

Клиническая значимость генетической характеристики рака предстательной железы: обзор литературы

Ю.В. Толкач¹, С.А. Рева², А.К. Носов², Ф. Imkamp¹, Н. Van Poppel³

¹Клиника урологии, Высшая медицинская школа Ганновера, Ганновер, Германия; Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Germany;

²отделение онкоурологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³Клиника урологии, Университетская клиника Левена, Левен, Бельгия. UZ Leuven, Campus Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium

Контакты: Юрий Владимирович Толкач yuri.tolkach@gmail.com
Сергей Александрович Рева sgreva79@mail.ru

В последнее время предпринимаются многочисленные попытки выявления молекулярных генетических особенностей рака предстательной железы (РПЖ). Тем не менее, несмотря на большое количество исследовательских программ по молекулярной биологии и генетике, значение результатов этих работ остается неясным, а выводы имеют ограниченное применение в клинической практике. Во многом это связано с тем, что РПЖ характеризуется выраженной генетической гетерогенностью. Мы провели анализ литературы для выявления путей возможного клинического применения результатов фундаментальных генетических и молекулярно-биологических исследований в отношении РПЖ (трансляции в клинику), основных проблем, возникающих при этом, и перспектив развития данного направления.

Ключевые слова: рак предстательной железы, генетика, молекулярная биология, трансляция, прогноз, диагностика, лечение, персонализированная медицина, биомаркер

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-99-106

Clinical relevance of prostate cancer genetic characterization: literature review

Yu. Tolkach¹, S. Reva², A. Nosov², F. Imkamp¹, H. Van Poppel³

¹Hannover Medical School, Urology and Urologic Oncology Clinic, Hannover, Germany; Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Germany;

²Department of Oncourology FSBI "N.N. Petrov Cancer Research Institute" of thy Ministry of Health of Russia; 68, Leningradskaya St., village Pesochny, Saint-Petersburg 197758, Russia;

³Department of Urology, University Hospitals of Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium; UZ Leuven, Campus Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium

Molecular and genetic characterization of the prostate cancer seems to be a very relevant issue for clinical practice with regard to diagnostics, prognosis, treatment selection and assessment of therapy efficacy. A lot of fundamental studies assault the genetic basis of the disease and the differences in the phenotypic traits of prostate tumors. However, the significant gap is seen between the huge amount of studies to genetic characterization of prostate cancer, which often have a limited way to translation into the clinical practice or simply were not conceived to be so, and clinical practice. Substantial difficulties on the way are multifocality of the prostate carcinoma, inter- and intrafocal heterogeneity and abundance of recurrent genetic alterations, the role of which is understudied to date. In this review we have aimed at the providing an overview of the current studies, being the most close to translation in clinical practice. The common applications and problems are discussed.

Key words: prostate cancer, genetics, molecular biology, translation, prognosis, diagnostics, treatment, personalized medicine, biomarker

Введение

Результаты большинства современных исследований по генетической характеристике рака предстательной железы (РПЖ) говорят о необходимости создания классификации на основании молекулярных/генетических данных (генетический аналог классификации опухоли по шкале Глисона). Вероятно, прогресс в изучении этого заболевания маловероятен без выявления основных принципов, лежащих в основе подобной классификации. Решением этой проблемы зани-

маются многочисленные исследовательские группы, проводится огромное количество фундаментальных научных программ. Очевидно, что настало время для активной интеграции этих данных в клиническую практику. Тем не менее существует немало препятствий для этого, основным и наиболее труднопреодолимым среди которых является генетическая гетерогенность РПЖ [1]. В этом обзоре проведен анализ результатов наиболее значимых молекулярно-генетических исследований в этой области, близких к трансляции в клиническую практику.

**Исследования экспрессии генов
и генетические подписи опухолей**

Анализ экспрессии генов (анализ матричной РНК, mRNA) – перспективный метод исследования ткани опухоли (например, биопсийного или патоморфологического материала). Современные технологии (секвенирование РНК или RNAseq, количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР), ДНК-микрочипирование) предоставляют возможность поточного анализа тысяч генов в относительно малом объеме удаленной ткани. Ключевыми моментами для анализа экспрессии генов являются качество анализируемого материала (предпочтительно использовать свежемороженые ткани), количество опухолевой ткани (определенное количество стромальной или нормальной эпителиальной ткани, содержащейся в исследуемом материале, может привести к искажению результатов) и необходимость использования контрольных генов (как правило это гены, экспрессия которых одинакова во всех тканях, – house-keeping genes) и нормализации для учета различий в количестве РНК в образцах. Недавние исследования показали, что фиксированные в формалине и парафинизированные ткани также могут использоваться для анализа, несмотря на деградацию РНК, связанную с фиксацией, при использовании специальной техники экстракции материала [2]. В свете огромного количества получаемых данных для анализа и предотвращения возможных ошибок в интерпретации требуются определенные ресурсоемкие биоинформационные подходы и хорошо обученные специалисты.

Исследования экспрессии генов при РПЖ проводятся уже более 10 лет. Основная их идея состоит в выявлении генетических подписей (сигнатур), которые могут использоваться в дальнейшем для характеристики опухоли (латентное или агрессивное течение заболевания, каков метастатический и летальный потенциал опухоли?), а также прогнозирования исхода и чувствительности опухоли к определенным видам лечения [3]. Различными научными группами предпринимались попытки выделения клинически значимых данных из анализа экспрессии генов [4–14]. Развитие ряда генетических подписей проводилось совместно с генетическими компаниями, и многие из этих данных теоретически подходят для клинического использования [15–21]. Некоторые из них используют также некодирующие области генома, а не только протеинкодирующие мРНК с клеточной функцией [17, 18]. Тем не менее эти данные имеют ряд общих проблем, сдерживающих их интеграцию в клиническую практику. Во-первых, они не учитывают мультифокальность, внутриочаговую и межочаговую гетерогенность опухолей у каждого конкретного пациента, как правило, исследуется лишь один фрагмент опухоли с наибольшей оценкой по шкале Глисона. Во-вторых, вследствие использования фиксации тканей

в формалине возможны некоторые ошибки интерпретации (качество ниже, чем при использовании более сложных и дорогостоящих свежих и свежемороженых тканей). В-третьих, применение этих генетических подписей к биопсийному материалу затруднительно из-за того, что в 30 % случаев в биоптатах не присутствует наиболее агрессивная опухоль (upgrading после операции), а соответственно, анализу подвергается менее злокачественная опухоль. В-четвертых, значимость этих сигнатур для прогноза лишь немногим выше, чем оценки, к примеру, всех клинических параметров в совокупности, поэтому неясно, сохранится ли эта остаточная ценность генетического анализа после аппробации в клинических условиях. В-пятых, генетические подписи не сопоставляли в сравнительных исследованиях с другими важными современными диагностическими методиками, например с мультипараметрической магнитно-резонансной томографией или другими биомаркерами [22], для того чтобы определить, усилят ли они или ослабят значимость друг друга.

Более того, методика (анализ экспрессии генов) сама по себе является спорной для решения такого вопроса, как высокоточная молекулярная характеристика РПЖ с прогностической целью. В настоящее время опубликованы данные более 60 исследований экспрессии генов при РПЖ (например, в базе данных с открытым доступом OncoPrint можно получить данные по большинству из этих исследований в необработанном виде). Почти во всех этих исследованиях проведен анализ тысяч и десятков тысяч генов в потоковом режиме на предмет экспрессии mRNA. Из всех этих данных следуют 2 важных вывода. Первый: как это часто бывает, гены с выявленными нарушениями экспрессии часто не соответствуют таковым выявленным в других исследованиях [6, 10–12, 16, 17, 21], т. е. каждое исследование демонстрирует преимущественную роль другого набора генов. Второй: прогностическое значение в отношении клинических рисков у генетических подписей не было очень высоким (с уровнем отношения рисков, hazard ratio, к примеру, в отношении биохимического рецидива, едва превышающим 2–2,5 в большинстве исследований), как это ожидалось от этого метода. Кроме того, большинство исследований использовали прогнозирование биохимического рецидива как конечную точку, что не всегда определяет исход при РПЖ [16–21]. Возникает вопрос, является ли экспрессия генов на тканевом уровне адекватной моделью для решения упомянутых выше задач. Создается закономерное впечатление, что анализ экспрессии генов выявляет только «рандомные» транскрипционные изменения в тканях, которые являются компенсаторными вследствие некоторых изменений в клетках, но не прямым следствием опухолевого роста. За этими транскрипционными реакциями лежат, возможно, некоторые онкогенные

изменения в геноме, которые не видны за этим генетическим хаосом в клетках.

Тем не менее некоторые генетические подписи, апробированные на большом клиническом материале, показали многообещающие результаты при оценке в послеоперационном периоде у больных РПЖ высокого риска, но эти результаты нуждаются в дальнейшей оценке в масштабных проспективных исследованиях [23]. Однако на этапе биопсии ткани (первый минимально-инвазивный контакт с опухолью) проблема ее генетической характеристики на сегодняшний день не решена.

Генетическая характеристика и классификация опухолей простаты (технологии секвенирования генетического материала следующего поколения, next-generation sequencing)

Одним из ключевых открытий в биологии РПЖ стало выявление слияния (фьюжн) 2 генов — *TMPRSS2* и *ERG* (*TMPRSS2: ERG*, или T2: *ERG*) [24], что обнаруживается приблизительно в 50 % всех аденокарцином простаты [25], в предраковых образованиях (простатическая интраэпителиальная неоплазма высокой степени, HG-PIN) [26,27], а также в небольшом проценте доброкачественных гиперплазированных тканей [28]. Известно несколько типов структурных перестроек, приводящих к образованию T2: *ERG* [29]. Основным результатом перестроек является присоединение кодирующей области транскрипционного фактора от семейства ETS (к примеру, *ERG*) к сильному промоутеру гена *TMPRSS2*, приводящее к гиперэкспрессии *ERG* и / или других генов ETS. С учетом того, что ген *TMPRSS2* является андрогензависимым с высокой экспрессией в здоровой простатической ткани [30], подобная гиперэкспрессия становится возможной. Также были выявлены фьюжны некоторых других генов семейства ETS, из которых наиболее часто встречаются ETV1, ETV4, ELK4 и ETV5 [29]. В образовании подобных слияний также могут вовлекаться и другие гены с сильными промоутерами [29, 31, 32]. T2: *ERG* — наиболее часто встречаемый фьюжн из ETS-группы, составляющий до 85 % всех случаев подобных изменений (слияний) при РПЖ [25, 31, 33].

Роль образования подобных фьюжнов в онкогенезе в настоящее время изучена плохо. Некоторые функциональные исследования показали, что гиперэкспрессия *ERG* как единственное изменение в клетке, несмотря на очевидную роль в онкогенезе, не является достаточной для развития опухоли, что рождает предположения о необходимости дополнительных, дальнейших изменений [34–36]. Попытки связать слияние T2: *ERG* с агрессивностью рака и клиническим исходом на сегодняшний день также не увенчались успехом [37–40], особенно при использовании после радикального лечения [см. 29]. С одной стороны, это может быть связано с ретроспективным характером

проведенных исследований. С другой — в этих работах не учитывались такие важные характеристики РПЖ, как мультифокальность, межопухолевая и внутриопухолевая гетерогенность. Логично предположить, что фьюжн T2: *ERG*, являясь относительно ранним изменением, стимулирует рост 2 крупных молекулярных ветвей РПЖ и, соответственно, представляя 2 линии развития этого заболевания, отвечает за различия фенотипа опухоли на поздних стадиях как результата поздних генетических aberrаций, схожих для ETS+ и ETS—опухолей. Возможно, для обеих групп этих опухолей имеется множество специфичных путей распространения, приводящих как к агрессивному, так и к неагрессивному раку независимо от статуса ETS. Роль *ERG*-зависимых aberrаций очевидна, но на сегодняшний день недостаточно данных для формулирования каких-либо выводов. Тем не менее с учетом большой частоты встречаемости этих изменений они в настоящее время уже могут использоваться как диагностический биомаркер сами по себе или совместно с другими показателями [41].

С внедрением новых технологий в исследование РПЖ появилась потребность взглянуть по-другому на генетику опухоли. С одной стороны, стало возможным получить важную информацию о мутации генов и в зависимости от этого классифицировать опухоли; с другой стороны, выявлены механизмы, лежащие в основе генетической перестройки при РПЖ.

Некоторые исследования показали, что частота соматических мутаций в опухоли простаты очень низка, при этом отмечается множество генетических дисфункций вследствие перестройки генома, так называемых вариаций числа копий гена (copy-number alterations) [42–44]. В фундаментальной работе S.C. Vasa и соавт. [42] показано, что эти сложные генетические изменения вызваны феноменом, названным «хромоплексия», — множественные разрывы ДНК-цепей с образованием новых связей в разных местах и количественных геномных aberrаций. Важно при этом то, что участок разрыва цепи и ее восстановления не является случайным и вовлекает прилегающие фрагменты уже поврежденной ДНК-цепи. Таким образом, хромоплексия — последовательный многоэтапный процесс. Это дает определенный шанс в будущем на то, что эволюцию опухоли можно оценить как качественно, так и во временном отношении. Однако темпы хромоплексии на сегодняшний день малопонятны, стало быть данные о «скорости» прогрессирования и сроках развития клинически значимых генетических изменений в опухоли по-прежнему остаются загадкой, разгадка которой была бы несомненно востребована в клинической практике при принятии решений.

Значительным научным достижением стало выявление рецидивных генетических aberrаций при РПЖ, типичных для этого типа опухоли. С РПЖ связано

повреждение многих генов [42–44]. Основные из них: ERG и гены группы ETS, TMPRSS2, Ki67, MYC, NKX3–1, PTEN, CHD1, сигнальные пути Ras/Raf/MAPK и PI3K, NCOA2, SPINK1, EZH2, P53, RB1, HOXC6, CDKN2A, BMI1, SPOP, MED12, FOXA1, MLL2, CDKN1B, KDM6A, MAGI2 [1, 42–44]. Стоит отметить, что повреждение одного гена в сигнальном пути может быть достаточным для дисфункции этого пути [43]. Это подчеркивает важность комплексной оценки генетических перестроек с учетом функции сигнальных путей и их взаимосвязей, а не выявления нарушений отдельных генов [9].

Важный момент заключается в том, что локализованный и не подвергавшийся лечению РПЖ несет в себе относительно малое количество генетических изменений и мутаций. При этом кастрационно-рефрактерный РПЖ демонстрирует большое количество мутаций и перестроек [42–44], что указывает на то, что гормональная терапия сама по себе является стимулятором развития мутаций.

Информация, представленная в упомянутых выше исследованиях, может послужить основой для разработки столь необходимой молекулярной классификации РПЖ. Основным (первичным) классификационным критерием на данный момент представляются слияния T2: ERG и других генов семейства ETS (как наиболее ранние изменения при РПЖ) с разделением всех опухолей на ETS-позитивные и ETS-негативные, которые, в свою очередь, могут иметь уникальную комбинацию мутаций [42]. Генетические изменения, общие для этих 2 эволюционных ветвей (ETS^{+/–}-опухоли), сейчас активно обсуждаются в литературе [1, 45].

Основным вопросом остается клиническое использование информации о генетических aberrациях. Единственным путем представляется оценка этих aberrаций у всех пациентов в проспективном режиме с учетом мультифокальности опухоли, внутри- и межочаговой гетерогенности. Этот проспективный анализ предоставит нам ценную информацию о фенотипических особенностях опухоли. Полученная от первичной опухоли генетическая/молекулярная информация должна быть сопоставлена с исходами у каждого конкретного пациента для выявления того, какие генетические изменения могут иметь прогностическое и предиктивное значение. Это может дать представление о том, какие генетические повреждения ответственны за инвазию, прогрессирование, метастазирование и т. д., предоставить важную информацию для выделения групп риска.

Первые шаги в этом направлении уже были сделаны. Например, потери (делеция) PTEN и цепи C–MYC считаются хорошими тканевыми маркерами (при анализе FISH или иммуногистохимическом исследовании) для выявления опухолей с более агрессивным

фенотипом [46, 47]. Это особенно важно для опухолей с паттерном 3 по шкале Глисона, который может считаться более инвазивным и неблагоприятным для активного наблюдения при выявлении потери гена PTEN. При этом, являясь более поздним и решающим генетическим нарушением при злокачественных опухолях простаты [1, 42–44, 48, 49], потеря PTEN имеет меньшее прогностическое значение при опухолях с большей суммой баллов по шкале Глисона, которые и так будут считаться более агрессивными.

Поскольку вариации количества копий гена (copy number variations, CNV) являются наиболее частым видом генетических перестроек при РПЖ, сравнительная геномная гибридизация (aCGH) как метод может использоваться для определения зон с aberrациями в геноме и для группировки клинических случаев по агрессивности/прогнозу [43, 47, 50]. В целом, хотя определение CNV кажется многообещающим показателем агрессивности опухоли [50, 51], его использование пока далеко от клинической практики. В недавних работах были опубликованы другие успешные примеры молекулярной субклассификации опухолей [8, 52, 53–58], которые должны в течение нескольких ближайших лет послужить основой для развития новой модели молекулярной классификации (по аналогии со шкалой Глисона) по результатам биопсии и послеоперационным показателям.

Тем не менее следует учитывать, что некоторые опухоли, вероятно, всегда будут выделяться из общей системы стадирования. Например, согласно данным нескольких исследований [43, 44] ряд образований не имеют типичных для РПЖ мутаций, что говорит о возможном их развитии по альтернативному пути генетического регулирования и некоторых генетических/эпигенетических перестройках, объясняющих онкогенез в этих случаях, которые на сегодняшний день еще не описаны.

Использование технологий секвенирования генетического материала следующего поколения дало мощный толчок генетической характеристике РПЖ. Тем не менее полученные данные являются скорее дезориентирующими, поскольку генетическая гетерогенность РПЖ превысила все возможные ожидания. В последующие 3–5 лет международные консорциумы будут стремиться к тому, чтобы набрать в разы большее число пациентов с РПЖ, у которых уже было выполнено секвенирование генетического материала. Только так можно будет описать и охарактеризовать роль генетических изменений, частота которых не превышает 1–5 % среди всех пациентов с опухолью. Кроме того, огромные объемы информации с большим количеством взаимосвязанных параметров требуют специальных энергоемких средств анализа информации и использования принципиально новых статистических моделей, которые будут адаптированы под данный новый тип информации.

Мультифокальность, межочаговая и внутриочаговая гетерогенность

Мультифокальное развитие опухоли при РПЖ подробно описано и встречается, по разным данным, с частотой от 60 до 90 % [59]. Поэтому трактовка данных биопсии всегда может быть неоднозначной в отношении ведущего (доминантного, наиболее агрессивного) очага. Более того, мультифокальные опухоли в одной железе развиваются независимо друг от друга (межочаговая гетерогенность), имея различный набор генетических перестроек и представляя собой карциномы с совершенно различным потенциалом дальнейшего роста [60, 61]. Проще говоря, 2 опухоли у 1 пациента могут различаться так же, как и у 2 разных пациентов. Это всегда должно учитываться в исследованиях и клинической практике.

Другой проблемный вопрос – внутриочаговая гетерогенность. Это понятие включает в себя 2 разных состояния: внутриочаговую гетерогенность вследствие слияния 2 независимых друг от друга очагов в процессе их роста и гетерогенность вследствие клональности популяций клеток внутри 1 очага. Последний момент кажется недостаточно освещенным и теоретически может существенно отсрочить трансляцию полученных данных в клинику.

Современные данные [61–64] показывают, что в отдельных опухолевых очагах почти всегда имеется значимая внутриочаговая гетерогенность в отношении образования слияний TMPRSS2: ERG и его структуры, в отношении потери PTEN, геномных aberrаций и эпигенетических изменений всего генома. В большинстве случаев эти генетически различные опухоли кажутся идентичными внешне и по степени дифференцировки будут классифицированы одинаково. Тем не менее их «поведение» может существенно образом различаться.

Определенная внутриопухолевая гетерогенность в отношении степени дифференцировки (наличие оценки 3 и 4 по шкале Глисона в 1 опухолевом очаге) часто отражает клональность опухоли (т. е. часть опухоли с оценкой по шкале Глисона 4 развилась из опухоли с оценкой 3) с общими генетическими перестройками для этих опухолей [49, 65]. Это чрезвычайно интересная тема для современных исследований, занимающихся изучением прогрессирования карциномы. При сравнении мутаций, имеющихся в опухолях с оценкой 3 и 4, которые могут быть частично схожи и частично различаться, мы могли бы получить представление о том, какие именно мутации могут привести к прогрессированию заболевания. Данные подобных исследований в ближайшее время появятся в литературе.

Основные вопросы, возникающие с появлением данных о внутриопухолевой гетерогенности и возможным ее влиянием на клиническое применение генетических анализов, следующие: сколько клонов может быть в пределах одного очага? Какие пространствен-

ные взаимоотношения характерны для этих клонов (имеет ли место послышное расположение различных клеточных клонов или они смешаны как в «коктейле»)? Имеет ли преимущество доминирующий клон в отношении роста, являясь наибольшим по объему в опухолевом очаге? Как определить наиболее агрессивный или склонный к прогрессированию клон? Ответы на эти вопросы ожидается получить в ближайшие несколько лет.

Эпигенетические маркеры и эффект опухолевого поля

Эпигенетические повреждения характерны для многих опухолевых заболеваний [66]. Тремя наиболее важными эпигенетическими регуляторами являются метилирование ДНК, модификации гистонов и микроРНК [67]. Наиболее изучаемые объекты эпигенетических исследований – метилирование ДНК в области промотора и блокирование экспрессии заблокированных таким образом генов. Эпигенетика РПЖ представляется новой областью исследований с ограниченным количеством информации о роли этих изменений в онкогенезе, прогрессировании заболевания, прогнозе, лечении и связи подобных нарушений с клинической манифестацией. Тем не менее важность некоторых из этих повреждений при РПЖ подтверждена недавними исследованиями [67]. Детальный анализ эпигенетических изменений не был целью этого обзора, однако вопрос с высокой значимостью для ежедневной клинической практики необходимо обсудить. Один из наиболее противоречивых моментов в генетических и эпигенетических изменениях РПЖ заключается в так называемом эффекте поля – возможности очагов рака ассоциироваться с некоторыми изменениями окружающей ткани, кажущейся невовлеченной в опухолевый процесс. Эффект поля – это концепция, включающая в себя несколько позиций, нуждающихся в прояснении. А именно:

- Наследственные генетические/молекулярные изменения в тканях, предрасполагающие к развитию РПЖ вследствие повреждения функционирования некоторых интрацеллюлярных сигнальных путей (например, вследствие присутствия единичных нуклеотидных полиморфизмов, SNP (single nucleotide polymorphism, в ключевых клеточных генах).
- Эффект опухолевого поля как следствие действия системных факторов на простату (вирусная, микотическая или бактериальная инфекция, рефлюкс мочи, старение и т. д.), которые могут приводить к изменениям в тканях и быть основой для развития РПЖ.
- Истинный эффект поля, связанный с наличием опухоли (предположительно, кажущиеся интактными клетки могут быть клональными предшественниками опухолевых клеток, неотличимыми от нормальных клеток, но уже имеющими определен-

ные генетические или эпигенетические изменения, или результатом внеклеточного транспорта генетического/эпигенетического материала в неизмененные клетки с развитием последующих изменений).

- Ответ микроокружения на опухоль, который, возможно, не менее важен в клинической практике чем истинный эффект поля, с единственным различием в том, что в этом случае изменения в клетках не предрасполагают к развитию новых опухолей, как это может быть при истинном поле.

Наличие эффекта опухолевого поля при РПЖ показано в морфологических, генетических и эпигенетических исследованиях тканей, прилегающих к опухолевой [68]. Многообещающие данные приводятся в исследованиях, оценивающих эпигенетические маркеры метилирования ДНК: *GSTP1*, *APC*, *RASSF1A*, *PITX2* и *RARB* [69–72]. Кроме того, некоторые исследования показали нарушение экспрессии генов в доброкачественной ткани рядом с опухолью [73]. Эти находки трудно интерпретировать, так как изменение генетической экспрессии может быть результатом ответа микросреды (функция поврежденных генов малоизучена).

Основное клиническое применение концепции эффекта поля заключается в прогнозировании выявления РПЖ у пациентов с отрицательной первичной биопсией с помощью анализа нормальной ткани в биоптатах. Выдающиеся результаты были получены A.W. Partin и соавт. [74] при оценке метилирования ДНК генов *GSTP1*, *APC* и *RASSF1*. Это исследование показало, что эпигенетический анализ имеет отрицательную предсказательную ценность 88 % и может использоваться в клинической практике. Иначе говоря, когда анализ не выявляет метилирования 3 генов в нормальном биопсийном материале, вероятность наличия РПЖ у пациента составляет 12 %. Это действительно выдающийся результат и вариант решения важной клинической дилеммы: выполнять или не выполнять повторную биопсию пациентам с отрицательным результатом после первичной. Недостатком является то, что хотя это исследование предлагает клиническое применение концепции опухолевого поля, неизвестно, насколько распространяется это поле в тканях и находились ли опухоли, выявленные при повторной биопсии в исследовании, в зоне первично выявленных эпигенетических изменений.

В похожем исследовании M. Truong и соавт. проведен анализ метилирования другого набора генов: *EVX1*, *CAVI* и *FGF1* [75]. Авторы считают, что при комбинации *EVX1* и *FGF1* отрицательная предсказательная ценность составила около 91 %, что немногим меньше, чем в исследовании A.W. Partin и соавт. [74]. Очевидно, эти данные будут иметь значимое место в клинической практике через несколько лет.

Выводы и перспективы

Генетическая характеристика РПЖ является основным направлением современных трансляционных исследований РПЖ. Тем не менее чрезвычайно выраженная генетическая гетерогенность этого заболевания представляется значительным препятствием на пути к клинической интеграции многочисленных открытий. Анализ экспрессии генов — интересный и простой в реализации метод, но современные данные показывают, что из-за неизбежных ограничений желаемые цели не достигнуты и, вероятно, не будут достигнуты в ближайшее время. Генетическая характеристика РПЖ с использованием современных молекулярных генетических методов и секвенирования следующего поколения значительно прогрессирует. Тем не менее остается существенный пробел между фундаментальными исследованиями и клинической практикой. Однако современные данные показывают, что постепенно, ген за геном, мы движемся к практическому использованию получаемой информации. Очевидным ограничением для трансляции данных является необходимость проспективного изучения всех находок, а также новых данных в отношении внутриочаговой гетерогенности РПЖ. Учитывая, что генетическая характеристика опухолей с использованием современных технологий — трудоемкий процесс, совмещающий анализ большого количества данных, важную роль в будущем прогрессе должно играть международное взаимодействие (International Cancer Genome Consortium, The Cancer Genome Atlas, проекты, подобные группе по исследованию метастатического рака молочной железы AURORA [76]).

Серьезный прорыв произошел в эпигенетических исследованиях, направленных на решение проблемы с необходимостью повторной биопсии, что, по-видимому, в ближайшее время будет широко использоваться в клинической практике.

При подведении итогов следует сказать, что на данный момент очевиден существенный разрыв между большим количеством исследований по генетической характеристике РПЖ, которые ограничены в своем возможном клиническом применении или вовсе не предназначены для этого, и повседневной практикой. С клинической точки зрения акцент должен быть смещен в сторону трансляции данных в клиническую практику. Немаловажным является контроль значимости новых результатов в сравнении с клиническими и патоморфологическими данными (например, степени дифференцировки по шкале Глисона), уже используемыми в клинике. Это обеспечит защиту от чрезмерного объема клинически незначимых данных, постоянно появляющихся в фундаментальных исследованиях.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Barbieri C.E., Tomlins S.A. The prostate cancer genome: perspectives and potential. *Urol Oncol* 2014;32: e15–22.
2. Klopffleisch R., Weiss A.T., Gruber A.D. Excavation of a buried treasure-DNA, mRNA, miRNA and protein analysis in formalin fixed, paraffin embedded tissues. *Histol Histopathol* 2011;26:797–810.
3. Sørensen K.D., Ørntoft T.F. Discovery of prostate cancer biomarkers by microarray gene expression profiling. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10:49–64.
4. Febbo P.G. Genomic approaches to outcome prediction in prostate cancer. *Cancer* 2009;115:3046–57.
5. Bismar T.A., Demichelis F., Riva A. et al. Defining aggressive prostate cancer using a 12-gene model. *Neoplasia* 2006;8:59–68.
6. Glinksy G.V., Glinkii A.B., Stephenson A.J. et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of prostate cancer. *J Clin Invest* 2004;113:913–23.
7. Kosari F., Munz J.M., Savci-Heijink C.D. et al. Identification of prognostic biomarkers for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1734–43.
8. Gasi Tandefelt D., Boormans J.L., van der Korput H.A. et al. A 36-gene signature predicts clinical progression in a subgroup of ERG-positive prostate cancers. *Eur Urol* 2013;64:941–50.
9. Tomlins S.A., Mehra R., Rhodes D.R. et al. Integrative molecular concept modeling of prostate cancer progression. *Nat Genet* 2007;39:41–51.
10. Varambally S., Yu J., Laxman B. et al. Integrative genomic and proteomic analysis of prostate cancer reveals signatures of metastatic progression. *Cancer Cell* 2005;8:393–406.
11. Sethi S., Kong D., Land S. et al. Comprehensive molecular oncogenomic profiling and miRNA analysis of prostate cancer. *Am J Transl Res* 2013;5:200–11.
12. Bismar T.A., Alshalhafa M., Petersen L.F. et al. Interrogation of ERG gene rearrangements in prostate cancer identifies a prognostic 10-gene signature with relevant implication to patients clinical outcome. *BJU Int* 2014, 113:309–19.
13. Bishoff J.T., Freedland S.J., Gerber L. et al. Prognostic utility of the CCP score generated from biopsy in men treated with prostatectomy. *J Urol* 2014;192:409–14.
14. Chandran U.R., Ma C., Dhir R. et al. Gene expression profiles of prostate cancer reveal involvement of multiple molecular pathways in the metastatic process. *BMC Cancer* 2007;7:64.
15. Wu C.L., Schroeder B.E., Ma X.J. et al. Development and validation of a 32-gene prognostic index for prostate cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:6121–6.
16. Klein E.A., Cooperberg M.R., Magi-Galluzzi C. et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol* 2014;66:550–60.
17. Erho N., Crisan A., Vergara I. A., et al. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PLoS One* 2013, 8: e66855.
18. Karnes R.J., Bergstralh E.J., Davicioni E. et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. *Urol* 2013;190:2047–53.
19. Cuzick J., Swanson G.P., Fisher G. et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2011;12:245–55.
20. Cuzick J., Berney D.M., Fisher G. et al. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 2012;106:1095–9.
21. Cooperberg M.R., Simko J.P., Cowan J.E. et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol* 2013;31:1428–34.
22. Van den Bergh R.C., Ahmed H.U., Bangma C.H. et al. Novel tools to improve patient selection and monitoring on active surveillance for low-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;65:1023–31.
23. Badani K.K., Thompson D.J., Brown G. et al. Effect of a genomic classifier test on clinical practice decisions for patients with high-risk prostate cancer after surgery. *BJU Int*, in press.
24. Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S. et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310:644–8.
25. Kumar-Sinha C., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8:497–511.
26. Zhang S., Pavlovitz B., Tull J. et al. Detection of TMPRSS2 gene deletions and translocations in carcinoma, intraepithelial neoplasia, and normal epithelium of the prostate by direct fluorescence *in situ* hybridization. *Diagn Mol Pathol* 2010;19:151–6.
27. Mosquera J.M., Perner S., Genega E.M. et al. Characterization of TMPRSS2-ERG fusion high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and potential clinical implications. *Clin Cancer Res* 2008;14:3380–5.
28. Velaeti S., Dimitriadis E., Kontogianni-Katsarou K. et al. Detection of TMPRSS2-ERG fusion gene in benign prostatic hyperplasia. *Tumour Biol*;2014; 35:9597–602.
29. Tomlins S.A., Bjartell A., Chinnaiyan A.M. et al. ETS gene fusions in prostate cancer. from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol* 2009;56:275–86.
30. Lucas J.M., Heinlein C., Kim T. et al. The Androgen-Regulated Protease TMPRSS2 Activates a Proteolytic Cascade Involving Components of the Tumor Microenvironment and Promotes Prostate Cancer Metastasis. *Cancer Discov*, in press.
31. Han B., Mehra R., Dhanasekaran S.M. et al. A fluorescence *in situ* hybridization screen for E26 transformation-specific aberrations: identification of DDX5-ETV4 fusion protein in prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68:7629–37.
32. Barros-Silva J.D., Paulo P., Bakken A.C. et al. Novel 5 α fusion partners of ETV1 and ETV4 in prostate cancer. *Neoplasia* 2013;15:720–6.
33. Mehra R., Tomlins S.A., Shen R. et al. Comprehensive assessment of TMPRSS2 and ETS family gene aberrations in clinically localized prostate cancer. *Mod Pathol* 2007;20:538–44.
34. Klezovitch O., Risk M., Coleman I. et al. A causal role for ERG in neoplastic transformation of prostate epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:2105–10.
35. King J.C., Xu J., Wongvipat J. et al. Cooperativity of TMPRSS2-ERG with PI3-kinase pathway activation in prostate oncogenesis. *Nat Genet* 2009;41:524–6.
36. Carver B.S., Tran J., Gopalan A. et al. Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate. *Nat Genet* 2009;41:619–24.
37. Eguchi F.C., Faria E.F., Scapulatempo Neto C. et al. The role of TMPRSS2: ERG in molecular stratification of PCA and its association with tumor aggressiveness: a study in Brazilian patients. *Sci Rep* 2014;4:5640.
38. Steurer S., Mayer P.S., Adam M. et al. TMPRSS2-ERG fusions are strongly linked to young patient age in low-grade prostate cancer. *Eur Urol*, in press.
39. Pettersson A., Graff R.E., Bauer S.R. et al. The TMPRSS2: ERG rearrangement, ERG expression, and prostate cancer outcomes: a cohort study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1497–509.
40. Hoogland A.M., Jenster G., van Weerden W.M. et al. ERG immunohistochemistry is not predictive for PSA recurrence, local recurrence or overall survival

- after radical prostatectomy for prostate cancer. *Mod Pathol* 2012;25:471–9.
41. Dijkstra S., Mulders P.F., Schalken J.A. Clinical use of novel urine and blood based prostate cancer biomarkers: A review. *Clin Biochem* 2014;27:889–96.
42. Baca S.C., Prandi D., Lawrence M.S. et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 2013;153:666–77.
43. Taylor B.S., Schultz N., Hieronymus H. et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell* 2010;18:11–22.
44. Grasso C.S., Wu Y.M., Robinson D.R. et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2012;487:239–43.
45. Lorente D., De Bono J.S. Molecular alterations and emerging targets in castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:753–64.
46. Van der Kwast T.H. Prognostic prostate tissue biomarkers of potential clinical use. *Virchows Arch* 2014;464:293–300.
47. Zafarana G., Ishkanian A.S., Malloff C.A. et al. Copy number alterations of c-MYC and PTEN are prognostic factors for relapse after prostate cancer radiotherapy. *Cancer* 2012;118:4053–62.
48. Lapointe J., Li C., Giacomini C.P. et al. Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of prostate tumorigenesis. *Cancer Res* 2007;67:8504–10.
49. Sowalsky A.G., Ye H., Bublej G.J., Balk S.P. Clonal progression of prostate cancers from Gleason grade 3 to grade 4. *Cancer Res* 2013;73:1050–5.
50. Lalonde E., Ishkanian A.S., Sykes J. et al. Tumour genomic and microenvironmental heterogeneity for integrated prediction of 5-year biochemical recurrence of prostate cancer: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2014;15:1521–32.
51. Hieronymus H., Schultz N., Gopalan A. et al. Copy number alteration burden predicts prostate cancer relapse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:11139–44.
52. Markert E.K., Mizuno H., Vazquez A., Levine A.J. Molecular classification of prostate cancer using curated expression signatures. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:21276–81.
53. Nagle R.B., Algotar A.M., Cortez C.C. et al. ERG overexpression and PTEN status predict capsular penetration in prostate carcinoma. *Prostate* 2013;73:1233–40.
54. Grupp K., Wilking J., Prien K. et al. High RNA-binding motif protein 3 expression is an independent prognostic marker in operated prostate cancer and tightly linked to ERG activation and PTEN deletions. *Eur J Cancer* 2014;50:852–61.
55. Grupp K., Kohl S., Sirma H. et al. Cysteine-rich secretory protein 3 overexpression is linked to a subset of PTEN-deleted ERG fusion-positive prostate cancers with early biochemical recurrence. *Mod Pathol* 2013;26:733–42.
56. Gumuskaya B., Gurel B., Fedor H. et al. Assessing the order of critical alterations in prostate cancer development and progression by IHC: further evidence that PTEN loss occurs subsequent to ERG gene fusion. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16:209–15.
57. Stumm L., Burkhardt L., Steurer S. et al. Strong expression of the neuronal transcription factor FOXP2 is linked to an increased risk of early PSA recurrence in ERG fusion-negative cancers. *J Clin Pathol* 2013;66:563–8.
58. Krohn A., Seidel A., Burkhardt L. et al. Recurrent deletion of 3p13 targets multiple tumour suppressor genes and defines a distinct subgroup of aggressive ERG fusion-positive prostate cancers. *J Pathol* 2013;231:130–41.
59. Andreou M., Cheng L. Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications. *Hum Pathol* 2010;41:781–93.
60. Wolters T., Montironi R., Mazzucchelli R. et al. Comparison of incidentally detected prostate cancer with screen-detected prostate cancer treated by prostatectomy. *Prostate* 2012;72:108–15.
61. Ibeawuchi C., Schmidt H., Voss R. et al. Genome-wide investigation of multifocal and unifocal prostate cancer-are they genetically different? *Int J Mol Sci* 2013;14:11816–29.
62. Yoshimoto M., Ding K., Sweet J.M. et al. PTEN losses exhibit heterogeneity in multifocal prostatic adenocarcinoma and are associated with higher Gleason grade. *Mod Pathol* 2013;26:435–47.
63. Minner S., Gärtner M., Freudenthaler F. et al. Marked heterogeneity of ERG expression in large primary prostate cancers. *Mod Pathol* 2013;26:106–16.
64. Brocks D., Assenov Y., Minner S. et al. Intratumor DNA methylation heterogeneity reflects clonal evolution in aggressive prostate cancer. *Cell Rep* 2014;8:798–806.
65. Kovtun I.V., Chevillat J.C., Murphy S.J. et al. Lineage relationship of Gleason patterns in Gleason score 7 prostate cancer. *Cancer Res* 2013;73:3275–84.
66. Baylín S.B., Jones P.A. A decade of exploring the cancer epigenome – biological and translational implications. *Nat Rev Cancer* 2011;11:726–34.
67. Chiam K., Ricciardelli C., Bianco-Miotto T. Epigenetic biomarkers in prostate cancer: Current and future uses. *Cancer Lett* 2014;342:248–56.
68. Nonn L., Ananthanarayanan V., Gann P.H. Evidence for field cancerization of the prostate. *Prostate* 2009;69:1470–9.
69. Van Neste L., Herman J.G., Otto G. et al. The epigenetic promise for prostate cancer diagnosis. *Prostate* 2012;72:1248–61.
70. Mehrotra J., Varde S., Wang H. et al. Quantitative, spatial resolution of the epigenetic field effect in prostate cancer. *Prostate* 2008;68:152–60.
71. Stewart G.D., Van Neste L., Delvenne P. et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J Urol* 2013;189:1110–6.
72. Trock B.J., Brotzman M.J., Mangold L.A. et al. Evaluation of GSTP1 and APC methylation as indicators for repeat biopsy in a high-risk cohort of men with negative initial prostate biopsies. *BJU Int* 2012;110:56–62.
73. Risk M.C., Knudsen B.S., Coleman I. et al. Differential gene expression in benign prostate epithelium of men with and without prostate cancer: evidence for a prostate cancer field effect. *Clin Cancer Res* 2010;16:5414–23.
74. Partin A.W., Van Neste L., Klein E.A. et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*, in press.
75. Truong M., Yang B., Livermore A. et al. Using the epigenetic field defect to detect prostate cancer in biopsy negative patients. *J Urol* 2013;189:2335–41.
76. Zardavas D., Maetens M., Irrthum A. et al. The AURORA initiative for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2014;111:1881–7.