



CAPÍTULO 2

CÂNCER DE PRÓSTATA E SUA RELAÇÃO COM OS GENES *CHEK2* E *BRCA2*

Renato do Nascimento de Martine

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Vitória, Espírito Santo, Brasil

Nichollas Ananias Gouvêa

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Vitória, Espírito Santo, Brasil

Luiz Claudio da Vitória Filho

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Vitória, Espírito Santo, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Vitória, Espírito Santo, Brasil

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Vitória, Espírito Santo, Brasil

Íluri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Vitória, Espírito Santo, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Vitória, Espírito Santo, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: Este estudo analisa a interação entre predisposição genética e fatores ambientais no câncer, utilizando um caso clínico de mutação germinativa no gene *CHEK2*. Esse gene regula o ciclo celular e a reparação do DNA, e mutações nele aumentam o risco de câncer. A relevância do rastreamento genético, especialmente em populações sub-representadas, é discutida. **RELATO DE CASO:** Paciente G.M., 60 anos, apresenta sintomas urinários e dor lombar. Com histórico familiar de cânceres diversos, teve PSA elevado (14 ng/mL) e exame físico indicativo de câncer de próstata. **RESULTADOS:** O risco global de câncer de G.M. é de 3,38%, com 2,44% para câncer de próstata. A mutação *CHEK2* 1100delC está associada a risco aumentado para câncer colorretal e renal. **DISCUSSÃO:** O caso destaca a importância do teste genético para guiar diagnóstico e tratamento, além das disparidades étnicas no acesso à oncogenética. **CONCLUSÃO:** O rastreamento genético e abordagens personalizadas são essenciais para o manejo de indivíduos com mutações predisponentes ao câncer.

PALAVRAS-CHAVE: *BRCA2* 1. *CHEK2* 2. Câncer de Próstata 3.

PROSTATIC CANCER AND ITS RELATION WITH THE GENES *CHEK2* AND *BRCA2*

ABSTRACT: INTRODUCTION: This study analyzes the interaction between genetic predisposition and environmental factors in cancer, using a clinical case of a germline mutation in the *CHEK2* gene. This gene regulates the cell cycle and DNA repair, and its mutations increase cancer risk. The relevance of genetic screening, especially in underrepresented populations, is discussed. **CASE REPORT:** Patient G.M., a 60-year-old male, presented with urinary symptoms and lower back pain. With a family history of various cancers, he had an elevated PSA (14 ng/mL) and a physical exam indicative of prostate cancer. **RESULTS:** G.M.'s overall cancer risk is 3.38%, with 2.44% for prostate cancer. The *CHEK2* 1100delC mutation is associated with an increased risk of colorectal and renal cancer. **DISCUSSION:** This case highlights the importance of genetic testing for guiding diagnosis and treatment, as well as ethnic disparities in access to oncogenetics. **CONCLUSION:** Genetic screening and personalized approaches are essential for managing individuals with cancer-predisposing mutations.

KEYWORDS: *BRCA2* 1. *CHEK2* 2. Prostatic Cancer 3.

INTRODUÇÃO

O caso clínico a seguir, apresenta elementos cruciais para a discussão sobre a interação entre predisposição genética e fatores ambientais no desenvolvimento do câncer. Trazendo a tona casos de cânceres em parentes próximos, incluindo uma mutação germinativa no gene *CHEK2* previamente identificada em seu irmão, levantando a hipótese de predisposição hereditária.

O gene *CHEK2* é notoriamente associado ao controle do ciclo celular, sendo fundamental na detecção de danos ao DNA e na ativação de mecanismos de reparo ou apoptose. Mutação germinativa neste gene pode aumentar o risco de diversos tipos de câncer, incluindo os observados na família do paciente. Este padrão destaca a relevância da análise genética em famílias de alto risco, especialmente em populações sub-representadas em estudos genéticos. Além disso, o *CHEK2* (Checkpoint Kinase 2) é um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 22 (22q12.1). Variantes patogênicas em *CHEK2/1100delC* foram abordadas neste capítulo.²⁰

Neste capítulo, será abordado o impacto das mutações no gene *CHEK2* no risco de câncer, a importância do rastreamento genético em famílias com histórico oncológico significativo no caso de G.M. contribuindo para o entendimento da genética do câncer em um contexto clínico e populacional mais amplo, além de comparar este gene com o *BRCA2*, tanto em aspecto de gravidade quanto ao prognóstico do paciente havendo um ou o outro gene. Através deste estudo, pretendemos explorar como as novas fronteiras da genética podem guiar estratégias de diagnóstico precoce, manejo clínico e aconselhamento genético.

RELATO DE CASO

G.M., homem negro de 60 anos, com 1,82 m de altura e 88 kg. Apresenta queixas de dificuldade progressiva para urinar, jato urinário fraco e sensação de esvaziamento incompleto da bexiga há cerca de um ano. Nos últimos meses, refere aumento da frequência urinária noturna e episódios de dor lombar difusa, sem irradiação, levando-o a buscar atendimento médico. Na história familiar, destaca-se o diagnóstico de câncer renal em seu pai aos 65 anos e câncer colorretal em seu irmão aos 52 anos. Uma prima paterna também foi diagnosticada com câncer de mama aos 48 anos. Durante o tratamento do irmão, foi detectada mutação germinativa no gene *CHEK2*. O paciente não apresenta histórico de tabagismo ou etilismo, e mantém um estilo de vida fisicamente ativo. Ao exame físico, o toque retal revelou próstata aumentada de tamanho, com consistência endurecida e presença de nódulo palpável. O antígeno prostático específico (PSA) apresentou-se elevado, com valor de 14 ng/mL.

RESULTADOS

1- QCANCER

O *QCancer* é uma ferramenta projetada para avaliar o risco de câncer em indivíduos, considerando tanto a probabilidade de um diagnóstico atual não identificado quanto a chance de desenvolver câncer nos próximos 10 anos. Por meio de algoritmos validados, o *QCancer* analisa dados clínicos rotineiros, incluindo idade, sexo, etnia, histórico médico, sintomas e fatores de risco individuais. Após a entrada dessas informações, o sistema gera uma pontuação de risco personalizada que pode ajudar médicos a priorizar investigações e intervenções apropriadas.²¹

Aplicando os dados clínicos no algoritmo citado, foi possível gerar resultados que indicam que G.M tem 3,38% de risco de ter um câncer ainda não diagnosticado e, conseqüentemente, 96,62% de chance de estar livre da doença. Além disso, o câncer específico que ele tem mais chance de ter é o câncer prostático (2,44%), seguido pelo câncer colorretal (Quadro 01).²¹

Quadro 01: Resultados da análise realizada pelo algoritmo da plataforma *QCancer*, que estima a probabilidade de um câncer ainda não diagnosticado com base nos dados clínicos do paciente. A análise indicou uma probabilidade de 96,62% de ausência de câncer, frente a um risco de 3,38% de presença de câncer ainda não identificado. Dentre os possíveis tipos, considerando o histórico clínico apresentado, o câncer de próstata é o mais provável, com uma chance estimada de 2,44%. Fonte: Adaptado de *QCancer*.²¹

Câncer	Tipo	Risco
Sem Câncer		96.62%
Qualquer Câncer		3.38%
	Prostático	2.44%
	Outros	0.27%
	Colorretal	0.24%
	Sangue	0.14%
	Pulmonar	0.1%
	Gastro-esofágico	0.09%
	Renal	0.07%
	Pancreático	0.03%
	Testicular	0.01%

2 - ASK2ME

A plataforma ASK2ME estima o risco de desenvolvimento de câncer ao longo da vida — da idade atual do paciente até os 85 anos — com base na mutação genética identificada. Neste caso, considerou-se que o paciente G.M. é portador de uma mutação no gene *CHEK2*, assim como seu irmão (Gráfico 01). A análise do gráfico gerado pelo algoritmo revela que o gene *CHEK2* (Checkpoint Kinase 2) e suas variantes estão significativamente associados aos cânceres colorretal, renal e prostático — resultado compatível com sua função como gene supressor tumoral, localizado no cromossomo 22q12.1.²⁴

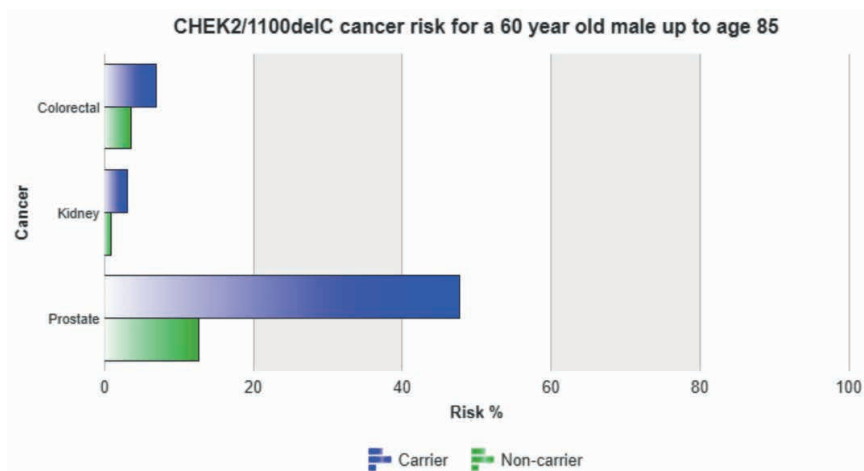


Gráfico 01: Gráfico de barras comparativo representando o risco de desenvolvimento de câncer entre os 60 e 85 anos em indivíduos portadores da mutação *CHEK2/1100delC* e não portadores. O gráfico compara as probabilidades de ocorrência de câncer colorretal, renal e prostático, evidenciando que indivíduos com a mutação (barras azuis) apresentam um risco significativamente maior em relação àqueles sem a mutação (barras verdes), reforçando a relevância clínica dessa alteração genética. Fonte: *Ask2Me*.²⁴

Com base na idade do paciente (60 anos), no sexo (masculino) e considerando a hipótese de que seja portador da mutação *CHEK2/1100delC*, foram elaborados gráficos de linha que comparam seu risco cumulativo de desenvolvimento de câncer colorretal (Gráfico 2), renal (Gráfico 3) e prostático (Gráfico 4) até os 85 anos, em relação à população geral não portadora da mutação. A análise desses gráficos demonstra que, embora o risco de câncer aumente progressivamente com a idade em ambos os grupos, os indivíduos portadores da mutação apresentam probabilidades significativamente mais elevadas em comparação à população sem a mutação.²⁴

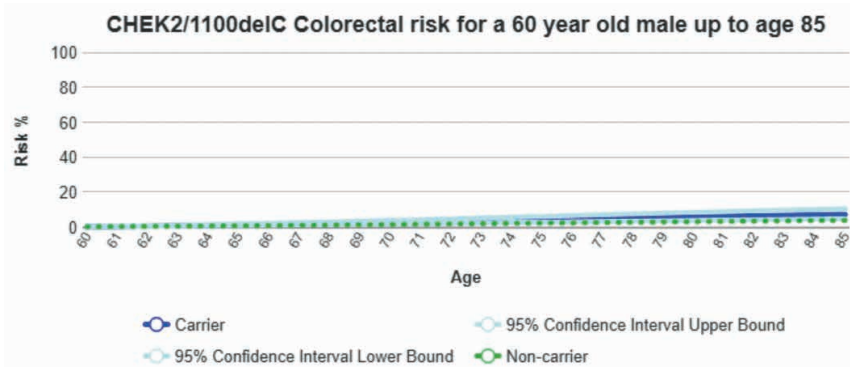


Gráfico 02: Comparativo do risco cumulativo de desenvolvimento de câncer colorretal entre os 60 e 85 anos em indivíduos portadores da mutação *CHEK2/1100delC* (linha contínua azul) e não portadores (linha pontilhada verde). Observa-se que, embora o risco aumente progressivamente com a idade em ambos os grupos, indivíduos com a mutação apresentam um risco ligeiramente superior ao da população geral ao longo do tempo - atingindo 6,99% aos 85 anos, em comparação a 3,69% na população geral não portadora. Fonte: *Ask2Me*.²⁴

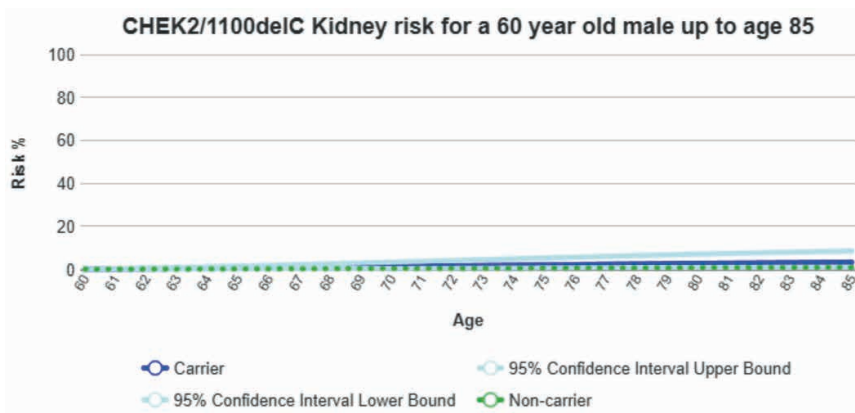


Gráfico 03: Comparativo do risco cumulativo de desenvolvimento de câncer renal entre os 60 e 85 anos em indivíduos portadores da mutação *CHEK2/1100delC* (linha contínua azul) e não portadores (linha pontilhada verde). Observa-se que, embora o risco aumente progressivamente com a idade em ambos os grupos, indivíduos com a mutação apresentam um risco ligeiramente superior ao da população geral ao longo do tempo - atingindo 3,17% aos 85 anos, em comparação a 0,89% na população geral não portadora. Fonte: *Ask2Me*.²⁴

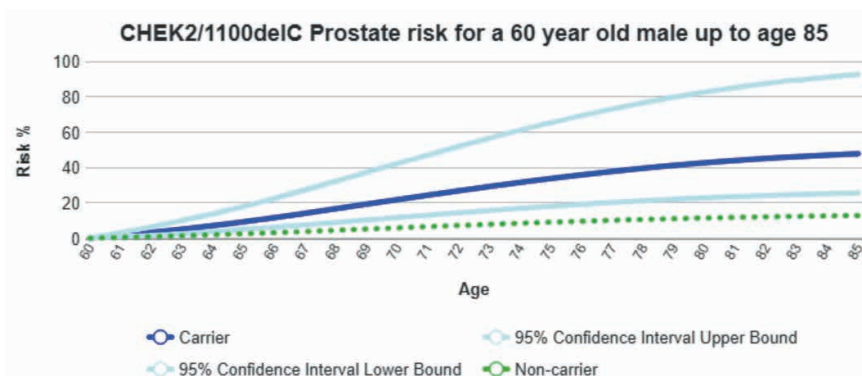


Gráfico 04: Comparativo do risco cumulativo de desenvolvimento de câncer prostático entre os 60 e 85 anos em indivíduos portadores da mutação *CHEK2/1100delC* (linha contínua azul) e não portadores (linha pontilhada verde). Observa-se que, embora o risco aumente progressivamente com a idade em ambos os grupos, indivíduos com a mutação apresentam um risco ligeiramente superior ao da população geral ao longo do tempo - atingindo 21.82% aos 70 anos, em comparação a 5.84% na população geral não portadora.. Fonte: Ask2Me.²⁴

Os gráficos acima demonstram que o risco de desenvolvimento dos três tipos de câncer analisados — colorretal, renal e prostático — aumenta progressivamente com a idade, tanto em indivíduos portadores quanto em não portadores da mutação *CHEK2/1100delC*. No entanto, observa-se que, em portadores da mutação, o risco oncológico é consistentemente mais elevado, evidenciando um aumento mais expressivo ao longo dos anos em comparação à população geral.²⁴

3. Heredograma

Por fim, foi construído um heredograma do paciente em estudo (Figura 01), com o objetivo de esquematizar os principais achados familiares, permitindo uma análise mais aprofundada do histórico genético e de seus possíveis desdobramentos diagnósticos, a fim de otimizar o processo de aconselhamento genético. O heredograma foi elaborado por meio da plataforma Invitae e evidencia um histórico oncológico familiar relevante, destacando-se a presença da mutação *CHEK2* em um parente de primeiro grau (irmão do paciente), o que pode sugerir uma possível correlação hereditária entre essa alteração genética e os cânceres observados na família.²⁵

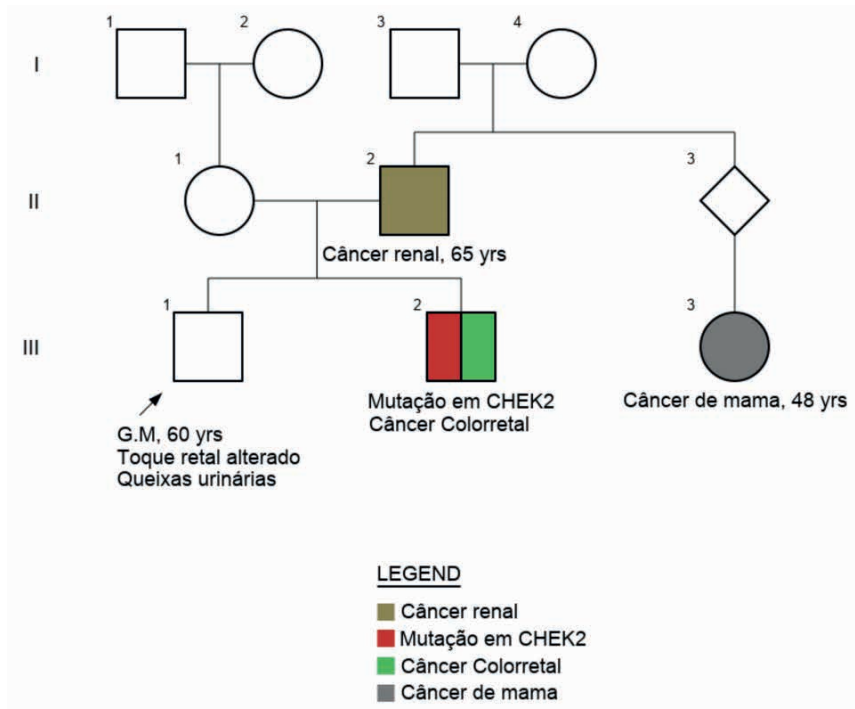


Figura 01: Heredograma do paciente G.M.. O diagrama evidencia um importante histórico familiar de câncer, com dois parentes de primeiro grau diagnosticados com neoplasias: o pai, com câncer renal, e o irmão, com câncer colorretal e mutação confirmada no gene *CHEK2*. Registra-se ainda uma prima paterna com diagnóstico de câncer de mama aos 48 anos, idade considerada jovem para esse tipo de neoplasia. O próprio paciente apresenta sinais clínicos sugestivos de alteração prostática, sendo o câncer de próstata um dos tumores mais associados à mutação *CHEK2*, reforçando a relevância clínica e genética desse achado. Fonte: *Invitae*.²⁵

DISCUSSÃO

No caso clínico em questão, o paciente apresenta sinais e sintomas compatíveis com alterações no trato geniturinário, como dificuldade progressiva para urinar, jato urinário enfraquecido, aumento da frequência miccional e sensação de esvaziamento incompleto da bexiga. Diante desse quadro clínico, aliado a um importante histórico familiar de risco oncológico, foi indicada a realização de exames laboratoriais e toque retal, cujos resultados foram sugestivos de malignidade. Assim, diante do conjunto de achados, suscita-se a hipótese de câncer de próstata — a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada em homens e uma das principais causas de mortalidade oncológica masculina, com estimativas de cerca de 366 mil óbitos por ano em nível global.¹

Adicionalmente, é relevante pontuar que o irmão do paciente possui testagem genética positiva para a mutação em *CHEK2*, gene associado ao risco aumentado de diversos tipos de cânceres, especialmente prostático, colorretal e renal. Esse gene é responsável pela expressão de uma quinase chave na regulação do ciclo celular, impactando de forma importante na resposta ao dano do DNA.^{2,24}

De acordo com as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), mutações no gene *CHEK2* estão associadas a um risco aumentado não apenas para os cânceres colorretal, renal e prostático, mas também para outras neoplasias, como câncer de mama e câncer de tireoide. Esse aumento do risco oncológico está diretamente relacionado à função da proteína CHEK2 na manutenção da integridade genômica. Em situações de quebras de DNA em fita dupla, a proteína CHEK2 atua inibindo a fosfatase CDC25C e estabilizando a proteína supressora tumoral p53, promovendo a parada do ciclo celular na fase G1, o que permite o reparo do dano antes da progressão do ciclo. Assim, mutações no gene CHEK2 comprometem essa via de resposta ao dano no DNA, favorecendo a proliferação celular desordenada e, conseqüentemente, o aumento do risco de desenvolvimento de diversos tipos de câncer.^{3-6, 24}

Adicionalmente, a proteína CHEK2 desempenha um papel fundamental na manutenção de diversas vias de reparo do DNA, incluindo aquelas mediadas por proteínas da família BRCA. Em particular, a CHEK2 atua por meio da fosforilação do BRCA1, facilitando sua ativação e permitindo que ele contribua para a sobrevivência celular frente a danos genéticos. Além do BRCA1, a CHEK2 interage funcionalmente com outras proteínas críticas, como BRCA2, TP53 e ATM — todas envolvidas em mecanismos de reparo por recombinação homóloga (HRR), um dos sistemas mais eficientes para correção de quebras de fita dupla no DNA, consideradas uma das formas mais severas de lesão genômica. Dessa forma, mutações em genes como *CHEK2*, *BRCA* e *ATM* comprometem essa via de reparo, favorecendo o acúmulo de mutações, a instabilidade genômica e, conseqüentemente, o aumento da predisposição ao desenvolvimento de neoplasias, especialmente os cânceres colorretal, de mama e de próstata.^{13,22-24} Ainda, mutações nesses genes de reparo estão associados a maior risco de metástase, tornando o manejo desses pacientes mais complexo.¹⁷

Dessa forma, explorar a relação entre mutações em genes HRR e síndromes hereditárias com predisposição oncológica é essencial, uma vez que esses genes estão associados a um amplo espectro de tumores sólidos, muitas vezes compondo síndromes hereditárias com padrões clínicos heterogêneos. Essa perspectiva se alinha diretamente ao histórico familiar do paciente G.M., cuja família apresenta múltiplos casos de câncer em órgãos distintos — como rins, mama e colorretal —, sugerindo uma falha compartilhada nos mecanismos de reparo genômico e reforçando a necessidade de uma abordagem integrada de rastreamento e diagnóstico genético.

Nesse contexto, torna-se fundamental a realização de testes genéticos para *CHEK2* e outros genes relacionados à via HRR, tanto no paciente quanto em seus familiares, além da implementação de uma vigilância ativa para possíveis tumores sincrônicos.⁸⁻¹⁰

Diante do exposto, compreender a correlação entre mutações germinativas em genes de reparo do DNA e o risco oncológico aumentado é fundamental para o raciocínio diagnóstico e para a definição de condutas clínicas personalizadas. Por exemplo, o câncer de próstata em indivíduos com mutações germinativas nos genes *BRCA* (*BRCAm*) apresenta um prognóstico mais desfavorável em comparação às neoplasias associadas a outras mutações, como no gene *CHEK2*. Nesse sentido, portadores de mutações *BRCAm* tendem a desenvolver tumores mais agressivos, frequentemente associados a menores tempos de sobrevida. Contudo, apesar da gravidade do quadro, esses pacientes podem se beneficiar de terapias-alvo específicas, como os inibidores de PARP, que exploram a deficiência no reparo por recombinação homóloga característica das mutações em *BRCA*, promovendo a morte seletiva das células tumorais.^{12,14-16,19,22}

Com os avanços na pesquisa dos genes HRR, têm-se ampliado as possibilidades de terapias direcionadas. Nesse cenário, ensaios clínicos recentes vêm explorando o uso de inibidores de PARP também em mutações de outros genes relacionados à via HRR, como o *CHEK2*. Embora menos frequente, mutações em *CHEK2* apresentaram, em alguns estudos, taxas de resposta comparáveis às observadas em portadores de mutações em *BRCA2*, sugerindo um potencial papel terapêutico para essa classe de medicamentos mesmo em contextos genéticos menos tradicionais. Dessa forma, essa evidência é particularmente relevante no caso do paciente G.M., pois, embora *CHEK2* não esteja entre os genes mais frequentemente investigados no câncer de próstata, sua associação com síndromes de predisposição hereditária ao câncer pode ampliar as opções terapêuticas disponíveis, incluindo a consideração de abordagens-alvo como os inibidores de PARP.^{7,8,10,11,17}

Do ponto de vista oncogenético, mutações no gene *CHEK2* são identificadas em cerca de 4% dos pacientes com câncer de próstata, com uma prevalência aproximadamente duas vezes maior entre aqueles com histórico familiar de câncer em comparação àqueles sem esse histórico. Além disso, indivíduos portadores dessa mutação tendem a apresentar diagnóstico em idades mais precoces (≤ 65 anos) e níveis séricos de PSA mais elevados no momento da apresentação clínica. Nesse contexto, a epidemiologia associada ao *CHEK2* se correlaciona diretamente com o quadro do paciente G.M., que apresenta um histórico familiar oncológico relevante e níveis elevados de PSA aos 60 anos, reforçando tanto a suspeita clínica de neoplasia prostática quanto a importância do componente genético no seu risco oncológico individual.^{9,10}

Além dos fatores genéticos já mencionados, é importante considerar que variantes genéticas com maior penetrância e agressividade têm sido observadas com frequência elevada em pacientes com câncer de próstata de ascendência africana. Nesse sentido, estudos epidemiológicos recentes apontam para uma maior taxa de incidência e mortalidade por câncer de próstata entre homens negros, quando comparados a homens brancos, sugerindo uma influência étnica significativa no risco e no comportamento da doença. Diante desse risco étnico aumentado, associado ao histórico familiar de múltiplas neoplasias na família do paciente G.M., reforça-se a importância de estratégias de detecção precoce, rastreamento ativo e monitoramento contínuo para tumores sólidos em parentes de primeiro grau, com especial atenção para aqueles com perfil de risco genético ou étnico elevado.^{8-10,18}

Portanto, o caso do paciente G.M. ilustra de maneira clara a intersecção entre biologia tumoral, hereditariedade e determinantes sociais em saúde, destacando a importância de uma abordagem personalizada, preventiva e orientada pela genética, capaz de mitigar riscos e promover o cuidado oncológico de forma mais eficaz e justa. Assim, a identificação prévia da mutação *CHEK2* no irmão deve funcionar como um gatilho para uma investigação proativa, pautada no aconselhamento genético familiar e em estratégias de rastreamento personalizadas, adaptadas ao risco individual e familiar.^{8,18}

CONCLUSÃO

A análise do caso de G.M. reforça a importância da integração entre fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento do câncer, especialmente em indivíduos com mutações germinativas em genes de reparo do DNA, como o *CHEK2*. A identificação dessa mutação no heredograma do paciente destaca a relevância do rastreamento genético como ferramenta essencial para o diagnóstico precoce, estratificação de risco e planejamento terapêutico personalizado.

Os dados apresentados indicam que, embora as mutações no gene *CHEK2* não estejam associadas a um risco tão elevado de câncer de próstata quanto as mutações em *BRCA*, elas ainda desempenham um papel significativo na susceptibilidade à doença. Nesse contexto, o uso de plataformas de oncogenética, como *QCancer* e *Ask2Me*, representa uma ferramenta valiosa no direcionamento da investigação diagnóstica e na definição de condutas propedêuticas personalizadas.

Além disso, o aprofundamento na compreensão da relação entre genes HRR e síndromes de predisposição hereditária ao câncer — incluindo neoplasias colorretais, prostáticas e renais — reforça a importância de uma vigilância oncológica ampliada em pacientes com risco genético aumentado, assim como em seus familiares de primeiro grau. Essa abordagem integrada contribui para estratégias mais eficazes de rastreamento, prevenção e manejo precoce dessas neoplasias.

Ainda, evidencia-se a influência da genética no prognóstico e nas escolhas terapêuticas, incluindo o potencial benefício de terapias direcionadas, como os inibidores de PARP. A recomendação de testes genéticos adicionais para G.M. sublinha a importância de uma abordagem multidisciplinar que combine oncogenética, rastreamento personalizado e aconselhamento genético para melhor manejo da doença.

Por fim, este capítulo ressalta a necessidade de reduzir disparidades étnicas no acesso ao diagnóstico e tratamento do câncer, garantindo que grupos de risco se beneficiem dos avanços da medicina de precisão. Portanto, para o futuro, espera-se que o entendimento aprofundado da interação entre predisposição genética e fatores ambientais permita o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento, contribuindo para a melhoria da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com risco genético elevado.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não houveram conflitos de interesses na realização deste capítulo.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa está vinculada a Universidade Federal do Espírito Santo - UFES.

REFERÊNCIAS

1. Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Resse M, Casamassimi A, Passariello L, et al. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Apr 4;22(7):3753.
2. Hanson H, Astiazaran-Symonds E, Amendola LM, Balmaña J, Foulkes WD, James P, et al. Management of individuals with germline pathogenic/likely pathogenic variants in CHEK2: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine [Internet]*. 2023 Jul 25 [cited 2023 Sep 11];100870. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360023008833>
3. Graffeo R, Rana HQ, Conforti F, Bonanni B, Cardoso MJ, Paluch-Shimon S, et al. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. *The Breast : Official Journal of the European Society of Mastology [Internet]*. 2022 Jun 18;65:32–40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9253488/>
4. Tsujino T, Takai T, Hinohara K, Gui F, Tsutsumi T, Bai X, et al. CRISPR screens reveal genetic determinants of PARP inhibitor sensitivity and resistance in prostate cancer. *Nature Communications [Internet]*. 2023 Jan 17;14(1). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9845315/pdf/41467_2023_Article_35880.pdf

5. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M, Soukupova J, Zemankova P, Macurek L, et al. CHEK2 Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate. *Cells* [Internet]. 2020 Dec 1;9(12):2675. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/12/2675/htm>
6. Boonen RACM, Wiegant WW, Celosse N, Vroling B, Heijl S, Kote-Jarai Z, et al. Functional Analysis Identifies Damaging *CHEK2* Missense Variants Associated with Increased Cancer Risk. *Cancer Research* [Internet]. 2021 Dec 13 [cited 2023 May 8];82(4):615–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9359737/>
7. Olmos D, Lorente D, Alameda D, Cattrini C, Romero-Laorden N, Lozano R, et al. Treatment patterns and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with and without somatic or germline alterations in homologous recombination repair genes. *Annals of Oncology* [Internet]. 2024 Feb 27;35(5):458–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753424000437>
8. Yamamoto H, Hirasawa A. Homologous Recombination Deficiencies and Hereditary Tumors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Dec 29;23(1):348.
9. Alorjani M, Aburub M, Trad B, Hamad M, AbuAlarja M, Bashir S, et al. The Prevalence of CHEK1 and CHEK2 Mutations in Prostate Cancer: a Retrospective Cohort Study. *Medical Archives*. 2023;77(1):8.
10. Kirchner K, Gamulin M, Kulis T, Sievers B, Kastelan Z, Lessel D. Comprehensive Clinical and Genetic Analysis of CHEK2 in Croatian Men with Prostate Cancer. *Genes (Basel)*. 2022 Oct 27;13(11):1955. doi: 10.3390/genes13111955. PMID: 36360192; PMCID: PMC9689475.
11. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2023 Jun 20;41(18):3339–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36952634/>
12. Junejo N, AlKhateeb S. BRCA2 gene mutation and prostate cancer risk. *Comprehensive review and update. Saudi Medical Journal*. 2020 Jan 7;41(1):9–17.
13. Mateo J, Seed G, Bertan C, Rescigno P, Dolling D, Figueiredo I, et al. Genomics of lethal prostate cancer at diagnosis and castration resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2020 Feb 24;130(4):1743–51.
14. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *European Urology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Apr 5];77(1):24–35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030228381930675X>

15. Nyberg T, Tischkowitz M, Antoniou AC. BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer*[Internet]. 2021 Dec 28;1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41416-021-01675-5>
16. Xie C, Luo J, He Y, Jiang L, Zhong L, Shi Y. BRCA2 gene mutation in cancer. *Medicine*. 2022 Nov 11;101(45):e31705.
17. Chi KN, Barnicle A, Sibilla C, Lai Z, Corcoran C, Barrett JC, et al. Detection of BRCA1, BRCA2, and ATM Alterations in Matched Tumor Tissue and Circulating Tumor DNA in Patients with Prostate Cancer Screened in PROfound. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2022 Aug 31 [cited 2025 Feb 24];29(1):81–91. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/29/1/81/711959/Detection-of-BRCA1-BRCA2-and-ATM-Alterations-in>
18. Matejcic M, Patel Y, Lilyquist J, Hu C, Lee KY, Gnanaolivu RD, et al. Pathogenic Variants in Cancer Predisposition Genes and Prostate Cancer Risk in Men of African Ancestry. *JCO Precision Oncology*. 2020 Nov 1;(4):32–43.
19. Mohler JL. Prostate cancer : NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). [Madrid]: [Springer Healthcare]; 2017.
20. AIDubayan SH, Pyle LC, Marija Gamulin, Kulis T, Moore ND, Amaro Taylor-Weiner, et al. Association of Inherited Pathogenic Variants in Checkpoint Kinase 2 (*CHEK2*) With Susceptibility to Testicular Germ Cell Tumors. *JAMA Oncology* [Internet]. 2019 Jan 25
21. Qcancer [Internet]. Qcancer.org. 2017 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://qcancer.org/>
22. UCSF. Pamela Munster [Internet]. Ucsf.edu. 2023 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://clinicaltrials.ucsf.edu/trial/NCT06177171>
23. Moniz G. Estudo de mutações pontuais de BRCA1, BRCA2, CHEK2 e TP53 em pacientes com alto risco para câncer de mama e ovário hereditário [Internet]. Academia.edu. 2014 [cited 2025 Apr 14]. Available from: https://www.academia.edu/84046545/Estudo_de_muta%C3%A7%C3%B5es_pontuais_de_BRCA1_BRCA2_CHEK2_e_TP53_em_pacientes_com_alto_risco_para_c%C3%A2ncer_de_mama_e_ov%C3%A1rio_heredit%C3%A1rio
24. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/>
25. Medical genetic testing experts trust | Invitae [Internet]. www.invitae.com. Available from: <https://www.invitae.com/>