖ и подозрением на наследственный онкосиндром, если исключены наиболее частые герминальные мутации, особенно, если есть неблагоприятный семейный анамнез по РПЖ у пожилых мужчин [28].

Диагностические возможности при наследственном РПЖ расширяются благодаря использованию ВПС. Секвенирование экзотов позволило существенно расширить круг генов-кандидатов наследственного РПЖ. Так, в клинике Mayo провели двухэтапное исследование пациентов с семейной историей РПЖ и высокозлокачественными опухолями. На первом этапе секвенировали экзоты 539 мужчин с РПЖ из 366 семей, удовлетворявших указанным выше критериям. Также в клинике во время исследования секвенировали экзоты 494 пациентов по поводу не онкологических заболеваний (группа контроля). Для увеличения мощности статистического анализа выборку дополнили архивными данными экзотного секвенирования 140 пациентов с РПЖ и 592 контроля. Определили гены, варианты которых показывали наиболее выраженную ассоциацию с РПЖ. Затем провели дизайн мультигеновой панели, включающей выявленные на первом этапе ассоциированные с РПЖ гены. С использованием этой панели провели анализ образцов 2145 пациентов с подозрением на наследственный РПЖ и 2156 человек из контрольной группы. Были выявлены патогенные/вероятно патогенные варианты в уже известных 11 генах-кандидатах наследственного РПЖ (*ATM*, *BRCA2*, *HOXB13*, *FAM111A*, *EMSY*, *HNF1B*, *KLK3*, *MSMB*, *PCAT1*, *PRSS3*, *TERT*), причем из миссенс-вариантов наиболее выраженную ассоциацию показал p.G84E в *HOXB13* (OR = 23,36). Вместе с тем были обнаружены 10 новых генов-кан-

дидатов с вариантами, ассоциированными с РПЖ: *PABPC1*, *QK1*, *FAM114A1*, *MUC6*, *MYCBP2*, *RAPGEF4*, *RNASEH2B*, *ULK4*, *XPO7* и *THAP3*, причем герминальные варианты в восьми из них были также ассоциированы и с более агрессивным РПЖ [29]. Это еще раз указывает на целесообразность секвенирования экзотов при наследственном РПЖ, если короткие генные панели (*BRCA1/2* или *HRR*) не позволили идентифицировать причину онкосиндрома в семье.

Конечно, интерпретация новых/низкопенетрантных вариантов требует соответствующего анализа сегрегации, который не всегда можно провести в обследуемой семье. Поэтому даже имея данные экзотного секвенирования зачастую интерпретируют герминальные варианты только в известных генах-кандидатах наследственного РПЖ. Например, в Польше проведено исследование 390 экзотов мужчин с семейной историей РПЖ и 308 контрольных экзотов, в которых детально были проанализированы варианты только в 14 генах-кандидатах наследственного РПЖ: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *HOXB13*, *NBN*, *BRIP1*, *PTEN*, *TP53*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *SPOP*. Здесь видно, что компоновка панели отражает авторскую позицию: например, в ней присутствует ген *SPOP*, которого нет в рекомендациях NCCN. В этой работе мутации были выявлены в 19,5% случаев в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *NBN*, *ATM*, *CHEK2*, *HOXB13*, *MSH2* и *MSH6*, при этом мутации в *BRCA2*, *NBN* и *ATM* были ассоциированы с баллами по Глисон 8-10. Миссенс-варианты в кодоне 157 *CHEK2* характеризовались OR менее 5, тогда как нонсенс-варианты/варианты со сдвигом рамки считывания – более 5 [30].

Относительно варианта p.G84E *HOXB13* интересно отметить следующее. С одной стороны, ассоциация этого варианта с риском РПЖ подтверждена в ряде независимых исследований. Также может быть объяснима его ассоциация с первичным РПЖ высокой степени злокачественности: продукт гена *HOXB13* является транскрипционным фактором, вовлеченным в сигнальный путь андрогенового рецептора – ключевую цепь передачи активирующего сигнала при канцерогенезе РПЖ. С другой стороны, наблюдают довольно высокий показатель OR для миссенс-варианта, а также отсутствие в *HOXB13* других миссенс-вариантов с сопоставимым увеличением риска РПЖ. Возникает вопрос, только ли p.G84E задействован в развитии РПЖ, связанном с мутацией в исследуемом локусе? Было проведено европейское исследование локуса *HOXB* на 17q21 на материале 7812 случаев с семейной историей РПЖ и 5047 контролей. Показано, что с РПЖ был ассоциирован не толь-

ко с p.G84E *HOXB13* (rs138213197), но и с локализованным в локусе *HOXB* на удалении 567 т.п.н вариантом rs559612720 в гене *SKAP1*, которые наследовались вместе лишь у половины носителей этих герминальных вариантов. Причем показатель OR независимо для каждого из двух вариантов варьировал от 5 до 8 при сравнении выборок в целом, тогда как высокий OR = 27,7 достигался при выделении подгруппы пациентов с диагностированным до 60 лет высокозлокачественным первичным РПЖ, у которых наблюдали сочетанное носительство вариантов rs138213197 и rs559612720 [31]. Полученные данные говорят о том, что целесообразно исследовать возможные гены-модификаторы, влияющие на пенетрантность p.G84E *HOXB13* и риск развития РПЖ. Продолжаются поиски и других SNV (single nucleotide variation), влияющих на риск развития РПЖ без учета семейного анамнеза, например, исследование локуса 8q24 в проектах Nashville Familial Prostate Cancer Study и International Consortium for Prostate Cancer Genetics [32]. Хотя, по нашему мнению, применение минимальных диагностических критериев наследственного РПЖ позволяет более обоснованно назначать молекулярно-генетическое тестирование с применением ВПС.

Впервые критерии направления на генетическую диагностику по поводу наследственного РПЖ были сформулированы в 1998 г. группой Университета Джона Хопкинса: три и более индивидуумов первой степени родства с РПЖ, случаи РПЖ в трех и более поколениях или два родственника с РПЖ младше 55 лет. В последующие годы эти показания расширялись и корректировались. Критерии ACMG 2015 г. по наследственному РПЖ уже включали пункты о высоких баллах по Глисону

и родственниках с другими типами опухолей, критерии Американского общества урологов 2017 г. и Европейской ассоциации урологов 2019 г. помимо расширения перечня генов-кандидатов учитывали наследственный РПЖ при синдроме Линча. С 2019 г. по настоящее время при описании диагностических критериев в онкологии зачастую ссылаются на регулярно обновляемые рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [15]. Эти критерии фокусируются на трех группах признаков пациента с РПЖ: анамнезе самого пробанда, его семейном онкологическом анамнезе и патоморфологических признаках первичной опухоли. Таким образом, согласно текущей версии руководства NCCN по РПЖ пациент должен быть направлен к врачу-генетику, если у него выполняется хотя бы один из критериев, указанных в табл. 1.

Критерии для синдрома Линча вынесены в отдельные рекомендации NCCN [35], однако в России можно пользоваться критериями НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих Минздрава России для направления на диагностику синдрома Линча [23]. В текущей версии рекомендаций NCCN по РПЖ панель для ВПС должна включать следующий минимальный набор генов: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2* [33].

Динамическое наблюдение носителей мутаций при наследственном РПЖ

Схема динамического наблюдения при наследственном РПЖ зависит, прежде всего, от того, в каком гене выявлена мутация. При этом необходимо

Таблица 1. Диагностические критерии NCCN для наследственного РПЖ [33, 34].

Table 1. NCCN diagnostic criteria for hereditary PCa [33, 34].

№	Критерий
1	Анамнез пробанда (независимо от возраста)
1.1	Первичный метастатический РПЖ
1.2	Этническая принадлежность к евреям-ашкенази
2	Семейный онкологический анамнез
2.1	Как минимум один ближайший родственник с РМЖ до 50 лет, тройным негативным подтипом РМЖ, РМЖ/раком грудной железы (мужчина), раком яичника, раком поджелудочной железы, первичным метастатическим РПЖ и/или РПЖ высокого или очень высокого риска по прогнозу NCCN
2.2	Как минимум 3 близких родственника с РПЖ, РМЖ по одной линии наследования
3	Характеристики опухоли
3.1	РПЖ высокого или очень высокого риска по прогнозу NCCN
3.2	Внутрипротоковый или криброзный подтип РПЖ промежуточного риска по прогнозу NCCN

учитывать повышенный риск развития не только РПЖ, но и других злокачественных новообразований. За рубежом наиболее часто используют рекомендации NCCN. В нашей стране изданы учебно-методическое пособие и рекомендации по наблюдению и медико-генетическому консультированию носителей мутаций в генах-кандидатах наследственного РПЖ [36, 37], из них большую известность приобрели рекомендации Московского общества медицинских генетиков (МОМГ). Рекомендациями МОМГ предусмотрены схемы динамического наблюдения у мужчин с мутациями в наиболее изученных генах-супрессорах при наследственных онкологических синдромах (табл. 2).

Динамическое наблюдение при выявленных герминальных мутациях в других генах-кандидатах наследственного РПЖ, которые отсутствуют в рекомендациях МОМГ, можно выстраивать с учетом рекомендаций NCCN [33-35].

Основная проблема у мужчин в семьях с наследственным РПЖ — своевременная диагностика первич-

ной опухоли. Повышение уровня общего ПСА в крови, выявленное при динамическом наблюдении и подтвержденное при повторном исследовании, — только начало диагностического процесса. Общий ПСА — это не опухолеспецифичный, а органоспецифичный маркер. К повышению его концентрации в крови может привести любой патологический процесс в предстательной железе, не обязательно РПЖ (доброкачественная гиперплазия простаты, хронический простатит и некоторые другие состояния органа). Пациенту с повышенным общим ПСА выполняют пальцевое ректальное исследование, трансректальное УЗИ и/или МРТ. Если подтвердится предположение о наличии новообразования, то проводят биопсию предстательной железы. Именно за врачом-патологоанатомом остается решающее слово в постановке диагноза РПЖ. В качестве уточняющей диагностики можно проводить тест на гиперэкспрессию гена *PCSA3* на материале осадка мочи, продукт которого — длинная не кодирующая РНК — гиперэкспрессируется при РПЖ,

Таблица 2. Схемы динамического наблюдения согласно рекомендациям МОМГ [37].

Table 2. Dynamic observation schemes according to the recommendations of the Moscow Society of Medical Geneticists [37].

Ген	Обследования
<i>BRCA1/2</i>	с 35 лет: скрининг РМЖ — консультация онколога, УЗИ молочной (грудной) железы 1 раз в 6 мес с 50 лет (или за 10 лет до самого раннего известного РМЖ у мужчин в семье): маммография у мужчин с гинекомастией 1 раз в год с 40 лет: скрининг РПЖ — пальцевое ректальное исследование, определение уровня ПСА 1 раз в год с 50 лет (или за 10 лет до самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье): скрининг рака поджелудочной железы — МРТ с контрастированием и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование 1 раз в год
<i>TP53</i>	с 18 лет: для исключения меланомы осмотр онколога/дерматолога 1 раз в год с 25 лет (или за 5 лет до самого раннего колоректального рака в семье): скрининг рака толстой кишки и желудка — колоноскопия и эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в 2-5 лет в зависимости от возраста пациента с 50 лет (или за 10 лет до самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье): скрининг рака поджелудочной железы — МРТ с контрастированием и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование 1 раз в год с 18 лет: поиск злокачественных опухолей других локализаций с учетом семейного анамнеза — МРТ 1 раз в год
<i>PALB2</i>	с 50 лет (или за 10 лет до самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье): скрининг рака поджелудочной железы — МРТ с контрастированием, магнитно-резонансная холангиопанкреатография и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование 1 раз в год
<i>MLH1, MSH2/6, PMS2</i>	с 22 лет (или за 2-5 лет до самого раннего колоректального рака в семье, если он диагностирован до 25 лет): скрининг колоректального рака — колоноскопия 1 раз в 1-2 года в зависимости от возраста пациента с 27 лет (или за 2-5 лет до самого раннего рака желудка в семье): скрининг рака желудка — эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в 1-2 года с 50 лет (или за 10 лет до самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье): скрининг рака поджелудочной железы — МРТ с контрастированием и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование 1 раз в год *при мутации в гене <i>MSH2</i> с 32 лет: скрининг уротелиального рака — обследование органов мочевыделительной системы, цитологический анализ мочи

но не при доброкачественных изменениях простаты или простатите [38]. Своевременное выявление опухолей у носителей мутаций в генах-кандидатах наследственного РПЖ позволяет, в конечном итоге, увеличить продолжительность жизни этих пациентов [39].

Генетическое тестирование и назначение таргетной терапии при наследственном РПЖ

Метастатический РПЖ, будь то наследственная или спорадическая форма заболевания, требует применения системной терапии. Первичный метастатический РПЖ во многих случаях представляет собой гормоночувствительную опухоль, в которой сигнальный путь андрогенового рецептора играет ключевую роль в усиленной пролиферации клеток. Антиандрогеновые препараты позволяют в этом случае добиваться существенных результатов в лечении. Однако клональная эволюция опухоли продолжается, субклоны накапливают новые драйверные мутации и становятся резистентными к препаратам первой линии химиотерапии. В определенных ситуациях назначают антиандрогеновые препараты нового поколения (абиратерон или энзалутамид), но так или иначе с течением времени первичный гормоночувствительный РПЖ переходит в состояние КРРПЖ, что в ряде случаев диктует необходимость назначения таргетной терапии [40]. Современная эффективная таргетная терапия предполагает первоначальное определение мишени для таргетного препарата непосредственно в опухоли, а затем уже принятия решения о назначении препарата по показаниям. Как правило, речь идет о профилировании соматических мутаций в ДНК, выделенной из парафинового блока с содержанием клеток злокачественной опухоли не менее 30%. Однако существуют как минимум две ситуации, когда имеющиеся у пациента результаты генетического тестирования и выявленный герминальный вариант — причина наследственного РПЖ — могут сразу служить весомыми критериями для назначения таргетной терапии [14].

Во-первых, речь идет о тестировании мутаций в генах HRR. Выявление у пациента герминальной мутации *BRCA1/2* ассоциировано с эффективностью терапией препаратами платины и PARP-ингибиторами [6]. Мутации *PALB2* также рассматривают как предиктор ответа на олапариб и препараты платины при КРРПЖ [41]. Дефицит гомологичной рекомбинации вследствие мутаций *PALB2* и *BARD1* и чувствительность к PARP-ингибиторам подтверждены также в исследовании клеточных линий РПЖ [42]. Напротив, ряд мута-

ций в *CDK12*, *ATM*, *CHEK2* характеризуются меньшей предиктивной ценностью в отношении PARP-ингибиторов, чем мутации в других генах HRR [43]. В последние годы накапливаются данные о том, что ответ на олапариб зависит от типа мутации, конкретного гена HRR и моно/биаллельной инактивации гена в опухоли. Так, исследование TOPARP-B продемонстрировало, что наиболее эффективен олапариб при мутациях *BRCA1/2*, а из них — при биаллельных делециях *BRCA2*, биаллельной инактивации *PALB2*, а также потере экспрессии *ATM* по результатам ИГХ. Инактивация *RAD51C/D* была ассоциирована с биаллельными нарушениями *BRCA1/2*, *PALB2* [44]. Однако в действующей пока версии отечественных клинических рекомендаций Минздрава России от 2021 года пациентам с местно-распространенным и метастатическим РПЖ рекомендуется тестирование мутаций в 15 генах HRR (герминальных и соматических): *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*, по аналогии с актуальными тогда рекомендациями NCCN. В настоящее время, как сказано выше, мутации в различных генах HRR имеют разную предиктивную ценность, а ген *PPP2R2A* с 2022 года в рекомендациях NCCN вовсе был исключен из перечня генов HRR для тестирования при РПЖ [33, 45].

Во-вторых, в некоторых случаях рассматривают проведение иммунотерапии. Опухоль с высокой мутационной нагрузкой образует большое количество неоантигенов и лучше узнаваема иммунной системой. Однако за счет взаимодействия молекул PD1/PD-L1 опухолевая клетка может оказывать ингибирующее действие на Т-клетки и ускользать от иммунной системы. Современная таргетная терапия ингибиторами иммунных контрольных точек направлена на нивелирование этого взаимодействия. Однако назначать ингибиторы PD-L1 или PD1 следует только в тех случаях, когда опухоли демонстрируют высокую мутационную нагрузку (более 10 несинонимичных вариантов на 1 млн п.н. кодирующей последовательности генома), микросателлитную нестабильность и/или гиперэкспрессию PD-L1 [33]. Пациенты с РПЖ и синдромом Линча соответствуют этим критериям: вследствие мутации в одном из генов *MLH1*, *MSH2/6*, *PMS2* в их опухолях выражены микросателлитная нестабильность и дефицит MMR, что является критерием назначения, например, пембролизумаба независимо от типа опухоли [46, 47].

Тестирование мутаций HRR при РПЖ проводят сначала в опухолевом материале (блоке), но в значи-

тельной доле случаев приходится верифицировать выявленный генетический вариант в крови, так как доля патогенных герминальных вариантов у пациентов с критериями наследственного РПЖ в генах HRR достигает 22% [48]. Это необходимо учитывать при профилировании мутаций в лабораториях на аутсорсинге и не ограничиваться лишь исследованием блока FFPE. Например, тестирование FMI (FoundationOne) включает определение в опухоли мутаций в 324 генах, оценку MSI и мутационной нагрузки, а также определение с помощью ИГХ статуса PD-L1. Получая в результате те же 22% случаев метастатического РПЖ с мутациями в генах *BRCA1/2*, *ATM*, *PALB2*, *CDK12* и других, имеющих предиктивное значение, и назначая лечение, за направляющим учреждением остается валидация возможного герминального характера мутации при доле вариантного аллеля в образце более 10% [49]. Как уже было указано выше, показанием к назначению олапариба является КРРПЖ как с герминальными, так и соматическими мутациями HRR. При этом первый этап диагностики с применением ПЦР-РВ для выявления частых мутаций *BRCA1/2* актуален только для наследственного РПЖ. Если пациент не удовлетворяет клиническим диагностическим критериям наследственного РПЖ, следует сразу начинать с ВПС всех кодирующих последовательностей генов HRR. При спорадическом метастатическом КРРПЖ, по некоторым данным, в лидеры по частоте соматических мутаций HRR выходят гены *ATM*, *BRCA2*, *CDK12* [50].

Заключение

Таким образом, наследственный РПЖ — генетически гетерогенное заболевание. Повышенный риск развития РПЖ наблюдают у носителей мутаций в генах HRR, при синдромах Линча и Ли-Фраумени, ряде других наследственных онкосиндромов. В настоящее время представляется оправданным диагностический подход с применением минимальных диагностических критериев, учитывающих онкологический анамнез пациента и его родственников, а также злокачественность первичного РПЖ, который позволяет обоснованно направить пациента на молекулярно-генетическое тестирование. Поскольку к настоящему времени описаны десятки генов-кандидатов наследственного РПЖ и герминальные варианты в них с варьирующей пенетрантностью, то особенно актуально выполнение международных рекомендаций по оценке патогенности и клинической значимости мутаций в онкогенетике, в частности, рекомендаций ACMG

и CanVIG. Необходимо также учитывать новые геноспецифические рекомендации в онкогенетике, в частности, в отношении мутаций гена *CHEK2*, чтобы не завышать необоснованно клиническую значимость VUS. Схемы динамического наблюдения и обследования всех органов-мишеней при наследственном РПЖ сейчас достаточно подробно описаны: в случае мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* можно руководствоваться рекомендациями МОМГ, в остальных случаях — учебно-методическим пособием компании Эвоген/кафедры онкогенетики ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ» и актуальными версиями рекомендаций NCCN. Роль выявления герминальных мутаций при наследственном РПЖ будет только расти: вследствие секвенирования мультигенных панелей, экзомов и геномов при семейном РПЖ уже выявляют новые гены-кандидаты этого заболевания, расширяется круг таргетных препаратов и мутаций как предикторов их эффективности. В конечном счете развитие молекулярно-генетического тестирования, схем динамического наблюдения и показаний к таргетной терапии при наследственных онкосиндромах с повышенным риском развития опухолей простаты направлено на увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с ранним и высоко злокачественным РПЖ.

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
2. Шикеева А.А., Исаева Н.И., Васильева Е.Н. и др. Наследственные онкологические синдромы: клинические и генетические аспекты, диагностика. — М.: Лайвбук, 2022. 108 с.
3. Cheng H.H., Sokolova A.O., Gulati R., et al. Internet-based germline genetic testing for men with metastatic prostate cancer. *JCO Precis Oncol.* 2023;7:e2200104. doi:10.1200/PO.22.00104.
4. Vlaming M., Ausems M.G.E.M., Schijven G., et al. Men with metastatic prostate cancer carrying a pathogenic germline variant in breast cancer genes: disclosure of genetic test results to relatives. *Fam Cancer.* 2024;23(2):165–175. doi: 10.1007/s10689-024-00377-0.
5. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F., et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(5):443–53. doi: 10.1056/NEJMoa1603144.
6. Pilarski R. The role of BRCA testing in hereditary pancreatic and prostate cancer families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:79–86. doi: 10.1200/EDBK_238977.
7. Beebe-Dimmer J.L., Kapron A.L., Fraser A.M., et al. Risk of prostate cancer associated with familial and hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol.* 2020;38(16):1807–1813. doi: 10.1200/JCO.19.02808.
8. D’Elia G., Caliendo G., Tzioni M.M., et al. Increased risk of hereditary prostate cancer in Italian families with hereditary breast and ovarian cancer syndrome harboring mutations in BRCA and in other sus-

- ceptibility genes. *Genes (Basel)*. 2022;13(10):1692. doi: 10.3390/genes13101692.
9. Ni Raghallaigh H., Eeles R. Genetic predisposition to prostate cancer: an update. *Fam Cancer*. 2022;21(1):101-114. doi: 10.1007/s10689-021-00227-3.
10. Olmos D., Lorente D., Alameda D., et al. Treatment patterns and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with and without somatic or germline alterations in homologous recombination repair genes. *Ann Oncol*. 2024;35(5):458-472. doi: 10.1016/j.annonc.2024.01.011.
11. Yang X., Leslie G., Doroszuk A., et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):674-685. doi: 10.1200/JCO.19.01907.
12. Wokołorczyk D., Kluźniak W., Stempa K., et al. PALB2 mutations and prostate cancer risk and survival. *Br J Cancer*. 2021;125(4):569-575. doi: 10.1038/s41416-021-01410-0.
13. Stempa K., Wokołorczyk D., Kluźniak W., et al. Do BARD1 mutations confer an elevated risk of prostate cancer? *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5464. doi: 10.3390/cancers13215464.
14. Vietri M.T., D'Elia G., Caliendo G., et al. Hereditary prostate cancer: genes related, target therapy and prevention. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3753. doi: 10.3390/ijms22073753.
15. Шергай П.В., Шаталов П.А., Шинкаркина А.П. и др. Под ред. акад. РАН А.Д. Каприна. Молекулярно-генетические исследования в онкологии. Учебно-методическое пособие. Обнинск: 2023. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. — 82 с.
16. Brandao A., Paulo P., Maia S., et al. The CHEK2 variant c.349A>G is associated with prostate cancer risk and carriers share a common ancestor. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3254. doi: 10.3390/cancers12113254.
17. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
18. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика 2019; 18(2): 3-23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
19. Garrett A., Durkie M., Callaway A., et al. Combining evidence for and against pathogenicity for variants in cancer susceptibility genes: CanVIG-UK consensus recommendations. *J Med Genet*. 2021;58(5):297-304. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107248.
20. CanVIG-UK specific recommendations on individual genes involved in carcinogenesis [https://www.cangene-canvaruk.org/gene-specific-recommendations] (accessed 09.06.2024)
21. Hanson H., Astiazaran-Symonds E., Amendola L.M., et al. Management of individuals with germline pathogenic/likely pathogenic variants in CHEK2: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2023;25(10):100870. doi: 10.1016/j.gim.2023.100870.
22. Bhattacharya P., McHugh T.W. Lynch Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
23. Цуканов А.С., Кашников В.Н., Пикунов Д.Ю., Чернышов С.В. Синдром Линча. Диагностика, мониторинг и лечение. Учебно-методическое пособие. М.: Изд-во Боргес. 2021. 40 с.
24. Цуканов А.С., Демидова И.А., Паур Г.А. и др. Диагностика синдрома Линча у онкологических пациентов: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Вопросы онкологии*. 2023;69(1):7-14. doi:10.37469/0507-3758-2023-69-1-7-14.
25. Pritzlaff M., Tian Y., Reineke P., et al. Diagnosing hereditary cancer predisposition in men with prostate cancer. *Genet Med*. 2020;22(9):1517-1523. doi: 10.1038/s41436-020-0830-5.
26. Amadou A., Achatz M.I.W., Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: temporal phases of Li-Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(1):23-29. doi: 10.1097/CCO.0000000000000423.
27. Maxwell K.N., Cheng H.H., Powers J., et al. Inherited TP53 variants and risk of prostate cancer. *Eur Urol*. 2022;81(3):243-250. doi: 10.1016/j.eururo.2021.10.036.
28. Heise M., Jarzanski P., Bak A., et al. G84E germline mutation in HOXB13 gene is associated with increased prostate cancer risk in Polish men. *Pol J Pathol*. 2019;70(2):127-133. doi: 10.5114/pjp.2019.87103.
29. Schaid D.J., McDonnell S.K., FitzGerald L.M., et al. Two-stage study of familial prostate cancer by whole-exome sequencing and custom capture identifies 10 novel genes associated with the risk of prostate cancer. *Eur Urol*. 2021;79(3):353-361. doi: 10.1016/j.eururo.2020.07.038.
30. Wokołorczyk D., Kluźniak W., Huzarski T., et al. Mutations in ATM, NBN and BRCA2 predispose to aggressive prostate cancer in Poland. *Int J Cancer*. 2020;147(10):2793-2800. doi: 10.1002/ijc.33272.
31. Dupont W.D., Breyer J.P., Johnson S.H., et al. Prostate cancer risk variants of the HOXB genetic locus. *Sci Rep*. 2021;11(1):11385. doi: 10.1038/s41598-021-89399-7.
32. Dupont W.D., Breyer J.P., Plummer W.D., et al. 8q24 genetic variation and comprehensive haplotypes altering familial risk of prostate cancer. *Nat Commun*. 2020 ;11(1):1523. doi: 10.1038/s41467-020-15122-1.
33. NCCN Guidelines. v.4.2024 Prostate Cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf] (дата обращения 05.06.2024).
34. NCCN Guidelines. v.3.2024 Genetic / Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. [https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf] (дата обращения 05.06.2024).
35. NCCN Guidelines. v.2.2023 Genetic / Familial High-Risk Assessment: Colorectal. [https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf] (дата обращения 05.06.2024).
36. Макарова М.В., Немцова М.В., Черневский Д.К. и др. Медико-генетическое консультирование пациентов с выявленными клинически значимыми генетическими вариантами, ассоциированными с наследственными опухолевыми синдромами, и их родственников. Учебно-методическое пособие. М.: 2023. Изд-во Триумф. 71 с. ISBN 978-5-94472-150-1. doi: 10.29039/978-5-94472-150-1-08-2023.
37. Хатъков И.Е., Жукова Л.Г., Данишевич А.М. и др. Рекомендации по медицинскому сопровождению пациентов с верифицированными (подтвержденными) наследственными опухолевыми синдромами и их родственников с выявленной предрасположенностью к развитию онкологических заболеваний. М.: ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, 2022. -27 с.
38. Gan S., Guo Z., Zou Q., et al. Diagnosis accuracy of PCA3 level in patients with prostate cancer: a systematic review with meta-analysis. *Int Braz J Urol*. 2020;46(5):786-793. doi: 10.1590/S1677-5538.IB-JU.2019.0521.
39. Barber N., Ali A., editors. *Urologic Cancers*. Chapter 15: The role of family history and germline genetics in prostate cancer disease profile and screening (199-214 pp.). Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. ISBN: 978-0-6453320-5-6.
40. Михайленко Д.С. Молекулярная генетика рака предстательной железы / Рак простаты: от протеомики и геномики к хирургии. Под ред. Коган М.И. и Пушкарь Д.Ю. РнД; Изд-во ЮНЦ РАН, 2017. 288 с.
41. Horak P., Weischenfeldt J., von Amsberg G., et al. Response to olaparib in a PALB2 germline mutated prostate cancer and genetic events

- associated with resistance. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2019;5(2):a003657. doi: 10.1101/mcs.a003657. PMID: 30833416.
42. Dillon KM, Bekele RT, Sztupinski 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. doi: 10.1038/s41698-022-00291-7.
 43. Militaru F.C., Militaru V., Crisan N., et al. Molecular basis and therapeutic targets in prostate cancer: A comprehensive review. Biomol Biomed. 2023;23(5):760-771. doi: 10.17305/bb.2023.8782.
 44. Carreira S., Porta N., Arce-Gallego S., et al. Biomarkers associating with PARP inhibitor benefit in prostate cancer in the TOPARP-B trial. Cancer Discov. 2021;11(11):2812-2827. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0007.
 45. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. ID:12. <https://roou.ru/clinical-guidelines-rpj2021/> (дата обращения 05.06.2024).
 46. Bugoye F.C., Torrorey-Sawe R., Biegon R., et al. Mutational spectrum of DNA damage and mismatch repair genes in prostate cancer. Front Genet. 2023;14:1231536. doi: 10.3389/fgene.2023.1231536.
 47. Hougén H.Y., Graf R.P., Li G., et al. Clinical and genomic factors associated with greater tumor mutational burden in prostate cancer. Eur Urol Open Sci. 2023;55:45-49. doi: 10.1016/j.euro.2023.08.001.
 48. Truong H., Breen K., Nandakumar S., et al. Gene-based confirmatory germline testing following tumor-only sequencing of prostate cancer. Eur Urol. 2023;83(1):29-38. doi: 10.1016/j.eururo.2022.08.028.
 49. Zhu J., Tucker M., Marin D., et al. Clinical utility of FoundationOne tissue molecular profiling in men with metastatic prostate cancer. Urol Oncol. 2019;37(11):813.e1-813.e9. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.06.015.
 50. Zurita A.J., Graf R.P., Villacampa G., et al. Genomic biomarkers and genome-wide loss-of-heterozygosity scores in metastatic prostate cancer following progression on androgen-targeting therapies. JCO Precis Oncol. 2022;6:e2200195. doi: 10.1200/PO.22.00195.
- ## References
1. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2022 godu. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shakhzadovoy [The cancer care in Russia in 2022. Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O.] M.: PA Herten Moscow Research Oncological Institute branch of the NMRC of radiology at Ministry of Health of Russian Federation, 2022. 239 pp. (In Russ.)
 2. Shikeeva AA, Isaeva NI, Vasilyeva EN, et al. Nasledstvennyye onkologicheskiye sindromy: klinicheskiye i geneticheskiye aspekty, diagnostika [Hereditary tumor syndromes: clinical and genetic aspects, diagnostics]. M.: Layvbuk [M.: Livebook], 2022. 108 pp. (In Russ.)
 3. Cheng H.H., Sokolova A.O., Gulati R., et al. Internet-based germline genetic testing for men with metastatic prostate cancer. JCO Precis Oncol. 2023;7:e2200104. doi:10.1200/PO.22.00104.
 4. Vlaming M., Ausems M.G.E.M., Schijven G., et al. Men with metastatic prostate cancer carrying a pathogenic germline variant in breast cancer genes: disclosure of genetic test results to relatives. Fam Cancer. 2024;23(2):165-175. doi: 10.1007/s10689-024-00377-0.
 5. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F., et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2016;375(5):443-53. doi: 10.1056/NEJMoal603144.
 6. ilarski R. The role of BRCA testing in hereditary pancreatic and prostate cancer families. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019;39:79-86. doi: 10.1200/EDBK_238977.
 7. Beebe-Dimmer J.L., Kapron A.L., Fraser A.M., et al. Risk of prostate cancer associated with familial and hereditary cancer syndromes. J Clin Oncol. 2020;38(16):1807-1813. doi: 10.1200/JCO.19.02808.
 8. D'Elia G., Caliendo G., Tzioni M.M., et al. Increased risk of hereditary prostate cancer in Italian families with hereditary breast and ovarian cancer syndrome harboring mutations in BRCA and in other susceptibility genes. Genes (Basel). 2022;13(10):1692. doi: 10.3390/genes13101692.
 9. Ni Raghallaigh H., Eeles R. Genetic predisposition to prostate cancer: an update. Fam Cancer. 2022;21(1):101-114. doi: 10.1007/s10689-021-00227-3.
 10. Olmos D., Lorente D., Alameda D., et al. Treatment patterns and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with and without somatic or germline alterations in homologous recombination repair genes. Ann Oncol. 2024;35(5):458-472. doi: 10.1016/j.annonc.2024.01.011.
 11. Yang X., Leslie G., Doroszuk A., et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. J Clin Oncol. 2020;38(7):674-685. doi: 10.1200/JCO.19.01907.
 12. Wokołorczyk D., Kluźniak W., Stempa K., et al. PALB2 mutations and prostate cancer risk and survival. Br J Cancer. 2021;125(4):569-575. doi: 10.1038/s41416-021-01410-0.
 13. Stempa K., Wokołorczyk D., Kluźniak W., et al. Do BARD1 mutations confer an elevated risk of prostate cancer? Cancers (Basel). 2021;13(21):5464. doi: 10.3390/cancers13215464.
 14. Vietri M.T., D'Elia G., Caliendo G., et al. Hereditary prostate cancer: genes related, target therapy and prevention. Int J Mol Sci. 2021;22(7):3753. doi: 10.3390/ijms22073753.
 15. Shegay P.V., Shatalov P.A., Shinkarkina A.P. et al. Ed. by Kaprin A.D. Molekulyarno-geneticheskiye issledovaniya v onkologii. Uchebno-metodicheskoye posobiye [Molecular genetic tests in oncology]. Obninsk: 2023. National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health. 82 pp. (In Russ.).
 16. Brandao A., Paulo P., Maia S., et al. The CHEK2 variant c.349A>G is associated with prostate cancer risk and carriers share a common ancestor. Cancers (Basel). 2020;12(11):3254. doi: 10.3390/cancers12113254.
 17. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
 18. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., et al. Rukovodstvo po interpretatsii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redaktsiya 2018, versiya 2) [Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2)]. Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]. 2019;18(2):3-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
 19. Garrett A., Durkie M., Callaway A., et al. Combining evidence for and against pathogenicity for variants in cancer susceptibility genes: CanVIG-UK consensus recommendations. J Med Genet. 2021;58(5):297-304. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107248.
 20. CanVIG-UK specific recommendations on individual genes involved in carcinogenesis [<https://www.cangene-canvaruk.org/gene-specific-recommendations>] (accessed 09.06.2024)
 21. Hanson H., Astiazaran-Symonds E., Amendola L.M., et al. Management of individuals with germline pathogenic/likely pathogenic variants in CHEK2: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2023;25(10):100870. doi: 10.1016/j.gim.2023.100870.
 22. Bhattacharya P., McHugh T.W. Lynch Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
 23. Tsukanov A.S., Kashnikov V.N., Pikunov D.Y., Chernyshov S.V. Sindrom Lincha. Diagnostika, monitoring i lecheniye. Uchebno-meto-

- dicheskoye posobiye [Lynch syndrome: diagnostics, management and treatment]. Moscow: Borges Publishing. 2021. 40 pp. (In Russ.).
24. Tsukanov A.S., Demidova I.A., Tsaur G.A. et al. Diagnostika sindroma Lincha u onkologicheskikh patsiyentov: pozitsiya Mezhregion-al'noy organizatsii molekulyarnykh genetikov v onkologii i onkoge-matologii [Diagnosis of Lynch syndrome in cancer patients: the position of the Interregional Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology]. Voprosy Onkologii [Issues of oncology]. 2023;69(1):7-14. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-7-14. (In Russ.).
25. Pritzlaff M., Tian Y., Reineke P., et al. Diagnosing hereditary cancer predisposition in men with prostate cancer. Genet Med. 2020;22(9):1517-1523. doi: 10.1038/s41436-020-0830-5.
26. Amadou A., Achatz M.I.W., Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: temporal phases of Li-Fraumeni syndrome. Curr Opin Oncol. 2018;30(1):23-29. doi: 10.1097/CCO.0000000000000423.
27. Maxwell K.N., Cheng H.H., Powers J., et al. Inherited TP53 variants and risk of prostate cancer. Eur Urol. 2022;81(3):243-250. doi: 10.1016/j.eururo.2021.10.036.
28. Heise M., Jarzemski P., Bak A., et al. G84E germline mutation in HOXB13 gene is associated with increased prostate cancer risk in Polish men. Pol J Pathol. 2019;70(2):127-133. doi: 10.5114/pjp.2019.87103.
29. Schaid D.J., McDonnell S.K., FitzGerald L.M., et al. Two-stage study of familial prostate cancer by whole-exome sequencing and custom capture identifies 10 novel genes associated with the risk of prostate cancer. Eur Urol. 2021;79(3):353-361. doi: 10.1016/j.eururo.2020.07.038.
30. Wokolorczyk D., Kluzniak W., Huzarski T., et al. Mutations in ATM, NBN and BRCA2 predispose to aggressive prostate cancer in Poland. Int J Cancer. 2020;147(10):2793-2800. doi: 10.1002/ijc.33272.
31. Dupont W.D., Breyer J.P., Johnson S.H., et al. Prostate cancer risk variants of the HOXB genetic locus. Sci Rep. 2021;11(1):11385. doi: 10.1038/s41598-021-89399-7.
32. Dupont W.D., Breyer J.P., Plummer W.D., et al. 8q24 genetic variation and comprehensive haplotypes altering familial risk of prostate cancer. Nat Commun. 2020 ;11(1):1523. doi: 10.1038/s41467-020-15122-1.
33. NCCN Guidelines. v.4.2024 Prostate Cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf] (accessed 05.06.2024).
34. NCCN Guidelines. v.3.2024 Genetic / Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. [https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf] (accessed 05.06.2024).
35. NCCN Guidelines. v.2.2023 Genetic / Familial High-Risk Assessment: Colorectal. [https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf] (accessed 05.06.2024).
36. Makarova M.V., Nemtsova M.V., Chernevsky D.K. et al. Mediko-geneticheskoye konsul'tirovaniye patsiyentov s vyyavlennymi klinicheskimi znachimymi geneticheskimi variantami, assotsirovannymi s nasledstvennymi opukholevymi sindromami, i ikh rodstvennikov. Uchebno-metodicheskoye posobiye [Medical genetic counseling of patients with identified clinically significant genetic variants associated with hereditary tumor syndromes and their relatives]. M.: 2023. Triumph Publishing House. 71 pp. (In Russ.).
37. Khatkov I.E., Zhukova L.G., Danishevich A.M. et al. Rekomendatsii po meditsinskomu soprovozhdeniyu patsiyentov s verifitsirovannymi (podtverzhdennymi) nasledstvennymi opukholevymi sindromami i ikh rodstvennikov s vyyavlennoy predispozitsionnoy k razvitiyu onkologicheskikh zabolevaniy [Recommendations for medical counseling of patients with verified (confirmed) hereditary tumor syndromes and their relatives with an identified predisposition to the development of cancer]. M.: 2022. SBOM A.S. Loginova MCSC DMM, 27 pp. (In Russ.).
38. Gan S., Guo Z., Zou Q., et al. Diagnosis accuracy of PCA3 level in patients with prostate cancer: a systematic review with meta-analysis. Int Braz J Urol. 2020;46(5):786-793. doi: 10.1590/S1677-5538.IB-JU.2019.0521.
39. Barber N., Ali A., editors. Urologic Cancers. Chapter 15: The role of family history and germline genetics in prostate cancer disease profile and screening (199-214 pp.). Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. ISBN: 978-0-6453320-5-6.
40. Mikhaylenko D.S. Molekulyarnaya genetika raka predstatel'noy zhelezy. V Rak prostaty: ot proteomiki i genomiki k khirurgii. Pod red. Kogan M.I. i Pushkar' D.YU. [Molecular genetics of prostate cancer. In Prostate cancer: from proteomics and genomics to surgery. Ed. by Kogan M.I., Pushkar D.Y.J. Rostov-on-Don; South Science Center of RAS Publishing, 2017. 288 pp. (In Russ.).
41. Horak P., Weischenfeldt J., von Amsberg G., et al. Response to olaparib in a PALB2 germline mutated prostate cancer and genetic events associated with resistance. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2019;5(2):a003657. doi: 10.1101/mcs.a003657. PMID: 30833416.
42. Dillon KM, Bekele RT, Sztupinski 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. doi: 10.1038/s41698-022-00291-7.
43. Militaru F.C., Militaru V., Crisan N., et al. Molecular basis and therapeutic targets in prostate cancer: A comprehensive review. Biomol Biomed. 2023;23(5):760-771. doi: 10.17305/bb.2023.8782.
44. Carreira S., Porta N., Arce-Gallego S., et al. Biomarkers associating with PARP inhibitor benefit in prostate cancer in the TOPARP-B trial. Cancer Discov. 2021;11(11):2812-2827. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0007.
45. Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health. Prostate cancer. ID:12. https://roou.ru/clinical-guidelines-rpj2021 (accessed 05.06.2024). (In Russ.).
46. Bugoye F.C., Torrorey-Sawe R., Biegion R., et al. Mutational spectrum of DNA damage and mismatch repair genes in prostate cancer. Front Genet. 2023;14:1231536. doi: 10.3389/fgene.2023.1231536.
47. Hougén H.Y., Graf R.P., Li G., et al. Clinical and genomic factors associated with greater tumor mutational burden in prostate cancer. Eur Urol Open Sci. 2023;55:45-49. doi: 10.1016/j.euro.2023.08.001.
48. Truong H., Breen K., Nandakumar S., et al. Gene-based confirmatory germline testing following tumor-only sequencing of prostate cancer. Eur Urol. 2023;83(1):29-38. doi: 10.1016/j.eururo.2022.08.028.
49. Zhu J., Tucker M., Marin D., et al. Clinical utility of FoundationOne tissue molecular profiling in men with metastatic prostate cancer. Urol Oncol. 2019;37(11):813.e1-813.e9. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.06.015.
50. Zurita A.J., Graf R.P., Villacampa G., et al. Genomic biomarkers and genome-wide loss-of-heterozygosity scores in metastatic prostate cancer following progression on androgen-targeting therapies. JCO Precis Oncol. 2022;6:e2200195. doi: 10.1200/PO.22.00195.