

A karboplatin-kemoterápia hatékonysága egy áttétes, kasztrációrezisztens, *BRCA2*-mutáció-pozitív prosztatarákos betegben

Nagy Noémi Dalma dr.¹ ■ Fazekas Tamás dr.¹
 Baghy Kornélia dr.² ■ Papp Gergő dr.² ■ Csizmarik Anita¹
 Szűcs Miklós dr.¹ ■ Nyirády Péter dr.¹ ■ Szarvas Tibor dr.^{1,3}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

³Essen-Duisburgi Egyetem, Urológiai Klinika, Essen, Németország

A sérült *BRCA1/2* gént hordozó prosztata daganatok klinikai szempontból elkülönülő, agresszív altípust képviselnek. Ugyanakkor a *BRCA1/2* gén sérülése a DNS-támadáspontú kemoterápiákkal szemben érzékenyvé teszi a daganatot, ami terápiás szempontból kihasználható. A platinaalapú kemoterápia hatékonysága prosztatarákban klinikai vizsgálatokkal nincs alátámasztva, ezért annak alkalmazására igen ritkán kerül sor. Közleményünkben egy előrehaladott stádiumú, agresszív prosztata adenocarcinomával diagnosztizált beteg esetét mutatjuk be, akinél a *BRCA2*-gén patogén mutációját találtuk, és akinél az előzőleg alkalmazott androgénmegvonásos, valamint docetaxelkezelések sikertelensége miatt karboplatinkezelést alkalmaztunk – ez a beteg állapotának, valamint radiológiai és biokémiai paramétereinek látványos javulásához vezetett. Ez az eset rámutat a DNS-hiba-javító mechanizmusban szerepet játszó gének terápiás szempontból történő felhasználásának potenciális előnyeire prosztatarákban. Orv Hetil. 2021; 162(25): 1004–1008.

Kulcsszavak: BRCA, prosztatarák, karboplatin, kasztrációrezisztens, poli(ADP-ribóz) polimeráz, DNS-hiba-javítás

Efficacy of carboplatin chemotherapy in a metastatic, castration-resistant, *BRCA2* mutation positive prostate cancer patient

BRCA1/2 deficient prostate cancers represent a clinically distinct aggressive subtype. However, the presence of *BRCA1/2* alterations enhance the sensitivity to platinum-based chemotherapies. The efficacy of platinum-based chemotherapies in prostate cancer has not been proven in prospective clinical studies and therefore these treatments are rarely used in prostate adenocarcinomas. Here we present a case of *BRCA2* mutant prostate cancer, which was diagnosed at a metastatic stage and showed no or only little response to androgen deprivation and docetaxel therapies. Therefore, we started carboplatin chemotherapy which resulted in an exceptional response regarding biochemical, radiographic parameters accompanied by significant improvement of patients' physical condition. This case underlines the potential therapeutic benefits of testing for genes involved in the DNA repair mechanism.

Keywords: BRCA, prostate cancer, carboplatin, castration resistant, poly(ADP-ribose) polymerase, DNA damage repair

Nagy ND, Fazekas T, Baghy K, Papp G, Csizmarik A, Szűcs M, Nyirády P, Szarvas T. [Efficacy of carboplatin chemotherapy in a metastatic, castration-resistant, *BRCA2* mutation positive prostate cancer patient]. Orv Hetil. 2021; 162(25): 1004–1008.

(Beérkezett: 2020. november 17.; elfogadva: 2020. december 12.)

Rövidítések

ADT = (androgen deprivation therapy) androgénmegvonásos kezelés; ATM = ataxia telangiectasia, mutált; BRCA2 = (breast cancer type 2) emlőrákra hajlamosító gén 2-es típusa; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; DDR = (DNA damage repair) DNS-hiba-javító; DNS = deoxiribonukleinsav; FANCA = Fanconi-anaemia, complementation group A; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; GnRH = (gonadotropin-releasing hormone) gonadotropinfelszabadító hormon; HRR = (homologous recombination repair) homológ rekombináns hibajavító; ISUP = (International Society of Urological Pathology) Nemzetközi Uropatológiai Társaság; MLH1 = MutL-homológ-1; MSH2 = MutS protein-homológ-2; NCCN = (National Comprehensive Cancer Network) Nemzeti Átfogó Rák Hálózat (Egyesült Államok); NKFIH = Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal; ÚNKP = Új Nemzeti Kiválóság Program; PARP = poli(ADP-ribóz) polimeráz; PSA = prosztataspecifikus antigén; NVKP = Nemzeti Versenyképességi és Kiválósági Program

Magyarországon az évente regisztrált új prosztatarákos megbetegedések száma a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján kb. 4600 [1]. Ismert, hogy a prosztatarák kialakulásában az egyik legjelentősebb kockázati tényező a családi kórelőzmény. Az örökletes, vagy más néven familiáris prosztatarák előfordulási gyakorisága 5% és 20% közé tehető [2]. A prosztatarák molekuláris genetikai elemzése az utóbbi években egyre jelentősebb figyelmet kapott [3–5]. Egy multicentrikus kutatásban a vizsgált 150 prosztatarák metastasisából vett biopsziaminta 23%-ában találták meg az úgynevezett DDR- (DNA damage repair) gének károsodását [6]. A vizsgált minták 13%-ában *BRCA2*-, 7,3%-ában *ATM*-, 2%-ában *MSH2*-, illetve 0,3%-ában *BRCA1*-, *FANCA*-, *MLH1*-, *RAD51B*- és *RAD51C*-mutációt találtak. Az ezen gének által termelt fehérjék a károsodott DNS javításában vesznek részt, és ezáltal stabilizálják a sejtek genetikai állományát, csökkentve a tumor kialakulásának valószínűségét. A *BRCA*-génekből bekövetkezett mutációk tehát daganat kialakulásához vezethetnek. A prosztatarákban leggyakrabban sérülést szenvedő hibajavító gén, a *BRCA2* a DNS-hibajavítás ún. homológ rekombinációs mechanizmusában vesz részt.

A *BRCA*-gén mutációi előfordulhatnak öröklött, úgynevezett csírasejtes formában, valamint szerzett, vagy más néven szomatikus módon. A csírasejtes formában minden testi sejt hordozza a génhibát, ami többféle tumor kialakulásának kockázatához vezet, mint például az emlő- és a petefészekrák, valamint a hasnyálmirigy- és a prosztatarák. Emellett, a *BRCA1*- és a *BRCA2*-gén eltérései kialakulhatnak lokálisan is, ilyenkor ún. szomatikus mutációkról beszélünk: ezeket csak a daganatsejtek tartalmazzák, más testi sejtek mentesek az eltérésektől. A szomatikus mutációk a csírasejtes mutációkkal ellentétben nem öröklhetők, és nem örökíthetők át az utódsejtekbe [7–9].

A *BRCA*-mutációt hordozó személyek prosztata-daganata általában alacsonyabb életkorban alakul ki, és a diagnózisakor magasabb Gleason-pontszámmal jár, valamint erősebb metastaticus hajlammal jellemezhető [10, 11].

A kemoterápiás szerek egy része – mint például a platinaszármazékok – a tumorsejtek DNS-ének károsítása révén fejtik ki daganatellenes hatásukat. A daganatsejtek DNS-hiba-javító mechanizmusai ezeket a kemoterápiás szerek által beépített DNS-hibákat képesek kijavítani, így csökkentve a terápia hatékonyságát. Ezért a sérült DNS-hiba-javító mechanizmussal rendelkező – például *BRCA1/2* mutációt hordozó – daganatok esetében DNS-károsító szerekkel kiemelkedően jó terápiás hatás érhető el. Ennek megfelelően a *BRCA1*- és a *BRCA2*-asszociált emlő- és petefészekrákok igazoltan jobban reagálnak a platinaalapú kemoterápiára, mint a nem *BRCA2*-mutáns változatok [12–16].

A prosztatarák esetében nem állnak rendelkezésre prospektív vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy a platinaalapú kemoterápia képes lenne javítani a betegek túlélésén, ezért a kezelés alkalmazására ritkán, többnyire a prosztatarák ritka szövettani megjelenésű neuroendokrin altípusai esetében kerül sor. Az elmúlt néhány évben azonban több retrospektív vizsgálat is rámutatott, hogy a platinaalapú kezelés kivételesen erős terápiás hatást váltott ki olyan prosztatarákos betegekben, akik tumorában kimutatható volt a *BRCA1/2* gén patogén eltérése [14, 17].

A fentiek alapján egyértelműnek látszik, hogy a *BRCA*-pozitív daganatok a prosztatarákoknak egy – a klinikai viselkedést és a terápiaérzékenységet tekintve – elkülönülő csoportját képviselik. Ezért az NCCN (National Comprehensive Cancer Network) aktuális irányelve minden magas kockázatú lokális (\geq T2c vagy Gleason \geq 8 vagy PSA $>$ 20 ng/ml), illetve metastaticus prosztatarákos beteg esetében (a családi anamnézistől függetlenül) ajánlja a DDR-gének közül legalább a *BRCA1/2* gén eltéréseinek vizsgálatát [18]. Ezen ajánlásnak megfelelően Klinikánkon 2019 márciusa óta végzünk *BRCA*-vizsgálatot prosztatarákos betegek esetében.

Esetleírás

Az 55 éves férfi vizsgálata 2017 novemberében derékfájdalom miatt indult. A röntgenvizsgálat során a thoracalis, lumbalis, sacralis gerincen és a medencecsontokon multiplex osteoplasticus metastasisnak megfelelő laesiók igazolódtak. A mellkas-CT-n többszörös tüdőáttét igazolódtak. A hasi és kismedencei CT-n a prosztata megnagyobbodott, 50 × 57 × 55 mm-es kontúrja elmosódott, inhomogén szerkezetű volt. Paraaorticusan számban felszaporodott, 10 mm alatti kisebb átmérőjű nyirokcsomók is igazolódtak. A Th. XI. csigolya jobb pediculását destruáló, a canalis spinalisba terjedő, 33 × 27 mm-es lágyrész-képlet ábrázolódtak, mely a gerincvelőt elérte és infiltrálta.

A fenti eredmények alapján prosztatatarák gyanúja merült fel, ezért urológiai kivizsgálás történt. A rectalis digitális vizsgálat porckemény tapintatú, tömött, diónyi prosztatát talált, míg a szérum-PSA-érték erősen emelkedettnek (4886 ng/ml) bizonyult (1. ábra). A prosztatabiopsziából elvégzett szövettani vizsgálat Gleason 4 + 5 (ISUP grade V.) adenocarcinomát igazolt. GnRH- (gonadotropin-releasing hormone) antagonistát készítményt és a csontfájdalmak miatt zoledronsav-kezelést indítottunk. A beteg a csontfájdalmak miatt ekkor már kerekesszékre kényszerült. Mivel tünetei tovább erősödtek, gerincvelői kompresszió miatt paraparesis állt be, ezért sürgős gerincműtét során a thoracalis XI-es csigolya laminectomiája történt, melyet 2018 januárjában a csontáttétek irradiációja (10 × 300 cGy összdózis) követett a thoracalis X–XII-es szakaszon.

Ezt követően a kasztrációrezisztens és csontmetastasisokkal rendelkező betegnél docetaxel-kemoterápiát indítottunk, melyre kezdetben PSA-regresszióval (107 ng/ml) reagált, azonban néhány hónap elteltével a PSA 120 ng/ml-re, majd 353 ng/ml-re emelkedett, melyet radiológiai progresszió is kísért (1. ábra).

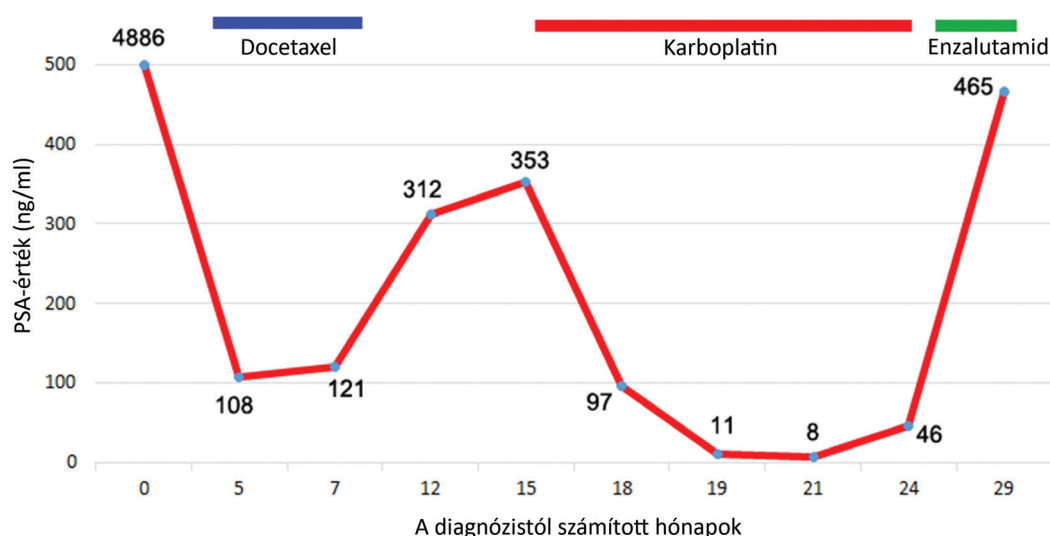
Bár a beteg családi anamnézise nem vetette fel egy esetleges csírasejtes *BRCA*-eltérés gyanúját, a beteg viszonylag fiatal életkorára, valamint a prosztatadaganat különösen agresszív növekedésére való tekintettel célzott *BRCA1*- és *BRCA2*-gén-vizsgálatot kértünk, melyhez elérhető daganatszövet hiányában vérmintát használtunk. Az új generációs DNS-szekvenálással elvégzett vizsgálat a *BRCA2*-gén 23. exonjában p.E3002K 'missense' onkogén mutációt igazolt. A mutációs status és az irodalmi adatokat figyelembe véve 2019 áprilisában karboplatin-kemoterápia alkalmazása mellett döntöttünk. Két és fél hónappal később, a hatodik széria 200 mg karboplatin és napi 1 mg dexametazonkezelést követően, folyamatos parenterális kalciumpótlás és zoledron-

sav adása mellett, a mellkasfelvételen a tüdőmetastasis regressziója igazolódott (2. ábra), illetve a PSA-érték jelentősen, 8 ng/ml-re csökkent (1. ábra), míg a csontszcintigráfiával változatlan állapot látszott. Ezzel párhuzamosan a beteg állapota is jelentősen javult; a fájdalomcsillapítás és a kerekesszék használata is feleslegessé vált. Az állapotjavulás a kezelés kilencedik hónapjáig tartósan bizonyult.

2019 decemberében biokémiai (PSA 46 ng/ml) progressziót észleltünk. 2020 januárjában mellkasi CT-vizsgálata során több új áttétet véleményeztek (radiológiai progresszió), a csontizotóp-vizsgálat során változatlan statuszt találtak. Ebben az időben a PARP-inhibitor-kezelések még nem voltak elérhetők, ezért 'off-label' és egyedi méltányossági kérelmet adtunk be, melyek elutasítását követően enzalutamidkezelés kezdődött. Ezt követően további biokémiai (PSA 465 ng/ml) progressziót észleltünk, a beteg általános állapotának gyors hanyatlásával párhuzamosan. Május elején a betegnél anaemia és ket-tős látás jelentkezett. Agykoponya-CT-vizsgálat során novum jobb oldalon frontálisan cerebrális és kétoldali orbitalis áttéteket írtak le. Ekkor az ismételt benyújtott egyedi méltányossági kérelmet elfogadták, az agyi áttét besugárzását, illetve idegsebészeti intervencióját tervezték, ám a PARP-inhibitor-kezelést a beteg rossz állapota miatt már nem tudtuk megkezdeni, és a beteg végül június elején elhunyt.

Megbeszélés

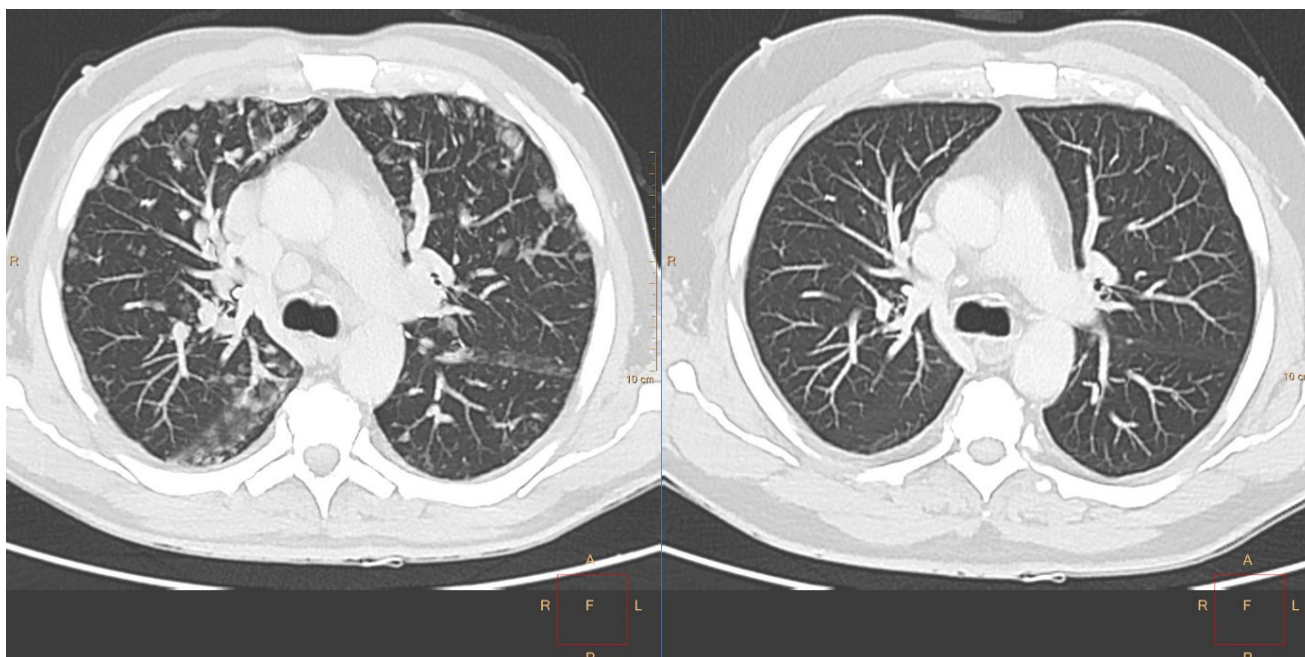
Az itt bemutatott eset jól szemlélteti a *BRCA*-gén-hibával rendelkező prosztatatarákos betegekről a szakirodalom által közölt jellemzőket. A betegnél a prosztatadaganat korai életkorban alakult ki, magas Gleason-pontszámú volt, és előrehaladott állapotban, a csontmetastasisai által okozott tünetei nyomán került felfedezésre. Ismert,



1. ábra

A PSA-érték változása a taxán-, karboplatin-, illetve enzalutamid-kezelés alatt

PSA = prosztataspecifikus antigén



2. ábra Mellkas-CT a karboplatinkezelés előtt (bal oldali kép) és alatt (jobb oldali kép)
CT = számítógépes tomográfia

hogy a *BRCA*-eltérést hordozó prosztatarákos betegek hamarabb válnak kasztrációrezisztenssé; míg a vad típusú, egészséges *BRCA*-gént hordozó prosztatarákos betegek esetében az ADT kezdete és a kasztrációrezisztens állapot kialakulása között eltelt idő átlagosan 28 hónap, addig a *BRCA*-defektussal rendelkező betegeknél ugyanehhez átlagosan csak 13 hónap szükséges [19, 20]. Ugyanez a jelenség megfigyelhető volt a mi betegünk esetében is, aki az ADT-re gyorsan bekövetkező progresszióval reagált. Ismert továbbá, hogy a docetaxel-kemoterápia általában nem hatékony a *BRCA*-pozitív prosztatarákos betegek esetében. Az itt bemutatott betegnél, bár kezdetben szérumszintjének csökkenésével reagált a kemoterápiára, két hónap elteltével a PSA-érték ismét emelkedésnek indult, amit később radiológiai progresszió is követett, tehát a docetaxelkezelés az ő esetében is csak igen rövid ideig bizonyult hatásosnak.

A *BRCA*-mutációt hordozó emlő- és ovariumcarcinómás betegek esetében klinikai vizsgálatok igazolták a DNS-károsító kemoterápiák fokozott hatékonyságát [16]. Ugyanakkor ilyen vizsgálatok a prosztatarák esetében nem állnak rendelkezésre. Az eddig ismertté vált retrospektív tanulmányok olyan prosztatarákos betegek szövetszövetmintáinak utólagos vizsgálatán alapultak, akik platinalapú kemoterápiában részesültek. *Cheng és mtsai* három karboplatinkezelésre kivételesen jól reagáló beteg szövetszövetmintáit vizsgálták a *BRCA1/2* gén célzott szekvenálásával. Azt találták, hogy mindhárom beteg esetében jelen volt a *BRCA2*-gén funkcióvesztést okozó mutációja. Mindhárom beteg metastaticus kasztrációrezisztens prosztatarákban szenvedett, és a karboplatinkezelés előtt docetaxel- és abirateron- vagy enzalutamidkezelésen estek át, majd az ezen kezelésekre bekövetkező

progressziót követően docetaxellel kombinálva kaptak karboplatint [14]. *Zafeirion és mtsai* egy hasonló vizsgálatban szintén három, karboplatinra jól reagáló, prosztatarákos beteg szövetszövetmintáin végeztek DNS-szekvenálást. Két beteg esetében az *ATM*-gén, egy betegnél pedig a *BRCA2*-gén funkcióvesztő mutációját találták meg [17]. Ez felhívja a figyelmet arra, hogy a *BRCA1/2* mellett más, a DNS-hiba-javításban szerepet játszó gén vizsgálata is indokolt lehet. Mindkét tanulmányban szereplő betegek egyöntetűen gyors progressziót mutattak a docetaxelkezelésre, ezzel szemben az új generációs androgénátlok szerekre (abirateron/enzalutamid) adott válaszaik eltérőek voltak. Az öt, ilyen kezelésnek alávetett betegből három gyors progresszióval, míg kettő tartós (több mint két éven át tartó) terápiás válasszal reagált. Az általunk kezelt beteg a fenti publikációkban szereplőkhöz hasonlóan csak rövid ideig reagált a docetaxelkezelésre, de a karboplatinkezelés után adott enzalutamid-terápia is hatástalan maradt.

A *BRCA*-eltérést hordozó prosztatarákos betegek számára 2020-ban két PARP-inhibitor-kezelés is FDA-engedélyt kapott. Az olaparibot olyan, metastaticus kasztrációrezisztens prosztatarákos betegek kaphatják, akik korábban abirateron- vagy enzalutamidkezelésben részesültek, és valamely HRR- (a homológ rekombináns repair génje, köztük a *BRCA1/2*) gén csírasejtes vagy szomatikus eltérést mutatják, míg a rucaparib korábban docetaxellel és abirateronnal vagy enzalutamiddal kezelt metastaticus kasztrációrezisztens betegek számára vált elérhetővé, akik *BRCA1*- vagy *BRCA2*-génjükben funkcióvesztő mutációt hordoznak. A két kezelés indikációja között tehát eltérés van; míg az olaparibkezelést csak abirateron- vagy enzalutamidkezelésnek kell megelőz-

nie, addig a rucaparib előtt az abirateron- vagy enzalutamidkezelésen túl docetaxelkezelésnek is történnie kell. Továbbá, míg a rucaparib esetében csak a *BRCA1*- és a *BRCA2*-gént kell figyelembe venni, addig az olaparibnál a *BRCA* mellett további 11 HRR-gén eltérései is beleszámítanak az indikációba.

A PARP-inhibitor-kezelést szerettük volna felkínálni az általunk kezelt beteg számára is, ám a kezelés idejében ilyen indikációban PARP-inhibitorok még nem rendelkeztek hatásági engedéllyel, és a végül megkapott 'off-label' és egyedi méltányossági engedélyek megérkezésének idejében a beteg állapotának gyors romlása már nem engedte a kezelés megkezdését.

Gyakorlatunkban a terápiás döntéshozatal során először támaszkodtunk a génszekvenálás nyújtotta információkra. Ennek során egy, a prosztatarákban ritkán alkalmazott, platinaalapú kezelést használtunk sikerrel egy első vonalbeli terápiára progrediáló, előrehaladott állapotú, kasztrációrezisztens prosztatarákos betegnél. Ez az eset rámutat a DNS-hiba-javító mechanizmusban szerepet játszó gének (mint a *BRCA1/2*) terápiás szempontból történő felhasználásának potenciális előnyeire.

Anyagi támogatás: A cikk az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-5-SE-1 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával, valamint a NKFIH (FK 12443), a NVKP (16-1-2016-004) és a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: N. N. D.: A kézirat megírása, összeállítása, irodalomkutatás. Sz. T.: A téma felvetése, irodalomkutatás, az ábra megrajzolása, a kézirat javítása. Cs. A., F. T.: Irodalomkutatás. B. K., P. G., Sz. M., Ny. P.: A kézirat véleményezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek a jelen cikkel kapcsolatban nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. The current situation of cancer morbidity and mortality in the light of the National Cancer Registry, Hungary. [A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 84–89. [Hungarian]
- [2] Velho PI, Silberstein JL, Markowski MC, et al. Intraductal/ductal histology and lymphovascular invasion are associated with germline DNA-repair gene mutations in prostate cancer. *Prostate* 2018; 78: 401–407.
- [3] Tímár J. Molecular pathology of prostate cancer. [A prosztatarák molekuláris patológiája.] *Magy Onkol.* 2019; 63: 5–9. [Hungarian]
- [4] Szarvas T, Csizmarik A, Szűcs M, et al. Molecular subtypes and perspectives of targeted therapies in prostate cancer. [A prosztatarák molekuláris altípusai és célzott terápiás kilátásai.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 252–263. [Hungarian]
- [5] Szarvas T, Csizmarik A, Nagy N, et al. Molecular underpinnings of systemic treatment resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer. [Az áttétes kasztrációrezisztens prosztatarák gyógyszer-rezisztenciájának molekuláris vonatkozásai.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 813–820. [Hungarian]
- [6] Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015; 161: 1215–1228. [Erratum: *Cell* 2015; 162: 454.]
- [7] Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, et al. Germline and somatic mutations in prostate cancer for the clinician. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019; 17: 515–521.
- [8] Markowski MC, Antonarakis ES. Germline genetic testing in prostate cancer – further enrichment in variant histologies? *Oncoscience* 2018; 5: 62–64.
- [9] Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 443–453. [Commentary: *Urol Oncol.* 2017; 35: 536–537.]
- [10] Na R, Zheng SL, Han M, et al. Germline mutations in *ATM* and *BRCA1/2* distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. *Eur Urol.* 2017; 71: 740–747.
- [11] 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: 1748–1757.
- [12] Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2654–2663. [Erratum: *J Clin Oncol.* 2012; 30: 4180.]
- [13] Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, et al. Effect of *BRCA1/2* mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 20–25.
- [14] Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, et al. Biallelic inactivation of *BRCA2* in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2016; 69: 992–995.
- [15] Pomerantz MM, Spisák S, Jia L, et al. The association between germline *BRCA2* variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer* 2017; 123: 3532–3539.
- [16] Kahán Zs. Medical treatment options in *BRCA*-associated cancers. [Gyógyszeres kezelési lehetőségek *BRCA*-asszociált daganatokban.] *Magy Onkol.* 2020; 64: 13–24. [Hungarian]
- [17] Zafeiriou Z, Bianchini D, Chandler R, et al. Genomic analysis of three metastatic prostate cancer patients with exceptional responses to carboplatin indicating different types of DNA repair deficiency. *Eur Urol.* 2019; 75: 184–192.
- [18] Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prostate Cancer. Version 2. 2020.
- [19] Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, et al. PROREPAIR-B: A prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 490–503.
- [20] Nientiedt C, Heller M, Endris V, et al. Mutations in *BRCA2* and taxane resistance in prostate cancer. *Sci Rep.* 2017; 7: 4574.

(Szarvas Tibor dr.,
Budapest, Üllői út 78/B, 1082
e-mail: sztibusz@gmail.com)