

Риск-адаптированный подход к скринингу рака предстательной железы

А.А. Киричек, Л.Н. Любченко, В.Б. Матвеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Андрей Андреевич Киричек akirdoctor@gmail.com

Остается неоднозначным вопрос целесообразности тестирования уровня простатического специфического антигена (ПСА) у всего мужского населения (популяционный ПСА-скрининг), однако есть категория мужчин, для которых скрининг рака предстательной железы (РПЖ) дает очевидные преимущества. Наследуемые факторы обуславливают до 60 % риска развития семейных форм РПЖ. Основным препятствием для применения в клинической практике остается смешанный тип наследования, однако с использованием технологий секвенирования нового поколения стала доступна детекция высокпенетрантных герминальных мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, HOXB13 и MMR, многократно повышающих риск заболевания, часть из которых ассоциирована с агрессивным течением и короткой продолжительностью жизни. Направленный скрининг с учетом семейного анамнеза и геномной информации должен стать следующим шагом в направлении прецизионной медицины. Группы риска для ранней диагностики должны включать мужчин как с семейными формами РПЖ, так и носителей герминальных мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, HOXB13 или MMR, а также тех, чьи кровные родственники 1-й линии страдали некоторыми злокачественными опухолями. Регулярное ПСА-тестирование с интервалом 1–2 года начиная с возраста 45 лет у мужчин, имеющих вышеуказанные мутации, приведет к росту выявляемости РПЖ на ранних стадиях, что даст возможность проведения радикального лечения и таким образом повысить выживаемость больных.

Ключевые слова: рак предстательной железы, семейный анамнез, герминальные мутации, BRCA1, BRCA2, HOXB13, CHEK2, синдром Линча, таргетный скрининг

Для цитирования: Киричек А.А., Любченко Л.Н., Матвеев В.Б. Риск-адаптированный подход к скринингу рака предстательной железы. Онкоурология 2018;14(2):109–21.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-109-121

Risk-adapted approach to prostate cancer screening

A.A. Kirichek, L.N. Lyubchenko, V.B. Matveev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Mass prostatic specific antigen (PSA) testing (population-based PSA screening) has remained controversial, nevertheless there are men cohorts likely to benefit from PSA screening. Heritable factors contribute to 60 % risk for developing familial prostate cancer. Despite the fact that its clinical application is challenging due to polygenic inheritance, advances in new generation sequencing technologies permit identifying highly penetrant germline mutations in genes BRCA1, BRCA2, CHEK2, HOXB13 and MMR associated with tremendous increase in risk of developing the prostate cancer. Several germline mutations are associated with clinically aggressiveness of disease and shortened survival. Targeted screening that is based on family history and genomic aberrations should be the next step towards the precision medicine. Men at elevated risk should be performed for early detection are those with familiar history of prostate cancer, or BRCA1, BRCA2, CHEK2, HOXB13 and MMR pathogenic germline mutation carriers, or first line relatives diagnosed with certain types of cancer. Systematic PSA testing in 1–2 years among germline mutation carriers men beginning at age 45 years would contribute to increase in early detection of localized prostate cancer resulting in more chance of curative treatment and improve survival rates

Key words: prostate cancer, family history, germline mutation, BRCA1, BRCA2, HOXB13, CHEK2, Lynch syndrome, targeted screening

For citation: Kirichek A.A., Lyubchenko L.N., Matveev V.B. Risk-adapted approach to prostate cancer screening. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(2):109–21.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является самым диагностируемым злокачественным заболеванием и 3-й ведущей причиной опухолевоспецифической смертности мужского населения в развитых странах [1–3] и в 60 % случаев обнаруживается у мужчин в возрастном промежутке 65–74 лет, лишь в 0,6 % случаев — у мужчин моложе 44 лет [4]. В России наблюдается стремительный рост ранней выявляемости заболевания за счет локализованных форм (в 2017 г. доля больных РПЖ I–II стадии среди впервые выявленных случаев заболевания составила 57,0 % по сравнению с 40,3 % в 2007 г. [5]). РПЖ занимает 1-е место среди всех онкологических патологий по темпам среднегодового прироста смертности. На фоне значительного снижения (на 12,9 %) стандартизованного показателя смертности от всех злокачественных новообразований в 2006–2016 г. смертность от РПЖ выросла на 18,97 % [6].

В большинстве случаев детекции РПЖ на ранних стадиях выявляются индолентные формы заболевания с низким риском прогрессирования, даже если не проводить лечение. По данным 2 крупных рандомизированных клинических исследований ProtecT ($n = 1643$; длительность наблюдения 10 лет) и PIVOT ($n = 731$; длительность наблюдения 19,5 года), обнаружено достоверное отсутствие различий в отдаленных результатах после радикального лечения (радикальной простатэктомии или лучевой терапии), по сравнению с активным наблюдением, у пациентов с локализованными стадиями РПЖ низкого и промежуточного риска [7, 8].

Однако среди ранних стадий заболевания обнаруживаются и клинически агрессивные формы с быстрой прогрессией опухоли. По данным А. Patrikidou и соавт., 44 % летальных случаев РПЖ обусловлены прогрессированием после радикального лечения первично-локализованных стадий до метастатической формы с медианой общей выживаемости 8,8 года, причем в 26 % случаев прогрессирует гистологически высококодифференцированный РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона 6) [9], который вместе с уровнем простатического специфического антигена (ПСА) < 10 нг/мл и стадией T2a относят к группе низкого риска.

Система стратификации риска развивается: изменены система градации и стадирование в системе TNM 8-го издания [10], обсуждаются даже разделение группы промежуточного риска на когорты благоприятного и неблагоприятного прогноза [11, 12] и возможность внедрения биомаркеров (в том числе геномных [13] и протеомных [14]). Прецизионной должна быть и стратегия ранней диагностики и обследования мужчин, так как риск развития заболевания оказывается неодинаковым среди популяции.

Семейный анамнез рака предстательной железы

R. Eeles и соавт. среди наиболее значимых факторов риска отметили положительный семейный анамнез, возраст, расовую принадлежность, образ жизни и влияние внешней среды [15].

Метаанализ 33 исследований обнаружил, что наличие РПЖ у кровных родственников 1-й линии (братья, отец, сыновья) ассоциировано с увеличением риска развития заболевания (относительный риск (ОР) 2,48; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,25–2,74) по сравнению с общепопуляционным риском [16]. Риск оказался выше для мужчин, чьи братья болели РПЖ (ОР 3,14; 95 % ДИ 2,37–4,15), чем в случае заболевания у отцов (ОР 2,35; 95 % ДИ 2,02–2,72). Наличие РПЖ у 2 родственников 1-й линии повышало риск в 4,39 раза (95 % ДИ 2,61–7,39). У мужчин моложе 65 лет семейный анамнез повышал вероятность РПЖ в 2,87 раза (95 % ДИ 2,21–3,74), чем для мужчин старше 65 лет (ОР 1,92; 95 % ДИ 1,49–2,47; $p = 0,002$). Наличие у матери или сестры рака яичников или молочной железы ассоциировано с двукратным увеличением риска развития РПЖ (ОР 2,0; 95 % ДИ 1,0–4,1), а при сочетании с семейным анамнезом РПЖ — в 5,8 раза (95 % ДИ 2,4–14) [17]. Однако семейная отягощенность может отражать как роль наследственной предрасположенности, так и средовых факторов (курение [18], солнечной инсоляции [19] и др. [20]).

Наследуемые факторы показали свою роль до 60 % риска развития семейных форм РПЖ. В крупнейшем исследовании близнецового метода Nordic Twin Study of Cancer с медианой наблюдения 32 года и участием более 203 тыс. близнецов был продемонстрирован показатель наследуемости РПЖ 0,57 (57 %), сопоставимый с таковым для меланомы кожи (58 %) и намного выше медианного показателя для всех злокачественных опухолей (33 %) [21]. Другими заболеваниями с высоким уровнем наследуемости были рак кожи (43 %), яичников (39 %), почки (38 %), молочной железы (31 %), тела матки (27 %). Основным препятствием для применения в клинической практике остается смешанный тип наследования [22]. При использовании современных анализов полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) обнаружено более 100 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с локализацией в различных генах и локусах, достоверно ассоциированных с риском развития РПЖ (полигенный тип) [23]. Несмотря на слабый эффект влияния на риск для каждого аллеля по отдельности (ОР 1,1–1,3), наличие сразу нескольких аллелей оказывает мультипликативный эффект и увеличивает ОР до 4,6 [24]. Большое клиническое значение также имеет выявление редко распространенных наследуемых мутаций в высокопенетратных генах, многократно увеличивающих риск развития и ассоциированных с агрессивным течением РПЖ.

Герминальные мутации в гене *HOXB13*

Наибольшее увеличение риска развития наследуемых форм РПЖ выявлено при герминальной мутации 251G/A (G84E, rs138213197) в гене *HOXB13*. Транскрипт гена *HOXB13* участвует в проведении андрогенного сигнального пути: взаимодействует с андрогенным рецептором (AR) и регулирует транскрипцию в андрогензависимых генах путем взаимодействия с ДНК-связывающим доменом транскрипционного фактора AR (FOXA1), а также реализует механизм андрогеннезависимого роста в предстательной железе [25, 26].

По данным масштабного исследования с участием 5083 больных РПЖ и 1401 здорового мужчины, после секвенирования более 200 генов в локусе 17q21–22 С. М. Ewing и соавт. обнаружили повышение риска развития заболевания в 20,1 раза у носителей мутации G84E (95 % ДИ 3,5–803,3; $p = 8,5 \times 10^{-7}$) по сравнению с общепопуляционным риском [27]. Мутация была обнаружена у 1,4 % пациентов с РПЖ, чаще у мужчин с семейной отягощенностью (2,2 %) и молодым возрастом (до 55 лет) начала заболевания (2,2 %), и у 3,1 % при сочетании обоих факторов ($p = 0,004$). Однако даже у мужчин без семейного анамнеза и с возрастом начала заболевания старше 55 лет была выявлена большая распространенность носительства мутации (0,65 %; ОР 8,7; 95 % ДИ 1,2–381,3; $p = 0,02$), чем среди здоровых мужчин (0,1 %). Результаты многочисленных исследований, проведенных в различных странах мира (табл. 1), подтвердили многократное увеличение вероятности развития РПЖ при наличии мутации G84E (ОР 1,99–14,70), а J. L. Veebe-Dimmer и соавт. показали также увеличение риска развития лейкоза (ОР 3,17; 95 % ДИ 1,35–6,03; $p = 0,01$) и тенденцию к увеличению риска развития рака мочевого пузыря (ОР 1,99; 95 % ДИ 0,84–3,86; $p = 0,06$) [28].

Положительный семейный анамнез РПЖ ассоциирован с большей распространенностью носительства мутации (4,31 % против 0,34 %; $p = 0,002$) [29]. Результаты одного из популяционных исследований показали большее влияние мутации G84E на развитие агрессивных форм РПЖ: гистологически низкодифференцированных форм по сравнению с высокодифференцированными (ОР 4,13; 95 % ДИ 1,38–12,38 против ОР 2,71; 95 % ДИ 0,88–8,30), распространенных стадий по сравнению с локализованными стадиями (ОР 4,47; 95 % ДИ 1,28–15,57 против ОР 2,98; 95 % ДИ 1,04–8,49) [30]. Однако эти различия не имели статистической достоверности и не подтверждены результатами других исследований. В то же время гиперэкспрессия *HOXB13* в опухолевой ткани предстательной железы продемонстрировала независимую прогностическую ценность в отношении раннего биохимического рецидива заболевания после радикального лечения ($p < 0,0001$), наличия местно-распространенных стадий, низко-

дифференцированных форм и опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов ($p < 0,0001$) [31].

Международный консорциум по генетическим исследованиям РПЖ (ICPCG) обнаружил наличие мутации G84E у 4,6 % семей с наследуемыми формами РПЖ, преимущественно в популяции Финляндии (22,4 %), Швеции (8,2 %), Северной Америки (6,1 %), Австралии (2,6 %) [32]. Позже распространенность и влияние на высокий риск были обнаружены среди населения других стран (Польша [33], Великобритания [34]). Известно, что носительство мутации G84E характерно только для представителей европеоидной расы, однако в других популяциях выявлены новые герминальные нонсенс-мутации в гене *HOXB13* у больных РПЖ (G135E у китайских мужчин [35], F127C и G132E — у японских [36], G216 и R229G — у афроамериканских [27], F240L, A128D и 96T>A — у португальских [37]). Независимо от географических факторов или этнической принадлежности существует молекулярная гетерогенность в гене *HOXB13*, ассоциированная с наследственной предрасположенностью к развитию РПЖ.

Герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*

По данным крупных популяционных исследований, наследуемые мутации в генах *BRCA2* и *BRCA1*, которые в настоящее время включены в синдром наследственного рака молочной железы и яичников (НВОС) [38], обнаруживаются у больных РПЖ с частотой 2,3 и 0,45 % соответственно. В общей популяции населения частота мутаций в этих генах не превышает 0,2–0,3 %. Риск развития заболевания у мужчин с наличием данных мутаций значительно выше (ОР 2,5–8,6 для мутаций в гене *BRCA2*, ОР 1,82–3,75 для мутаций в гене *BRCA1* у мужчин моложе 65 лет) по сравнению с общепопуляционным [39, 40]. Наиболее распространенными наследуемыми мутациями являются генетические варианты 185delAG, 4153delA и 5382insC (все в гене *BRCA1*), 6174delE (в гене *BRCA2*).

Результаты крупного исследования Е. Castro и соавт. с участием 2019 пациентов с РПЖ показали достоверную ассоциацию наличия наследуемых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* с признаками клинически агрессивного течения заболевания и короткой продолжительностью жизни [41]. У носителей мутаций и дикого типа уровень ПСА (медиана 11,5 и 11,3 нг/мл; $p = 0,93$) и средний возраст (58 и 57 лет, $p = 0,14$) на момент выявления заболевания достоверно не различались. Носительство мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* достоверно ассоциировано с большей частотой низкодифференцированных форм с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 8 (35 % против 15 % у пациентов без мутаций; $p = 0,00003$), стадиями Т3–Т4 (37 % против 28 %; $p = 0,003$), опухолевым поражением

Таблица 1. Распространенность гермиальной мутации G84E (rs138213197) в гене HOXB13 по данным популяционных и центровых исследований
 Table 1. Prevalence of the G84E germline mutation (rs138213197) in the HOXB13 gene based on population and single and multicenter studies

Исследование Study	Тип исследования Study type	Страна Country	Популяция Population	Когорта Cohort		Возраст на момент выявления РПЖ, лет Age at PC diagnosis, years	Частота встречаемости мутаций у больных РПЖ, % Frequency of the mutation in patients with PC, %	Увеличение вероятности развития РПЖ при наличии мутации, относительный риск, 95% доверительный интервал Increased probability of PC for the mutation, relative risk, 95% confidence interval	p	Частота встречаемости носительства мутации в популяции, % Incidence of the mutation in the population, %
				Больные РПЖ Patients with PC	Мужчины без РПЖ men without PC					
M.R. Akbari и соавт., 2012 [42]	Многоцентровое Multicenter	Канада Canada	Разные Various	1843	2225	59,4	0,7	5,8 (1,3–26,5)	<0,01	0,1
F. Albitar и соавт., 2015 [43]	Моноцентровое Single center	США USA	Европеоидная Caucasian race	232	110	н/д n/a	0,9	0,95 (0,09–10,6)	0,97	0,9
J.L. Veebe-Dimmer, 2015 [28]	Многоцентровое Multicenter	США USA	Европеоидная Caucasian race	42	7218	н/д n/a	1,4	1,99 (1,37–2,90)	<0,0001	0,4
J.P. Vreugt и соавт., 2012 [44]	Моноцентровое Single center	США USA	Разные Various	928	930	53,4	1,5 (1,9*, 2,7**)	7,9 (1,8–34,5)	0,0062	н/д n/a
Z. Chen и соавт., 2013 [29]	Многоцентровое (в рамках Ки REDUCE) Multicenter (part of the REDUCE CT)	Разные страны Different countries	Разные Various	20	3887	н/д n/a	0,99 (4,31*)	2,45 (1,48–4,07)	0,01	0,24
H. Chen и соавт., 2018 [45]	Популяционное Population	Норвегия Norway	Европеоидная Caucasian race	779	4738	60,5	2,3	3,8	0,0001	0,7
C.M. Ewing и соавт., 2012 [27]	Многоцентровое Multicenter	США USA	Европеоидная Caucasian race	5083	2662	52,6	1,4	20,1 (3,5–803,3)	$8,5 \times 10^{-7}$	0,07
J. Gudmundsson и соавт., 2012 [46]	Моноцентровое Single center	США USA	Европеоидная Caucasian race	1982	1260	58,3	н/д n/a	14,70 (3,59–60,14)	$1,8 \times 10^{-4}$	н/д n/a
	Моноцентровое Single center	Исландия Iceland	Европеоидная Caucasian race	4537	5444	66,2	н/д n/a	3,67 (1,71–7,90)	$8,8 \times 10^{-4}$	н/д n/a
	Популяционное Population	Нидерланды Netherlands	Европеоидная Caucasian race	1520	1916	63,9	н/д n/a	7,51 (3,99–14,11)	$3,9 \times 10^{-10}$	н/д n/a

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Исследование Study	Тип исследования Study type	Страна Country	Популяция Population	Когорта Cohort		Возраст на момент выявления РПЖ, лет Age at PC diagnosis, years	Частота встречаемости мутаций у больных РПЖ, % Frequency of the mutation in patients with PC, %	Увеличение вероятности развития РПЖ при наличии мутации, относительный риск, 95% доверительный интервал Increased probability of PC for the mutation, relative risk, 95% confidence interval	p	Частота встречаемости носительства мутации в популяции, % Incidence of the mutation in the population, %
				Больные РПЖ Patients with PC	Мужчины без РПЖ men without PC					
J. Gudmundsson и соавт., 2012 [46]	Моноцентровое Single center	Испания Spain	Европеоидная Caucasian race	716	1692	н/д n/a	Не обнаружена Not detected	Недостоверна Insignificant	0,30	н/д n/a
	Моноцентровое Single center	Великобритания United Kingdom	Европеоидная Caucasian race	511	1825	61,7	н/д n/a	14,44 (4,74–44,03)	$2,7 \times 10^{-6}$	н/д n/a
	Моноцентровое Single center	Румыния Romania	Европеоидная Caucasian race	722	857	69,4	н/д n/a	1,19 (0,07–19,0)	1	н/д n/a
R. Karlsson и соавт., 2014 [47]	Популяционное (CAPS) Population (CAPS)	Швеция Sweden	Европеоидная Caucasian race	2805	1709	н/д n/a	4,6	3,4 (2,2–5,4)	$6,4 \times 10^{-10}$	1,3
	Популяционное (Stockholm-1) Population (Stockholm-1)	Швеция Sweden	Европеоидная Caucasian race	2098	2880	н/д n/a	4,3	3,5 (2,4–5,2)	$2,0 \times 10^{-11}$	
W. Kluzniak и соавт., 2013 [33]	Популяционное Population	Польша Poland	Европеоидная Caucasian race	3515	2604	67,3	0,6 (1,0*)	5,00 (1,5–16,7) 8,4 (1,9–37,7)*	0,008 (0,005)*	0,1
Z. Kote-Jarai и соавт., 2015 [34]	Многоцентровое (в рамках Ки Протект и проекта UK-GPCSC) Multicenter (part of the ProtecT CT and the UK-GPCSC project)	Великобритания United Kingdom	Европеоидная Caucasian race	8652	5252	н/д n/a	1,5	2,94 (1,94–4,59) 4,53 (2,86–7,34)*	$6,27 \times 10^{-8}$ $(3,1 \times 10^{-8})^*$	0,5
V.H. Laitinen и соавт., 2013 [48]	Популяционное Population	Финляндия Finland	Европеоидная Caucasian race	4571	923	≤55	3,5 (8,4*)	8,8 (4,9–15,7)	$2,3 \times 10^{-18}$	0,5 (1 – при семейном анамнезе) 0.5 (1 for family medical history)
R.J. MacInnis и соавт., 2013 [49]	Популяционное Population	Австралия Australia	Европеоидная Caucasian race	1384	22	52,7	1,4	Частота 16,4 (2,5–107,2) Incidence 16.4 (2.5–107.2)		н/д n/a

Окончание табл. 1
End of table 1

Исследование Study	Тип исследования Study type	Страна Country	Популяция Population	Когорта Cohort		Возраст на момент выявления РПЖ, лет Age at PC diagnosis, years	Частота встречаемости носительства мутаций у больных РПЖ, % Frequency of the mutation in patients with PC, %	Увеличение вероятности развития РПЖ при наличии мутации, относительный риск, 95 % доверительный интервал Increased probability of PC for the mutation, relative risk, 95 % confidence interval	P	Частота встречаемости носительства мутации в популяции, % Incidence of the mutation in the population, %
				Больные РПЖ Patients with PC	Мужчины без РПЖ men without PC					
T.M. Storebjerg и соавт., 2016 [50]	Моноцентровое Single center	Дания Denmark	Европеоидная Caucasian race	995	1622	61,7	2,51	5,12 (2,26–13,38)	$1,3 \times 10^{-5}$	0,49
M. Stott-Miller, 2013 [30]	Популяционное Population	США USA	Европеоидная Caucasian race	1457	1442	н/д n/a	1,3	3,60 (1,21–8,96)	0,01	0,4
J.S. Witte и соавт., 2013 [51]	Семейное + мультицентровое Family + multicenter	США, европейские страны USA, European countries	Разные Various	1645	1019	н/д n/a	1,34 (2,30***)	4,86 (3,18–7,69) 8,41 (5,27–13,76)***	$3,5 \times 10^{-17}$ ($2,7 \times 10^{-22}$ – для возраста ≤ 55 лет)	0,28
J. Xu, 2013 (ICPCG) [32]	Семейное Family	Финляндия, Швеция, Великобритания, Германия, Франция, США, Австралия Finland, Sweden, United Kingdom, Germany, France, USA, Australia	Разные Various	6422	3705	62,8	5,0	4,42 (2,56–7,64)	$9,9 \times 10^{-8}$	н/д n/a

* При положительном семейном анамнезе. ** При анамнезе РПЖ ≥ 3 родственников. *** При выявлении заболевания в возрасте ≤ 55 лет.
* For positive family history. ** For PC history in ≥ 3 relatives. *** For the disease diagnosis at ≤ 55 years.

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы; КИ – клинические исследования; REDUCE – Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events; CAPS – Cancer of the Prostate in Sweden; ICPCG – International Consortium for Prostate Cancer Genetics; ProtecT – Prostate testing for cancer and Treatment; UK-GPCSC – the UK Genetic Prostate Cancer Study; н/д – нет данных.
Note. PC – prostate cancer; CT – clinical trial; REDUCE – Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events; CAPS – Cancer of the Prostate in Sweden; ICPCG – International Consortium for Prostate Cancer Genetics; ProtecT – Prostate testing for cancer and Treatment; UK-GPCSC – the UK Genetic Prostate Cancer Study; n/a – not available.

регионарных лимфатических узлов (15 % против 5 %; $p = 0,00005$) и наличием отдаленных метастазов на момент выявления заболевания (18 % против 9 %; $p = 0,005$). Пятилетняя опухолевоспецифическая и безметастатическая выживаемость при локализованных стадиях достоверно были ниже у пациентов, имеющих герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* (96 % против 82 %; ОР 2,6; $p = 0,01$ и 93 % против 77 %; ОР 2,7; $p = 0,009$ соответственно), чем у пациентов с диким типом. При этом показатели достоверно не различались между носителями мутаций в гене *BRCA1* по сравнению с *BRCA2* ($p = 0,28$ и $0,29$ соответственно). Общая выживаемость была выше среди мужчин, не имеющих мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* (медиана 12,9 года против 8,1 года у носителей мутаций; ОР 1,9; $p = 0,012$).

Отдаленные результаты радикального лечения больных с локализованными и местно-распространенными стадиями РПЖ также отличались в зависимости от наличия герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. По данным исследования E. Castro и соавт. ($n = 1302$), 10-летняя опухолевоспецифическая выживаемость была ниже у носителей мутаций, чем у мужчин без мутаций (61 % против 85 %; ОР 2,17; 95 % ДИ 1,16–4,07; $p = 0,016$), также как и 10-летняя безметастатическая выживаемость (50 % против 84 %; ОР 2,36; 95 % ДИ 1,38–4,03; $p = 0,002$) [52].

По данным многоцентрового исследования С.С. Pritchard и соавт., распространенность носительства наследуемых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у больных метастатическим РПЖ ($n = 692$) оказалась выше (6,2 %), чем при локализованных формах (4,6 % по данным TCGA; $p < 0,001$), причем для всех групп риска (ОР 5,3 для низкого и промежуточного риска, $p < 0,001$; ОР 2,2 для высокого риска, $p = 0,002$) [53]. На частоту носительства герминальных мутаций не оказали достоверного влияния семейный анамнез РПЖ у кровных родственников 1-й линии ($p = 1,0$), расовая принадлежность ($p = 0,84$) и возраст начала заболевания < 60 лет ($p = 0,90$). Среди носителей мутаций оказалась более высокой (71 % против 50 %; ОР 2,4; 95 % ДИ 1,4–4,3; $p = 0,001$) семейная отягощенность среди родственников 1-й линии по злокачественным опухолям молочной железы ($n = 24$), яичников ($n = 10$), лейкозу и лимфопролиферативным заболеваниям ($n = 10$), раку поджелудочной железы ($n = 7$) и других органов желудочно-кишечного тракта ($n = 18$).

У 19,3 % больных кастрационно-резистентным РПЖ обнаружены мутации в генах репарации ДНК (*BRCA1*, *BRCA2* и *ATM*) по данным полноэкзомного и транскриптомного секвенирования биопсийного опухолевого материала ($n = 150$) [54]. Наличие герминальных мутаций было клинически значимым для 8 % пациентов, у которых отсутствовали соматические геномные aberrации в андрогенном сигнальном пути (*AR*, *FOXA1*), *TP53*, *PTEN* и других генах. Среди

герминальных мутаций у пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ наиболее распространенными были мутации в гене *BRCA2*.

Герминальные мутации в гене *CHEK2*

Аналогично генам семейства *BRCA* механизм действия гена *CHEK2* связан с активацией репарации двунитевых разрывов ДНК (за счет инициации торможения клеточного цикла и стабилизации протеина p53), а также активацией протеина *BRCA1*. В настоящее время установлена роль мутаций в гене *CHEK2* в развитии наследственных форм рака молочной железы. Для российской популяции наиболее распространенными наследуемыми молекулярными перестройками являются 1100delC, del5395, I157T и IVS2+1G>A, каждая из которых ассоциирована с канцерогенезом.

По данным Копенгагенского популяционного исследования ($n = 86975$), носительство мутации 1100delC увеличивает риск развития РПЖ в 1,6 раза (95 % ДИ 1,0–2,56), который однако уступает риску развития у этих мужчин рака желудка (ОР 5,76), рака почки (ОР 3,61) или саркомы (ОР 3,45) [55].

Обобщенный анализ 5 исследований (6228 больных РПЖ и 9258 здоровых мужчин) обнаружил встречаемость мутации 1100delC у 0,7 % больных РПЖ (1,2 % с семейным анамнезом), а среди здоровых мужчин — 0,36 % [56] (табл. 2). У носителей мутации 1100delC ОР развития РПЖ составил 1,98 (95 % ДИ 1,23–3,18), а при дополнительном наличии семейного анамнеза заболевания — 3,39 (95 % ДИ 1,78–6,47) (табл. 2). Метаанализ данных 8 исследований показал ОР 3,29 в отношении РПЖ при герминальной мутации 1100delC (95 % ДИ 1,85–5,85), причем независимо от положительного семейного анамнеза заболевания (ОР 1,59; 95 % ДИ 0,79–3,20; $p = 0,20$) [57]. Также подтверждено повышение риска РПЖ у носителей другой мутации I157T (ОР 1,80; 95 % ДИ 1,51–2,14) и выявлена недостоверная тенденция к увеличению риска заболевания при мутации IVS2+1G>A (ОР 1,59; 95 % ДИ 0,93–2,71; $p = 0,09$).

Полиморфизм гена *CHEK2* может быть ассоциирован с летальными формами РПЖ. Крупное международное исследование включало данные 703 летальных случаев от РПЖ и 1455 пациентов с локализованной стадией группы низкого риска прогрессирования в разных популяциях (Китай, США) [58]. Частота встречаемости любых герминальных мутаций в гене *CHEK2* оказалась выше при летальных случаях (2,28 %, 16 из 703), чем при локализованном опухолевом процессе (1,65 %, 24 из 1455), однако различие было недостоверным ($p = 0,31$). В то же время у американских жителей европеоидной расы мутация 1100delC достоверно ассоциирована с риском летальных исходов (частота 1,28 % среди летальных форм, 0,16 % среди локализованных стадий низкого риска; ОР 7,86; $p = 0,0038$).

Таблица 2. Герминальные мутации в высокопенетрантных генах, ассоциированные с риском развития рака предстательной железы
Table 2. Germline mutations in the high penetrance genes associated with prostate cancer risk

Ген Gen	Расположение локусов Locus location	Генетические варианты Genetic variants	Частота встречаемости носительства мутации у больных РПЖ, % Incidence of the mutation in patients with PC, %	Увеличение вероятности развития РПЖ при наличии мутации, относительный риск Increased probability of PC for the mutation, relative risk
<i>BRCA1</i>	17q21	185delAG 4153delA 5382insC	0,45 (0,9 – мРПЖ) 0.45 (0.9 for mPC)	1,82–3,75
<i>BRCA2</i>	13q13.1	6174delT	2,3 (5,3 – при мРПЖ) 2.3 (5.3 for mPC)	2,5–8,6 (7,8–23 у мужчин моложе 55 лет) 2.5–8.6 (7.8–23 in males under 55)
<i>CHEK2</i>	22q12.1	1100delC	0,7 (1,9 – при мРПЖ) 0.7 (1.9 for mPC)	1,98–3,29
<i>HOXB13</i>	17q21–22	G84E	1,4*	1,99–20,1

*Мутация G84E в гене *HOXB13* обнаруживается только у представителей европеоидной расы.
 *The G84E mutation in the *HOXB13* gene is detected only in Caucasians.

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы; мРПЖ – метастатический рак предстательной железы.
 Note. PC – prostate cancer; mPC – metastatic prostate cancer.

Синдром Линча

К редким герминальным мутациям относятся молекулярные перестройки в генах репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair genes, *MMR*) при синдроме Линча. В настоящее время известно о мутациях в 4 генах *MMR* — *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*, кумулятивная частота встречаемости в общей популяции населения составляет 1:3100–1:370. Риск развития РПЖ повышен у пациентов с синдромом Линча (метаанализ 12 исследований: ОР 2,28; 95 % ДИ 1,37–3,29), однако широко варьирует в популяции разных стран: от 2,5 (95 % ДИ 1,4–4,0; объединенные данные регистров Германии и Дании; $n = 2118$ носителей мутаций в *MMR*) до 10,41 (95 % ДИ 2,8–26,65; данные Манчестерского регистра; $n = 821$ мужчин с синдромом Линча) [59].

При наблюдении родственников 198 семей-носителей синдрома Линча (4127 мужчин) кумулятивный риск обнаружения РПЖ к 60 годам составил 6,30 % (95 % ДИ 2,47–9,96), к 80 годам — 30 % (95 % ДИ 16,54–41,30) по сравнению с 2,59 и 17,84 % в общей популяции населения (данные SEER) [60]. Средний возраст мужчин на момент обнаружения заболевания составил 65 лет (38–89 лет), в 11,53 % случаев заболевание развилось в возрасте до 50 лет. Повышение относительного риска заболевания, ассоциированного с синдромом Линча, прослеживалось во всех возрастных группах 20–80 лет (ОР 1,99; 95 % ДИ 1,31–3,03; $p = 0,0013$) и наиболее существенным оказалось у пациентов в возрасте до 60 лет (ОР 2,48; 95 % ДИ 1,34–4,59; $p = 0,0038$). Чаще всего РПЖ выявлялся

у носителей герминальных мутаций в гене *MSH2*, реже — в генах *MLH1* и *MSH6*. В исследовании Университета штата Огайо (188 мужчин с синдромом Линча) носительство мутаций в генах *MMR* ассоциировано с ОР развития РПЖ 4,87 (95 % ДИ 2,43–8,71), средний возраст на момент обнаружения РПЖ составил 64 года [61]. По данным этого исследования не обнаружено корреляции наличия мутаций с частотой агрессивных форм, а также с ранним началом заболевания.

В многоцентровом наблюдательном исследовании Prospective Lynch Syndrome Database с участием 3119 пациентов разного пола с синдромом Линча обнаружена кумулятивная частота заболеваемости РПЖ к возрасту 75 лет 32 % (для носителей мутаций в гене *MSH2*), 17 % (для носителей мутаций в гене *MLH1*) и 18 % (для носителей мутаций в гене *MSH6*). Пятилетняя общая выживаемость у этих пациентов составила 100 % [62].

Обсуждение

Стандартным лабораторным тестом в диагностике РПЖ является серологический анализ на ПСА, повышение концентрации которого может служить показанием для проведения биопсии предстательной железы и патоморфологического исследования. Однако остается неоднозначным вопрос целесообразности ПСА-тестирования у всего мужского населения (популяционный ПСА-скрининг), так как в крупнейших скрининговых исследованиях были получены различные результаты: в исследовании ERSPC ($n = 162388$) — снижение риска опухолевоспецифической смертности

Таблица 3. Злокачественные новообразования, ассоциированные с носительством герминальных мутаций

Table 3. Malignant tumors associated with germline mutations

Злокачественное новообразование Malignant tumor	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>CHEK2</i>	<i>MMR</i>	<i>HOXB13</i>
Рак предстательной железы Prostate cancer	+	+	+	+	+
Рак молочной железы Breast cancer	+	+	+	–	–
Рак яичников Ovarian cancer	+	+	+	–	–
Рак толстой кишки Colon cancer	+	–	+	+	–
Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	+	+	–	+	–
Меланома Melanoma	–	+	–	–	–
Рак щитовидной железы Thyroid cancer	–	–	+	–	–
Лейкоз Leukemia	–	–	–	–	+

после 11 лет наблюдения (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,68–0,91), в исследовании PLCO ($n = 76685$) — отсутствие преимуществ в опухолевоспецифической смертности даже при 13-летнем наблюдении (ОР 1,09; 95 % ДИ 0,87–1,36). Проведенный кохрановский обзор 5 рандомизированных исследований (данные более 341 тыс. мужчин) обнаружил связь ПСА-скрининга с ростом выявляемости РПЖ (ОР 1,3; 95 % ДИ 1,02–1,65), включая локализованных форм (ОР 1,79; 95 % ДИ 1,19–2,70), и одновременно отсутствие влияния на опухолевоспецифическую (ОР 1,00; 95 % ДИ 0,86–1,17) и общую выживаемость (ОР 1,00; 95 % ДИ 0,96–1,03). В 2012 г. Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF), а вслед за ней другие практические руководства в США и Европе опубликовали рекомендацию воздерживаться от проведения популяционного ПСА-скрининга. В 2017 г. USPSTF обновила рекомендацию информировать мужчин в возрасте 55–69 лет о потенциальных преимуществах и недостатках ПСА-скрининга. Необходимо предупреждать о неспецифичности ПСА и влиянии инфекционно-воспалительных заболеваний предстательной железы, эякуляции, травмы или других факторов, повышающих уровень маркера.

Существуют категории мужчин, для которых скрининг РПЖ дает очевидные преимущества. Анализируя подгруппу мужчин с положительным семейным анамнезом заболевания (7,4 %) в исследовании PLCO,

М.А. Liss и соавт. обнаружили более высокие показатели выявляемости РПЖ (16,9 % против 10,8 %; $p < 0,01$) и опухолевоспецифической смертности (0,56 % против 0,37 %; $p < 0,01$) [63]. Примечательно, что возраст начала заболевания, исходный уровень ПСА и сумма баллов по шкале Глисона оказались сопоставимыми среди мужчин с семейной отягощенностью и без нее. По данным мультивариантного анализа, проведение регулярного скрининга РПЖ у этой категории мужчин приводит к тенденции снижения смертности от заболевания (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,22–1,1; $p = 0,08$, в том числе при рутинном ПСА-тестировании; $p = 0,05$). Действующие рекомендации Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США (NCCN) и Европейской ассоциации урологов (EAU) включили семейный анамнез в качестве группы риска для ранней диагностики РПЖ у мужчин старше 45 лет (уровень доказательности в NCCN — 2a, в EAU — 2b).

На сегодняшний день также не вызывает сомнения, что важным фактором риска развития РПЖ является семейная отягощенность не только по этому заболеванию, но и по другим злокачественным опухолям (табл. 3). Тщательное выявление анамнеза заболеваний у кровных родственников должно стать рутинной практикой для врачей, особенно необходимо обращать внимание на наличие 2 и более родственников, страдающих заболеванием, случаи раннего начала РПЖ (в возрасте до 55 лет), рака молочной железы или яичников (в возрасте до 50 лет).

Наличие определенных генетических вариантов (герминальных мутаций в высокопенетрантных генах), как и семейный анамнез, существенно увеличивает риск развития РПЖ и часто более раннее начало заболевания. Носительство мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и (для представителей европеоидной расы) *CHEK2* ассоциировано с более агрессивными формами заболевания и короткой продолжительностью жизни больных. Другие наследуемые мутации являются либо специфичными для заболевания (в гене *HOXB13*), либо частью наследственных синдромов (в генах *MMR* при синдроме Линча), и также повышают риск заболевания в молодом возрасте. При обнаружении у мужчин вышеуказанных мутаций целесообразным представляется регулярное ПСА-тестирование с интервалом каждые 1 или 2 года начиная с возраста 45 лет.

В случае если молекулярно-генетическое исследование не планируется, следует тщательно обращать внимание на особенности семейного анамнеза — наличие более 1 родственника с любым из следующих заболеваний: раком молочной железы, раком яичников, раком поджелудочной железы (подозрение на носительство мутаций в гене *BRCA2*), раком толстой или прямой кишки, раком тела матки, раком желудка, раком тонкой кишки, раком мочевого пузыря, раком почки, опухолями органов билиопанкреатодуоденальной зоны (подозрение на наличие синдрома Линча). Однако даже отсутствие семейного анамнеза не позволяет полностью исключить наличие герминальных мутаций в гене *BRCA2*, ассоциированных с риском летальных исходов РПЖ.

На основании данных российских исследований молекулярно-генетический анализ на наличие наследуемых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* рекомендован для включения в скрининговые программы по выявлению наследственных случаев рака молочной железы и рака яичников [64]. Герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* были выявлены у 5,9 % больных раком молочной железы и у 20,9 % больных раком яичников, причем только один генетический вариант 5382insC — у 4,0 и 11,6 % пациенток соответственно. Высокая распространенность наследуемых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у больных раком яичников подтверждает необходимость тотального генетического скрининга в этой группе женщин.

Эффективность направленного (таргетного) ПСА-скрининга у мужчин в настоящее время изучается в крупном многоцентровом международном исследовании IMPACT (Identification of Men with a genetic predisposition to Prostate Cancer: Targeted screening in *BRCA1/2* mutation carriers and controls), включающем данные 2481 мужчины в возрасте 40–69 лет (791 носителя мутаций в гене *BRCA1*, 731 носителя мутаций в гене *BRCA2*, 959 мужчин контрольной группы без семейного анамнеза и с отсутствием мутаций в генах *BRCA1/2*) [65]. Промежуточные результаты (после 1-го раунда скрининга) показали положительную прогностическую ценность ПСА-тестирования у 37,5 % носителей мутаций в гене *BRCA1* против 23,3 % в контрольной группе, и у 48,0 % носителей мутаций в гене *BRCA2* против 33,3 % в контрольной группе. Положительная прогностическая ценность в отношении выявления клинически агрессивных форм РПЖ (с промежуточным и высоким риском прогрессирования) была выше для носителей мутаций в гене *BRCA2* (2,38 % против 0,71 % в контрольной группе; $p = 0,04$). В ходе исследования не обнаружено случаев выявления запущенных стадий РПЖ (N+, M1). Окончательные результаты будут опубликованы после завершения 5 раундов скрининга.

Заключение

Результаты многочисленных исследований показывают высокую частоту носительства герминальных мутаций в определенных генах (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *HOXB13*, *MMR*), большая часть из которых ассоциирована не только с повышенным риском развития РПЖ, но и с вероятностью агрессивного течения заболевания и короткой продолжительностью жизни. Группы риска для ранней диагностики должны включать мужчин как с семейными формами РПЖ, так и носителей герминальных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *HOXB13* или *MMR*, а также тех, чьи кровные родственники 1-й линии страдали некоторыми злокачественными опухолями. Регулярное ПСА-тестирование с интервалом 1–2 года начиная с возраста 45 лет у мужчин, имеющих вышеуказанные мутации, приведет к росту выявляемости РПЖ на ранних стадиях, что даст возможность проведения радикального лечения и таким образом повысить выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442. PMID: 29313949.
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262. PMID: 25651787.
3. Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends — an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(1):16–27. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578. PMID: 26667886.
4. Noone A.M., Howlader N., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/>

- csg/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
 6. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
 7. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220. PMID: 27626136.
 8. Wilt T.J., Jones K.M., Barry M.J. et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1615869. PMID: 28700844.
 9. Patrikidou A., Loriot Y., Eymard J.C. et al. Who dies from prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17(4):348–52. DOI: 10.1038/pcan.2014.35. PMID: 25311767.
 10. Киричек А.А., Камолов Б.Ш., Савёлов Н.А., В.Б. Матвеев. О стадировании онкоурологических заболеваний по обновленной TNM-классификации 8-го издания. *Онкоурология* 2018;14(1):166–72. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-166-172. [Kirichek A.A., Kamolov B.Sh., Savolov N.A., Matveyev V.B. On staging of urologic cancers in accordance with the updated 8th edition of the TNM Classification. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):166–72. (In Russ.)].
 11. Zumsteg Z.S., Zelefsky M.J., Woo K.M. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. *BJU Int* 2017;120(5B):E87–95. DOI: 10.1111/bju.13903. PMID: 28464446.
 12. Zumsteg Z.S., Chen Z., Howard L.E. et al. Modified risk stratification grouping using standard clinical and biopsy information for patients undergoing radical prostatectomy: results from SEARCH. *Prostate* 2017;77(16):1592–600. DOI: 10.1002/pros.23436. PMID: 28994485.
 13. Шкурников М.Ю., Макарова Ю.А., Князев Е.Н. и др. Экспрессия циркулирующих микроРНК в связи с лимфо-генным метастазированием рака предстательной железы. *Онкоурология* 2018;14(1):87–93. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-87-93. [Shkurnikov M.Yu., Makarova Yu.A., Knyazev E.N. et al. Circulating microRNA expression in connection with prostate cancer lymphogenous metastasis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):87–93. (In Russ.)].
 14. Saad F., Latour M., Lattouf J.B. et al. Biopsy based proteomic assay predicts risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2017;197(4):1034–40. DOI: 10.1016/j.juro.2016.09.116. PMID: 27725152.
 15. Eeles R., Goh C., Castro E. 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. PMID: 24296704.
 16. Kiciński M., Vangronsveld J., Nawrot T.S. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(10):e27130. DOI: 10.1371/journal.pone.0027130. PMID: 22073129.
 17. Cerhan J.R., Parker A.S., Putnam S.D. et al. Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:53–60. PMID: 9950240.
 18. Huncharek M., Haddock K.S., Reid R. et al. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 2010;100(4):693–701. DOI: 10.2105/AJPH.2008.150508. PMID: 19608952.
 19. Nair-Shalliker V., Smith D.P., Egger S. et al. Sun exposure may increase risk of prostate cancer in the high UV environment of New South Wales, Australia: a case-control study. *Int J Cancer* 2012;131(5):E726–32. PMID: 22173996.
 20. Cuzick J., Thorat M.A., Andriole G. et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol* 2014;15(11):e484–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70211-6. PMID: 25281467.
 21. Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R. 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. PMID: 26746459.
 22. MacInnis R.J., Antoniou A.C., Eeles R.A. et al. Prostate cancer segregation analyses using 4390 families from UK and Australian population-based studies. *Genet Epidemiol* 2010;34(1):42–50. DOI: 10.1002/gepi.20433. PMID: 19492347.
 23. Demichelis F., Stanford J.L. Genetic predisposition to prostate cancer: update and future perspectives. *Urol Oncol* 2015;33(2):75–84. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.04.021. PMID: 24996773.
 24. Helfand B.T., Kearns J., Conran C. et al. Clinical validity and utility of genetic risk scores in prostate cancer. *Asian J Androl* 2016;18(4):509–14. DOI: 10.4103/1008-682X.182981. PMID: 27297129.
 25. Stelloo S., Nevedomskaya E., Kim Y. et al. Endogenous androgen receptor proteomic profiling reveals genomic subcomplex involved in prostate tumorigenesis. *Oncogene* 2018;37(3):313–22. DOI: 10.1038/onc.2017.330. PMID: 28925401.
 26. Kim Y.R., Oh K.J., Park R.Y. et al. HOXB13 promotes androgen independent growth of LNCaP prostate cancer cells by the activation of E2F signaling. *Mol Cancer* 2010;9:124. DOI: 10.1186/1476-4598-9-124. PMID: 20504375.
 27. Ewing C.M., Ray A.M., Lange E.M. et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012;366(2):141–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1110000. PMID: 22236224.
 28. Beebe-Dimmer J.L., Hathcock M., Yee C. et al. The HOXB13 G84E mutation is associated with an increased risk for prostate cancer and other malignancies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(9):1366–72. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0247. PMID: 26108461.
 29. Chen Z., Greenwood C., Isaacs W.B. et al. The G84E mutation of HOXB13 is associated with increased risk for prostate cancer: results from the REDUCE trial. *Carcinogenesis* 2013;34(6):1260–4. DOI: 10.1093/carcin/bgt055. PMID: 23393222.
 30. Stott-Miller M., Karyadi D.M., Smith T. et al. HOXB13 mutations in a population-based, case-control study of prostate cancer. *Prostate* 2013;73(6):634–41. DOI: 10.1002/pros.22604. PMID: 23129385.
 31. Zabalza C.V., Adam M., Burdelski C. et al. HOXB13 overexpression is an independent predictor of early PSA recurrence in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Oncotarget* 2015;6(14):12822–34. DOI: 10.18632/oncotarget.3431. PMID: 25825985.
 32. Xu J., Lange E., Lu L. et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet* 2013;132(1):5–14. DOI: 10.1007/s00439-012-1229-4. PMID: 23064873.
 33. Kluźniak W., Wokolorczyk D., Kashyap A. et al. The G84E mutation in the HOXB13 gene is associated with an increased risk of prostate cancer in Poland. *Prostate* 2013;73(5):542–8. DOI: 10.1002/pros.22594. PMID: 23334858.
 34. Kote-Jarai Z., Mikropoulos C., Leongamornlert D.A. et al. Prevalence of the HOXB13 G84E germline mutation

- in British men and correlation with prostate cancer risk, tumour characteristics and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2015;26(4):756–61. DOI: 10.1093/annonc/mdv004. PMID: 25595936.
35. Lin X., Qu, L., Chen Z. et al. A novel germline mutation in *HOXB13* is associated with prostate cancer risk in chinese men. *Prostate* 2013;73(2):169–75. DOI: 10.1002/pros.22552. PMID: 22718278.
 36. Hayano T., Matsui H., Nakaoka H. et al. Germline variants of prostate cancer in japanese families. *PLoS One* 2016;11(10):e0164233. DOI: 10.1371/journal.pone.0164233. PMID: 27701467.
 37. Maia S., Cardoso M., Pinto P. et al. Identification of two novel *HOXB13* germline mutations in portuguese prostate cancer patients. *PLoS One* 2015;15(10):e0132728. DOI: 10.1371/journal.pone.0132728. PMID: 26176944.
 38. Сытенкова К.В., Поспехова Н.И., Поддубная И.В. и др. Клинические особенности различных генотипических вариантов при наследственном и спорадическом раке молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2011;10(2):3–12. [Sytenkova K.V., Pospekhova N.I., Poddubnaya I.V. et al. Clinical features of different genotypical variants in hereditary and sporadic breast cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal* 2011;10(2):3–12. (In Russ.)].
 39. Edwards S.M., Kote-Jarai Z., Meitz J. et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the *BRCA2* gene. *Am J Hum Genet* 2003;72(1):1–12. PMID: 12474142.
 40. Leongamornlert D., Mahmud N., Tymrakiewicz M. et al. Germline *BRCA1* mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2012;106(10):1697–701. DOI: 10.1038/bjc.2012.146. PMID: 22516946.
 41. Castro E., Goh C., Olmos D. et al. Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1748–57. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882. PMID: 23569316.
 42. Akbari M.R., Trachtenberg J., Lee J. et al. Association between germline *HOXB13* G84E mutation and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(16):1260–2. DOI: 10.1093/jnci/djs288. PMID: 22781434.
 43. Albitar F., Diep K., Ma W., Albitar M. Synonymous polymorphisms in *HOXB13* as a protective factor for prostate cancer. *J Cancer* 2015;6(5):409–11. DOI: 10.7150/jca.11413. PMID: 25874003.
 44. Breyer J.P., Avritt T.G., McReynolds K.M. et al. Confirmation of the *HOXB13* G84E germline mutation in familial prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(8):1348–53. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0495. PMID: 22714738.
 45. Chen H., Ewing C.M., Zheng S. et al. Genetic factors influencing prostate cancer risk in Norwegian men. *Prostate* 2018;78(3):186–192. DOI: 10.1002/pros.23453. PMID: 29181843.
 46. Gudmundsson J., Sulem P., Gudbjartsson D.F. et al. A study based on whole-genome sequencing yields a rare variant at 8q24 associated with prostate cancer. *Nat Genet* 2012;44(12):1326–9. DOI: 10.1038/ng.2437. PMID: 23104005.
 47. Karlsson R., Aly M., Clements M. et al. A population-based assessment of germline *HOXB13* G84E mutation and prostate cancer risk. *Eur Urol* 2014;65(1):169–76. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.027. PMID: 22841674.
 48. Laitinen V.H., Wahlfors T., Saaristo L. et al. *HOXB13* G84E mutation in Finland: population-based analysis of prostate, breast, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(3):452–60. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1000-T. PMID: 23292082.
 49. MacInnis R.J., Severi G., Baglietto L. et al. Population-based estimate of prostate cancer risk for carriers of the *HOXB13* missense mutation G84E. *PLoS One* 2013;8(2):e54727. DOI: 10.1371/journal.pone.0054727. PMID: 23457453.
 50. Storebjerg T.M., Høyer S., Kirkegaard P. et al. Prevalence of the *HOXB13* G84E mutation in Danish men undergoing radical prostatectomy and its correlations with prostate cancer risk and aggressiveness. *BJU Int* 2016;118(4):646–53. DOI: 10.1111/bju.13416. PMID: 26779768.
 51. Witte J.S., Mefford J., Plummer S.J. et al. *HOXB13* mutation and prostate cancer: studies of siblings and aggressive disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(4):675–80. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1154. PMID: 23396964.
 52. Castro E., Goh C., Leongamornlert D. et al. Effect of *BRCA* mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(2):186–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.022. PMID: 25454609.
 53. 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. PMID: 27433846.
 54. Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M. et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–28. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.001. PMID: 26000489.
 55. Näslund-Koch C., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for *CHEK2**1100delC heterozygotes estimated from the copenhagen general population study. *J Clin Oncol* 2016;34(11):1208–16. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3594. PMID: 26884562.
 56. Hale V., Weischer M., Park J. *CHEK2* 1100delC mutation and risk of prostate cancer. *Prostate Cancer* 2014;2014:294575. DOI: 10.1155/2014/294575. PMID: 25431674.
 57. Wang Y., Dai B., Ye D. *CHEK2* mutation and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(9):15708–15. PMID: 26629066.
 58. Wu Y., Yu H., Zheng S.L. et al. A comprehensive evaluation of *CHEK2* germline mutations in men with prostate cancer. *Prostate* 2018 78(8):607–15. DOI: 10.1002/pros.23505. PMID: 29520813.
 59. Ryan S., Jenkins M.A., Win A.K. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(3):437–49. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1165. PMID: 24425144.
 60. Raymond V.M., Mukherjee B., Wang F. et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1713–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.1238. PMID: 23530095.
 61. Haraldsdottir S., Hampel H., Wei L. et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet Med* 2014;16(7):553–7. DOI: 10.1038/gim.2013.193. PMID: 24434690.
 62. Møller P., Seppälä T.T., Bernstein I. et al. Cancer risk and survival in path MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67(7):1306–16. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314057. PMID: 28754778.
 63. Liss M.A., Chen H., Hemal S. et al. Impact of family history on prostate cancer mortality in white men undergoing prostate specific antigen based screening. *J Urol* 2015;193(1):75–9. DOI: 10.1016/j.juro.2014.07.085. PMID: 25066872.
 64. Батенева Е.И., Филиппова М.Г., Тюляндина А.С. и др. Результаты генетического скрининга герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у больных раком молочной железы и больных раком яичника в российской популяции. *Онкогинекология* 2015;(3):34–9. [Bateneva E.I., Fillipova M.G., Tulyandina A.S. et al. Results of the genetic testing of germline

mutations in genes *BRCA1* and *BRCA2* in patients with breast cancer and ovarian cancer in Russian population. *Onkogynekologiya = Oncogynecology*

2015;(3):34–9. (In Russ.)].
65. Bancroft E.K., Page E.C., Castro E. et al. Targeted prostate cancer screening in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers:

results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol* 2014;66(3):489–99. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.003. PMID: 24484606.

Вклад авторов

А.А. Киричек: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Л.Н. Любченко, В.Б. Матвеев: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи, научная консультация.

Authors' contributions

A.A. Kirichek: article writing, reviewing of publications of the article's theme;

L.N. Lyubchenko, V.B. Matveev: reviewing of publications of the article's theme, editing article, scientific advice.

ORCID авторов

А.А. Киричек: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>

Л.Н. Любченко: <https://orcid.org/0000-0003-4775-3299>

В.Б. Матвеев: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

ORCID of authors

A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>

L.N. Lyubchenko: <https://orcid.org/0000-0003-4775-3299>

V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 13.04.2018. **Принята к публикации:** 19.05.2018

Article received: 13.04.2018. **Accepted for publication:** 19.05.2018