

РОЛЬ МУТАЦИИ ГЕНОВ BRCA1/2 В ДИАГНОСТИКИ АГРЕССИВНЫХ ФОРМ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

З.Б. Гасанов, Н.С. Нургалиев, А.Ж. Жылкайдарова, Е.И. Ишкинин, *И.Р. Фахрадиев

АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», г. Алматы

АННОТАЦИЯ

Пациенты, которые наследуют патогенные мутации BRCA2 и BRCA1, и обладающие положительным семейным анамнезом, подвергаются повышенному риску развития агрессивного рака предстательной железы. Данные факты являются клинически важными, однако отсутствуют конкретные рекомендации относительно стратегий лечения для мужчин с повышенным риском из-за мутаций или положительного семейного анамнеза агрессивного рака предстательной железы. В своем обзоре мы анализируем генетические факторы риска рака предстательной железы и текущее влияние скринингового исследования. Текущие и будущие исследования будут иметь решающее значение для оптимизации подходов к скринингу рака предстательной железы для мужчин с самым высоким риском развития агрессивного рака предстательной железы. Тем временем, мы предлагаем практический подход к скринингу рака предстательной железы у пациентов с мутацией BRCA1/2) и / или у пациентов с положительным семейным анамнезом.

Ключевые слова: скрининг, рак простаты, ранняя диагностика.

Введение. Рак предстательной железы является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у мужчин [1].

В 2016 году специальное исследование почти 700 пациентов с метастатическим раком предстательной железы показало, что 11,8% носили предполагаемый патогенный характер мутации, связанные с предрасположенностью к раку, и последующие исследования подтвердили одинаково высокие показатели метастазирования по сравнению с локализованными случаями рака простаты [2].

Эти изменения указывают на новые возможности для онкологической практики при раке предстательной железы, но также приносят новые загадки.

Тем не менее стратегия лечения пациентов с раком предстательной железы практически не отличается ни на ранних этапах лечения, ни в случае наступления кастрационной резистентности метастатического процесса. Как и при других злокачественных новообразованиях, например, при раке молочной железы или колорек-

тальном раке, индивидуализация лечения таких больных становится современным трендом в онкологии, что требует изучения влияния предиктивных биомаркеров в целях выработки наилучшего варианта лечения при этом заболевании [3,4].

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы имеет характер геномных aberrаций, которые в свою очередь соответственно связаны с репарацией дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [5].

Исходя из этих данных некоторые aberrации связаны с чувствительностью к препаратам платины и поли(аденозиндифосфат-рибозо)-полимеразным (poly (adenosinediphosphate-ribose)-polymerase, PARP) ингибиторам [6].

Однако известно, что подобные генетические аномалии у женщин вызывают наследственный рак яичников и молочной железы и они ассоциированы с мутациями генов BRCA1/2.

Соответственно ингибирование PARP связано с повышением противоопухолевого эффекта у мужчин с метастатическим

* ildariko@mail.ru

«вредным» мутациям гена BRCA2, ассоциированными с плохим прогнозом заболевания [7].

Представленные данные наводят на определенные вопросы. Как в таких случаях мы должны производить профилактические и диагностические мероприятия у пациента, который несет патогенную мутацию BRCA 1/2?

И какие действия необходимо проводить при наличии мутаций BRCA1/2 при отсутствии клинических значимых и диагностических маркеров (например, ПСА)?

Прежде всего, чтобы найти решение этих вопросов необходимо провести обзор литературы по соотношению генетического риска рака простаты. Мы использовали электронные баз данных PubMed, Web of Science, Scopus, Russian Science Citation Index и Кохрановскую библиотеку между 1990 и 2019 годами. Далее мы определили приоритетные статьи, которые, по нашему мнению, внесли значительный вклад или оказывали существенное влияние на развитие в данном направлении.

На сегодняшний день согласно обновленному анализу исследований NordicTwinStudy, до 57% риска рака простаты может быть обусловлено наследственными факторами [8].

Факторы генетического риска можно разделить на два класса:

- Общие факторы генетического риска (одно нуклеотидные полиморфизмы) идентифицированные с помощью обще-геномных ассоциативных исследований [9].

- Редкие факторы или мутации в генах, которые могут вызвать существенно более высокий риск при их наличии (например, BRCA 1 / 2) [10].

Исследования в области общих факторов генетического риска в основном доминировали в течение последних нескольких десятилетий, было определено более 100 локусов (например, 8q24, 17p) [11].

Однако данные одно нуклеотидные полиморфизмы до сих пор не введены в клиническую практику из-за малой доказательности [12].

Исходя из этих полученных данных,

мы пришли к выводу что основное направление необходимо развивать в области мутаций, связанных с BRCA 1 / 2.

Мутации в генах BRCA2 и BRCA1 были изучены в связи с аутосомно-доминантным наследственным синдромом предрасположенности к раку молочной железы и яичников [13].

Многочисленные исследования показали, что мутации в этих генах увеличивают риск развития рака предстательной железы, и, что более важно, данные показали более агрессивное течение рака предстательной железы и повышенную смертность [14].

Кроме того, все больше данных по данным литературы свидетельствует о том, что у мужчины с раком предстательной железы, имеющих в наличии патогенные мутации BRCA2, имеют более раннее начало заболевания, худшие результаты лечения и выживаемости при раке простаты [15,16].

Исходя из полученных данных встает вопрос о необходимости рассматривать мужчин, имеющих патогенные мутации BRCA2 как предрасположенных к развитию рака предстательной железы.

В настоящее время во многих научных урологических обществах и ассоциаций, включая Американскую урологическую ассоциацию (2013 г.), Национальную организацию по борьбе с раком (2016 г.), и Американское онкологическое общество не хватает определенного консенсуса и конкретных указаний в отношении скрининга и раннего выявления рака предстательной железы [17].

Текущий проект руководства по скринингу на рак предстательной железы, подготовленный группой профилактической службы США, рекомендует мужчинам с положительным семейным анамнезом рака предстательной железы поговорить со своим врачом о потенциальной пользе и вреде скрининга. Однако в данном руководстве отсутствуют данные о мерах необходимых для носителей мутации BRCA1 / 2 [18,19].

Национальное общество по борьбе с раком предполагают необходимость выяснения семейного анамнеза на наличии му-

таций BRCA1 / 2, однако и они также не регламентируют о дальнейших мероприятиях в случае положительной мутации

По данным Clinicaltrials.gov на сегодняшний день продолжается международное исследование, в области генетической предрасположенностью к раку простаты. В данном исследовании целенаправленный скрининг производится у носителей мутации BRCA1 / 2)

На начальном этапе скрининга использовалась стратегия ежегодных измерений простат-специфического антигена, в случае повышенного уровня (ПСА > 3,0 нг / мл) которой производили последующую биопсию простаты. Положительная прогностическая ценность для биопсии была выше в BRCA2 носительстве мутаций, и существенная разница наблюдалась при выявлении заболеваний среднего или высокого риска (68% против 43%), которые получили даже в течение первого года исследования [20].

Аналогичным образом, положительное прогностическое значение для биопсии было выше у носителей мутации BRCA1 по сравнению с не носителями данной мутации (41% против 23%) [21].

Однако в данном варианте значительных различий в выявлении заболеваний среднего или высокого риска не наблюдалось в течение первого года. Ожидаются более длительные последующие и окончательные результаты, но даже после их завершения мы предполагаем, что также останутся вопросы без ответа [22].

Подход заключается в использовании определенного порога ПСА, для рекомендации к биопсии, т.е. если ПСА превышает среднее значение согласно определенному возрасту значение (которое может быть существенно ниже, чем 4,0 нг / мл или 3,0 нг / мл, используемых для воздействия) [23].

Однако данный подход может быть осложнен отсутствием стандартных возрастных пороговых значений, а также различиями в зависимости от генетического фона, что несомненно может привести к появлению гипердиагностики.

Отсутствие стандартов для опреде-

ленной возрастной группы с генетическим фоном пациента, по данным многих исследований действительно приводит к гипердиагностики рака предстательной железы.

Исследование по профилактике рака предстательной железы показало, что у 12,5% мужчин с ПСА < 0,5 нг / мл также был обнаружен рак предстательной железы [24].

Все это говорит о том, что даже очень низкий порог ПСА не в силах определить некоторые агрессивные формы рака,

Необходимость скрининга рака предстательной железы не вызывает сомнения, выявления любого рака зависит от предсказуемого естественного анамнеза и течения заболевания, как правило, порядка лет или десятилетий.

Стратегии скрининга колоректального рака успешны, потому что аденокарциномы обычно возникают из предраковых полипов во временном масштабе в течение многих лет, в течение которых полипы могут быть обнаружены и удалены до или, по крайней мере, на ранних стадиях заболевания. В сравнении с раком поджелудочной железы где процесс происходит молниеносно.

Заманчиво принять то, что мы знаем о повышенной агрессивности рака предстательной железы при наличии мутации BRCA1 / 2, однако какой принять вывод из этой ситуации остается не решенной проблемой. Необходимость начать скрининг раньше и чаще у мужчин с повышенным генетическим риском или нет, вопрос пока нерешенный.

Возможно, этот подход верен, однако если естественный анамнез рака предстательной железы, ассоциированного с BRCA1 / 2, больше напоминает рак поджелудочной железы, чем рак толстой кишки, то ранний скрининг сам по себе может оказаться не лучшим вариантом.

Нескочен и тот факт, что могут и существовать еще не обнаруженные гены и механизмы наследственной предрасположенности к раку простаты, которые были пропущены современными методами тестирования.

Таким образом, мужчины с положительным семейным анамнезом агрессивного рака предстательной железы должны по-прежнему считаться подверженными повышенному риску, даже если результаты генетического тестирования не позволяют четко определить предрасположенность к семейному раку.

В то же время, как врачи, мы также должны быть прагматиками перед лицом неполных доказательств и заботиться о пациентах.

Учитывая отсутствие ясности в отношении скрининга рака предстательной железы у мужчин с высоким риском, мы предлагаем следующий подход, с нетерпением ожидая большего количества данных для поддержки и уточнения конкретных стратегий, отражающих пользу и вред.

Вывод. Новые разработки уже начали оказывать положительное влияние на жизнь мужчин с запущенным раком предстательной железы. Мы рекомендуем, чтобы мужчины с положительным семейным анамнезом, проходили тестирование на обнаружение патогенной мутации BRCA1 или BRCA2. Необходимо отметить что только проведение рандомизированного контролируемого исследования на обнаружение патогенной мутации BRCA1/BRCA2 в диагностике рака предстательной железы, позволит определить роль мутаций этих генов. Внимание к тому, как мы могли бы скорректировать свой подход к скринингу и раннему выявлению рака предстательной железы для пациентов, подвергающихся высокому риску агрессивного течения заболевания, могли бы по-настоящему предотвратить смертность от рака простаты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Cancer Society Prostate cancer detailed guide <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-key-statistics> (2017) Accessed 10 March 2017
2. S. Loeb, H.B. Carter, W.J. Catalona, et al. Baseline prostate-specific antigen testing at a young age. *EurUrol*, 61 (2012), pp. 1-7
3. Baca S.C., Prandi D., Lawrence M.S. et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 2013; 153(3): 666—77.
4. Grasso C.S., Wu Y.M., Robinson D.R. et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2012; 487(7406):239-43.
5. Vlachostergios P.J., Puca L., Beltran H. Emerging Variants of Castration-Resistant Prostate Cancer. *CurrOncol Rep.* 2017 May;19(5):32. doi: 10.1007/s11912-017-0593-6. Review.
6. Ramakrishnan Geethakumari P., Schiewer M.J., Knudsen K.E. PARP Inhibitors in Prostate Cancer. *CurrTreatOptionsOncol.* 2017 Jun;18(6):37. doi: 10.1007/s11864-017-0480-2. Review.
7. Павел Валентинович Копосов. «Мутации генов BRCA1/2 при раке предстательной железы. Имеются ли перспективы для их клинического применения?» *Онкоурология*, no. 2, 2016, pp. 80-83. doi:10.17650/1726-9776-2016-12-2-80-83.
8. L.A. Mucci, J.B. Hjelmborg, J.R. Harris et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries *JAMA*, 315 (2016), pp. 68-76.
9. Fujimoto N., Shiota M., Tomisaki I., Gene Polymorphism-related Individual and Interracial Differences in the Outcomes of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. 2017 Jun; 15(3):337-342. doi: 10.1016/j.clgc.2017.01.006. Epub 2017 Jan 18. Review.
10. Mateo J., Boisen G., Barbieri C.E. et al. DNA Repair in Prostate Cancer: Biology and Clinical Implications. *EurUrol.* 2017 Mar; 71(3):417-425. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.037. Epub 2016 Aug 31. Review.
11. Wolter H., Gottfried H.W., Mattfeldt T. *BJU Int.* Genetic changes in stage pT2N0 prostate cancer studied by comparative genomic hybridization. 2002 Feb;89(3):310-6.

12. Han Y., Rand K.A., Hazelett D.J. Cancer Inst. Prostate Cancer Susceptibility in Men of African Ancestry at 8q24. // 2016 Jan 27; 108(7). doi: 10.1093/jnci/djv431. Print 2016 Jul.
13. Quigley J. Faulty BRCA1, BRCA2 genes: how poor is the prognosis? Ann Epidemiol. 2017 Oct; 27 (10):672-676. doi: 10.1016/j.annepidem.2017.09.005. Epub 2017 Sep 20. Review.
14. Ossa C.A., Torres D. Oncologist. Founder and Recurrent Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Latin American Countries: State of the Art and Literature Review. 2016 Jul; 21(7):832-9. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0416. Epub 2016 Jun 10. Review.
15. Rousset-Jablonski C., Gompel A., Maturitas. Screening for familial cancer risk: Focus on breast cancer. 2017 Nov; 105:69-77. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.08.004. Epub 2017 Aug 7. Review.
16. Ozmen O., Kul S., Risvanli A. Somatic SNPs of the BRCA2 gene at the fragments encoding RAD51 binding sites of canine mammary tumors. Vet Comp Oncol. 2017 Dec; 15(4):1479-1486. doi: 10.1111/vco.12293. Epub 2017 Jan 30.
17. Barry M.J., Fowler F.J., O'leary M.P. et al. The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia. Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol. 2017 Feb; 197(2S):S189-S197. doi: 10.1016/j.juro.2016.10.071. Epub 2016 Dec 22.
18. Krivokuca A., Boljevic I., Jovandic S. et al. M.Germline mutations in cancer susceptibility genes in high grade serous ovarian cancer in Serbia. J Hum Genet. 2019 Apr; 64(4):281-290. doi: 10.1038/s10038-019-0562-z. Epub 2019 Jan 16.
19. D'Alessandro G., Whelan D.R., Howard S.M. et al. BRCA2 controls DNA:RNA hybrid level at DSBs by mediating RNase H2 recruitment. Nat Commun. 2018 Dec 18; 9(1):5376. doi: 10.1038/s41467-018-07799-2.
20. Kenan E.S., Friger M., Shochat-Bigon D. et al. Accuracy of Risk Prediction Models for Breast Cancer and BRCA1/BRCA2 Mutation Carrier Probabilities in Israel. Res. 2018 Aug; 38(8):4557-4563. doi: 10.21873/anticancer.12760.
21. Younes N., Zayed H. Genetic epidemiology of ovarian cancer in the 22 Arab countries: A systematic review. 2019 Feb 5; 684:154-164. doi: 10.1016/j.gene.2018.10.044. Epub 2018 Oct 22. Review.
22. Vos S., Diest P.J., Moelans C.B. OncolHematol A systematic review on the frequency of BRCA promoter methylation in breast and ovarian carcinomas of BRCA germline mutation carriers: Mutually exclusive, or not? 2018 Jul; 127:29-41. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.008. Epub 2018 May 14. Review.
23. Bellcross C., Hermstad A., Tallo C. et al. Genet Validation of Version 3.0 of the Breast Cancer Genetics Referral Screening Tool (B-RST™). Med. 2019 Jan; 21(1):181-184. doi: 10.1038/s41436-018-0020-x. Epub 2018 May 8
24. Kitami K., Kitami M., Kaku M. et al. PLoS Genet. BRCA1 and BRCA2 tumor suppressors in neural crest cells are essential for craniofacial bone development. 2018 May 2; 14(5):e1007340. doi: 10.1371/journal.pgen.1007340. eCollection 2018 May.

ТҮЙІНДІ

BRCA2 және BRCA1 патогенді мутацияларын иеленетін және оң отбасылық тарихын иеленетін науқастар, сөзсіз, агрессивті простата қатерлі ісігінің даму қаупін арттырады.

Бұл фактілер клиникалық тұрғыдан маңызды, бірақ мутациялар немесе агрессивті простата қатерлі ісігінің оң отбасылық тарихына байланысты жоғары тәуекелге ұшыраған ерлерге арналған емдеу стратегиясы туралы нақты ұсыныстар жоқ. Біздің шолуымызда біз простата обыры үшін генетикалық қауіп факторларын және скринингтік зерттеудің ағымдағы әсерін талдаймыз.