

НИИ онкологии  
им. проф. Н.Н. Петрова  
Минздрава РФ,  
Санкт-Петербург

*Как показывает  
анализ современного  
состояния проблемы,  
существует стройная  
цепь генетических и  
фенотипических измене-  
ний, лежащих в основе  
канцерогенеза в пред-  
стательной железе  
человека.*

## Эпидемиология и биология рака предстательной железы

К.П. Хансон, чл.-корр. РАМН, проф., Е.Н. Имянитов, канд. мед. наук

Рак предстательной железы (РПЖ) во многих странах является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин [30]. В последние годы отмечается исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, достигающий в среднем 3% за год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. [3]. Эпидемиологические исследования показывают, что уровень заболеваемости в отдельных странах существенно различается, причем одно из первых мест по данному показателю занимают США [37]. Самая высокая заболеваемость РПЖ описана в популяции афроамериканцев США (116 на 100000 человек в год), в то время как среди белых мужчин она составляет 71 на 100000 человек в год. Средняя заболеваемость (20–50 на 100000 человек) характерна для Южной Америки и европейских стран, а наиболее низкая заболеваемость РПЖ (<10 на 100000 человек) регистрируется в Японии, Китае и Индии [37]. Как следует из приведенных данных, различия по данному показателю между разными странами весьма значительны (до десятков раз), причем они сохраняются на этом уровне на протяжении длительного времени [25].

Интересно отметить, что среди черного населения Африки РПЖ также встречается редко, что частично может объясняться отсутствием адекватной системы учета заболеваемости [37]. Заболеваемость РПЖ в России сопоставима с таковой в азиатских странах (10–15 на 100000 человек), однако отмечается ее существенный рост, составивший за 90-е годы почти 50% [1, 36]. В Санкт-Петербурге стандартизированный показатель заболеваемости в 1999 г. составил 19,2 на 100000 населения, что несколько выше среднероссийского, но существенно уступает таким регионам, как Архангельская и Томская области (30 и 39 на 100000 соответственно) [1].

Следует отметить, что по результатам аутопсий и простатэктомий обнаруживается значительное превалирование клинически недиагностированных патологических изменений предстательной железы. По данным США, клинически неопределяемые очаги злокачественного перерождения предстательной железы выявляются у 15–30% мужчин старше 50 лет и у 80% мужчин старше 80 лет [6]. Следовательно, РПЖ тесно коррелирует с возрастом, представляющим собой основной фактор риска развития злокачественных новообразований данной локализации. Хотя пренеопластические изменения (простатические интраэпителиальные неоплазии, ПИН) могут быть обнаружены даже у 20-летних мужчин, а для 50-летних они обычны, клинически выявляемый РПЖ редко диагностируется раньше 60–70-летнего возраста [2].

Кроме того, предраковые изменения наблюдаются значительно чаще (примерно у 1 из 3 мужчин), чем РПЖ (у 1 из 9 мужчин). Следовательно, морфологические изменения, свидетельствующие об инициации, проявляются в молодом возрасте, а прогрессия в стадию инвазивной карциномы наступает значительно позже, и далеко не у всех индивидуумов. Очевидно, что значительную роль в определении риска возникновения РПЖ могут играть факторы окружающей среды, и в первую очередь диета [2], что, возможно, лежит в основе различий в уровне заболеваемости в различных странах и регионах [24]. Наследственные факторы имеют отношение примерно к 10% случаев РПЖ и касаются преимущественно ранних стадий заболевания [2]. В настоящее время картированы два локуса семейной предрасположенности на X-хромосоме и в области хромосомы 1q, хотя специфические кандидатные гены пока неизвестны. Кроме того, в некоторых исследованиях статистически доказана ассоциация между раком молочной железы (РМЖ) и РПЖ, однако «вклад» РМЖ-ассоциированных генов BRCA1 и BRCA2 остается пока не до конца ясным [10, 32].

Достоверно установлено, что важное место в канцерогенезе предстательной железы принадлежит системе рецепторов стероидных гормонов. В частности, с возрастом у мужчин отмечается уменьшение соотношения андрогенов к эстрогенам, что может вносить свой вклад в инициацию РПЖ. Однако в центре внимания исследова-

телей находится вопрос о развитии андрогеннезависимого роста карцином предстательной железы.

### МЕХАНИЗМЫ ИНИЦИАЦИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гистологические исследования РПЖ позволили установить те специфические повреждения, которые предшествуют возникновению РПЖ. Предполагается, что прямым предшественником инвазивной карциномы являются простатические интраэпителиальные неоплазии (ПИН). При анализе аллельного дисбаланса установлено, что повреждения при ПИН имеют мультифокальную природу, причем хромосомные аномалии соответствуют таковым при раннем инвазивном раке, хотя несколько менее выражены. Это относится также к маркерам дифференцировки (Е-кадгерин, виментин), изменения которых могут присутствовать на всех стадиях прогрессии РПЖ [14].

С другой стороны, имеют место существенные биологические отличия между ПИН и ранним инвазивным раком. В частности, на стадии ПИН базальная мембрана органа всегда остается интактной, и процесс не проникает в окружающие ткани. Кроме того, не наблюдается увеличения PSA в крови, и процесс ПИН может быть обнаружен только методом биопсии [14].

Очень часто на ранних стадиях канцерогенеза предстательной железы обнаруживаются делеции специфических регионов хромосомы 8p, что описано в 80% случаев РПЖ. Они касаются преимущественно участков 8p12-21 и 8p22, причем делеции в первом из них проявляются на стадиях ПИН и раннего инвазивного рака, в то время как второе повреждение характерно для более поздних стадий РПЖ [22]. Имеются определенные указания на то, что при делеции участка 8p12-21 происходит инактивация гена NKX3.1, причём в экспериментальных условиях эта мутация сопровождается развитием характерных для ПИН нарушений [38]. Таким образом, весьма вероятно, что повреждения NKX3.1 вовлечены в инициацию РПЖ. Однако делеции участков 8p характерны не только для РПЖ, они имеют место также при раке легкого и толстой кишки. Поэтому предполагается, что в упомянутом выше регионе 8p22 также расположены неидентифицированные пока гены-супрессоры, которые, в отличие от специфичного для предстательной железы NKX3.1, могут принимать участие в развитии опухолей более широкого круга локализаций [14].

### МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИИ РПЖ

Одним из принципиальных генетических событий при прогрессии РПЖ является делеция хромосомного локуса 10q и связанная с этим инактивация гена PTEN. Имеется большое сходство между делецией 10q и описанной выше потерей 8p, как в отношении частоты встречаемости (50–80%), так и распространенности среди опухолей других локализаций [18, 31]. Важное отличие, однако, заключается в том, что делеция 10q – значительно более позднее событие, происходящее на этапе прогрессирования в стадию инвазивного РПЖ [14].

Как упоминалось выше, основное патогенетическое значение данной делеции, по-видимому, связано с инак-

тивацией гена PTEN/MMAC1, расположенного на участке 10q23 [28]. Белок, кодируемый геном PTEN, по своей природе является фосфатазой, способной дефосфорилировать не только белки, но и фосфолипиды. Мутации PTEN лишают белок фосфатазной активности, которая, очевидно, необходима для выполнения туморосупрессорной функции данного гена. Существует предположение, что PTEN функционирует как ген-супрессор, ингибируя сигналы по фосфоинозитол-3-киназному пути. Потеря активности PTEN приводит также к нарушению реакции апоптоза, что установлено на ряде экспериментальных моделей [6]. Наряду с PTEN, другим кандидатным геном, картированным в локусе 10q25, является MX11, который кодирует тус-связывающий белок [14].

В случае делеции хромосомы 13q происходит потеря локуса, несущего ген ретинобластомы (Rb); это событие обнаруживается, по крайней мере, в 50% опухолей предстательной железы [20]. Мутации гена Rb и потеря соответствующего белка обнаруживаются как в локализованном, так и в распространенном РПЖ. Примечательно, что белок Rb необходим для индукции апоптоза под действием андрогенов. В нормальной эпителии предстательной железы выявляется сравнительно невысокий уровень клеточной пролиферации. В противоположность этому, ПИН и ранняя инвазивная карцинома характеризуются 10-кратно ускоренным делением клеток, а в случае распространенного РПЖ происходит также значительное угнетение апоптоза. Нарушения контроля клеточного цикла, по-видимому, характерны для клинически контролируемых стадий развития опухоли, в то время как при распространенном процессе на первый план выступает угнетение апоптоза. Среди нарушений генов регуляции клеточного цикла наибольшее внимание привлекает потеря функции CDK4, ингибитора p27, что приобретает при РПЖ определенное прогностическое значение [21].

Другой регулятор клеточного цикла, p16, также привлекает внимание, так как его изменения находятся в обратной корреляции по отношению к Rb в ряде клеток, в том числе и в клетках эпителия предстательной железы. Тем не менее, в большинстве исследований показано, что мутации p16 в локализованных карциномах предстательной железы редки, однако они выявляются значительно чаще при метастатическом раке [14].

В отличие от p27 и p16, возможная роль других генов клеточного цикла в канцерогенезе предстательной железы недостаточно изучена.

### МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РПЖ И ЕГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Хорошо известно, что общепринятым методом лечения распространенного РПЖ является, так называемая андрогенная абляция, вызывающая регрессию опухоли вследствие массивного апоптоза. Однако такое лечение эффективно только в том случае, если опухоль сохраняет чувствительность к андрогенам и прекращает свой рост в их отсутствии.

Значительный клинический интерес представляет проблема потери клетками РПЖ андрогензависимости и связанное с этим состояние андрогеновых рецепто-

ров (АР) [19]. Первоначально предполагали, что андрогеннезависимый рост опухоли обусловлен нарушением экспрессии АР-мРНК и соответствующего белка, так как АР не экспрессируются в агрессивных и метастазирующих опухолях. Оказалось, однако, что экспрессия имеет место, а опухолевые клетки теряют зависимость от андрогенов посредством иного механизма. В самом деле, опухоли содержат мутации в гормон-связывающем домене АР, вследствие чего они приобретают способность взаимодействовать с другими стероидами, не проявляя специфической зависимости от андрогенов. Однако мутации АР обнаруживаются не только в гормон-связывающем домене, но фактически они могут локализоваться на всем протяжении кодирующих последовательностей гена, что проявляется как в первичных, так и в гормон-устойчивых опухолях [14].

Другие мутации, затрагивающие активность АР, включают амплификацию САG повторов, длина которых оказывается обратно пропорциональной чувствительности к андрогенам [7]. Наконец, в случаях, когда количество андрогенов лимитировано, например при андрогенной аблации, преодоление гормонзависимого роста опухоли происходит за счет способности АР взаимодействовать с ростовыми факторами, такими как IGF, FGF, EGF [5].

На стадии распространенного метастазирующего РПЖ важное значение приобретают делеции на хромосоме 17p, затрагивающие супрессорный ген p53 [20]. В ряде работ показано, что наличие мутаций p53, особенно в сочетании с усиленной экспрессией Bcl-2, является плохим прогностическим фактором при РПЖ [14]. В целом, однако, частота мутаций p53 при РПЖ существенно ниже, чем при опухолях других локализаций.

Как отмечалось выше, одной из основных мишеней терапевтического воздействия при РПЖ является иницирование апоптоза. Вполне естественен поэтому интерес к изучению статуса генов, регулирующих данный механизм клеточной гибели. Установлено, что усиленная экспрессия апоптотического гена Bcl-2 является одним из значимых признаков гормон-устойчивости РПЖ и его резистентности по отношению к индукторам апоптоза [23]. Поэтому предпринимаются попытки модулировать экспрессию Bcl-2 в целях увеличения эффективности химиотерапии РПЖ. В целом, однако, следует отметить, что, несмотря на потенциальную важность данной проблемы, состояние генов, регулирующих апоптоз при РПЖ, изучено пока недостаточно.

### Статус некоторых онкогенов при РПЖ

Одним из наиболее изученных онкогенов является *ras*, мутации которого встречаются при широком круге злокачественных новообразований. Однако при РПЖ, по крайней мере, в европейской популяции мужчин, мутации *ras* достаточно редки (не более 2,7%), что свидетельствует о том, что данный ген обычно не вовлечен в инициацию и прогрессию новообразований предстательной железы.

Онкоген *c-myc* выполняет в клетке функцию промотора репликации ДНК, регулирует G0/G1 фазу клеточного цикла и осуществляет контроль клеточной дифференцировки [29]. Хотя работ по исследованию *c-myc* при РПЖ немного, имеющиеся данные говорят об от-

сутствии изменений в содержании *c-myc* мРНК и белка в ходе прогрессии данной опухоли.

Хорошо известно, что нарушение функции гена *HER-2/erbB-2* обнаруживается при очень многих опухолях человека, и важная его роль в канцерогенезе не вызывает сомнений [30]. Этот онкоген кодирует 185 кДа белок трансмембранного тирозинкиназного фактора роста и привлекает особое внимание в связи с успешным применением anti-p185neu антител (герцептина) для лечения резистентных форм РМЖ и рака яичников. В настоящее время, однако, не обнаружено усиленной экспрессии *HER2/neu* при РПЖ, что, возможно, объясняется определенными техническими причинами, связанными с применением иммуногистохимической методики. Высказывается предположение, что использование более чувствительной методики FISH, возможно, позволит установить, может ли определение *HER2/neu* приобрести прогностическое значение при обследовании пациентов с РПЖ [29].

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Способность к метастазированию является основным свойством агрессивности РПЖ. Генетический контроль метастазирования осуществляется посредством усиленной экспрессии специфических генов, способствующих приобретению опухолью метастатического фенотипа. Проведены масштабные исследования, направленные на выявление кандидатных генов, ответственных за прогрессию РПЖ. В частности, получены данные об ассоциации между экспрессией некоторых генов и приобретением клетками метастатического фенотипа. Одним из таких примеров является ген F24, характеризующийся исключительно высоким уровнем экспрессии в клетках злокачественных линий РПЖ (PC-34D-195) и не экспрессирующийся в линии нормальных клеток (PNT-2) [9]. Наряду с этим, на хромосоме 11p11.2 открыт ген небольшого размера *KA11*, обладающий специфической активностью в отношении метастазирования. Еще один ген, предположительно ассоциированный с процессом метастазирования, был обнаружен на хромосоме 1 [9].

Кроме сказанного, обращает внимание тот факт, что в клетках карциномы предстательной железы обнаруживаются существенные изменения функциональной активности  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ -ионных каналов, что оказывает существенное влияние на поведение клеток. Следовательно, экспрессия белков ионных каналов представляет собой новый тип маркеров метастазирования РПЖ, а возможно, и других опухолей [9]. Не исключено, что ионные каналы, которые уже используются в качестве мишеней при лечении некоторых заболеваний (инсульт, гипертония и др.) приобретут терапевтическое значение и при РПЖ.

### Гены предрасположенности к РПЖ

Как отмечалось ранее, инициация гистологически обнаруживаемых изменений предстательной железы представляется собой весьма частое явление, причем частота встречаемости данного процесса практически одинакова во всех географических регионах мира. Однако клиническая манифестация опухоли отличается в разных странах очень сильно, что, безусловно, указы-