

BRCA-ассоциированный рак предстательной железы BRCA-история одной семьи

А.А. Измайлов^{1,2}, А.В. Султанбаев^{1,3}, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.Ф. Насретдинов^{1,3}, Ш.И. Мусин¹, Р.Т. Аюпов¹, Н.И. Султанбаева¹, Б.А. Ибрагимов¹, А.Р. Хазиев¹

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3;

³ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр»; Россия, 450076 Уфа, ул. Гафури, 74

Контакты: Александр Валерьевич Султанбаев rkodrb@yandex.ru

В странах Западной Европы рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью среди мужчин. Благодаря развитию технологии молекулярно-генетических исследований за последние годы были открыты ранее неизвестные генетические особенности этиологии и патогенеза РПЖ, что позволило выделить среди населения группу риска заболевания данной патологией. В группе пациентов с РПЖ особую долю составляют больные с наследственными формами злокачественных новообразований, ассоциированных с мутациями в генах *BRCA1/2*. В эпоху развития молекулярной генетики важным этапом при обследовании пациентов со злокачественными новообразованиями является медико-генетическое консультирование. Данный этап позволяет выявить предикторы наследственного рака. В свою очередь, обнаружение мутации в генах *BRCA1/2* позволяет персонализировать подход к профилактике и лечению РПЖ.

Мы приводим клиническое наблюдение пациента с РПЖ с семейным анамнезом и наличием мутации в гене *BRCA1*. Обнаружение мутаций в гене *BRCA* позволяет выявлять злокачественные новообразования на ранних стадиях. Скрининговые мероприятия, направленные на поиск герминальных мутаций у здоровой популяции, значительно повысят раннюю выявляемость таких злокачественных патологий, как рак молочной железы, рак яичников, РПЖ и др.

Ключевые слова: рак предстательной железы, наследственный рак, *BRCA1/2*, профилактика рака, скрининг герминального рака

Для цитирования: Измайлов А.А., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В. и др. *BRCA*-ассоциированный рак предстательной железы. *BRCA*-история одной семьи. Онкоурология 2021;17(4):157–64. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-157-164.

BRCA associated prostate cancer. BRCA heredity of one family

A.A. Izmailov^{1,2}, A.V. Sultanbaev^{1,3}, K.V. Menshikov^{1,2}, A.F. Nasretdinov^{1,3}, Sh.I. Musin¹, R.T. Ayupov¹, N.I. Sultanbaeva¹, B.A. Ibragimov¹, A.R. Khasiev¹

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450000, Russia;

³Republican Medical Genetic Center; 74 Gafuri St., Ufa 450076, Russia

Contacts: Aleksandr Valer'evich Sultanbaev rkodrb@yandex.ru

In western European countries prostate cancer is one of the most common malignant disease among male population. Due to innovations in molecular genetics research technology over recent years genetic features of etiology and pathogenesis of prostate cancer have been discovered and this helped to distinguish people with high risk of prostate cancer development. Hereditary forms of malignant tumors occupy a special position due to association with mutations in *BRCA1/2* gene in a group of patients with prostate cancer. The most important part of examination of patients with malignant diseases is medico-genetic counseling. It helps to reveal the hereditary of the disease. The detection of germinal mutations in *BRCA1/2* gene helps to personify diagnostic measures for primary prophylaxis and treatment of prostate cancer.

Here is a case of one patient with hereditary feature of prostate cancer with a mutation in *BRCA1* gene. It is important to note that revealing mutations in *BRSA* gene helps to early diagnose malignant neoplasms. Screening measures to reveal germinal mutations in healthy population can improve early detection of such malignant diseases as breast cancer, prostate cancer and other malignant neoplasms.

Key words: prostate cancer, hereditary cancer, *BRCA1/2*, prophylaxis of cancer, screening of germinal cancer

For citation: Izmailov A.A., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V. et al. *BRCA* associated prostate cancer. *BRCA* heredity of one family. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):157–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-157-164.

Введение

В странах Западной Европы наиболее распространенной злокачественной опухолью у мужчин является рак предстательной железы (РПЖ), занимающий 3-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний [1–3]. Результаты анализа заболеваемости РПЖ в странах бывшего СССР показывают значительные различия: наиболее низкие – в Киргизии (7,1), Азербайджане (6,9), Узбекистане (4,9) и Таджикистане (1,8); высокие – в Молдавии (18,3) [4], Украине (26,2), Казахстане (20,8) и Армении (16,6) [5], самые высокие – в Белоруссии (67,4) и России (40,5) [4].

Прирост стандартизованных показателей заболеваемости с 2012 по 2017 г. составил от 2 % (в Армении и Таджикистане) до 43 % (в России, Украине, Белоруссии, Азербайджане и Киргизии). В Узбекистане и Молдавии заболеваемость была на уровне 63–66 % [4].

При этом необходимо отметить, что в России за последние 10 лет наблюдается рост индекса накопления контингента больных с РПЖ – 4,1 в 2009 г. и 6,3 в 2019 г. Неуклонный рост распространенности РПЖ в России, в свою очередь, непосредственно связан с ростом доли активно выявленного РПЖ, которая в 2009 г. составила 17,5 %, в 2019 г. – 33,3 % [5].

Важное влияние на развитие РПЖ оказывают как соматические, так и герминальные мутации. В последние годы в практической онкологии особое внимание уделяется наследственным синдромам, которые могут явиться причиной развития злокачественных новообразований.

В онкоурологии благодаря молекулярно-генетическим исследованиям за последние годы были полноценно изучены генетические особенности этиологии и патогенеза развития РПЖ [6–11].

По данным многочисленных исследований, следует отметить высокую частоту встречаемости герминальных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *HOXB13*, *MMR*, основная часть которых ассоциирована не только с повышенным риском развития РПЖ, но и с более агрессивным течением заболевания [12]. При этом отмечено, что в группе пациентов с РПЖ особое место занимают больные с наследственными формами злокачественных новообразований, ассоциированных с мутациями в генах *BRCA1/2*. Особый интерес в онкологической практике обусловлен как особенностями

лечения уже имеющегося рака, так планом профилактических мероприятий, способных предотвратить нежелательные исходы заболевания [10, 11]. При лечении больных со злокачественными новообразованиями важным является понимание особенностей и механизмов опухолевой прогрессии, полученное в том числе из клинического опыта лечения пациентов с наследственными формами опухолей. При этом большинство генетических исследований сосредоточено на метастатическом и кастрационно-резистентном РПЖ.

Известно, что мутации в генах *BRCA1/2* и *CHEK2* ассоциированы с ухудшением отдаленных результатов радикального лечения пациентов с локализованными формами РПЖ. У больных с метастатическим РПЖ наличие герминальной мутации в генах *BRCA2* и *CHEK2* служит предиктором неблагоприятного прогноза, ассоциированным с уменьшением срока до развития кастрационной резистентности, в том числе у больных с минимальной степенью распространенности метастатического поражения [13, 14]. Отмечено, что комбинированная частота мутаций *BRCA1/2* и *ATM* была значительно выше у пациентов с распространенным РПЖ (6,07 %), чем у пациентов с локализованным РПЖ (1,44 %) ($p = 0,0007$). Частота встречаемости мутаций значительно различалась среди пациентов с распространенным РПЖ в зависимости от возраста на момент смерти (10,0; 9,08; 8,33; 4,94 и 2,97 % у пациентов, которые умерли в возрасте ≤ 60 , 61–65, 66–70, 71–75 и старше 75 лет соответственно; $p = 0,046$), а также от времени до смерти после постановки диагноза (12,26; 4,76 и 0,98 % у пациентов, которые умерли в период ≤ 5 , 6–10 и > 10 лет после установления диагноза РПЖ соответственно; $p = 0,0006$) [15]. Данные по выживаемости представлены на рис. 1.

Из рис. 1 следует, что пациенты с герминальными мутациями относятся к особой группе, которая требует персонализированного подхода к выбору противоопухолевых препаратов и профилактике рецидива.

Важным этапом при обследовании пациентов со злокачественными новообразованиями является медико-генетическое консультирование. Данный этап помогает выявить признаки наследственных форм заболеваний. Обнаружение *BRCA*-ассоциированного РПЖ позволяет персонализировать подход к лечению. У больных с РПЖ при наличии мутаций в генах *BRCA1/2*

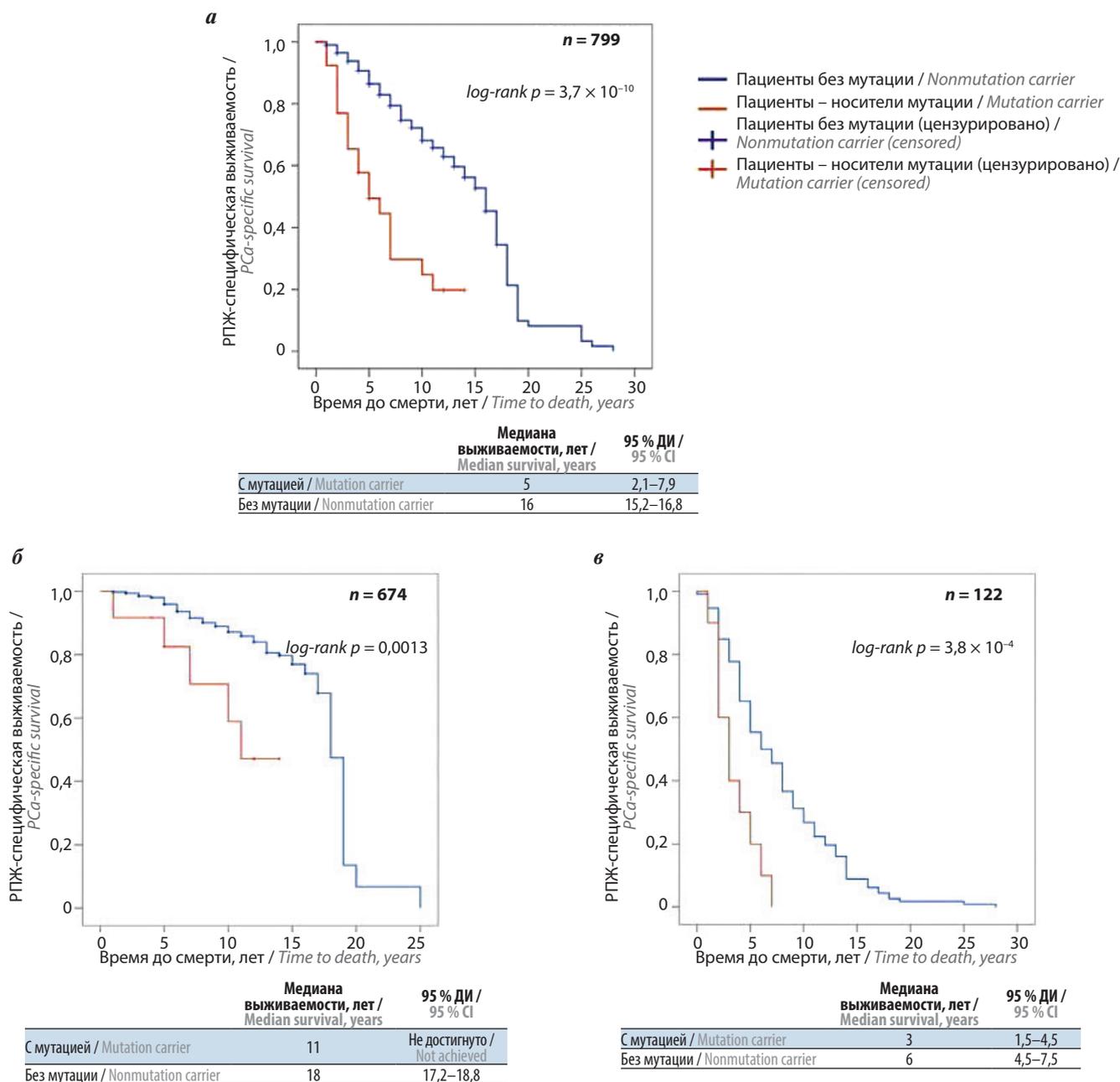


Рис. 1. Данные по выживаемости пациентов с РПЖ в зависимости от наличия мутаций в генах *BRCA1/2* и *ATM*: а – все пациенты; б – пациенты с впервые выявленным локализованным заболеванием; в – пациенты с впервые выявленным метастатическим заболеванием (адаптировано из [15] с разрешения авторов). РПЖ – рак предстательной железы; ДИ – доверительный интервал

Fig. 1. *PCa*-specific survival in dependence of mutation presence in *BRCA1/2* and *ATM* genes: а – all subjects; б – initial diagnosed with localized diseases; в – initial diagnosed with metastatic diseases (adapted from [15] with permission of the authors). *PCa* – prostate cancer; *CI* – confidence interval

применение PARP-ингибиторов улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости [16–18].

Скрининговые мероприятия, направленные на поиск носителей герминальных мутаций, улучшают выявляемость таких *BRCA*-ассоциированных злокачественных новообразований, как РПЖ, рак молочной железы, яичников и поджелудочной железы.

Нами на клиническом примере представлены особенности семейного анамнеза и течения РПЖ у больного с герминальной мутацией в гене *BRCA*.

Мы приводим клиническое наблюдение пациента с наследственным раком. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих персональных данных.

Клинический случай

У пациента А., 1960 года рождения, осенью 2019 г. появились первые признаки дизурических расстройств в виде учащенного мочеиспускания и чувства неполного опорожнения мочевого пузыря. Пациент наблюдался у уролога по месту жительства, где ему была рекомендована консервативная терапия альфа-адреноблокаторами. На фоне приема препарата наблюдалось некоторое улучшение мочеиспускания.

На этапе лечения у уролога пациент отмечал высокий уровень настороженности по поводу риска развития РПЖ, что было обусловлено отягощенным семейным анамнезом и осведомленностью пациента о наличии у родной сестры герминальной мутации в гене *BRCA1*.

По результатам генеалогического исследования родственников пациента выявлен отягощенный семейный анамнез по онкологии.

Из семейного анамнеза известно, что по материнской линии пациента прослеживается наследственный характер развития злокачественных новообразований: у бабушки в возрасте 50 лет был выявлен рак молочной железы; у матери в 60 лет — рак желудка; у двоюродного дяди в 58 лет — рак желудка, у его сына (троюродного дяди пациента) в 55 лет — РПЖ; у второго двоюродного дяди в 60 лет — рак поджелудочной железы. У родственников пробанда по отцовской линии развитие

злокачественных новообразований не отмечено. У родной сестры пациента, 1973 года рождения, в возрасте 44 лет был диагностирован рак левой молочной железы. Родословная пациента (схематичное представление связей пациента с родственниками со злокачественными новообразованиями) представлена на рис. 2.

Результаты молекулярно-генетического исследования у бабушки пробанда отсутствовали. Следует отметить, что в 5–10 % случаев РМЖ имеет наследственную причину. В 20–50 % случаев развитие герминально-ассоциированного РМЖ обусловлено наличием мутаций в генах *BRCA1/2* [19–21], что является основанием для молекулярно-генетического тестирования пациентов. Результаты молекулярно-генетического исследования венозной крови родной сестры пациента позволили выявить герминальную мутацию 5382insC в гене *BRCA1* (с.5266dupCBRCA1: NM_007294.3p.Q1756fs).

Частота встречаемости мутации 5382insC в российской популяции составляет 6,7 % [22], соответственно, остается высоким риск развития *BRCA*-ассоциированных злокачественных новообразований, в том числе РМЖ.

У двоюродного дяди пациента с раком поджелудочной железы молекулярно-генетические исследования также не проводились. Известно, что рак поджелудочной железы является 3-м наиболее распространенным злокачественным заболеванием, связанным с мутациями *BRCA1/2*

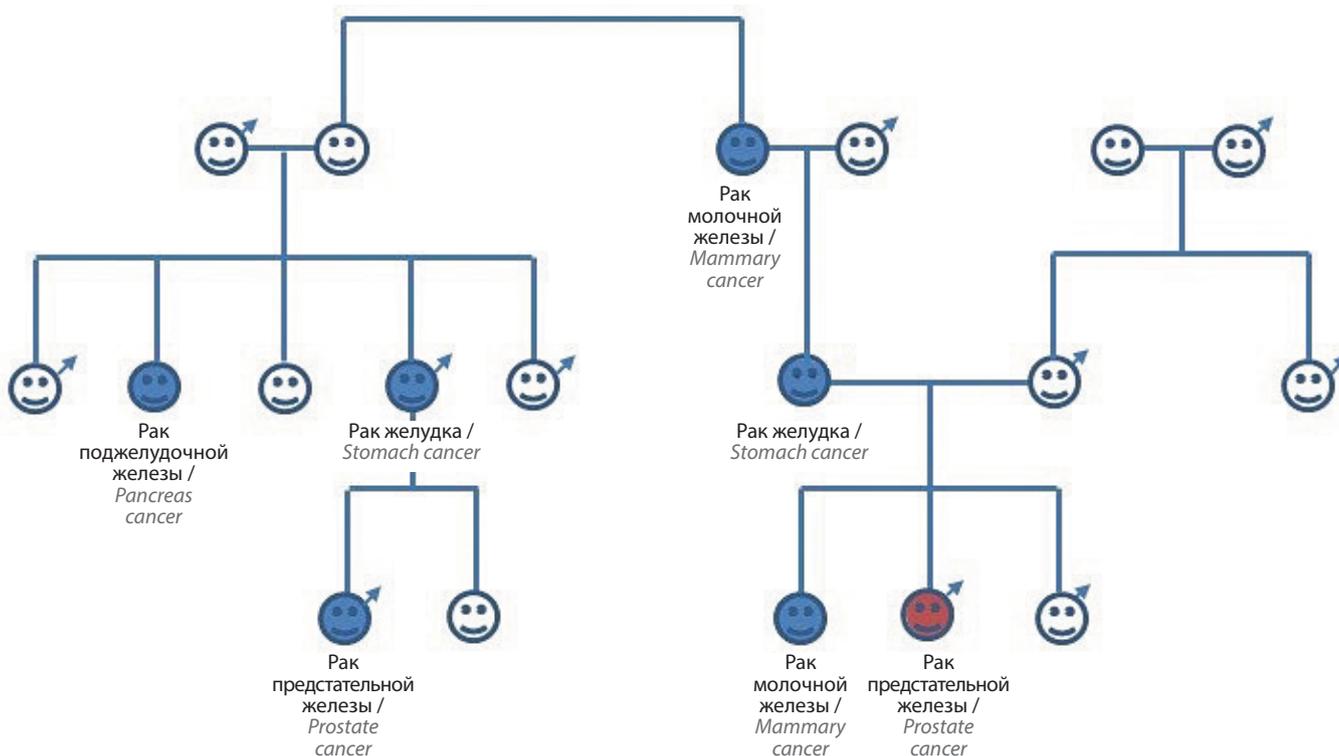


Рис. 2. Генеалогическое древо пациента. Схематичное представление родственных связей. Пациент выделен красным цветом, родственники пациента со злокачественными новообразованиями в анамнезе — синим цветом

Fig. 2. The patient's family tree is a schematic representation of family relationships. The patient is highlighted in red, relatives of the patient with a history of malignant diseases are highlighted in blue

[23]. Среди всех злокачественных новообразований поджелудочной железы 5–10 % случаев рака поджелудочной железы ассоциируются с отягощенным семейным анамнезом. Так, у больных РПЖ 31 % родственников 1-го поколения, 53 % родственников 2-го поколения и 16 % родственников 3-го поколения имели рак поджелудочной железы [24].

У матери и двоюродного дяди пациента исследование на наличие герминальных мутаций также не проводили. Следует помнить, что мутации BRCA1/2 увеличивают риск развития рака желудка на протяжении жизни: частота встречаемости в 6 раз выше среди родственников – носителей данной мутации [25, 26]. Также известно, что риск развития рака желудка в 4 раза выше у носителей мутации BRCA1 [27].

У дяди пациента в 3-м поколении, у которого в связи с прогрессированием заболевания наступил летальный исход, РПЖ был диагностирован на IV стадии.

По данным исследований некоторых авторов, риск развития РПЖ, связанный с мутациями в гене BRCA1/2, зависит от возраста пациента [14]. Нужно отметить, что РПЖ с мутациями в гене BRCA1/2 чаще встречается у мужчин в молодом возрасте [25, 28, 29].

Из представленных результатов следует, что среди носителей мутации BRCA1/2 скрининг РПЖ может потребоваться в более молодом возрасте.

После выявления у родной сестры пациента герминальной мутации в гене BRCA1 больному в марте 2019 г. было проведено молекулярно-генетическое исследование и определено носительство рассматриваемой мутации. Молекулярное тестирование выполняли с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на аппарате Rotor-Gene Q, позволяющем провести анализ повторяющихся основных известных («мажорных») мутаций в генах-супрессорах BRCA1/2, наиболее часто встречающихся в России. Материалом исследования послужил образец венозной крови, взятой у пациента натощак. Использовалась диагностическая панель, позволяющая проводить детекцию наиболее часто встречающихся мутаций на территории России в генах BRCA1 (5382insC, 4153delA, 300T>G, 185delAG, 2080delA, 3819delGTAAA) и BRCA2 (6174delT). По результатам генетического исследования обнаружена патогенная мутация 5382insC в гене BRCA1, которая является маркером высокого риска развития злокачественных новообразований. Наличие герминальной мутации позволило пациенту начать скрининговые мероприятия по раннему выявлению BRCA-ассоциированных злокачественных новообразований.

Пациенту с 2019 г. проводили ультразвуковые исследования органов брюшной полости и предстательной железы, контроль уровня онкомаркеров.

В 2019 г. на этапе скрининга по данным рентгенографии органов грудной клетки, ультразвукового исследования

органов брюшной полости и предстательной железы наличие злокачественного процесса не выявлено.

В I-м полугодии 2020 г. пациент повторно обратился к урологу по месту жительства в связи с усилением жалоб. С учетом отягощенного семейного анамнеза и повышенного риска развития РПЖ пациент находился под динамическим наблюдением.

На период исследования уровень онкомаркеров находился в пределах нормы: уровень простатического специфического антигена (ПСА) от 10.04.2019 – 1,4 нг/мл; от 03.09.2019 – 1,6 нг/мл; от 05.12.2019 – 1,6 нг/мл; от 08.04.2020 – 1,8 нг/мл; от 10.07.2020 – 2,0 нг/мл.

Пациенту 05.06.2020 была выполнена трансуретральная резекция предстательной железы по поводу гиперплазии. Результат морфологического исследования: ацинарная аденокарцинома предстательной железы, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3). Пациент был направлен на консультацию в Республиканский клинический онкологический диспансер. Результат лабораторных обследований (10.07.2020): уровень простатического специфического антигена 2,0 нг/мл.

Данные магнитно-резонансной томографии органов малого таза (от 10.07.2020): предстательная железа размером 34 × 53 × 39 мм, объемом 27,7 см³. В переднем секторе периферической зоны правой доли предстательной железы определяется узловое образование с четким бугристым контуром, размером 24 × 17 × 13 мм, с гетерогенным магнитно-резонансным сигналом на T2-взвешенном изображении, ранним накоплением контрастного вещества. Контуры наружной капсулы ровные, четкие. Тазовые и периферические лимфатические узлы с неизменным магнитно-резонансным сигналом, с ровными контурами, не увеличены (рис. 3).

По данным трансректального ультразвукового исследования предстательной железы (от 01.09.2020) предстательная железа размером 45 × 29 × 40 мм, объемом 27,7 см³, с четкими, ровными контурами, капсула толщиной 2 мм. Объем остаточной мочи 50 мл.

По данным урофлоуметрии (от 01.09.2020) максимальный поток мочи 22,2 мл/с, средний поток – 13,5 мл/с, объем – 458 см³.

Пациенту установлен диагноз: РПЖ стадии I, T1bN0M0. С 29.09.2020 по 02.10.2020 больному была проведена стереотаксическая лучевая терапия на линейном ускорителе электронов кибернож суммарной очаговой дозой 36,25 Гр за 5 фракций.

В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением у онкоуролога. В связи с отягощенным семейным анамнезом, наличием герминальной мутации в гене BRCA1, высоким риском рецидива и развития второго рака пациент по рекомендации регулярно проходит обследования. Определение герминальной мутации при развитии метастатического процесса позволит нам рассматривать возможность назначения PARP-ингибиторов.

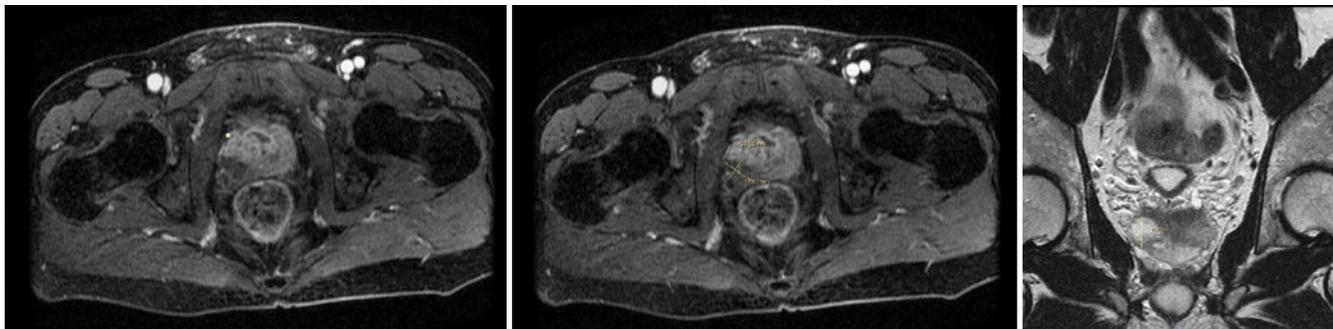


Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы. Определяется опухоль, локализованная в переднем секторе периферической зоны правой доли предстательной железы

Fig. 3. MRI picture. A tumor localized in the anterior sector of the prostate right lobe peripheral zone

В семье пациента наблюдались случаи развития рака молочной железы, поджелудочной железы, желудка и РПЖ. Можно утверждать, что высокочувствительные мутации *BRCA1/2* могут привести не только к раннему раку молочной железы, но и вызывать злокачественные новообразования желудка, поджелудочной железы и предстательной железы, развивающиеся в более позднем возрасте.

Результаты анализа *BRCA*-ассоциированных злокачественных новообразований у одной семьи показали, что скрининг мутаций *BRCA1/2* может иметь решающее значение для раннего выявления злокачественных новообразований. С учетом этого родственникам пациента было предложено пройти молекулярно-генетическое тестирование на наличие мутации *5382insC* в гене *BRCA1*.

По результатам тестирования отмечены несколько факторов мотивации, которые побуждали людей проходить генетический скрининг: забота о детях, опасение по поводу передачи мутантного гена детям, риск развития рака и его выявления на запущенных стадиях. В результате генетического исследования у 3 здоровых родственников пациента выявлена мутация *5382insC* в гене *BRCA1*. Здоровым родственникам даны рекомендации

по обследованию и первичной профилактике развития злокачественных новообразований.

Заключение

Носители мутаций *BRCA1/2* – сложная группа пациентов с разнородной органной манифестацией злокачественных новообразований, требующая особого подхода к диагностике, лечению и оценке рисков прогрессирования заболевания в течение всей жизни. Сложность может представлять также дифференциальный диагноз манифестирующих патологий, при котором важно не допустить ошибку при формировании общей тактики лечения.

Обнаружение мутаций в гене *BRCA* позволяет улучшить результаты раннего выявления злокачественных новообразований и персонализировать подходы к лечению пациентов.

Скрининговые мероприятия, направленные на поиск носителей данной мутации у родственников пациента, могут улучшить выявляемость на ранних стадиях таких злокачественных новообразований, как РПЖ, рак молочной железы, яичников и др.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
3. Arnold M., Karim-Kos H.E., Coebergh J.W. et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European cancer observatory. *Eur J Cancer* 2015;51(9):1164–87. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.09.002.
4. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология* 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2): 15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
6. Benafif S., Kote-Jarai Z., Eeles R.A., PRACTICAL Consortium. A review of prostate cancer genome-wide association studies (GWAS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27(8):845–57. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-1046.

7. Schumacher F.R., Al Olama A.A., Berndt S.I. et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2018;50(7):928–36. DOI: 10.1038/s41588-018-0142-8.
8. Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell* 2015;163(4):1011–25. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.025.
9. Kumar A., Coleman I., Morrissey C. et al. Substantial interindividual and limited intraindividual genomic diversity among tumors from men with metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2016;22(4):369–78. DOI: 10.1038/nm.4053.
10. Sultanbaev A., Menshikov K., Sultanbaeva N. et al. Organization of screening for prostate cancer in carriers of germinal mutations in the *BRCA1/2* genes. *European Urology Open Science* 2020;21(Suppl 2):S59. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2666-1683\(20\)36064-X](https://doi.org/10.1016/S2666-1683(20)36064-X).
11. Sultanbaev A., Nasretidinov A., Sultanbaeva N. et al. Hereditary prostate cancer screening. *European Urology Open Science* 2020;21(Suppl 3):S155. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2666-1683\(20\)36212-1](https://doi.org/10.1016/S2666-1683(20)36212-1).
12. Киричек А.А., Любченко Л.Н., Матвеев В.Б. Риск-адаптированный подход к скринингу рака предстательной железы. *Онкоурология* 2018;14(2):109–21. [Kirichek A.A., Lyubchenko L.N., Matveev V.B. Risk-adapted approach to prostate cancer screening. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):109–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-109-121.
13. Matveev V., Lyubchenko L., Kirichek A. Impact of germline DNA-repair gene *BRCA2* and *CHEK2* mutations on time to castration resistance in patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer: a single center analysis. *J Clin Oncol* 2019;37:15_suppl:5056.
14. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Филиппова М.Г. и др. Влияние герминальных мутаций в генах *BRCA2* и *CHEK2* на время до развития кастрационной резистентности у больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. *Урология* 2019;(5):79–85. [Matveev V.B., Kirichek A.A., Filippova M.G. et al. Impact of germline *BRCA2* and *CHEK2* mutations on time to castration resistance in patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer. *Urologiya = Urologiia* 2019;(5):79–85. (In Russ.)].
15. Na R., Zheng S.L., Han M. et al. Germline mutations in *ATM* and *BRCA1/2* distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. *Eur Urol* 2017;71(5):740–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.033.
16. Farmer H., Cabe N., Lord C.J. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434(7035):917–21. DOI: 10.1038/nature 03445.
17. Robson M., Im S.A., Senkus E. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6):523–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
18. Turk A.A., Wisinski K.B. PARP inhibitors in breast cancer: bringing synthetic lethality to the bedside. *Cancer* 2018;124(12):2498–506. DOI: 10.1002/cnrc.31307.
19. Пушкарев А.В., Султанбаева Н.И., Пушкарев В.А. и др. Спектр и частота мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* и *RAD50* у пациенток с раком молочной железы в Республике Башкортостан. *Казанский медицинский журнал* 2020;101(5):691–7. [Pushkarev A.V., Sultanbaeva N.I., Pushkarev V.A. et al. Spectrum and frequency of *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD50* mutations in patient with breast cancer in Republic of Bashkortostan. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2020;101(5):691–7. (In Russ.)].
20. Бочкова Н.П., Гинтер Е.К., Пузырева Е.П. Наследственные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. 936 с. [Bochkova N.P., Ginter E.K., Puzireva E.P. Hereditary diseases. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 936 p. (In Russ.)].
21. Онкология. Под ред. Д. Касчиато. М.: Практика, 2008. 1039 с. [Oncology. Ed.: D. Kaschiato. Moscow: Praktika, 2008. 1039 p. (In Russ.)].
22. Никитин А.Г., Бровкина О.И., Ходырев Д.С. и др. Опыт создания публичной базы данных мутаций oncoBRCA: биоинформационные проблемы и решения. *Клиническая практика* 2020;11(1):21–9. [Nikitin A.G., Brovkina O.I., Khodyrev D.S. et al. Experience in creating a database of oncoBRCA mutations: bioinformatic problems and solutions. *Klinicheskaya praktika = Clinical Practice Journal* 2020;11(1):21–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/clinpract25860.
23. Greer J.B., Whitcomb D.C. Role of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in pancreatic cancer. *Gut* 2007;56(5):601–5. DOI: 10.1136/gut.2006.101220.
24. Lynch H.T., Deters C.A., Lynch J.F., Brand R.E. Familial pancreatic carcinoma in Jews. *Fam Cancer* 2004;3(3–4):233–40. DOI: 10.1007/s10689-004-9549-8.
25. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310–6. DOI: 10.1093/jnci/91.15.1310.
26. Thiessen E.U. Concerning a familial association between breast cancer and both prostatic and uterine malignancies. *Cancer* 1974;34(4):1102–7. DOI: 10.1002/1097-0142(197410)34:4<1102::aid-cnrc2820340421>3.0.co;2-5.
27. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A. et al. Cancer risk estimates for *BRCA1* mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(18):1365–72. DOI: 10.1093/jnci/94.18.1365.
28. Agalliu I., Gern R., Leanza S., Burk R.D. Associations of high-grade prostate cancer with *BRCA1* and *BRCA2* founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009;15(3):1112–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1822.
29. Agalliu I., Kwon E.M., Zadori D. et al. Germline mutations in the *BRCA2* gene and susceptibility to hereditary prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(3):839–43. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2164.

Вклад авторов

А.А. Измаилов: разработка концепции научной работы с внесением интеллектуального содержания, анализ научной работы;
 А.В. Султанбаев: разработка концепции научной работы с внесением интеллектуального содержания, клинический дизайн исследования, написание статьи;
 К.В. Меньшиков: анализ научной работы, разработка концепции научной работы;
 А.Ф. Насретдинов: сбор и анализ информации, внесение интеллектуального содержания;
 Ш.И. Мусин, Б.А. Ибрагимов: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением интеллектуального содержания;
 Р.Т. Аюпов: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи;
 Н.И. Султанбаева: сбор и анализ информации, составление черновика рукописи, критический пересмотр с внесением интеллектуального содержания;
 А.Р. Хазиев: сбор и анализ информации, составление черновика рукописи.

Authors' contributions

A.A. Izmailov: development of the concept of scientific work with the introduction of intellectual content, analysis of scientific work;
 A.V. Sultanbaev: development of the concept of scientific work with the introduction of intellectual content, clinical design of the study, article writing;
 K.V. Menshikov: analysis of scientific work, development of the concept of scientific work;

A.F. Nasretdinov: collection and analysis of data, introduction of intellectual content;
Sh.I. Musin, B.A. Ibragimov: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of intellectual content;
R.T. Ayupov: development of the concept of scientific work, drafting a manuscript;
N.I. Sultanbaeva: collection and analysis of data, drafting a manuscript, critical revision with the introduction of intellectual content;
A.R. Khasiev: collection and analysis of data, drafting a manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.A. Измайлов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>
A.B. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>
К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
А.Ф. Насретдинов / A.F. Nasretdinov: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>
Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>
Р.Т. Аюпов / R.T. Ayupov: <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>
Н.И. Султанбаева / N.I. Sultanbaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>
Б.А. Ибрагимов / B.A. Ibragimov: <https://orcid.org/0000-0002-4586-7375>
А.Р. Хазиев / A.R. Khasiev: <https://orcid.org/0000-0001-9142-480X>

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

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

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.