

УДК 616.65–006.6–056.71

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И РАК ПРОСТАТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Головачев, Э.К. Макимбетов

Даны современные представления о роли наследственности в этиологии рака предстательной железы. Показано, что генетические факторы являются значительными детерминантами в генезе рака простаты.

Ключевые слова: рак простаты; наследственность; частота распространенности.

HEREDITARY AND PROSTATE CANCER (REVIEW)

S. V. Golovachev, E. K. Makimbetov

Modern ideas about the role of heredity in the etiology of prostate cancer are given. It has been shown that genetic factors are significant determinants in the genesis of prostate cancer.

Keywords: prostate cancer; heredity; the prevalence rate.

Актуальность. Во всем мире, по оценкам МАИР (Международного Агентства по изучению рака), в 2008 г. было диагностировано 913 тыс. человек с раком простаты, и более чем две трети случаев были зарегистрированы в развитых странах. Самые высокие показатели отмечены в Австралии, Новой Зеландии, Западной и Северной Европе и Северной Америке. Причиной этого явилось широкое использование в практике тестирования на ПСА (простат-специфический антиген) и последующей биопсии с гистологическим исследованием в этих регионах [1, 2]. При изучении факторов риска роль наследственности еще до конца не изучена и поэтому представляет большой закономерный интерес для эпидемиологов и клиницистов.

Материал и методы исследования. Для достижения цели этого исследования, мы провели обзор литературы, обобщение доказательств о роли наследственности в заболеваемости раком простаты. Систематический поиск компьютеризированной базы данных, в базе данных MEDLINE и PUBMED был проведен для разных стран с 2008 г. по октябрь 2015 г. включительно, с использованием следующих ключевых слов: рак предстательной железы (РПЖ), риск рака простаты, заболеваемость раком предстательной железы, полиморфизм генов и наследственность.

Результаты исследования. Рак предстательной железы является одним из наиболее распро-

страненных злокачественных заболеваний, диагностируемых во всем мире и 5–10 % всех случаев, по оценкам, связаны с наследственной предрасположенностью. Даже если есть убедительные доказательства, что генетический компонент является существенным при РПЖ, генетическая этиология неизвестна. Ранее было предположено, что люди из семей с наследственным раком груди, раком яичников и синдромом Линча могут иметь повышенный риск для РПЖ. Для количественной оценки вклада генов, связанных с этими заболеваниями авторы (Maia S. и др., 2015) протестировали для зародышевой линии мутации у 460 пациентов РПЖ [3]. Все пациенты были обследованы на шесть мутаций, которые особенно распространены в Португалии и 38 из них были отобраны для полного секвенирования BRCA1/2 и (или) MLH1, MSH2 и Msh6. Два пациента имели мутацию MSH2, а третий пациент был носителем Португальской мутации BRCA2. Никаких изменений не было выявлено в 288 контрольных субъектах. Кроме того, авторы рассмотрели 62 случая РПЖ в семьях, где имелся рак яичников (n = 161) и синдром Линча (n = 124). Там обнаружено пять других носителей мутации BRCA2 и две дополнительных мутации MSH2. Авторы заключают, что клинико-патологические характеристики носителей мутации позволяют предположить агрессивный фенотип РПЖ и поддерживают гипотезу, что мутации носителей

могут быть полезными в адресном скрининге по зародышевой линии.

Bashir M.N. (2015) провел мини-обзор по РПЖ [4]. Рак предстательной железы является наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди мужчин по всему миру, и второй ведущей причиной смерти от рака среди мужчин в Соединенных Штатах. По оценкам GLOBOCAN (2012), в 2012 г. были зарегистрированы 1,1 млн новых случаев и 307 тыс. смертей. Причины увеличения этой заболеваемости неизвестны, но в качестве основных причин были предложены увеличение продолжительности жизни и модифицированные методы диагностики. Установленные факторы риска для этого заболевания – преклонный возраст, черная раса, положительный семейный анамнез рака простаты и западная диета (повышенное использование жиров). Ряд других факторов риска, таких как ожирение, физическая активность, сексуальная активность, курение, наследственность и профессиональные вредности были также связаны с риском развития рака простаты, но их роль в этиологии остается неопределенной.

Чем выше риск рака простаты среди членов семей и некоторых этнических групп, таких как афроамериканцы, тем больше возникает гипотез, что эту закономерность частично объясняют генетические факторы. Рак предстательной железы был наиболее продуктивным видом рака с точки зрения восприимчивости локусов, выявленных в ходе исследований ассоциаций генома, по крайней мере, на сегодняшний день определены 15 локусов. Первый и самый важный локус, ответственный за РПЖ, был обнаружен на участке 8q24 (8 хромосома, длинного плеча 24 локуса) [5].

Последующие анализы исследований ассоциации генома, по данным декодирования групп, были основаны на сканировании 1500 мужчин, больных РПЖ, при котором были определены еще два локуса на 17Q хромосоме (Gudmundsson J. и др., 2007) [6].

Далее было показано, что, по крайней мере, 3 различных локуса в отдельных неравновесных по сцеплению блоках, которые были подтверждены в последующих геномно-ассоциированных исследованиях, присутствуют на хромосоме 8q24, [6–9]. Анализы, проведенные Naiman С.А. и др. (2007) выявили, по крайней мере, 7 независимых аллелей риска в этих блоках [10]. Интересно, что восприимчивость аллелей всех этих локусов встречается чаще у африканцев и афроамериканцев, и таким образом можно объяснить высокую частоту заболеваемости РПЖ среди этих этносов [11].

В крупном геномном исследовании, проведенном Eeles и др. (2008) среди 2000 диагностирован-

ных случаев рака простаты у пациентов в возрасте до 60 лет или с семейной историей болезни было выявлено дополнительно 7 новых локусов на хромосомах 3, 6, 7, 10, 11, 19 и X [7].

Исследования по изучению генов выявили около 100 генетических локусов, связанных с риском РПЖ. Менее 10 этих локусов были идентифицированы в азиатских популяциях. Авторы (Wang M. и др., 2015) исследовали две популяции – японскую (1583 случаев РПЖ и 3386 – контроль) и китайскую (1417 случаев и 1008 – контроль). Они выявили еще 2 дополнительных локуса, характерных для РПЖ, которые были расположены на участке 11p15.4. Это обеспечивает важность понимания биологических механизмов канцерогенеза РПЖ среди азиатов [12].

Szulkin R. и др. (2015) провели анализ выживаемости и смертности в Норвегии среди 24023 пациентов РПЖ в зависимости от генетических вариантов болезни. Было установлено, что определенной закономерности в результатах выживаемости в зависимости от генетических вариантов РПЖ не существует [13].

Для изучения генетической предрасположенности РПЖ Szulkin R. и др. (2015) построили полигенную шкалу риска в баллах для 25 тыс. физических лиц [14]. При этом было выявлено, что у 65 лиц имеется генетическая предрасположенность к заболеванию.

Авторы (Amin Al Olama A., 2015) в Австралии изучили 64 региона по выявлению генетической предрасположенности к РПЖ [15]. Исследование включало 25723 случая РПЖ и 26274 – контроля. Они обнаружили множественные независимые сигналы в 16 регионах, в 12 из них имелись новые генетические ассоциации. Одиночные сигналы были обнаружены в 39 регионах, в том числе в 35 были выявлены новые мутации. При этом были определены интересные ассоциации среди европейцев, которые ранее были характерны для выходцев с Востока и Азии.

Исследования по изучению ассоциации генов определили несколько генетических вариантов, связанных с риском рака простаты, которые объясняют значительную часть семейных случаев. Эти варианты могут быть использованы для стратификации лиц и риска РПЖ. Amin Al Olama A. и др. (2015) генотипировали 25 локусов, имеющих отношение к РПЖ среди 40414 пациентов, и рассчитали полигенную шкалу риска. Результаты показали, что абсолютный риск развития рака простаты в возрасте 85 лет был равен 65,8 %, если имелся положительный анамнез. Также было отмечено, что РПЖ развивался относительно чаще в молодом возрасте, чем в среднем, если имелась положительная история болезни [16].

Таким образом, статистика неумолима: рак простаты встречается у каждого седьмого мужчины старше 50 лет. К сожалению, именно эта болезнь – одна из наиболее частых причин смерти пожилых мужчин. До сих пор причины возникновения рака простаты до конца не выяснены. Однако доподлинно известно, что болезнь связана с мужским половым гормоном – тестостероном. Чем выше его уровень в крови пациента, тем вероятнее развитие у него рака простаты и тем злокачественнее будет болезнь. К факторам риска также относятся пожилой возраст, плохую наследственность (близкие родственники больные раком простаты), имеющуюся прогрессирующую аденому простаты, неблагоприятную экологию, работу с кадмием (сварочные и типографские работы, производство резины), неправильную диету (много животных жиров, мало клетчатки) и пр.

Проведенный нами обзор последних публикаций показал, что наследственность играет значительную роль в возникновении РПЖ. Существуют определенные генные мутации, ответственные за предрасположенность и развитие рака предстательной железы.

Литература

1. *Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al.* GLOBOCAN 2008 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. accepted 2010.
2. *Gann P.H.* Interpreting recent trends in prostate cancer incidence and mortality // *Epidemiology*. 1997. V. 8. P. 117–119.
3. *Maia S., Cardoso M., Paulo P. et al.* The role of germline mutations in the BRCA1/2 and mismatch repair genes in men ascertained for early-onset and/or familial prostate cancer // *Fam Cancer*. 2015 Aug 20. [Epub ahead of print].
4. *Bashir M.N.* *Epidemiology of Prostate Cancer* // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015. V. 16 (13). P. 5137–41.
5. *Amundadottir L.T., Sulem P., Gudmundsson J. et al.* A common variant associated with prostate cancer in European and African populations // *Nat Genet*. 2006. V. 38. P. 652–658.
6. *Gudmundsson J., Sulem P., Steinthorsdottir V. et al.* Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes // *Nat Genet*. 2007. V. 39 (8). P. 977–983.
7. *Eeles R.A., Kote-Jarai Z., Giles G.G. et al.* Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility // *Nat Genet*. 2008. V. 40 (3). P. 316–321.
8. *Thomas G., Jacobs K.B., Yeager M. et al.* Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer // *Nat Genet*. 2008. V. 40 (3). P. 310–315.
9. *Yeager M., Orr N., Hayes R.B. et al.* Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24 // *Nat Genet*. 2007. V. 39 (5). P. 645–649.
10. *Haiman C.A., Patterson N., Freedman M.L. et al.* Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer // *Nat Genet*. 2007. V. 39 (5). P. 638–644.
11. *Freedman M.L., Haiman C.A., Patterson N. et al.* Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer risk locus in African-American men // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. V. 103 (38). P. 14068–14073.
12. *Wang M., Takahashi A., Liu F. et al.* Large-scale association analysis in Asians identifies new susceptibility loci for prostate cancer // *Nat Commun*. 2015. V. 7. № 6. P. 8469. doi: 10.1038/ncomms9469.
13. *Szulkin R., Whittington T., Eklund M. et al.* Prediction of individual genetic risk to prostate cancer using a polygenic score // *Prostate*. 2015. V. 75 (13). P. 1467–74.
14. *Szulkin R., Karlsson R., Whittington T. et al.* Genome-Wide Association Study of Prostate Cancer-Specific Survival // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015. V. 24 (11). P. 1–5.
15. *Amin Al Olama A., Dadaev T., Hazelett D.J. et al.* Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by fine-mapping of known risk loci among Europeans // *Hum Mol Genet*. 2015. V. 1. № 24 (19). P. 5589–602.
16. *Amin Al Olama A., Benlloch S., Antoniou A.C. et al.* Risk Analysis of Prostate Cancer in PRACTICAL, a Multinational Consortium, Using 25 Known Prostate Cancer Susceptibility Loci // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015. V. 24 (7). P. 1121–9.