

ФГУ «НИИ онкологии
им.Н.Н.Петрова
Росмедтехнологий»,
Санкт-Петербург

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И БИОЛОГИЯ РАКА ПРОСТАТЫ

Е.Н. Имянитов

Неспособность отличать агрессивные разновидности рака простаты от его индолентных, потенциально безопасных форм – главная проблема простатологии. Остается надеяться, что стремительный прогресс молекулярных методов анализа биологического материала поможет улучшить чувствительность и специфичность выявления прогностически неблагоприятных вариантов новообразований предстательной железы

Введение

Рак простаты (РП) является одним из самых изученных онкологических заболеваний. Существенно, что злокачественные опухоли предстательной железы обладают как минимум одним принципиальным биологическим отличием от всех других карцином. Принято считать, что практически все раки характеризуются набором обязательных признаков, которые включают 1) аутокринную продукцию сигналов к пролиферации (независимость от внешних стимуляторов деления клеток); 2) утрату чувствительности к супрессорам деления; 3) клеточное бессмертие; 4) неограниченный репликативный потенциал; 5) способность к инвазии и метастазированию; 6) геномную нестабильность; 7) стимуляцию ангиогенеза; 8) адаптацию клеток стромы. Злокачественные опухоли простаты не в полной мере обладают одним из самых необходимых признаков малигнизации, а именно независимостью от внешних стимуляторов пролиферации. Действительно, деление клеток рака простаты как правило в существенной мере зависит от внешних регуляторных сигналов, а именно андрогенной стимуляции [14]. Подобная особенность заставляет рассматривать раки простаты как онкологическое заболевание с определёнными чертами доброкачественности, что полностью соответствует клиническим особенностям течения РП.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость

Рак простаты является самым частым новообразованием у мужчин Северной Америки, Европы и некоторых регионов Африки [12]. Своим лидирующим позициям в онкологической заболеваемости РП обязан двум факторам: высокой продолжительности жизни и отказу от курения. Действительно, благодаря успехам анти-табачных мероприятий РП относительно недавно стал обгонять по частоте рак лёгкого, но это справедливо лишь для тех стран, где большинство жителей сумели отказаться от употребления сигарет. Таким образом, наиболее уместной представляется следующая формулировка: рак простаты – самое частое онкологическое заболевание пожилых некурящих мужчин.

В общемировой структуре онкологической заболеваемости рак простаты занимает шестое место, а среди мужчин – третье. Ежегодно данная патология диагностируется у более чем полмиллиона людей, что соответствует примерно одной десятой части от всех онкологических заболеваний у мужчин. В развитых странах доля РП в структуре онкологической заболеваемости составляет одну шестую, в развивающихся – менее одной двадцатой. Смертность от рака простаты значительно ниже заболеваемости. Тем не менее, РП занимает вторую позицию в списке причин онкологической смертности в США, причём на долю новообразований предстательной железы приходится чуть менее одной десятой летальных исходов рака [12, 13, 16].

Главной эпидемиологической особенностью РП является почти исключительное поражение лиц пожилого возраста. Риск заболеть до 40 лет составляет примерно 1:10000, в то время как на протяжении всей жизни каждому шестому мужчине будет поставлен диагноз рака простаты. Среди всех больных РП мужчины в возрасте до 50 лет составляют лишь 0,1%. Существенное увеличение риска забо-

левания наблюдается лишь после 60 лет. Средний возраст больных РП составляет 72-74 года [16, 31].

Примечательно, что как минимум 75% мужчин в возрасте 85 лет и старше имеют гистологические изменения предстательной железы, соответствующие диагнозу «рак». Подобные цифры не столь уж малы и для относительно молодых индивидуумов: процент обнаружения злокачественного поражения простаты в численном выражении примерно соответствует возрасту обследуемых, т.е. составляет 30% для тридцатилетних и 50% для пятидесятилетних людей [32]. Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев (90-97%) присутствие островков злокачественного роста в простате не приводит к выраженной клинической манифестации, т.е. заболевание, если таковое и имеется, характеризуется индолентным течением. Таким образом, очевидным препятствием для всех эпидемиологических, скрининговых, хирургических и терапевтических исследований является явный конфликт между морфологическим диагнозом и клинической сутью происходящего. Действительно, большинство пациентов, у которых обнаружены опухолевые клетки и поставлен гистологический диагноз «рак простаты», не требуют никакого медицинского вмешательства! Критической проблемой онкологической урологии представляется неспособность выделить ту небольшую пропорцию мужчин, у которых присутствие островков малигнизации в ткани предстательной железы является угрозой для здоровья, и которые нуждаются в соответствующих лечебных мероприятиях [13, 16].

Колебания встречаемости рака простаты между различными географическими регионами достигают почти 100-кратной величины. Во многом подобные различия связаны с более интенсивной диагностикой РП в странах Северной Америки и Западной Европы; действительно, в государствах «золотого миллиарда» выявляется огромное число субклинических, индолентных случаев РП, в то время как подобные пациенты остаются незамеченными в регионах с менее развитой медициной. Однако даже различия в скрининговых и диагностических подходах не могут объяснить столь высокие географические колебания частоты данного заболевания. Действительно, в то время как в отдельных провинциях Китая встречаемость РП составляет лишь 1,9 случая на 100000 человек в год, в США соответствующий показатель для некоторых категорий населения достигает 137. В целом, наибольшая частота РП зарегистрирована в США и Скандинавии, а наименьшая – в странах Азии [12, 13].

Факторы риска

Как упоминалось выше, главным фактором риска РП является возраст. Тем не менее, накоплено множество сведений и о других факторах, способствующих возникновению заболевания. Остаётся удивительным, что столь выраженные различия в частоте РП между странами и различными категориями населения не привели к исчерпывающему пониманию истинных причин возникновения данной патологии.

Расовые различия

Расовые различия играют безусловную роль в формировании индивидуального риска РП. Наибольшая встречаемость новообразований предстательной железы наблюдается у представителей африканской расы. Примечательно, что подобная закономерность характерна не только для США, но и для некоторых стран Африки. В частности, рак простаты, который обычно позиционируется как «болезнь цивилизации», является наиболее частой онкологической патологией у мужчин в Нигерии [25]. Представители азиатской расы отличаются наименьшим риском данного заболевания. У японцев, эмигрировавших в США, вероятность возникновения РП несколько увеличивается, однако даже через несколько поколений она не достигает показателей коренного населения [13, 31]. Подобные наблюдения свидетельствуют о том, что в формировании предрасположенности к РП играют роль не только особенности окружающей среды и стиля жизни, но и генетические факторы.

Генетические факторы

Генетика рака простаты является предметом для исключительно интенсивных исследований. Определённая роль наследственности в формировании риска РП не вызывает никаких сомнений. В частности, результаты близнецовых исследований свидетельствуют о том, что конкордантность по раку простаты для однояйцовых (т.е. генетически идентичных) близнецов достоверно выше таковой для разнояйцовых пар [22]. В полном соответствии с этими наблюдениями установлено, что наличие РП у родственника первой линии (отца или брата) увеличивает вероятность возникновения РП в 2-3 раза [12].

Идентифицированы отдельные семьи, характеризующиеся множественными случаями РП. В подобных родословных предполагается передача из поколения в поколение доминантной мутации, обладающей высокой пенетрантностью. Примечательно, что в подобных семьях зачастую наблюдается необычно раннее начало заболевания, что укладывается в картину моногенного наследственного ракового синдрома. Тем не менее, в отличие от некоторых других типов новообразований – рака молочной железы, рака толстой кишки и т.д. – выраженная семейная агрегация РП встречается относительно редко: в мире зарегистрировано лишь несколько сотен семей с подобными характеристиками. Представляется вероятным, что даже эти единичные случаи высокопенетрантного наследования риска РП не объясняются одним-единственным геном; разные родословные демонстрируют сцепленность наследования РП с разными хромосомами (1, 4, 7, 8, 11, 17, 20, 22, X) [16, 26]. Наиболее интересным геном-кандидатом представляется RNASEL, мутации в котором демонстрируют выраженную сегрегацию с проявлением заболевания в семьях [3]. Интересно, что для наследственных форм РП продемонстрирована ассоциация с мутацией, встречающейся исключительно в славянских популяциях – 657del5 вариантом гена NBS1 [7]. Среди других генов с предполагаемым участием в высокопе-

нетрантной генетической предрасположенности к РП следует упомянуть ELAC2 и MSR1 [8]. Тем не менее, следует отчётливо понимать, что случаи семейного РП достаточно редки и не могут служить объяснением феномена наследственной предрасположенности к РП в целом.

Представляется весьма вероятным, что существенным компонентом индивидуального риска РП являются генные полиморфизмы – нормальные вариации генома, лежащие в основе фенотипического многообразия человеческой популяции. В отличие от наследственных мутаций, полиморфные варианты нуклеотидных последовательностей встречаются исключительно часто и, будучи разновидностями нормы, не подразумевают немедленных негативных последствий для их носителей. Тем не менее, аккумуляция нескольких неблагоприятных полиморфизмов, особенно в сочетании с провоцирующими факторами внешней среды, может заметно (в 2-3 раза) увеличивать риск того или иного заболевания [17]. Генные полиморфизмы у больных раком простаты исследуются многими научными коллективами. Наиболее популярной гипотезой является РП-ассоциированная роль вариаций генов, участвующих в метаболизме и сигнальных каскадах стероидных гормонов. В частности, высокий интерес вызвали работы, продемонстрировавшие взаимосвязь между низким количеством тринуклеотидных повторов в гене рецептора андрогенов (AR) и высоким риском РП. Подобные наблюдения согласовывались с результатами функциональных тестов, свидетельствующих об обратной ассоциации между числом тринуклеотидных микросателлитов и функциональной активностью AR [19]. Другими активно изучаемыми кандидатами являются гены CYP17 (17-альфа-гидроксилаза), SRD5A2 (5-альфа-редуктаза), VDR (рецептор витамина D). Следует отметить, что, как и в случае практически всех разновидностей злокачественных новообразований, ни одно наблюдение в отношении РП-ассоциированных аллелей не характеризуется достаточной воспроизводимостью [5, 16].

Следует заметить, что до недавнего времени поиск онкоассоциированных генных полиморфизмов лимитировался анализом генов-кандидатов. Данный подход, несмотря на свою элегантность, ограничивается лишь небольшим числом генов с известными функциями. Появление принципиально новых технологий генотипирования позволило использовать принципиально новую методологию, основанную на анализе генома в целом. Подобная стратегия основывается на высокой степени сцепленности полиморфизмов у человека. Предполагается, что систематический анализ всех локусов генома позволит идентифицировать те участки ДНК, которые содержат истинные гены предрасположенности к онкологическим и другим заболеваниям [18].

Особенности питания

«Западный» стиль питания является доказанным фактором риска рака простаты. В частности, вероятность данного заболевания связана со «злоупотреблением» молочными и мясными продуктами, наблюдаемым в на-

более богатых странах мира. Предполагается, что причинными факторами РП при подобном питании являются биологически активные жирные кислоты (в частности, альфа-линоленовая кислота) и кальций. С другой стороны, ряд исследований указывает на то, что риск РП модифицируется не столько количеством мясных продуктов, сколько способом их приготовления. В частности, жареное и копчёное мясо характеризуется высоким содержанием канцерогенов – гетероциклических аминов. Неограниченное потребление молока и его производных, которое с точки зрения обывателей соответствует здоровому образу жизни, приводит к поступлению в организм множества биологически активных веществ, в т.ч. гормонов. Неблагоприятные последствия достатка молочных продуктов, который характерен лишь для стран с высоким уровнем жизни, сказываются на спектре заболеваемости многих гормонозависимых опухолей [12, 16].

Избыток в рационе продуктов растительного происхождения может оказывать протективное влияние в отношении злокачественной трансформации клеток предстательной железы. Предполагается, что определённую роль в данном феномене играют фитоэстрогены – аналоги стероидных гормонов человека, присутствующие в различных компонентах некоторых растений. Для вегетарианской пищи также характерно значительное содержание антиоксидантов, что в конечном счёте снижает мутагенную нагрузку на генетический аппарат клеток [39]. Чрезвычайно интересными представляются сведения о сниженном риске рака простаты у тех мужчин, которые употребляют в пищу много томатов, как в свежем виде, так и в виде их производных (кетчупов, соусов и т.д.). Подобные наблюдения связывают с присутствием в томатах одного из каротиноидов – ликопена – характеризующегося заметной антиоксидантной активностью [11].

Другие факторы

Широко распространено мнение, что раку простаты способствует высокое содержание мужского полового гормона – тестостерона. Подобное мнение основывается на очевидном лечебном эффекте кастрации на течение заболевания. Тем не менее, многочисленные исследования, анализирующие уровень тестостерона у больных раком простаты и здоровых, не обнаружили никакой воспроизводимой ассоциации. Следует отметить, что у подобных экспериментов есть определённые методические ограничения. В частности, наибольший уровень тестостерона наблюдается у молодых мужчин, причём именно в этом возрасте, по-видимому, происходят первые этапы канцерогенеза в предстательной железе. В то же время, опубликованные эпидемиологические исследования анализируют пациентов с уже возникшим раком простаты, т.е. индивидуумов пожилого возраста [15, 23].

Хорошей воспроизводимостью отмечаются наблюдения, указывающие на взаимосвязь между высоким уровнем инсулиноподобного фактора роста (IGF1) и риском РП. Повышенная концентрация IGF1 в сыворотке может быть связана с избытком жира в рационе [37]. Известные

компоненты нездорового образа жизни, в частности курение и злоупотребление алкоголем, не оказывают модифицирующего влияния на вероятность возникновения новообразований предстательной железы [12, 13].

Молекулярный патогенез рака простаты

Исследования молекулярных характеристик опухолей простаты позволили идентифицировать несколько генов, поломки которых встречаются в большинстве новообразований данного типа.

Наиболее специфичным для канцерогенеза простаты представляется ген NKX3.1. Он расположен на хромосоме 8p21; его повреждения наблюдаются в 90% карцином предстательной железы и 60% интраэпителиальных неоплазий данного органа. Функция гена NKX3.1 заключается в регуляции транскрипции, причём одной из его мишеней является ген простат-специфического антигена (PSA). Примечательной особенностью участия NKX3.1 в молекулярном патогенезе опухолей простаты представляется достаточно нетипичный механизм его инактивации. Установлено, что утрата одного из аллелей NKX3.1 почти никогда не сопровождается повреждением оставшейся копии гена. Таким образом, для индукции карцином предстательной железы достаточно снижения дозы гена – данный феномен в специальной литературе принято называть гаплонедостаточностью [1, 40].

В значительной пропорции карцином предстательной железы наблюдается утрата гена PTEN. PTEN кодирует фосфатазу, субстратом которой является важнейший вторичный переносчик клеточных сигналов – фосфатидилинозитол-трифосфат (PIP₃). PIP₃ участвует в активации целого ряда молекулярных каскадов, вовлеченных в процессы пролиферации, клеточного бессмертия, ангиогенеза и т.д. Зародышевая инактивация PTEN лежит в основе т.н. болезни Коудена, представляющей разновидность классического наследственного ракового синдрома. Соматическая инактивация PTEN в опухолях простаты происходит по традиционному механизму. Как правило, один из аллелей PTEN утрачивается посредством делеции, выявляемой при помощи анализа т.н. «потерь гетерозиготности» (losses of heterozygosity, LOH), в то время как оставшаяся копия гена поражается микромутацией. Таким образом, для PTEN характерна биаллельная инактивация [1, 33].

Типичной особенностью РП является инактивация гена глутатион-трансферазы пи (GSTP1), наблюдаемая примерно в 90% карцином [21]. Функциональное значение данного феномена остаётся неясным. Предполагается, что утрата GSTP1 негативно отражается на мощности антиоксидантных систем клетки, и, следовательно, увеличивает мутагенную нагрузку на ДНК. Снижение активности GSTP1 связано с угнетением транскрипции гена вследствие метилирования его промотора. Метилирование цитозина является ключевым механизмом регуляции экспрессии генов, поэтому ^mC иногда называют пятым основанием ДНК. Данная модификация цитозина осуществляется специальны-

ми ферментами – метил-трансферазами – и реплицируется в процессе клеточного деления. В подавляющем большинстве опухолей различных типов наблюдается гиперметилирование супрессорных генов. Примечательно, что современные технологии позволяют выявлять метилированные участки ДНК с высочайшей степенью чувствительности, поэтому идентификация соответствующих нуклеотидных последовательностей лежит в основе разработки новых методов ранней диагностики онкологических заболеваний и мониторинга минимальной остаточной болезни. Помимо GSTP1, в опухолях простаты наблюдается метилирование регуляторных областей и угнетение транскрипции целого ряда генов-супрессоров [29].

Роль рецептора андрогенов (AR) в пролиферации опухолей простаты изучена практически в исчерпывающей степени. Следует оговориться, что зависимость пролиферации клеток РП от андрогенов не является молекулярной патологией, а, напротив, отражает нормальные особенности функционирования предстательной железы. Повреждения AR характерны не столько для нативных опухолей простаты, сколько для гормоннезависимых форм РП, возникающих в процессе лечения [1, 20, 34, 40]. Молекулярные механизмы прекращения лечебного эффекта андрогенной абляции представлены на рис.1.

Другими молекулярными событиями, типичными для молекулярного патогенеза РП, являются активация генов C-MYC, hepsin, AMACR, а также нехарактерное для других типов карцином присутствие специфических транслокаций генетического материала [40].

Биохимический и молекулярный скрининг рака простаты

Вопрос о скрининге рака простаты представляется одной из наиболее противоречивых областей в онкологии. Эта проблема имеет как минимум 2 аспекта, а именно 1) целесообразность популяционного скрининга как такового и 2) использование в качестве скринингового теста анализа уровня простат-специфического антигена (PSA) или других молекулярных маркеров.

Главной причиной сомнительной целесообразности скрининговых мероприятий является индолентное течение рака простаты у большинства больных. Действительно, лишь у незначительной части пациентов с РП данное заболевание является непосредственной причиной летального исхода. В идеале, скрининг должен выявлять не столько пациентов с РП, сколько больных с агрессивной разновидностью этого заболевания. Несмотря на существование определённых подходов, направленных на дискриминацию индолентных и прогрессирующих РП, следует признать, что эта проблема остаётся на сегодняшний день нерешённой [6].

Перед обсуждением конкретных аспектов скрининга РП следует остановиться на общих критериях, применяемых по отношению к скрининговым программам. Подобные мероприятия считаются допустимыми и целесообразными при соблюдении целого ряда условий. В частности, само заболевание должно характеризоваться не

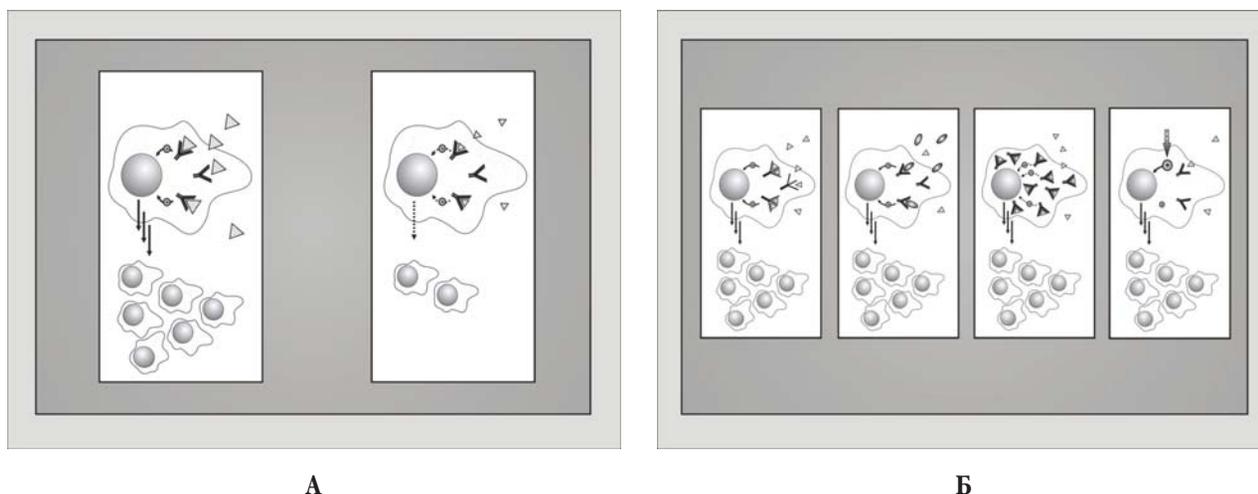


Рис.1. Прогрессия опухолей простаты на фоне андрогенной абляции: молекулярные механизмы.

Опухоли простаты отличаются от большинства злокачественных новообразований тем, что сохраняют высокую степень зависимости от внешних сигналов, в частности андрогенов. Хирургическая или лекарственная кастрация приводит к резкому снижению концентрации циркулирующих андрогенов, что сопровождается немедленным замедлением роста карциномы (А). К сожалению, эффект носит лишь временный характер: опухоль постепенно адаптируется к новой ситуации и приобретает способность расти в условиях низкого содержания андрогенов. Молекулярные механизмы этого феномена характеризуются достаточным разнообразием (Б). Например, мутация в гене AR может приводить к гиперчувствительности данного рецептора к остаточным концентрациям андрогенов. Более того, AR может приобрести способность к активации посредством других, нефизиологических факторов роста. В некоторых опухолях происходит селекция клонов, содержащих амплификацию AR, что также способствует гормонезависимой пролиферации трансформированных клеток. И, наконец, утрата эффекта андрогенной абляции может быть связана с автономной активацией мишеней AR или запуском альтернативных сигнальных каскадов [1, 20, 34, 40].

только заметной медико-социальной значимостью, но и наличием определённых групп риска и/или маркеров предрасположенности к данной патологии. Приемлемость скрининга во многом зависит от доступности информативного диагностического теста. Этот тест должен быть дешёвым, безопасным, и легко интерпретируемым; существенно, что каждой категории результатов теста должны соответствовать чётко отработанные алгоритмы дальнейших диагностических и лечебных мероприятий. Примечательно, что скринингу целесообразно подвергать лишь те заболевания, ранняя диагностика которых в действительности (а не в теории) способствует более эффективному лечению. И, наконец, конечные результаты применения скрининговых программ (снижение смертности, увеличение продолжительности и качества жизни заболевших) должны в заметной мере превышать побочные эффекты и быть хотя бы примерно сопоставимы с затратами на широкомасштабное обследование популяции [10]. Удовлетворяет ли существующая на сегодняшний день практика скрининга рака простаты всем эти требованиям? К сожалению, нет!

Повсеместному внедрению скрининга РП в США и некоторых странах Европы способствовали открытие и разработка методов детекции PSA, а также совершенствование процедур инструментального обследования предстательной железы. Немалую роль в расширенном применении ранней диагностики РП сыграли публичные дискуссии, привлечение общественного мнения, а также коммерческие интересы медицинских компаний, специализирующихся на выпуске соответствующих приборов и материалов. В результате частота выявления РП

возросла в разы, однако следует подчеркнуть, что в данном случае речь идёт не о клиническом диагнозе заболевания в непосредственном смысле этого слова, а о морфологической диагностике бессимптомных изменений в простате. Как минимум 85-90% индивидуумов с подобными изменениями останутся клинически здоровыми до конца жизни, т.е. подавляющее большинство субклинических случаев РП не требует никакого медицинского вмешательства! [6, 10].

Главным скрининговым методом в отношении РП является определение уровня PSA в сыворотке. Следует подчеркнуть, что PSA не является специфичным маркером опухолевого процесса, а его уровень скорее отражает общий объём ткани предстательной железы. Концентрация PSA увеличивается (причём далеко не всегда) не только при онкологическом поражении предстательной железы, но и при многих других физиологических и патологических состояниях. Практика применения PSA-теста показывает, что аномальные результаты демонстрируют 110000 из каждого миллиона обследованных мужчин. 90000 из них подвергаются биопсии простаты – относительно опасному инвазивному мероприятию, ассоциированному с дискомфортом, кровотечениями и т.д. Примерно 20000 мужчин из этой группы будет поставлен диагноз рака простаты, причём 10000 будут подвергнуты оперативному лечению. Применение даже наилучших стандартов хирургии приведёт к 10 случаям летальных исходов. Ещё 300 человек будут страдать тяжёлым недержанием мочи, а 4000 – импотенцией. При такой впечатляющей негативной статистике остаётся до сих пор неизвестным самый главный показатель – сколько

ко человек будут спасены от смертельного исхода РП, и насколько увеличится продолжительность жизни больных в результате применения столь агрессивных диагностических и лечебных мероприятий? В данном контексте следует подчеркнуть, что часто цитируемое снижение смертности от РП в результате тотального PSA-скрининга является слишком оптимистичной интерпретацией результатов эпидемиологических исследований. Действительно, широкое применение PSA-теста представляется как минимум не единственной причиной уменьшения РП-ассоциированной летальности. Более того, упомянутая положительная тенденция отмечена далеко не во всех регионах, применяющих такой лабораторный анализ для обследования бессимптомных индивидуумов. Таким образом следует заключить, что преимущества PSA-скрининга представляются недостаточно доказанными, в то время как его побочные эффекты не вызывают никаких сомнений [10].

Тем не менее, саму по себе идею скрининга рака простаты – исключительно частого и социальнозначимого заболевания – оспаривать достаточно сложно. Вышеизложенные соображения призваны подчеркнуть недопустимое состояние существующего положения дел, в частности неудовлетворительную чувствительность и специфичность PSA-теста, значительное количество ненужных биопсий, и, наконец, избыточное применение опасных и калечащих операций. Одним из магистральных направлений исследований в этой области является усовершенствование самого теста.

Примечательно, что PSA-анализ, утверждённый FDA ещё в 1986 году, до сих пор остаётся единственным сывороточным маркером, используемым для ранней диагностики онкологических заболеваний [36]. Датой открытия PSA является 1979 г., а присутствие данного антигена в сыворотке больных РП было продемонстрировано в 1980 г. [27, 41]. PSA представляет из себя сериновую протеазу семейства калликреинов, необходимую для разжижения семенной жидкости. Определённое количество PSA «просачивается» в кровотоки, причём в случае онкологического процесса концентрация сывороточного PSA может увеличиваться. За порог нормальной концентрации PSA принято принимать значение 4 нг/мл (4 мкг/л). У индивидуумов, демонстрирующих повышенный уровень PSA, вероятность обнаружения рака простаты посредством биопсии составляет 25%; следует напомнить, что у подавляющего большинства подобных пациентов морфологическим изменениям в простате никогда не суждено трансформироваться в клинически значимое (и тем более летальное) заболевание. С другой стороны, PSA-тест не только не обладает достаточной специфичностью, но и характеризуется довольно низкой чувствительностью; считается что при пороговой концентрации PSA 4 нг/мл до 30% РП остаются невыявленными [2, 38].

В медицинской литературе предложен ряд модификаций PSA-теста, направленных на улучшение его характеристик. Например, предлагается учитывать не столько

абсолютное значение данного показателя, сколько его отношение к объёму простаты. Другой модификацией является наблюдение за кинетикой изменений значений PSA. В частности, ежегодный прирост уровня PSA 0,75 нг/мл и более расценивается как лабораторный признак РП [4]. Аналогичный по своей идее подход подразумевает калькуляцию времени удвоения PSA [35]. Другим популярным подходом является оценка соотношения т.н. свободного PSA (т.е. белка, свободного от комплекса с альфа-антихемотрипсином) к общему уровню данного антигена. Следует подчеркнуть, что ни одна из предложенных модификаций не привела к существенному улучшению результатов скрининга РП [2].

Альтернативным подходом является поиск новых маркеров рака простаты. Подобные разработки ведутся в двух направлениях [9]. Первое предусматривает идентификацию новых белков, присутствие которых в крови или моче с высокой чувствительностью и специфичностью отражает наличие рака простаты. Спектр потенциальных белковых маркеров РП в последние годы заметно расширился благодаря успехам в развитии протеомных технологий [24]. Среди молекул, активно изучаемых в этом направлении, следует упомянуть простат-специфический мембранный антиген (PSMA), ранний простатический антиген (EPCA), hepsin, калликреин-2, альфа-метил-ацил-CoA-рацемазу (AMACR) и т.д. [2, 28]. Другое направление подразумевает разработку тестов, основанных на идентификации специфичных для рака простаты последовательностей нуклеиновых кислот (ДНК и РНК). Оно может иметь определённые преимущества, т.к. основано на достаточно доступном методе, обладающем исключительной чувствительностью и специфичностью – полимеразной цепной реакции (ПЦР). Как упоминалось выше, наиболее изученным маркером для подобного анализа являются метилированные регуляторные области гена GSTP1 [30].

Заключение

Неспособность дискриминировать агрессивные разновидности рака простаты от его индолентных, потенциально безопасных форм является главной проблемой простатологии. К настоящему моменту успехи в этом направлении ограничиваются лишь достижениями морфологов, разработавших систему Gleason score [8]. Остаётся надеяться, что стремительный прогресс молекулярных методов анализа биологического материала поможет улучшить чувствительность и специфичность выявления прогностически неблагоприятных вариантов новообразований предстательной железы.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке грантов Федерального агентства по науке и инновациям (проект 02.512.11.2101), Правительства Москвы (проект 15/08-Ген-М) и РФФИ (проекты 08-04-00369-а и 07-04-91000-АФ_а). Авторы выражают сердечную признательность к.б.н. Е.Ш. Кулигиной за помощь в подготовке рисунка.

Литература

1. Balakumaran B.S., Febbo P.G. New insights into prostate cancer biology // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2006. – Vol. 20. – P. 773-796.
2. Bradford T.J., Tomlins S.A., Wang X., Chinnaiyan A.M. Molecular markers of prostate cancer // *Urol Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 538-551.
3. Carpten J., Nupponen N., Isaacs S., Sood R., Robbins C., Xu J., Faruque M., Moses T., Ewing C., Gillanders E., H. u P., Bujnovszky P., Makalowska I., Baffoe-Bonnie A., Faith D., Smith J., Stephan D., Wiley K., Brownstein M., Gildea D., Kelly B., Jenkins R., Hostetter G., Matikainen M., Schleutker J., Klinger K., Connors T., Xiang Y., Wang Z., De Marzo A., Papadopoulos N., Kallioniemi O.P., Burk R., Meyers D., Grunberg H., Meltzer P., Silverman R., Bailey-Wilson J., Walsh P., Isaacs W., Trent J. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1 // *Nat Genet.* – 2002. – Vol. 30. – P. 181-184.
4. Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J., Brant L.J., Chan D.W., Andres R., Fozard J.L., Walsh P.C. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease // *JAMA.* – 1992. – Vol. 267. – P. 2215-2220.
5. Chu L.W., Reichardt J.K., Hsing A.W. Androgens and the molecular epidemiology of prostate cancer // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2008. – Vol. 15. – P. 261-270.
6. Crawford E.D., Thompson I.M. Controversies regarding screening for prostate cancer // *BJU Int.* – 2007. – Vol. 100. – Suppl. 2. – P. 5-7.
7. Cybulski C., Gyrski B., Debniak T., Gliniewicz B., Mierzejewski M., Masojæ B., Jakubowska A., Matyjasik J., Ziwocka E., Sikorski A., Narod S.A., Lubicki J. NBS1 is a prostate cancer susceptibility gene // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 1215-1219.
8. DeMarzo A.M., Nelson W.G., Isaacs W.B., Epstein J.I. Pathological and molecular aspects of prostate cancer // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 955-964.
9. Flaig T.W., Nordeen S.K., Lucia M.S., Harrison G.S., Glodé L.M. Conference report and review: current status of biomarkers potentially associated with prostate cancer outcomes // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177. – P. 1229-1237.
10. Frankel S., Smith G.D., Donovan J., Neal D. Screening for prostate cancer // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 1122-1128.
11. Giovannucci E., Rimm E.B., Liu Y., Stampfer M.J., Willett W.C. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002. – Vol. 94. – P. 391-398.
12. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 859-864.
13. Haas G.P., Sakr W.A. Epidemiology of prostate cancer // *CA Cancer. J. Clin.* – 1997. – Vol. 47. – P. 273-287.
14. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // *Cell.* – 2000. – Vol. 100. – P. 57-70.
15. Hsing A.W. Hormones and prostate cancer: what's next? // *Epidemiol Rev.* – 2001. – Vol. 23. – P. 42-58.
16. Hsing A.W., Chokkalingam A.P. Prostate cancer epidemiology // *Front Biosci.* – 2006. – Vol. 11. – P. 1388-1413.
17. Имянитов Е.Н., Того А.В., Хансон К.П. Searching for cancer-associated gene polymorphisms: promises and obstacles // *Cancer Lett.* – 2004. – Vol. 204. – P. 3-14.
18. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome // *Nature.* – 2005. – Vol. 437. – P. 1299-1320.
19. Irvine R.A., Yu M.C., Ross R.K., Coetzee G.A. The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer // *Cancer Res.* – 1995. – Vol. 55. – P. 1937-1940.
20. Kasper S., Cookson M.S. Mechanisms leading to the development of hormone-resistant prostate cancer // *Urol. Clin. North Am.* – 2006. – Vol. 33. – P. 201-210.
21. Lee W.H., Morton R.A., Epstein J.I., Brooks J.D., Campbell P.A., Bova G.S., Hsieh W.S., Isaacs W.B., Nelson W.G. Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1994. – Vol. 91. – P. 11733-11737.
22. Lichtenstein P., Holm N.V., Verkasalo P.K., Iliadou A., Kaprio J., Koskenvuo M., Pukkala E., Skytthe A., Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 78-85.
23. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 50. – P. 935-939.
24. Ornstein D.K., Tyson D.R. Proteomics for the identification of new prostate cancer biomarkers // *Urol Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 231-236.
25. Osegbe D.N. Prostate cancer in Nigerians: facts and nonfacts // *J. Urol.* – 1997. – Vol. 157. – P. 1340-1343.
26. Ostrander E.A., Kwon E.M., Stanford J.L. Genetic susceptibility to aggressive prostate cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2006. – Vol. 15. – P. 1761-1764.
27. Papsidero L.D., Wang M.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P., Chu T.M. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients // *Cancer Res.* – 1980. – Vol. 40. – P. 2428-2432.
28. Parekh D.J., Ankerst D.P., Troyer D., Srivastava S., Thompson I.M. Biomarkers for prostate cancer detection // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 2252-2259.
29. Perry A.S., Foley R., Woodson K., Lawler M. The emerging roles of DNA methylation in the clinical management of prostate cancer // *Endocr Relat Cancer.* – 2006. – Vol. 13. – P. 357-377.
30. Reynolds M.A., Kastury K., Groskopf J., Schalken J.A., Rittenhouse H. Molecular markers for prostate cancer // *Cancer Lett.* – 2007. – Vol. 249. – P. 5-13.

31. *Ries LA.G., Melbert D., Krapcho M., Mariotto A., Miller BA., Feuer E.J., Clegg L., Horner M.J., Howlander N., Eisner M.P., Reichman M., Edwards B.K. (Eds).* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2007.
32. *Sakr WA., Haas G.P., Cassin B.F., Pontes J.E., Crissman J.D.* The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients // *J. Urol.* – 1993. – Vol. 150. – P. 379-385.
33. *Sansal I., Sellers W.R.* The biology and clinical relevance of the PTEN tumor suppressor pathway // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 2954-2963.
34. *Schalken JA.* Molecular aspects of hormone-independent prostate cancer // *BJU Int.* – 2007. – Vol. 100. – Suppl 2. – P. 52-55.
35. *Schmid H.P., McNeal J.E., Stamey TA.* Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume // *Cancer.* – 1993. – Vol. 71. – P. 2031-2040.
36. *Smith RA., Cokkinides V., Eyre H.J.* American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2005 // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – Vol. 55. – P. 31-44.
37. *Stattin P., Bylund A., Rinaldi S., Biessy C., Düchaud H., Stenman U.H., Egevad L., Riboli E., Hallmans G., Kaaks R.* Plasma insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-binding proteins, and prostate cancer risk: a prospective study // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92. – P. 1910-1917.
38. *Stephan C., Cammann H., Meyer HA., Lein M., Jung K.* PSA and new biomarkers within multivariate models to improve early detection of prostate cancer // *Cancer Lett.* – 2007. – Vol. 249. – P. 18-29.
39. *Strom S.S., Yamamura Y., Duphorne C.M., Spitz M.R., Babaian R.J., Pillow P.C., Hursting S.D.* Phytoestrogen intake and prostate cancer: a case-control study using a new database // *Nutr Cancer.* – 1999. – Vol. 33. – P. 20-25.
40. *Tomlins SA., Rubin MA., Chinnaiyan A.M.* Integrative biology of prostate cancer progression // *Annu Rev Pathol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 243-271.
41. *Wang M.C., Valenzuela LA., Murphy G.P., Chu T.M.* Purification of a human prostate specific antigen // *Invest Urol.* – 1979. – Vol. 17. – P. 159-163.