

15. Williams H.C. Epidemiology of human atopic dermatitis—seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance / Williams H.C. // *Vet.Dermatol.* – 2013. – 24 (1): 3-9.

REFERENCES

1. Atopicheskiy dermatit u detei / Kasokhov T.B. [i dr.] // *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki.* – 2016. – № 1. – S. 8-26.
2. Kosheleva I.V. Znachenie syvorotochnykh urovnei i geneticheskikh osobennostei protivovospalitel'nykh tsitokinov u bol'nykh atopicheskim dermatitom / Kosheleva I.V., Khasanova A.R., Belyakov I.S. // *Lechashchii vrach.* -2019.- № 1.- S.53-55.
3. Naglyadnaya allergologiya/ Reken M., Grevers G., Burgdorf; per.s angl.-2-M.: Laboratoriya znaniy, 2020.-238s.: il.-Naglyadnaya meditsina.
4. A human origin probiotic cocktail therapy for aging-related leaky gut and inflammation by modulating microbiota taruine tight junction axis /Yadav H. [et al.]// *The FASEB Journal.*-April 2020.-34(S1):1-1.
5. Eczema phenotypes and risk of allergic and respiratory conditions in school age children /Hu C. // *Clin Transl Allergy.*-2020.-7.
6. Johnson C.C. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases / Johnson C.C, Ownby D.S.// *Transl Res.*-2017 Jan.-179:60-70.
7. Liang Y., Chang C., Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic
1. Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms / Liang Y., Chang C., Lu Q. // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* -2016.-51 (3).-P.315–28.
8. 4. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation / Fujimura K.E. [et al.] // *Nature Medicine.*-September 2016. - 22(10).
9. New biological treatments for asthma and skin allergies / Eyerich. S. [et al.]// *Allergy.* - 2019.- 75.- P.546– 560.
10. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs / Doña I. [et al.]// *Allergy.* - 2019.- 75: 561– 575.
11. Regulation of Immunity and allergy by helminth parasites/
2. Maizels RM.// *Allergy.* -2019.- 75: 524– 534.
12. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria / Nylund L. [et al.]// *Allergy.*-2015 Feb.-70(2):241-4.
13. Schwarz A. The Short-Chain Fatty Acid Sodium Butyrate Functions as a Regulator of the Skin Immune System / Schwarz A., Bruhs A., Schwarz T. // *J Invest Dermatol.*-2017 Apr.-137(4):855-864.
14. The Microbiome in Atopic Dermatitis / Paller A.S. [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology* November. - 2018.- 143(1).
15. Williams H.C. Epidemiology of human atopic dermatitis—seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance / Williams H.C. // *Vet.Dermatol.* – 2013. – 24 (1): 3-9.

УДК 616-006.66

© М.В. Логинова, В.Н. Павлов, И.Р. Гилязова, 2021

М.В. Логинова¹, В.Н. Павлов², И.Р. Гилязова^{2,3} ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ КАК ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского
центра РАН, г. Уфа

Рак предстательной железы – это наиболее часто диагностируемый рак среди мужчин в Российской Федерации, а также в США и большинстве западных стран. На приеме у онколога мужчина сообщает о наличии рака у родственника первой степени родства (отца, брата, сына), что говорит о семейном анамнезе как об единственно установленном факторе риска заболевания, который имеет важное значение при скрининге рака. Семейная агрегация рака предстательной железы считается маркером генетической предрасположенности к развитию заболевания. Это клинически и генетически гетерогенное заболевание с наследственными факторами, на долю которых приходится около 40–50% случаев, включающих как редкие варианты генов, так и частые генетические варианты. На сегодняшний день в международных рекомендациях прописаны критерии для тестирования на наличие мутаций в генах BRCA1/2 для мужчин с раком предстательной железы. Генетическое исследование позволяет идентифицировать герминальные мутации у пациентов с раком простаты, что дает возможность определить роль наследственности в развитии заболевания. Генетическое тестирование наследственного рака необходимо для создания персонализированных подходов к скринингу и лечению рака предстательной железы.

Ключевые слова: наследственный рак предстательной железы, кластеризация, пенетрантность, гетерогенность, секвенирование, BRCA1/2, HOXB13, генетическое консультирование.

M.V. Loginova, V.N. Pavlov, I.R. Gilyazova GENETIC TESTING AND MEDICAL-GENETIC COUNSELING AS A PERSONALIZED APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEREDITARY PROSTATE CANCER

Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer among men in the Russian Federation, as well as in the United States and most Western countries. At an appointment with an oncologist, a man reports the presence of cancer in a first-degree relative (father, brother, son), which indicates of family history as the only established risk factor for the disease, which is important in cancer screening. Familial aggregation of prostate cancer is considered a marker of genetic predisposition to the development of the disease. It is a clinically and genetically heterogeneous disease with hereditary factors accounting for about 40-50% of cases, including both rare gene variants and frequent genetic variants. To date, international guidelines have prescribed criteria for testing for mutations in the BRCA1 / 2 genes for men with prostate cancer. Genetic research allows the identification of germline mutations in

patients with prostate cancer, which makes it possible to determine the role of heredity in the development of the disease. Genetic testing for hereditary cancers is needed to create personalized approaches to screening and treating prostate cancer.

Key words: hereditary prostate cancer, clustering, penetrance, heterogeneity, sequencing, BRCA1 / 2, HOXB13, genetic counseling.

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречающееся заболевание мочеполовой системы у мужчин в возрасте 50-70 лет [1]. Известно, что семейный анамнез играет важную роль в развитии заболевания [2], при этом концентрированная кластеризация или раннее начало заболевания указывает на возможную наследственную предрасположенность к РПЖ [3]. В процессе изучения этиологии рака была выявлена его связь с другими видами наследственного рака [4], что потенциально расширяет объем семейного анамнеза при рассмотрении диагноза наследственного РПЖ. С ним связаны генетические варианты, семейный анамнез, раса или этническая принадлежность, разнообразие питания, факторы окружающей среды. Изучение триггеров и данных о семейной истории заболевания необходимо для раннего выявления процесса злокачественной трансформации, своевременной постановки диагноза и незамедлительного начала лечения.

Эпидемиология семейного рака предстательной железы

Ежегодно в мире диагностируется около 1,6 миллиона случаев РПЖ, а 366 тысяч мужчин ежегодно погибают от этой патологии [5]. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в Российской Федерации. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в США, Канаде и ряде стран Европы, где РПЖ выходит на первое место в структуре онкологических заболеваний у мужчин [6]. В Российской Федерации в 2019 г. РПЖ находился на 2-м месте (14,5%) после рака легкого (17,4%) [7]. Это гетерогенное заболевание характеризуется широким возрастным диапазоном и различными степенями тяжести, что осложняет изучение эпидемиологических факторов риска. Установленные факторы риска включают: пожилой возраст, афроамериканскую расу и положительный семейный анамнез РПЖ [8]. К другим относительным факторам относят большую энергозатрату, диету, ожирение и метаболический синдром, гиподинамию и воздействие тяжелых металлов, таких как кадмий [9] и гербицидов.

Положительный семейный анамнез, наличие онкологического заболевания у родственника первой степени родства, связан с

двух-трехкратным увеличением риска развития РПЖ [10]. Риск возрастает с увеличением числа «затронутых» родственников и конкретных родственников (затронутых братьев, а не отца и сыновей) и обратно пропорционален возрасту на момент выставления диагноза среди родственников с РПЖ [11]. Под критерий наследственного РПЖ попадают семьи, в которых есть либо два родственника первой степени родства, у которых выявлен РПЖ в любом возрасте, либо один родственник первой степени родства и два или более родственников второй степени родства с диагностированным заболеванием в любом возрасте. Вторым критерием принято считать семьи, в которых трое или более заболевших родственников первой степени родства, или РПЖ диагностирован в трех последовательных поколениях по отцовской или материнской линии, или два родственника первой степени родства, у которых наблюдалось раннее начало болезни (в возрасте до 55 лет) [12]. По международной статистике 5–10% случаев РПЖ могут считаться наследственными.

Семейный анамнез в большинстве случаев считается показателем генетической предрасположенности, но не исключена возможность совместного воздействия окружающей среды, особенно в раннем возрасте, а также взаимодействия между генами и окружающей средой. Подтверждением этих выводов является исследование, в котором более 80000 приемных детей и их приемных родителей, идентифицированных из шведского регистра и связанных со шведским регистром онкологических заболеваний, показало, что 5% случаев РПЖ, выявленных у членов семьи, связаны с общими факторами окружающей среды, а не с генетикой.

Генетический вклад в наследственный рак простаты

Рак предстательной железы имеет наследственный компонент, который оценивается в 40–50% [13]. Генетический вклад состоит из комбинации редких вариантов генов с высокой и средней пенетрантностью и частых генетических вариантов с низкой пенетрантностью. Идентификация генов предрасположенности к РПЖ осложнена клинической и генетической гетерогенностью заболевания.

Генетические мутации, которые влияют на риск возникновения рака, обычно бывают редкими (<5% популяции) и высокопене-

трантными (вероятность проявления фенотипа 80-100%) и чаще связаны с фенотипами наследственного синдрома рака. В многочисленных исследованиях наблюдался РПЖ, диагностированный в синдромах наследственного рака, связанных с другими солидными опухолями, включая наследственный рак молочной железы и рак яичников (HBOC) и синдром Линча.

Синдром HBOC (human breast- ovarian cancer) – это наследственный онкологический синдром, связанный со значительным повышением риска развития рака молочной железы и яичников в течение жизни, чаще всего вызываемого мутациями в генах BRCA1 или BRCA2 [14]. Мутации в данных генах также встречаются при раке поджелудочной железы и меланоме [15]. Носители мутаций в гене BRCA2 имеют более агрессивный РПЖ и низкую общую выживаемость [16].

Синдром Линча (HNPCC) – это наследственный неполипозный колоректальный рак, аутомно-доминантное заболевание, вызываемое герминальными мутациями в генах, ответственных за ошибки репарации ДНК, связанное с повышенным риском развития рака толстой кишки, матки, яичников, мочевого пузыря, почечной лоханки, мочеточника, желудка, тонкого кишечника, желчевыводящих путей и головного мозга в дополнение к предрасположенности к аденомам саленных желез [17]. Заболеваемость РПЖ часто встречается в семьях с синдромом Линча и у мужчин, носителей мутаций в генах MMR ДНК [18].

В последние годы в связи с бурным развитием методов молекулярной генетики появились новые подходы к генетическому тестированию. Так, в клиническую практику внедрен метод секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), который позволяет определить нуклеотидную последовательность ДНК и РНК для получения формального описания её первичной структуры. Технология позволяет «прочитать» одновременно множество участков генома, что является главным отличием от более ранних методов секвенирования. Секвенирование нового поколения (NGS) открыло новый подход к генетическому тестированию, позволяя осуществлять мультигенное панельное тестирование герминальных и соматических мутаций и идентифицировать редкие варианты генов с умеренной пенетрантностью [19]. Наличие этих мутаций приводит к увеличению риска проявления фенотипа заболевания в течение жизни на 35–60%, и некоторые из этих генов были определены в популяциях

РПЖ. В 2012 г. была идентифицирована редкая повторяющаяся мутация в гене гомеобокса фактора транскрипции HOXB13, при наличии которой риск РПЖ составляет от 33 до 60% [20].

Множество исследований демонстрируют роль мутаций BRCA2 и HOXB13 в риске развития РПЖ. На эти гены приходится небольшая часть наследственной предрасположенности к возникновению рака. Частота мутаций BRCA2 колеблется от 1,3 до 3,2% в зависимости от дизайна исследования и изучаемой популяции [21]. По данным исследований частота мутаций HOXB13 составляет 0,66–6,25% [22].

С ростом количества исследований генома человека общие генетические варианты применяются для выявления новых локусов, связанных с множеством заболеваний, включая риск развития РПЖ. Полногеномный анализ ассоциаций (genome – wide association studies, GWAs, GWAS) позволил выявить приблизительно 100 локусов, которые объясняют около 33% риска возникновения наследственного РПЖ [23].

Генетическое консультирование и тестирование наследственного РПЖ – медленно развивающаяся область по сравнению с такими онкологическими заболеваниями, как рак молочной железы или рак толстой кишки. В настоящее время генетическое тестирование на наличие мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 при РПЖ проводится в следующих случаях: подтвержденный диагноз рака молочной железы (возраст пациентов ≤ 50 лет), рака яичников, рака поджелудочной железы у двух или более кровных родственников и/или РПЖ (индекс Глисона ≥ 7) в любом возрасте [24]. Перечисленные критерии показывают важность сбора подробного семейного анамнеза рака по материнской и отцовской линиям для человека, обращающегося за помощью для оценки риска возникновения РПЖ. Генетическое консультирование является необходимым для предоставления пациентам информации о потенциальных дополнительных рисках рака в семье, которые могут быть обнаружены с помощью генетического тестирования на мутации генов BRCA1/2.

Целью генетического консультирования и тестирования является получение генетической информации для определения оценки прогноза и тяжести течения заболевания, чтобы вовремя начать необходимое лечение. При лечении РПЖ данные о мутациях в гене BRCA информируют специалиста о возможном индивидуальном лечении. Хотя в насто-

ящее время не существует руководств по лечению РПЖ, основанных на генетических методах. Появляется множество исследований относительно того, как рассматривать индивидуализированное лечение [25]. По данным исследований необходимо сочетание местной терапии с системными подходами у носителей мутаций BRCA 1/2, особенно для носителей мутаций в гене BRCA2 ввиду неблагоприятного прогноза у этих пациентов [26].

По мере развития персонализированной медицины секвенирование тканей опухоли предстательной железы и поиск соматических мутаций позволят определить потенциальные мишени для лечения. Секвенирование тканей опухоли необходимо для определения специфичных для злокачественных опухолей генетических изменений в конкретных генах, для

которых существуют доступные методы лечения. Секвенирование информирует о спектре и частоте мутаций у пациентов с РПЖ, а также о возможных вариантах лечения этих пациентов.

Вывод

Понятие о наследственном РПЖ имеет важное клиническое значение для определения спектра эпидемиологических и генетических факторов риска. Достижения в технологии секвенирования ДНК в дальнейшем приведут к новым открытиям генетической предрасположенности к этому заболеванию. Раннее выявление предрасположенности к наследственному РПЖ даст дополнительную информацию для индивидуального скрининга, своевременного начала лечения и выбора его тактики.

Сведения об авторах статьи:

Логина Мария Владиславовна – врач-онколог онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД МЗ РБ, аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 73/1. E-mail: mariialoginova25@gmail.com.

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, завкафедрой урологии с курсом ИДПО ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rectorat@bashgmu.ru.

Гилязова Ирина Ришатовна – к.б.н., доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, с.н.с. ИБГ УФИЦ РАН. Адрес: 450098, г. Уфа, проспект Октября, 71. E-mail: gilyasova_irina@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы/ Д.А. Носов, М.И. Волкова, О.А. Гладков, Е.В. Карабина [и др.] DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-33. 2020
2. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study / T. Nyberg [et al.] // Eur Urol. – 2020. – Vol. 77, №1. P.24-35. Doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.025.
3. Prostate cancer / G. Attard [et al.] // Lancet. – 2016. Vol. 387, № 10013. P.70-82. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61947-4.
4. Familial clustering of breast and prostate cancer and risk of postmenopausal breast cancer in the Women's Health Initiative Study / J.L. Beebe-Dimmer [et al.] // Cancer. – 2015. – Vol. 121. P. 1265–72. Doi: 10.1002/cncr.29075.
5. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up / J.R. Rider [et al.] // Eur Urol. – 2016. – Vol. 70. P.974.Doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.027.
6. Рак предстательной железы: стандарты ведения больных для врачей: клинические рекомендации/ ред. совет: Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России" [и др.] – М., 2020. – Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf.
7. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР / Онкоурология // Е.М. Аксель, В.Б. Матвеев. – 2019. – №15(2). – С. 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.(In Russ.)].
8. The Epidemiology of Prostate Cancer / C. H. Perner [et al.] // Cold Spring HarbPerspect Med. – 2018. – Vol.8, № 12. Doi: 10.1101/cshperspect.a030361.
9. Cancer statistics, 2015 / R.L. Siegel [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2015. – Vol.65. – P.5–29. Doi:10.3322/caac.21254
10. The effect of neighborhood social environment on prostate cancer development in black and white men at high risk for prostate cancer / S.M. Lynch [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 8.Doi: 10.1371/journal.pone.0237332.
11. Prostate Cancer in Primary Care / S. W D Merriel [et al.]// AdvTher. – 2018. – Vol. 35, № 9. – P. 1285 – 1294. Doi: 10.1007/s12325-018-0766-1. Epub 2018 Aug 10.
12. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations / J.T. Zhen [et al.] // Cancer. – 2018. – Vol.124, №15. – P.3105-3117. Doi: 10.1002/cncr.31316.
13. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer / J.B. Hjelmborg [et al.] // CancerEpidemiol Biomarkers Prev. – 2014. – Vol.23, № 11. – P. 2303–10. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0568
14. Pilarski, R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families / R. Pilarski //Am SocClinOncolEduc Book. – 2019. – Vol.39. – P. 79-86. Doi: 10.1200/EDBK_238977.
15. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian / J. Mersch [et al.] // Cancer. – 2015. – Vol.121. – P. 269–75. Doi: 10.1002/cncr.29041.
16. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer / E. Castro [et al.] // Eur Urol. – 2015. – Vol.68. – P.186–93. Doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.022.
17. Uptake and predictors of colonoscopy use in family members not participating in cascade genetic testing for Lynch syndrome / D.W Hadley [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol.10, № 15959. Doi: 10.1038/s41598-020-72938-z.
18. Bringing Prostate Cancer Germline Genetics into Clinical Practice / S. Das [et al.] // J Urol. – 2019. – Vol.202, № 2. –P. 223-230. Doi: 10.1097/JU.0000000000000137.
19. The changing landscape of hereditary cancer genetic testing / R.D.Webster [et al.] // Cancer. – 2018. – Vol.124, №4. – P.664-666. Doi: 10.1002/cncr.31185.

20. HomeoboxB13 G84E Mutation and Prostate Cancer Risk / T. Nyberg [et al.] // *Eur Urol.* – 2019. – Vol. 75, № 5. – P.834-845. Doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.015.
21. Andres Ossa, C. Founder and Recurrent Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Latin American Countries: State of the Art and Literature Review / C. Andres Ossa, D. Torres // *Oncologist.* – 2016. – Vol. 21, №7. – P. 832-839. Doi: 10.1634/theoncologist.2015-0416.
22. Prevalence of the HOXB13 G84E germline mutation in British men and correlation with prostate cancer risk, tumour characteristics and clinical outcomes / Z. Kote-Jarai [et al.] // *Ann Oncol.* – 2015. – Vol.26, № 4. – P. 756-761. Doi: 10.1093/annonc/mdv004.
23. Screening for familial and hereditary prostate cancer / H. T Lynch [et al.] // *Int J Cancer.* – 2016. – Vol.138, № 11. – P.2579-2591. Doi: 10.1002/ijc.29949.
24. Young-age prostate cancer / S. Hussein [et al.] // *J ClinPathol.* - 2015. - Vol.68 – P. 511–515. Doi: 10.1136/jclinpath-2015-202993.
25. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers / K.B. Kuchenbaecker [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317, № 23, P.2402-2416. Doi: 10.1001/jama.2017.7112.
26. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer / J. Mateo [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. –Vol. 373. – P. 1697–708. Doi: 10.1056/NEJMoa1506859.

REFERENCES

1. Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu raka predstatelnoi jelezi. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Karabina E.V., Krilov V.V., Matveev V.B., Mitin T., Popov A.M. DOI_ 10.18027/2224_5057_2020_10_3s2_33. 2020
2. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study / T. Nyberg [et al.] // *Eur Urol.* – 2020. – Vol. 77, №1. P.24-35. Doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.025.
3. Prostate cancer / G. Attard [et al.] // *Lancet.* – 2016. Vol. 387, № 10013. P.70-82. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61947-4.
4. Familial clustering of breast and prostate cancer and risk of postmenopausal breast cancer in the Women's Health Initiative Study / J.L. Beebe-Dimmer [et al.] // *Cancer.* – 2015. - Vol. 121, P. 1265–72. Doi: 10.1002/cncr.29075.
5. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up / J.R. Rider [et al.] // *Eur Urol.* – 2016. – Vol. 70. P.974. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.027.
6. Klinicheskie rekomendacii. Rak predstatelnoi jelezi_ standarti vedeniya bolnih dlya vrachei / red.sovet_ Obscherossiiskii nacionalnii soyuz "Assotsiatsiya onkologov Rossii" i dr.– Moskva_ 2020g. – Rejim dostupa_ https://oncology_association.ru/files/clinical_guidelines_2020/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf
7. 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.
8. The Epidemiology of Prostate Cancer / C. H Pernar [et al.] // *Cold Spring HarbPerspect Med.* – 2018. - Vol.8, № 12. Doi: 10.1101/cshperspect.a030361.
9. Cancer statistics, 2015 / R.L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2015. – Vol.65. – P.5–29. Doi:10.3322/caac.21254.
10. The effect of neighborhood social environment on prostate cancer development in black and white men at high risk for prostate cancer / S.M. Lynch [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 8. Doi: 10.1371/journal.pone.0237332.
11. Prostate Cancer in Primary Care / S. W D Merriel [et al.]// *AdvTher.* – 2018. – Vol. 35, № 9. – P. 1285 – 1294. Doi: 10.1007/s12325-018-0766-1. Epub 2018 Aug 10.
12. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations / J.T. Zhen [et al.] // *Cancer.* – 2018. – Vol.124, №15. – P.3105-3117. Doi: 10.1002/cncr.31316.
13. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer / J.B. Hjelmborg [et al.] // *CancerEpidemiol Biomarkers Prev.* – 2014. – Vol.23, № 11. – P. 2303–10. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0568
14. Pilarski, R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families / R. Pilarski // *Am SocClinOncolEduc Book.* – 2019. – Vol.39. – P. 79-86. Doi: 10.1200/EDBK_238977.
15. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian / J. Mersch [et al.] // *Cancer.* – 2015. – Vol.121. – P. 269–75. Doi: 10.1002/cncr.29041.
16. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer / E. Castro [et al.] // *Eur Urol.* – 2015. - Vol.68. – P.186–93. Doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.022.
17. Uptake and predictors of colonoscopy use in family members not participating in cascade genetic testing for Lynch syndrome / D.W Hadley [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol.10, № 15959. Doi: 10.1038/s41598-020-72938-z.
18. Bringing Prostate Cancer Germline Genetics into Clinical Practice / S. Das [et al.] // *J Urol.* – 2019. – Vol.202, № 2. –P. 223-230. Doi: 10.1097/JU.000000000000137.
19. The changing landscape of hereditary cancer genetic testing / R.D.Webster [et al.] // *Cancer.* – 2018. – Vol.124, №4. – P.664-666. Doi: 10.1002/cncr.31185.
20. HomeoboxB13 G84E Mutation and Prostate Cancer Risk / T. Nyberg [et al.] // *Eur Urol.* – 2019. – Vol. 75, № 5. – P.834-845. Doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.015.
21. Andres Ossa, C. Founder and Recurrent Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Latin American Countries: State of the Art and Literature Review / C. Andres Ossa, D. Torres // *Oncologist.* – 2016. – Vol. 21, №7. – P. 832-839. Doi: 10.1634/theoncologist.2015-0416.
22. Prevalence of the HOXB13 G84E germline mutation in British men and correlation with prostate cancer risk, tumour characteristics and clinical outcomes / Z. Kote-Jarai [et al.] // *Ann Oncol.* – 2015. – Vol.26, № 4. – P. 756-761. Doi: 10.1093/annonc/mdv004.
23. Screening for familial and hereditary prostate cancer / H. T Lynch [et al.] // *Int J Cancer.* – 2016. – Vol.138, № 11. – P.2579-2591. Doi: 10.1002/ijc.29949.
24. Young-age prostate cancer / S. Hussein [et al.] // *J ClinPathol.* - 2015. - Vol.68 – P. 511–515. Doi: 10.1136/jclinpath-2015-202993.
25. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers / K.B. Kuchenbaecker [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317, № 23, P.2402-2416. Doi: 10.1001/jama.2017.7112.
26. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer / J. Mateo [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. –Vol. 373. – P. 1697–708. Doi: 10.1056/NEJMoa1506859.