

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-183-187>



Прогностическое значение мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* при раке предстательной железы (обзор литературы)

М.В. Логинова^{1,2*}, В.Н. Павлов², И.Р. Гилязова³

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Логинова Мария Владиславовна, e-mail: mariialoginova25@gmail.com, +7 (937) 166-14-08

Логинова Мария Владиславовна — онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-1550-6069

Павлов Валентин Николаевич — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Гилязова Ирина Рифатовна — к.б.н., кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, лаборатория молекулярной генетики человека, orcid.org/0000-0001-9499-5632

Аннотация

Во всем мире наблюдается значительный рост злокачественных новообразований предстательной железы. Большое количество пациентов на момент выявления заболевания являются неоперабельными. Выбор правильной тактики лечения является сложной задачей на сегодняшний день. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы в настоящее время остается смертельным заболеванием с плохим прогнозом, но с каждым годом список химиотерапевтических препаратов и ингибиторов передачи сигналов андрогеновых рецепторов расширяется и достигаются определенные успехи в лечении пациентов с данным заболеванием. Многочисленные исследования показывают, что во многих случаях неблагоприятный прогноз у пациентов связан с герминальными мутациями или приобретенными дефектами в генах репарации ДНК. Среди дефектов ДНК мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* имеют важные клинические последствия для исхода заболевания у пациента. Мутации в этих генах связаны с неблагоприятными клиническими проявлениями в первичных опухолях и с плохими результатами лечения у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. В данном обзоре делается попытка описать мутации в генах *BRCA1/2* при раке предстательной железы, сосредоточив внимание на их прогностической роли.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гены *BRCA1*, гены *BRCA2*, метастатический кастрационно-резистентный рак, ДНК репарация, мутация, зародышевой линии мутация

Для цитирования: Логинова 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>

Prognostic Value of *BRCA1* and *BRCA2* Gene Mutations in Prostate Cancer: a Literature Review

Maria V. Loginova —
Anticancer Drug Therapy
Unit, Department of Urology
with a course of Advanced
Professional Education,
orcid.org/0000-0002-1550-6069

Valentin N. Pavlov —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Corresponding Member of the
Russian Academy of Sciences,
Department of Urology
with a course of Advanced
Professional Education,
orcid.org/0000-0003-2125-4897

Irina R. Gilyazova —
Cand. Sci. (Biol.), Department
of Medical Genetics and
Fundamental Medicine,
Laboratory of Human
Molecular Genetics,
orcid.org/0000-0001-9499-5632

Maria V. Loginova^{1,2,*}, Valentin N. Pavlov², Irina R. Gilyazova³

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Maria V. Loginova, e-mail: mariialoginova25@gmail.com, +7 (937) 166-14-08

Abstract

Prostate malignancies aggressively grow worldwide frequently occurring inoperable at diagnosis. A proper choice of treatment strategy is currently a challenge. Metastatic castration-resistant prostate cancer remains fatal and poor-prognosis, albeit the list of chemotherapeutic agents and androgen receptor signalling inhibitors has recently been extending towards a certain therapeutic success. Numerous studies suggest a frequent association of the unfavourable prognosis with germline or somatic damage of DNA repair genes. Such are mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes bearing important clinical implications for the patient outcome through an adverse clinical manifest of primary tumours and poor treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. This review attempts to describe the *BRCA1/2* mutations in prostate cancer with a focus on their prognostic value.

Keywords: prostate cancer, *BRCA1* gene, *BRCA2* gene, metastatic castration-resistant cancer, DNA repair, mutation, germline mutation

For citation: Loginova M.V., Pavlov V.N., Gilyazova I.R. Prognostic Value of *BRCA1* and *BRCA2* Gene Mutations in Prostate Cancer: a Literature Review. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):183–187. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-183-187>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по распространенности новообразованием у мужчин во всем мире и второй по значимости причиной смерти от рака в западных странах [1]. В США ежегодно регистрируется 165 000 новых случаев заболевания и 29 000 смертей из-за РПЖ [2]. По данным исследований, медианное значение общей выживаемости составило примерно 42,1 месяца, выживаемость без неблагоприятных исходов всего 11,2 месяца у пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ [3]. Несмотря на значительный прогресс в лечении РПЖ, течение заболевания у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) остается неблагоприятным, а медиана общей выживаемости составляет от 18 до 36 месяцев [4]. Лучшее понимание генетической составляющей пациентов с мКРРПЖ является важной медицинской необходимостью для более точной постановки диагноза и определения прогноза заболевания, а также для определения правильной тактики лечения [5].

РПЖ — одна из наиболее наследуемых опухолей человека [6]. Примерно у 90 % пациентов с мКРРПЖ наблюдаются клинически значимые герминальные и соматические мутации [7]. Дефекты репарации поврежденных ДНК (damage repair defects, DDR) наблюдаются в 25 % случаев, причем мутации в гене *BRCA2* представляют собой наиболее частое явление [8]. Наследственные мутации в генах *BRCA1/2* связаны с повышенным риском развития рака молочной железы, яичников, предстательной железы и других видов рака [9]. Гены DDR участвуют в механизмах поддержания стабильности генома, восстановления аббераций ДНК во время клеточного цикла, обеспечения правильного деления митотических клеток и распределения геномного материала по дочерним клеткам [10]. Чтобы устранить угрозы, вызванные повреждением ДНК, в клетках происходят процессы с реакциями на повреждение ДНК, которые обнаруживают повреждения ДНК, сигнализируют об их наличии и способствуют их восстановлению [11]. Если степень повреждения ДНК превышает репарационную способность, альтернативные пути передачи сигналов приводят к апоптозу потенциально опасных мутировавших клеток [12]. Для того чтобы справиться с разными повреждениями ДНК, задействовано несколько путей репарации ДНК, и они обычно происходят в рамках общей программы [13]. *BRCA1/2* — это белок, кодируемый основным онкогеном, ответственным за восприимчивость к раку молочной железы и яичников, который играет важную роль в системе гомологичной рекомбинации (HR), работая одновременно с несколькими ферментами для защиты генома от двойных разрывов цепи ДНК [14]. Мутации в гене *BRCA2* — негативный прогностический фактор, связанный с короткой выживаемостью без метастазов (short metastasis-free survival, MFS) и канцер-специфической выживаемостью (cancer-specific survival, CSS) у пациентов с мКРРПЖ [15].

В обзоре представлена информация о мутациях у пациентов, страдающих РПЖ, в генах *BRCA1/2*, которые

играют важную прогностическую роль в течении заболевания, а также имеют большое значение для идентификации наследственного рака и проведения генетического консультирования [16, 17].

Распространенность мутаций в генах *BRCA1/2* при РПЖ

Частота возникновения герминальных мутаций в генах DDR среди мужчин с метастатическим РПЖ колеблется от 11 до 33 %, что значительно выше, чем у мужчин с локализованным РПЖ [18]. В одном из исследований было выявлено, что 11 % из 692 пациентов с метастатическим РПЖ имеют наследственные мутации в 16 генах DDR [19]. Наиболее часто мутации выявлялись в генах *BRCA2* (5,3 %), затем *ATM* (1,6 %), *CHEK2* (1,9 %), *BRCA1* (0,9 %) и *RAD51* (0,4 %) [20, 21]. Частота мутаций не различалась в зависимости от семейного анамнеза РПЖ или возраста на момент постановки диагноза [22]. В результате секвенирования было выявлено, что 23 % из 150 биопсий мКРРПЖ имели мутации в генах DDR [23]. Мутации в гене *BRCA2* составляют 13 % образцов, в гене *ATM* — 7,3 %, *MSH2* — 2 %, *BRCA1*, *FANCA*, *MLH1* и *RAD51* — по 0,3 % [24].

Некоторые исследования показали, что геномный ландшафт мКРРПЖ отличается от локализованного РПЖ [25]. При анализе 680 первичных опухолей и 333 биопсий мКРРПЖ были идентифицированы дефекты зародышевых линий и/или соматические дефекты в генах DDR в 10 % первичных опухолей и 27 % метастатических образцов [26]. Различный молекулярный профиль при локализованном РПЖ и метастатическом поражении может быть прямым следствием эволюции опухоли или быть таковым после проведенной химиотерапии [27]. Однако небольшие субпопуляции вариантных клонов могут уже присутствовать в первичных опухолях и способны увеличиваться при развитии метастатического заболевания [28].

Полученные данные говорят о том, что выполнение биопсии предстательной железы может быть необходимым для определения пациентов с мутациями в генах DDR, что позволит избежать повторных биопсий метастатических поражений, которые потенциально опасны и требуют больших затрат времени на их проведение [29, 30].

Клинические последствия мутаций в генах *BRCA1/2* при раке предстательной железы

РПЖ является клинически неоднородным заболеванием [31]. Пациенты могут по-разному отвечать на лечение, что ведет к различным клиническим результатам [32]. Сложившаяся клиническая изменчивость может отражать молекулярную гетерогенность [33]. Следовательно, молекулярное профилирование может иметь существенное трансляционное значение, позволяя отличать пациентов с вялотекущим течением РПЖ от пациентов со смертельным исходом [34]. В нескольких клинических исследованиях рассматривалась прогностическая роль мутаций в генах *BRCA1/2* при локализованном РПЖ и у мужчин с мКРРПЖ, получающих

стандартную терапию [35]. В ретроспективном исследовании мутации в генах *BRCA1/2* коррелировали с более высоким баллом по шкале Глисона, поражением лимфатических узлов, метастатическим поражением и стадией T3/4 [36]. Мутации в гене *BRCA2* являлись независимым прогностическим фактором, который был связан с худшими результатами проведенного лечения [37]. При локализованном РПЖ 5-летняя канцер-специфическая выживаемость (CSS) и короткая выживаемость без метастазов (MFS) были значительно меньше у носителей мутаций в гене *BRCA2*, чем у пациентов с отсутствием данной мутации (82 % против 96 % и 77 % против 93 % соответственно) [38, 39]. Учитывая противоречивые результаты, продолжаются исследования по изучению влияния мутаций в гене *BRCA2* на исход заболевания у пациентов с мКРППЖ, получавших стандартное лечение [40].

Все проведенные исследования предполагают, что выбор терапии первой линии может повлиять на исход заболевания у мужчин с мутациями в гене *BRCA2* и также подтвердить роль *BRCA2* как прогностического биомаркера для выбора терапии первой линии у пациентов с мКРППЖ.

Актуальность тестирования герминальных мутаций и генетического консультирования

Высокая частота распространенности мутаций в генах DDR и большое клиническое значение их прогностической роли привели к тому, что в международных руководствах были внедрены рекомендации по генетическому тестированию [41]. В настоящее время рекомендовано тестировать всех пациентов с любым метастатическим РПЖ, а также всех пациентов с положительным семейным анамнезом РПЖ или пациентов с наследственным синдромом рака молочной железы и яичников (НВОС) либо с синдромом Линча [42]. При метастатическом РПЖ необходимо проводить тестирование герминальных и соматических мутаций, а также использовать большие панели генов, но приоритетным является определение мутаций в клинически значимых генах, таких как *BRCA2*, *BRCA1*, и генах репарации ДНК [43]. Кроме того, если в генах *BRCA2* или *BRCA1* идентифицированы соматические мутации, анализ герминальных мутаций проводится для определения последствий для всех родственных членов семьи [44]. Пациентам с неметастатическим РПЖ предлагается использовать тестирование, которое состоит из начального тестирования приоритетных генов с последующим расширенным тестированием, с особым акцентом на анализе мутаций в гене *BRCA2* для персонализации стратегии активного наблюдения [45]. Также рекомендовано проведение генетического тестирования (анализ соматических и герминальных мутаций) для пациентов с высоким, очень высоким риском, регионарным и метастатическим РПЖ или с положительным семейным анамнезом рака [46]. По рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) необходимо проведение скрининга герминальных мутаций для всех пациентов с метастатическим РПЖ и рассмотрение

возможности генетического тестирования у пациентов с локализованным РПЖ и семейным анамнезом, позволяющим предположить наследственную предрасположенность к раку [47].

Заключение

Несмотря на большое количество лекарственных препаратов для лечения пациентов с мКРППЖ, РПЖ остается летальным заболеванием с плохим прогнозом. На данный момент молекулярно-генетическая гетерогенность заболевания имеет большую доказательную базу у множества пациентов. Генетическая характеристика больных с мКРППЖ должна интегрироваться в клинику для выбора пациентов, которые с большей вероятностью будут реагировать на таргетные агенты, что минимизирует возникновение токсичности от лекарственных препаратов. Многочисленные исследования подчеркивают, что *BRCA2* является независимым прогностическим фактором, связанным с более короткой канцер-специфической выживаемостью (CSS) у пациентов с мКРППЖ, а выбор препаратов для первой линии лечения может влиять на исход заболевания у носителей мутаций в гене *BRCA2*. Определение мутаций генов *BRCA2* позволит определить узкую, но чрезвычайно важную группу пациентов, которые могут иметь неблагоприятный прогноз течения заболевания. Возрастающая роль *BRCA2* подчеркивает важность выполнения генетического консультирования и мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с РПЖ. Как и в случае других видов онкологических заболеваний, индивидуальный подход к лечению таких пациентов является ведущим направлением в современной онкологии.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- 1 Fitzmaurice C., Allen C., Barber R.M., Barregard L., Bhutta A.Z., Brenner H., et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524–48. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688
- 2 Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
- 3 James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M., Dearnaley D., Spears M., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)01037-5
- 4 Gillissen S., Omlin A., Attard G., Bono J., Efstathiou E., Fizazi K., et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1589–604. DOI: 10.1093/annonc/mdv257
- 5 Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., Grzybowski E., Budryk M., Stawicka M., et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):375–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7019
- 6 Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R., Czene K., Havelick D., Scheikeet T., et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic Countries. *JAMA.* 2016;315(1):68–76. DOI: 10.1001/jama.2015.17703

- 7 Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M., Schultz N., Lonigro R., Mosquera J-M., et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015;162(2):454. DOI: 10.1016/j.cell.2015.06.053
- 8 Kote-Jarai Z., Leongamornlert D., Saunders E., Tymrakiewicz M., Castro E., Mahmud N., et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer*. 2011;105(8):1230-4. DOI: 10.1038/bjc.2011.383
- 9 Eeles R., Goh C., Castro E., Bancroft E., Guy M., Olama A., et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol*. 2014;11(1):18-31. DOI: 10.1038/nrurol.2013.266
- 10 Reinhardt H.C., Yaffe M.B. Phospho-Ser/Thr-binding domains: navigating the cell cycle and DNA damage response. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14(9):563-80. DOI: 10.1038/nrm3640
- 11 Sáez G.T. DNA Injury and Repair Systems. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1902. DOI: 10.3390/ijms19071902
- 12 Reinhardt H.C., Schumacher B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in aging and cancer. *Trends Genet*. 2012;28(3):128-36. DOI: 10.1016/j.tig.2011.12.002
- 13 Dietlein F., Thelen L., Reinhardt H.C. Cancer-specific defects in DNA repair pathways as targets for personalized therapeutic approaches. *Trends Genet*. 2014;30(8):326-39. DOI: 10.1016/j.tig.2014.06.003
- 14 Yu K., Shao Z. Initiation, evolution, phenotype and outcome of BRCA1 and BRCA2 mutation-associated breast cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(5):372-3. DOI: 10.1038/nrc3181-c1
- 15 Castro E., Goh C., Olmos D., Saunders E., Leongamornlert D., Tymrakiewicz M., 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):1748-57. DOI: 10.1200/jco.2012.43.1882
- 16 Antonarakis E.S., Lu C., Luber B., Liang C., Wang H., Chen Y., et al. Germline DNA repair gene mutations and outcomes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving first-line abiraterone and enzalutamide. *Eur Urol*. 2018;74(2):218-25. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.01.035
- 17 Mateo J., Carreira S., Sandhu S., Miranda S., Mossop H., Perez-Lopez R., et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *New Engl J Med*. 2015;373(18):1697-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1506859
- 18 Abeshouse A., Ahn J., Akbani R. Molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell*. 2015;163(4):1011-25. DOI: 10.1038/s41598-017-00872-8
- 19 Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F., Sarkar N., Abida W., Beltran H., et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *New Engl J Med*. 2016;375(5):443-53. DOI: 10.1056/NEJMoa1603144
- 20 Leongamornlert D., Mahmud N., Tymrakiewicz M., Saunders E., Dadaev T., Castro E., et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer*. 2012;106:1697-701. DOI: 10.1038/bjc.2012.146
- 21 Cybulski C., Wokolorczyk D., Kluzniak W., Jakubowska A., Górski B., Gronwald J., et al. An inherited NBN mutation is associated with poor prognosis prostate cancer. *Br J Cancer*. 2013;108:461-8. DOI: 10.1038/bjc.2012.486
- 22 Lazzeri M., Lughezzani G. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *Eur Urol*. 2016;70(4):703-4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.039
- 23 Mersch J., Jackson M.A., Park M., Nebgen D., Peterson S., Singleton C., et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015;121:269-75. DOI: 10.1002/cncr.29041
- 24 Mayor S. Third of men with treatment resistant prostate cancer respond to drug that targets gene defect, study finds. *BMJ*. 2015;351:5783. DOI: 10.1136/bmj.h5783
- 25 Moran A., O'Hara C., Khan S., Shack L., Woodward E., Maher E.R., et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer*. 2012;11:235-42. DOI: 10.1007/s10689-011-9506-2
- 26 Mullane S.A., Van Allen E.M. Precision medicine for advanced prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2016;26(3):231-9. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000278
- 27 Nombela P., Lozano R., Aytes A., Mateo J., Olmos D., Castro E., et al. BRCA2 and other DDR genes in prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):352. DOI: 10.3390/cancers11030352
- 28 Castro E., Goh C., Leongamornlert D., Saunders E., Tymrakiewicz M., Dadaev T., 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):186-93. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.022
- 29 Roy R., Chun J., Powell S.N. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(1):68-78. DOI: 10.1038/nrc3181
- 30 Zafeiriou Z., Bianchini D., Chandler R., Rescigno P., Yuan W., Carreira S., et al. Genomic analysis of three metastatic prostate cancer patients with exceptional responses to carboplatin indicating different types of DNA repair deficiency. *Eur Urol*. 2019;75(1):184-92. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.048
- 31 Annala M., Struss W.J., Warner E.W., Beja K., Vandekerkhove G., Wong A., et al. Treatment outcomes and tumor loss of heterozygosity in germline DNA repair-deficient prostate cancer. *Eur Urol*. 2017;72(1):34-42. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.023
- 32 Young G.J., Harrison S., Turner E.L., Walsh E., Oliver S., Ben-Shlomo Y., et al. Prostate-specific antigen (PSA) testing of men in UK general practice: a 10-year longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2017;7:e017729. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017729
- 33 Fachal L., Gomez-Caamano A., Celeiro-Munoz C., Peleteiro P., Blanco A., Carballo A., et al. BRCA1 mutations do not increase prostate cancer risk: results from a metaanalysis including new data. *Prostate*. 2011;71:1768-79. DOI: 10.1002/pros.21394
- 34 Laitman Y., Boker K.L., Lipshitz I., Weissglas-Volkov D., Litz-Philipsborn S., Schayek H., et al. Cancer risks in Jewish male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150:631-5. DOI: 10.1007/s10549-015-3340-4
- 35 Loeb L.A. Human cancers express a mutator phenotype: hypothesis, origin, and consequences. *Cancer Res*. 2016;76(8):2057-9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0794
- 36 Giri V.N., Knudsen K.E., Kelly W.K., Cheng H., Cooney K., Cookson M., et al. Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia prostate cancer consensus conference 2019. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2798-811. DOI: 10.1200/JCO.20.00046
- 37 Carroll P.R., Parsons J.K., Andriole G., Bahnsen R.R., Castle E.P., Catalona W.J., et al. NCCN Guidelines Insights: prostate cancer early detection, version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(5):509-19. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0060
- 38 Smith M.R., Sandhu S.K., Kelly W.K., Scher H.I., Efstathiou E., Lara P.N., et al. LBA50 — Pre-specified interim analysis of GALAHAD: a phase II study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD). *Ann Oncol*. 2019;30(5):884-5. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-20-0394
- 39 Parker C., Castro E., Fizazi K., Heidenreich A., Ost P., Procopio G., et al. On behalf of the ESMO guidelines committee, prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1119-34. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011
- 40 Bancroft E.K., Page E.C., Castro E., Lilja H., Vickers A., Sjoberg D., 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):489-99. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.003
- 41 Draisma G., Boer R., Otto S.J., van der Crujssen I.W., Damhuis R.A., Schröder F.H., et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(12):868-78. DOI: 10.1093/jnci/95.12.868
- 42 Lecarpentier J., Silvestri V., Kuchenbaecker K.B., Barrowdale D., Dennis J., McGuffog L., et al. Prediction of breast and prostate cancer risks in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers using polygenic risk scores. *J Clin Oncol*. 2017;35:2240-50. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.4935
- 43 Mohler J.L., Antonarakis E.S., Armstrong A.J., D'Amico A.V., Davis B.J., Dorff T., et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5):479-505. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0023
- 44 Giri V.N., Hegarty S.E., Hyatt C., O'Leary E., Garcia J., Knudsen K.E., et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate*. 2019;79(4):333-9. DOI: 10.1002/pros.23739
- 45 Abida W., Campbell D., Patnaik A. 846PDPreliminary results from the TRITON2 study of rucaparib in patients (pts) with DNA damage repair (DDR)-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): updated analyses. *Ann Oncol*. 2019;30(5):327-8. DOI: 10.1093/annonc/mdz248.003
- 46 Schumacher F.R., Al Olama A.A., Berndt S.I., Benlloch S., Ahmed M., Saunders E., et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet*. 2018;50:928-36. DOI: 10.1038/s41588-018-0142-8
- 47 Hugosson J., Roobol M.J., Månsson M., Tammela T., Zappa M., Nelen V., et al. A 16-yr follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;76:43-51. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.009