

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