

ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Старцев В.Ю.¹, Кривоносов Д.И.^{1,2}, Воробьев С.Л.³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: doc.urolog@gmail.com;

²СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 19», Санкт-Петербург;

³ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург

Рак предстательной железы (РПЖ) - проблема общественного здравоохранения. Среди злокачественных новообразований занимает второе место по распространенности (в 105 из 185 стран мира) и основная причина смерти от рака у мужчин из 46 стран. В ряде случаев патологию верифицируют у мужчин до 50 лет, в том числе в стадии метастатического процесса. Распространенные методы диагностики РПЖ, в т.ч. оценка уровня ПСА, не всегда точны, а алгоритм их использования окончательно не сформирован. Цель исследования. Определить комплекс новых молекулярно-генетических и гистологических методов исследования для ранней диагностики РПЖ у мужчин молодого (до 50 лет) возраста. Изучены микропрепараты и выполнено ИГХ-исследование 10 проб пациентов с РПЖ в возрасте 40-51 года после радикального хирургического лечения. Стадии опухоли исследуемых (pT1cN0M0-pT2cN0M0), уровень ПСА (3,5-9,86 нг/мл), критерии злокачественности (4 – ISUP-1, 4 – ISUP-2, 2 – ISUP-3). Всем пациентам выполнены робот-ассистированные радикальные простатэктомии. Все критерии ISUP образцов подтверждены: опухоль в верхушке железы отсутствовала в 1 препарате (10%), во всех образцах представлены обе доли железы, без перинеуральной лимфоваскулярной инвазии и поражения уретры. Положительный край хирургической резекции в 1 случае (0,2 см). При проведении ИГХ: *Ki-67* выявлен в 1-5% образцов, *b-catenin* – 3 балла с мембранным окрашиванием до 100%, *e-cadherin* – от 1 до 3 баллов (pT1cN0M0 ISUP-1). Мутации *EGFR*, *TP-53* и *BCL-2* не выявлены. Потери гетерозиготности по *BRCA2* – 1 случай pT2cN0M0 ISUP-2, *RB-1* – 1 (pT2aN0M0 ISUP-3), *PTEN* – 2 (pT2cN0M0 ISUP-1 и ISUP-2). Определен предварительный комплекс молекулярно-генетических и гистологических маркеров для ранней диагностики РПЖ. Проблемы ранней диагностики связаны с недостатком выборки среди мужчин молодого возраста, а также высокой стоимостью предлагаемых генетических исследований.

Ключевые слова: рак предстательной железы, иммуногистохимическое исследование, мутации, онкоскрининг, мужчины молодого возраста.

ABILITIES OF MOLECULAR DIAGNOSTICS OF PROSTATE CANCER IN YOUNG MEN

Startsev V.Yu.¹, Krivonosov D.I.^{1,2}, Vorobiev S.L.³

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: doc.urolog@gmail.com;

²St. Petersburg's state city outpatient clinic №19; St. Petersburg;

³National Center of Morphological Diagnostics; St. Petersburg

Prostate cancer (prostate cancer) is a public health problem. Among malignant neoplasms, it is the second most common (in 105 out of 185 countries of the world) and the main cause of death from cancer in men from 46 countries. In some cases, pathology is verified in men under 50 years of age, including at the stage of the metastatic process. Common methods of diagnosis of prostate cancer, including assessment of the PSA level, are not always accurate, and the algorithm for their use has not been finalized. To determine a set of new molecular-genetic and histological research methods for early diagnosis of prostate cancer in young men (under 50 years of age). Micropreparations were studied and an IHC study of 10 samples of patients with prostate cancer aged 40-51 years after radical surgical treatment was performed. The tumor stages of the subjects (pT1cN0M0-pT2cN0M0), PSA level (3.5-9.86 ng/ml), malignancy criteria (4 – ISUP-1, 4 – ISUP-2, 2 – ISUP-3). All patients underwent robot-assisted radical prostatectomies. Reviewing the micropreparations by a third-party morphologist, all the ISUP criteria of the samples obtained were confirmed: a tumor in the apex of the gland was absent in 1 probe (10%), both lobes of the gland were represented in all samples, without perineural lymphovascular invasion and urethral lesions. The positive board of surgical resection – in 1 case (0.2 cm). During the IHC it was found: *Ki-67* in 1-5% of samples, *b-catenin* – 3 points with membrane staining up to 100%, *e-cadherin* – from 1 to 3 points (pT1cN0M0 ISUP-1). Mutations of *EGFR*, *TP-53* and *BCL-2* were not detected. Losses of heterozygosity by *BRCA2* – 1 case (pT2cN0M0 ISUP-2), *RB-1* – in 1 (pT2aN0M0 ISUP-3), *PTEN* – in 2 samples (pT2cN0M0 ISUP-1 and ISUP-2).. A preliminary complex of molecular genetic and histological markers for early diagnosis of prostate cancer has been determined.

Problems of early diagnosis are associated with a lack of sampling among young men, as well as the high cost of the proposed genetic studies.

Keywords: prostate cancer, immunohistochemical examination, mutations, cancer screening, young men.

Рак предстательной железы (РПЖ) – серьезная проблема общественного здравоохранения в мире [1]. В 2018 году во всем мире зарегистрировано 1,3 миллиона новых случаев заболевания и 359 000 смертей [2]. РПЖ является вторым по распространенности, одним из самых наследуемых [3] видов рака и пятой по значимости причиной смерти от злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин. Это самый распространенный вид ЗНО у мужчин более чем в половине стран мира (105 из 185) и основная причина смерти от рака в 46 странах. Заболеваемость РПЖ увеличилась у мужчин в возрасте от 15 до 40 лет [4], с приростом до 2% в год с 1990 г. ($p < 0,01$). В США местнораспространенная карцинома простаты у пациентов в возрасте до 50 лет встречается более чем в 6 раз чаще, чем у пробандов старше 50 лет. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с РПЖ в возрасте от 40 до 80 лет составила от 95% до 100%, от 15 до 24 лет – 30%, а в диапазонах 20-29 лет и 25-34 года – 50% и 80% соответственно.

При изучении сведений из публикаций научной литературы об особенностях ранней диагностики РПЖ у мужчин молодого возраста (базы данных PubMed, CrossRef и Scopus за 1997-2021 гг.) получены данные о вероятной причинно-следственной связи ряда факторов, потенциально влияющих на развитие данного ЗНО.

Одним из ключевых факторов служит отягощенный наследственный анамнез. Редкие мутации, обусловленные репарацией ДНК, влияют на стадию РПЖ [5], риск выявления при скрининге [6], смертность от рака [7] и ответ на лечение [8; 9]. По данным многоцентрового исследования [10], доказано, что при наличии семейного РПЖ и рака молочной железы (РМЖ) риск развития ЗНО простаты увеличивается в 2-3 раза. Часто встречаются генетические изменения в генах *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM*, *HOXB13* и *BRCA1* в 4,6% случаев при местном и в 11,8-16,2% при метастатическом РПЖ.

В исследовании, организованном с 2014 по 2020 г. группой авторов, во главе с Clements M.B. (2022), приняли участие 20 323 мужчины с верифицированным РПЖ [10]. У 22% ($n=4524$) исследуемых отсутствовала отягощенная наследственность по этому заболеванию, у остальных пациентов подробная семейная информация была выявлена только в 29,2% случаев. При одном родственнике первой линии с РПЖ вероятность развития карциномы высокой степени злокачественности была определена величиной, превышающей нормальный порог в 1,77 раза (95% CI 1,57-2,0, $p < 0,001$). Влияние нескольких родственников первой линии родства с РПЖ на шанс развития карциномы было определено как соотношение 1,92 : 1,54. При изучении влияния родственников второй линии на развитие РПЖ положительный

анамнез превышал риск развития патологии (95% CI 1,07-1,77; $p = 0,011$). Наличие родственника первой линии с РМЖ также было связано с развитием рака простаты (95% CI 1,01-1,67, $p = 0,040$). При поправке на семейный анамнез РПЖ связь между семейным анамнезом двух указанных опухолей оказалась клинически незначимой (95% CI, 0,96-1,60, $p = 0,093$). Статистически значимой взаимосвязи между отягощенной наследственностью и уровнем простат-специфического антигена (ПСА) не установлено [10].

На сегодняшний день в мировой практике не описано общепринятой стратегии скрининга РПЖ. Для определения степени риска развития РПЖ на основе результатов скрининга ПСА, в рандомизированном исследовании PROBASC с 2014 по 2019 г. 46 642 мужчины в возрасте 45 лет распределены на 3 группы по уровню ПСА: низкого ($<1,5$ нг/мл), среднего (1,5-2,99 нг/мл) и высокого (≥ 3 нг/мл) риска [11]. При ПСА ≥ 3 нг/мл рекомендовалось проведение МРТ и биопсии предстательной железы. Половине мужчин (23 341) предложен скрининг ПСА, остальным (23 301) – пальцевое ректальное исследование (ПРИ), с отсроченным скринингом по достижении 50 лет. Из 21 301 участника скрининга 1,5% (344) участников попали в группу высокого риска РПЖ. При повторном измерении ПСА высокий риск подтвержден у 186 мужчин (0,8%), из которых 120 (64,5%) выполнили биопсию простаты. В общей сложности выявлено 48 случаев РПЖ (общая распространенность 0,2%). По результатам исследования, анализ крови на ПСА у мужчин в молодом возрасте оказался не эффективен в плане раннего выявления РПЖ.

В мире проводится множество исследований по изучению новых биомаркеров РПЖ. Это не уменьшит потребность в инвазивных методах диагностики, но может быть использовано для ранней и точной диагностики, что упростит выбор подходящего лечения, снизит вероятность побочных эффектов, а также стоимость терапии [12].

Имеются данные отечественных и иностранных публикаций, авторами которых проанализирована информация об изменениях в структуре генов (*BRCA1*, *BRCA2* [13; 14], *Ki 67*, *BCL-2*, *P53* [15], *b-catenin* [16], *E-cadherin* [17], *EGFR* [18], *RBI* [19], *PTEN* [20]) при РПЖ у мужчин старше 50 лет. Что касается обследования пациентов молодого возраста (40-50 лет) с подозрением на РПЖ, то такой информации в медицинской литературе крайне мало.

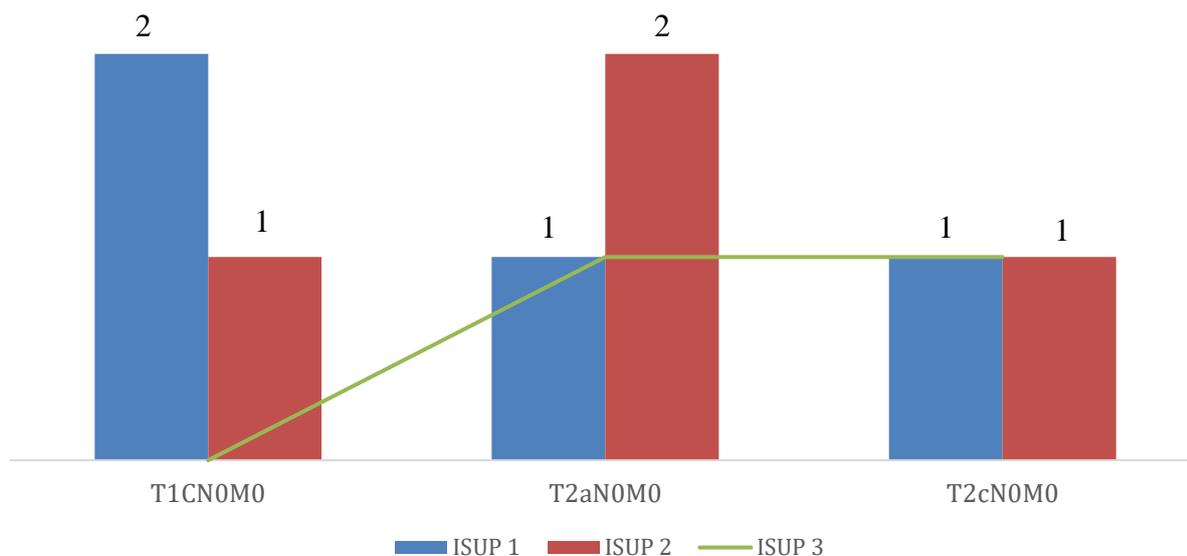
Распространенные методы диагностики РПЖ у населения, в т.ч. оценка уровня сывороточного ПСА, не всегда точны, а алгоритм их использования окончательно не сформирован. Целесообразна оптимизация ранней диагностики РПЖ у мужчин 40-50 лет, с учетом факторов риска развития заболевания, на основе учета морфологических особенностей клеточного и геномного состава, репродуктивных особенностей молодого человека. Эти вопросы имеют важное медико-социальное значение в связи с обследованием трудоспособной части населения репродуктивного возраста.

Цель исследования: определить комплекс молекулярно-генетических и гистологических маркеров для ранней диагностики РПЖ у мужчин молодого (до 50 лет) возраста.

Материалы и методы исследования. Изучена гистологическая структура микропрепаратов 10 пациентов в возрасте от 40 до 50 лет с верифицированным РПЖ, после радикального хирургического лечения в одной клинике (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России) за 2016-2019 гг. Всем пациентам выполнены робот-ассистированные радикальные простатэктомии без осложнений ближайшего послеоперационного периода. Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов для оценки их соматической патологии: у 20% пациентов выявлено наличие сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, атеросклероз аорты, атриовентрикулярная блокада 2 ст., кардиостимулятор), остальные пациенты были соматически здоровы. Изучены предоперационные показатели уровня ПСА (3,5-9,86 нг/мл), критерии злокачественности (4 – ISUP-1, 4 – ISUP-2, 2 – ISUP-3), стадии опухоли (3-рТ1сN0M0, 4-рТ2aN0M0, 3-рТ2сN0M0). Выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование и молекулярно-генетический анализ послеоперационного материала каждого пациента. Проведен анализ на наличие мутаций методом ИГХ в генах: *Ki 67*, *P53*, *b-catenin*, *E-cadherin*, *BCL-2*; и молекулярно-генетический анализ: *BRCA1*, *BRCA2*, *EGFR*, *TP53*, *RBI*, *PTEN*.

Исследование проведено в рамках совместной программы НИР «Возможности раннего выявления рака предстательной железы у мужчин молодого возраста» двух государственных медицинских университетов (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России и ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России).

Результаты исследования и их обсуждение. Сопоставление параметров у пациентов исследуемой группы, с учетом распределения случаев опухоли по критериям гистологической классификации и международной клинической классификации TNM, приведено на рисунке.



Сопоставление пациентов исследуемой группы по TNM и ISUP

При пересмотре микропрепаратов сторонним морфологом все критерии ISUP подтверждены: опухоль в верхушке железы отсутствовала в 1 препарате (10%), во всех образцах представлены обе доли железы, без перинеуральной лимфоваскулярной инвазии и поражения уретры. Положительный край хирургической резекции – в 1 случае (0,2 см).

Дополнительно, при проведении ИГХ специалистом-морфологом, установлено: Ki-67 выявлен во всех образцах по степени окрашивания от 1-5% (4 – 1%, 1 – 2%, 1 – 4%, 4 – 5%), b-catenin – 3 балла с 100% мембранным окрашиванием у всех пациентов, e-cadherin – от 1 до максимально 3 баллов с окрашиванием у всех пациентов от 50 до 100% (50% - 1 ISUP-1 T1cN0M0; 70% - 2 ISUP 1 – 1 T2cN0M0, 1 T2aN0M0, 1 ISUP 3 - T2cN0M0; 80% - 1 ISUP 2 – 1 T1cN0M0; 100% - 1 ISUP 1 - T1cN0M0, 3 ISUP 2 – 1 T2cN0M0, 2 T2aN0M0, 1 ISUP 3 – T2aN0M0). Мутации BRCA1, EGFR, TP-53, P-53 и BCL-2 не выявлены. Потери гетерозиготности по BRCA2 верифицированы в 1 случае pT2cN0M0 ISUP-2, по RB-1 – в 1 случае pT2aN0M0 ISUP-3, по PTEN – в образцах 2 пациентов pT2cN0M0 ISUP-1 и ISUP-2. У 20% пациентов с сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, атеросклероз аорты, атриовентрикулярная блокада 2 ст., кардиостимулятор) мутации не обнаружены.

В ряде крупных исследований показано негативное прогностическое значение потери гетерозиготности RB1, TP53 и BRCA1/2 [21-23]. Потеря гетерозиготности гена PTEN встречается в 20% случаев в образцах РПЖ после радикальной простатэктомии и в 50% случаев опухолей, резистентных к кастрации [24]. Наличие aberrации PTEN ассоциировано с наличием неблагоприятного прогноза, в частности с увеличением риска биохимического рецидива. Определение статуса этого гена рекомендовано пациентам с локализованным и

местнораспространенным РПЖ, для стратификации риска рецидива/прогноза и персонализации тактики наблюдения [25].

Наличие аберрации *PTEN* в образцах биопсии, имеющих группу градации I (Глисон 6=3+3), ассоциировано с прогрессированием карциномы и изменением паттерна Глисона в опухолевом материале после радикальной простатэктомии, вплоть до градации IV (Глисон 8=4+4; 3+5; 5+3).

Мутации *BRCA2* встречаются в 3% случаев РПЖ, а при метастатическом заболевании – в 5% случаев [21]. Наличие мутаций в гене *BRCA2* является показанием для применения PARP-ингибитора олапариба у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ [26]. Наличие аберрации гена *TP53* ассоциировано с наличием неблагоприятного прогноза [21; 23], а потеря гетерозиготности гена *RB-1* встречается в ~15% случаев локализованной карциномы [27]. Также значительно чаще данная аберрация наблюдается при кастрационно-резистентном РПЖ и в опухолях с нейроэндокринной дифференцировкой [21], но это отдельная тема для изучения и обсуждения. В ряде исследований показано, что наличие аберрации *RBI* ассоциировано с наличием неблагоприятного прогноза [21; 23]. В целом при ИГХ-исследованиях и молекулярно-генетическом анализе целесообразно использовать панель секвенирования, особенно у пациентов моложе 50 лет.

Прогнозирование генетического риска развития карциномы простаты является одной из ключевых задач по снижению смертности от рака предстательной железы посредством раннего выявления и профилактики [28]. Редкие патогенные мутации, особенно в генах, отвечающих за восстановление поврежденных участков ДНК (*BRCA2*), повышают риск развития РПЖ в 2-8,6 раза и приводят к развитию более агрессивной формы заболевания. Общие генетические варианты могут быть объединены в шкалу генетического риска (GRS). При высоком GRS (20-25% населения) риск развития карциномы простаты в 2-3 раза выше, чем при среднем. При очень высоком GRS (1-5% населения) вариант развития РПЖ возрастает в 6-8 раз. Сложно отделить генетическую предрасположенность от этнической принадлежности, социальных особенностей и состояния здоровья, чтобы понять причину развития онкопатологии.

Учитывая многофакторность развития рака предстательной железы, нельзя не принять во внимание снижение местной иммунной регуляции при воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей. В ретроспективном исследовании [29] установлено, что пациенты с раком предстательной железы имели в анамнезе более частые эпизоды воспалений мочевыводящих путей. Коэффициенты риска: пиелонефрит - 2,3 (95% CI = 1,36-3,88), простатит - 2,04 (95% CI = 1,03-4,05), цистит - 4,02 (95% CI = 2,11-7,66).

Данные некоторых исследований [30] свидетельствуют о том, что генетическая предрасположенность к развитию РПЖ не является фактором, определяющим неблагоприятный исход заболевания. Здоровый образ жизни (нормальный вес, регулярная физическая активность, отказ от курения и здоровое питание) позволил пациентам с высоким генетическим риском развития карциномы простаты уменьшить количество летальных исходов и развития распространенных форм заболевания. Среди мужчин из группы высокого риска РПЖ соблюдение здорового образа жизни привело к снижению количества летальных исходов (HR, 0.55; 95% CI, 0.36-0.86). При этом соблюдение здорового образа жизни не было связано со снижением общего риска развития этой агрессивной опухоли, что имеет важное значение для моделирования алгоритма ранней диагностики РПЖ.

За последние годы молекулярная характеристика опухоли постепенно интегрировалась в клиническое ведение пациентов с локализованным РПЖ, при котором наблюдается высокая геномная гетерогенность [31]. Последние достижения в персонализации лечения ведут к увеличению потребности в геномном профилировании: анализы экспрессии генов могут повлиять на принятие клинических решений относительно активного наблюдения или адъювантной терапии локализованной и метастатической форм рака простаты. Поэтому расширение и продолжение исследования, описанного в данной работе, чрезвычайно важно для клинической онкологии.

В клинической практике при лечении пациентов с РПЖ необходимо понимать актуальность наследственных (зародышевых) и приобретенных (соматических) мутаций [32], которые у определенных пациентов влияют на риск развития РПЖ и его течение. В поздних стадиях заболевания мутации в гомологичных генах репарации рекомбинации (например, *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*) предполагают проведение химиотерапии препаратами платины и испытания ингибиторов фермента поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). В свою очередь, микросателлитная нестабильность и дефицит репарации несоответствия, которые могут возникать при мутациях *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*, предполагают потенциальную уязвимость к ингибиторам PD-1. Генетическое тестирование зародышевой линии имеет потенциально важное значение в лечении и оценке наследственного риска развития РПЖ. Направленное на опухоль соматическое секвенирование может помочь в принятии решений об индивидуальной тактике лечения пациента.

Вопросы диагностики и лечения мужчин молодого возраста (моложе 50 лет), больных РПЖ, имеют важное медико-социальное и экономическое значение. Проблемы несвоевременной диагностики у мужчин этой возрастной группы связаны с недостатком алгоритма диагностики РПЖ, основанного на результатах определения уровня ПСА. Более детальный анализ морфологических изменений в тканях простаты, пораженной опухолью,

можно будет провести при сравнительной оценке полученных результатов с данными геномного секвенирования в когорте пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), наиболее уязвимых для данной опухоли. Изучение совокупности факторов риска развития РПЖ у пациентов молодого, трудоспособного возраста позволит сформулировать диагностический подход, с учетом персональной молекулярно-генетической информации.

Выводы. Молекулярно-генетический анализ и изучение гистологических проб у пациентов с верифицированным РПЖ показал разнородные результаты. Опираясь на результаты пилотного исследования, авторы планируют увеличить выборку пациентов, сопоставить полученные данные молекулярно-генетического анализа и ИГХ с дальнейшей судьбой пациентов в возрасте до 50 лет: с показателями общей и раковоспецифической выживаемости, частотой обращаемости, динамикой ПСА и проч. Предполагается сравнить полученные результаты с данными исследования в группе контроля (пациенты с РПЖ в возрастной категории старше 65 лет).

Список литературы

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022 // *CA Cancer J. Clin.* 2022. Vol. 72. no. 1. P. 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.
2. Carlsson S.V., Vickers A.J. Screening for Prostate Cancer // *Med. Clin. North Am.* 2020. Vol. 104. no. 6. P. 1051-1062. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.08.007.
3. Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R., Czene K., Havelick D.J., Scheike T., Graff R.E., Holst K., Möller S., Unger R.H., McIntosh C., Nuttall E., Brandt I., Penney K.L., Hartman M., Kraft P., Parmigiani G., Christensen K., Koskenvuo M., Holm N.V., Heikkilä K., Pukkala E., Skytthe A., Adami H.O., Kaprio J., Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) Collaboration. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries // *JAMA.* 2016. Vol. 315. no. 1. P. 68-76. DOI: 10.1001/jama.2015.17703.
4. Bleyer A., Spreafico F., Barr R. Prostate cancer in young men: An emerging young adult and older adolescent challenge // *Cancer.* 2020. Vol. 126. no. 1. P. 46-57. DOI: 10.1002/cncr.32498.
5. Castro E., Goh C., Olmos D., Saunders E., Leongamornlert D., Tymrakiewicz M., Mahmud N., Dadaev T., Govindasami K., Guy M., Sawyer E., Wilkinson R., Arderm-Jones A., Ellis S., Frost D., Peock S., Evans D.G., Tischkowitz M., Cole T., Davidson R., Eccles D., Brewer C., Douglas F., Porteous M.E., Donaldson A., Dorkins H., Izatt L., Cook J., Hodgson S., Kennedy M.J., Side L.E., Eason J., Murray A., Antoniou A.C., Easton D.F., Kote-Jarai Z., Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. no. 14. P. 1748-57. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882.

6. Bancroft E.K., Page E.C., Castro E., Lilja H., Vickers A., Sjoberg D., Assel M., Foster C.S., Mitchell G., Drew K., Mæhle L., Axcrona K., Evans D.G., Bulman B., Eccles D., McBride D., van Asperen C., Vasen H., Kiemeny L.A., Ringelberg J., Cybulski C., Wokolorczyk D., Selkirk C., Hulick P.J., Bojesen A., Skytte A.B., Lam J., Taylor L., Oldenburg R., Cremers R., Verhaegh G., van Zelst-Stams W.A., Oosterwijk J.C., Blanco I., Salinas M., Cook J., Rosario D.J., Buys S., Conner T., Ausems M.G., Ong K.R., Hoffman J., Domchek S., Powers J., Teixeira M.R., Maia S., Foulkes W.D., Taherian N., Ruijs M., Helderma-van den Enden A.T., Izatt L., Davidson R., Adank M.A., Walker L., Schmutzler R., Tucker K., Kirk J., Hodgson S., Harris M., Douglas F., Lindeman G.J., Zgajnar J., Tischkowitz M., Clowes V.E., Susman R., Ramón y Cajal T., Patcher N., Gadea N., Spigelman A., van Os. T., Liljegren A., Side L., Brewer C., Brady A.F., Donaldson A., Stefansdottir V., Friedman E., Chen-Shtoyerman R., Amor D.J., Copakova L., Barwell J., Giri V.N., Murthy V., Nicolai N., Teo S.H., Greenhalgh L., Strom S., Henderson A., McGrath J., Gallagher D., Aaronson N., Arden-Jones A., Bangma C., Dearnaley D., Costello P., Eyfjord J., Rothwell J., Falconer A., Gronberg H., Hamdy F.C., Johannsson O., Khoo V., Kote-Jarai Z., Lubinski J., Axcrona U., Melia J., McKinley J., Mitra A.V., Moynihan C., Rennert G., Suri M., Wilson P., Killick E., IMPACT Collaborators., Moss S., Eeles R.A. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study // *Eur. Urol.* 2014. Vol. 66. no. 3. P. 489-99. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.003
7. Na R., Zheng S.L., Han M., Yu H., Jiang D., Shah S., Ewing C.M., Zhang L., Novakovic K., Petkewicz J., Gulukota K., Helseth D.L. Jr., Quinn M., Humphries E., Wiley K.E., Isaacs S.D., Wu Y., Liu X., Zhang N., Wang C.H., Khandekar J., Hulick P.J., Shevrin D.H., Cooney K.A., Shen Z., Partin A.W., Carter H.B., Carducci M.A., Eisenberger M.A., Denmeade .SR., McGuire M., Walsh P.C., Helfand B.T., Brendler C.B., Ding Q., Xu J., Isaacs W.B. 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. Vol. 71. no 5. P. 740-747. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.033.
8. Pomerantz M.M., Spisák S., Jia L., Cronin A.M., Csabai I., Ledet E., Sartor A.O., Rainville I., O'Connor E.P., Herbert Z.T., Szállási Z., Oh W.K., Kantoff P.W., Garber J.E., Schrag D., Kibel A.S., Freedman M.L. The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer // *Cancer.* 2017. Vol. 123. no. 18. P. 3532-3539. DOI: 10.1002/cncr.30808.
9. Cheng H.H., Sokolova A.O., Schaeffer E.M., Small E.J., Higano C.S. Germline and Somatic Mutations in Prostate Cancer for the Clinician // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2019. Vol. 17. no. 5. P. 515-521. DOI: 10.6004/jnccn.2019.7307.

10. Clements M.B., Vertosick E.A., Guerrios-Rivera L., De Hoedt A.M., Hernandez J., Liss M.A., Leach R.J., Freedland S.J., Haese A., Montorsi F., Boorjian S.A., Poyet C., Ankerst D.P., Vickers A.J. Defining the Impact of Family History on Detection of High-grade Prostate Cancer in a Large Multi-institutional Cohort // *Eur. Urol.* 2022. Vol. 82. no. 2. P. 163-169. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.12.011.
11. Arsov C., Albers P., Herkommer K., Gschwend J., Imkamp F., Peters I., Kuczyk M., Hadaschik B., Kristiansen G., Schimmöller L., Antoch G., Rummeny E., Wacker F., Schlemmer H., Benner A., Siener R., Kaaks R., Becker N. A randomized trial of risk-adapted screening for prostate cancer in young men-Results of the first screening round of the PROBASC trial // *Int. J. Cancer.* 2022. Vol. 150. no. 11. P. 1861-1869. DOI: 10.1002/ijc.33940.
12. Merae Alshahrani M. A glance at the emerging diagnostic biomarkers in the most prevalent genitourinary cancers // *Saudi J. Biol. Sci.* 2022 Apr; 29(4):2072-2084. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.01.017.
13. Nyberg T., Frost D., Barrowdale D., Evans D.G., Bancroft E., Adlard J., Ahmed M., Barwell J., Brady A.F., Brewer C., Cook J., Davidson R., Donaldson A., Eason J., Gregory H., Henderson A., Izatt L., Kennedy M.J., Miller C., Morrison P.J., Murray A., Ong K.R., Porteous M., Pottinger C., Rogers M.T., Side L., Snape K., Walker L., Tischkowitz M., Eeles R., Easton D.F., Antoniou A.C. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study // *Eur. Urol.* 2020. Vol. 77. no. 1. P. 24-35. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.025.
14. Mitra A.V., Jameson C., Barbachano Y., Sodha N., Kote-Jarai Z., Javed A., Bancroft E., Fletcher A., Cooper C., Peock S., IMPACT and EMBRACE Collaborators., Easton D., Eeles R., Foster C.S. Elevated expression of Ki-67 identifies aggressive prostate cancers but does not distinguish BRCA1 or BRCA2 mutation carriers // *Oncol. Rep.* 2010. Vol. 23. no. 2. P. 299-305. PMID: 20043088.
15. Moul J.W. Angiogenesis, p53, bcl-2 and Ki-67 in the progression of prostate cancer after radical prostatectomy // *Eur. Urol.* 1999. Vol. 35. no. 5-6. P. 399-407. DOI: 10.1159/000019916.
16. Nowicki A., Sporny S., Duda-Szymańska J. β -catenin as a prognostic factor for prostate cancer (PCa) // *Cent European J. Urol.* 2012. Vol. 65. no. 3. P. 119-23. DOI: 10.5173/cej.2012.03.art4.
17. Burandt E., Lübbersmeyer F., Gorbokon N., Büscheck F., Luebke A.M., Menz A., Kluth M., Hube-Magg C., Hinsch A., Höflmayer D., Weidemann S., Fraune C., Möller K., Jacobsen F., Lebok P., Clauditz T.S., Sauter G., Simon R., Uhlig R., Wilczak W., Steurer S., Minner S., Krech R., Dum D., Krech T., Marx A.H., Bernreuther C. E-Cadherin expression in human tumors: a tissue microarray study on 10,851 tumors // *Biomark Res.* 2021. Vol. 9. no. 1. P. 44. DOI: 10.1186/s40364-021-00299-4.

18. Qian K., Wang G., Ju L., Liu J., Luo Y., Wang Y., Peng T., Chen F., Zhang Y., Xiao Y., Wang X. A novel germline EGFR variant p. R831H causes predisposition to familial CDK12-mutant prostate cancer with tandem duplicator phenotype // *Oncogene*. 2020. Vol. 39. no. 44. P. 6871-6878. DOI: 10.1038/s41388-020-01476-9.
19. Ku S.Y., Gleave M.E., Beltran H. Towards precision oncology in advanced prostate cancer // *Nat. Rev. Urol.* 2019. Vol. 16. no. 11. P. 645-654. DOI: 10.1038/s41585-019-0237-8.
20. Jamaspishvili T., Berman D.M., Ross A.E., Scher H.I., De Marzo A.M., Squire J.A., Lotan T.L. Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer // *Nat. Rev. Urol.* 2018. Vol. 15. no. 4. P. 222-23. DOI: 10.1038/nrurol.2018.9.
21. Chakraborty G., Armenia J., Mazzu Y.Z., Nandakumar S., Stopsack K.H., Atiq M.O., Komura K., Jehane L., Hirani R., Chadalavada K., Yoshikawa Y., Khan N.A., Chen Y., Abida W., Mucci L.A., Lee G.M., Nanjangud G.J., Kantoff P.W. Significance of BRCA2 and RB1 Co-loss in Aggressive Prostate Cancer Progression // *Clin. Cancer Res.* 2020. Vol. 26. no. 8. P. 2047-2064. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1570.
22. Abida W., Cyrta J., Heller G., Prandi D., Armenia J., Coleman I., Cieslik M., Benelli M., Robinson D., Van Allen E.M., Sboner A., Fedrizzi T., Mosquera J.M., Robinson B.D., De Sarkar N., Kunju L.P., Tomlins S., Wu Y.M., Nava Rodrigues D., Loda M., Gopalan A., Reuter V.E., Pritchard C.C., Mateo J., Bianchini D., Miranda S., Carreira S., Rescigno P., Filipenko J., Vinson J., Montgomery R.B., Beltran H., Heath E.I., Scher H.I., Kantoff P.W., Taplin M.E., Schultz N., deBono J.S., Demichelis F., Nelson P.S., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M., Sawyers C.L. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2019. Vol. 116. no. 23. P. 11428-11436. DOI: 10.1073/pnas.1902651116.
23. Nyquist M.D., Corella A., Coleman I., De Sarkar N., Kaipainen A., Ha G., Gulati R., Ang L., Chatterjee P., Lucas J., Pritchard C., Risbridger G., Isaacs J., Montgomery B., Morrissey C., Corey E., Nelson P.S. Combined TP53 and RB1 Loss Promotes Prostate Cancer Resistance to a Spectrum of Therapeutics and Confers Vulnerability to Replication Stress // *Cell Rep.* 2020. Vol. 31. no. 8. P. 107669. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107669.
24. Jamaspishvili T., Berman D.M., Ross A.E., Scher H.I., De Marzo A.M., Squire J.A., Lotan T.L. Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer // *Nat. Rev. Urol.* 2018. Vol. 15. no. 4. P. 222-234. DOI: 10.1038/nrurol.2018.9.
25. Butler S.S., Muralidhar V., Zhao S.G., Sanford N.N., Franco I., Fullerton Z.H., Chavez J., D'Amico A.V., Feng F.Y., Rebbeck T.R., Nguyen P.L., Mahal B.A. Prostate cancer incidence across stage, NCCN risk groups, and age before and after USPSTF Grade D recommendations against prostate-specific antigen screening in 2012 // *Cancer.* 2020. Vol. 126. no. 4. P. 717-724. DOI: 10.1002/cncr.32604.

26. de Bono J., Mateo J., Fizazi K., Saad F., Shore N., Sandhu S., Chi K.N., Sartor O., Agarwal N., Olmos D., Thiery-Vuillemin A., Twardowski P., Mehra N., Goessl C., Kang J., Burgents J., Wu W., Kohlmann A., Adelman C.A., Hussain M. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. no. 22. P. 2091-2102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440.
27. Hamid A.A., Gray K.P., Shaw G., MacConaill L.E., Evan C., Bernard B., Loda M., Corcoran N.M., Van Allen E.M., Choudhury A.D., Sweeney C.J. Compound Genomic Alterations of TP53, PTEN, and RB1 Tumor Suppressors in Localized and Metastatic Prostate Cancer // *Eur. Urol.* 2019. Vol. 76. no. 1. P. 89-97. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.11.045.
28. Seibert T.M., Garraway I.P., Plym A., Mahal B.A., Giri V., Jacobs M.F., Cheng H.H., Loeb S., Helfand B.T., Eeles R.A., Morgan T.M. Genetic Risk Prediction for Prostate Cancer: Implications for Early Detection and Prevention // *Eur. Urol.* 2023. Vol. 83. no. 3. P. 241-248. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.12.021.
29. Pan S.Y., Chen W.C., Huang C.P., Hsu C.Y., Chang Y.H. The Association of Prostate Cancer and Urinary Tract Infections: A New Perspective of Prostate Cancer Pathogenesis // *Medicina (Kaunas)*. 2023. Vol. 59. no. 3. P. 483. DOI: 10.3390/medicina59030483.
30. Plym A., Zhang Y., Stopsack K.H., Delcoigne B., Wiklund F., Haiman C., Kenfield S.A., Kibel A.S., Giovannucci E., Penney K.L., Mucci L.A. A Healthy Lifestyle in Men at Increased Genetic Risk for Prostate Cancer // *Eur. Urol.* 2023. Vol. 83. no. 4. P. 343-351. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.05.008.
31. Akhoundova D., Feng F.Y., Pritchard C.C., Rubin M.A. Molecular Genetics of Prostate Cancer and Role of Genomic Testing // *Surg. Pathol. Clin.* 2022. Vol. 15. no. 4. P. 617-628. DOI: 10.1016/j.path.2022.08.002.
32. Cheng H.H., Sokolova A.O., Schaeffer E.M., Small E.J., Higano C.S. Germline and Somatic Mutations in Prostate Cancer for the Clinician // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2019. Vol. 17. no. 5. P.515-521. DOI: 10.6004/jnccn.2019.7307.