

Н.К. Сейдалин, А.А. Ахетов, Н.А. Шаназаров, Т.А. Вощенкова, Г.А. Ермаханова, Г.О. Арипжанова
РГП «Больница медицинского центра управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ

ОДНО НУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ - КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из ведущих проблем в практической онкологии в связи с высокой распространенностью, инвалидизацией и смертностью, а так же, с высокими расходами на диагностику, лечение и реабилитацию. Эпидемиологические исследования показали значимую роль генетических факторов в развитии РПЖ. Было определено большое количество одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) ассоциированных с риском развития и прогнозом течения РПЖ. Отдельные SNP имеют умеренную связь с риском развития РПЖ, однако при их сочетании, они ассоциируются с 30% случаев семейного риска развития РПЖ. Проведен обзор исследований, в которых оценена роль генетических факторов и их клиническая роль при раке предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, однонуклеотидный полиморфизм, прогноз течения, риск развития

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных типов злокачественных новообразований у мужчин, с более 1 000 000 впервые выявленных случаев в 2012 году [1]. Хотя у большинства пациентов диагноз устанавливается на ранних стадиях, это заболевание по-прежнему занимает второе место среди ведущих причин смерти от злокачественных новообразований у мужчин [2]. Социальная значимость проблемы, обусловлена высокой заболеваемостью, уровнем медицинских и экономических затрат, инвалидизацией и смертностью.

Рак предстательной железы представляет собой полиэтиологическое заболевание, развитие которого обусловлено гормональными и генетическими факторами, ассоциированными с прогнозом течения опухолевого процесса. Оценка распространенности заболевания, градация по системе Глисона и уровню простатического специфического антигена (PSA), используются для стратификации пациентов по группам прогностического риска, которые будут определять тактику лечения.

Остаются не решенными, ряд диагностических и терапевтических проблем в оказании медицинской помощи этой группе больных. В первую очередь это связано с отсутствием высоко чувствительных и специфичных биомаркеров, ограничивающих диагностические и терапевтические возможности для пациентов с РПЖ.

По данным анализа ряда исследований, необходимо провести скрининговое обследование у 293 и у 12 мужчин провести лечение, чтобы предотвратить один летальный исход связанный с РПЖ.

Выше изложенное, обуславливает поиск новых биомаркеров, которые могут позволить в клинической практике своевременно выявлять заболевание, стратифицировать больных по группам риска и контролировать ход лечения.

Наследственные факторы в развитии рака предстательной железы. Возраст, популяция и семейная предрасположенность являются первичными факторами риска развития РПЖ. В эпидемиологических исследованиях, изучающих роль генетических факторов в развитии РПЖ, было доказано, что РПЖ является одним из видов рака, с наибольшей наследственной предрасположенностью [3].

В связи с этим, большое внимание уделяется роли однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в развитии и прогрессировании РПЖ, а также их роль в диагностике и прогнозировании течения заболевания. SNP представляет собой вариацию последовательности ДНК, возникающую, когда один нуклеотид (А, Т, С или G) в геноме отличается от нормально ожидаемого нуклеотида. Известно, что эти SNP лежат в основе различий нашей восприимчивости к развитию заболеваний. Определение SNP технически не сложно и проводится только один раз, что обуславливает их актуальность в качестве использования в роли биомаркеров. Возрастающий интерес роли SNP в развитии и прогрессировании РПЖ подтверждается количеством исследований, и публикаций в изучении SNP у больных раком предстательной железы.

В 2008 году и последующие годы, в исследованиях полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWA study, GWAS) сравнивали SNP у больных раком предстательной железы и контрольных групп [4-6]. По результатам исследований были выявлены SNP с умеренной связью риска развития РПЖ, однако при сочетании, они имели более сильное, зависимое от количества полиморфизмов влияние (т.е. совокупное влияние количества SNP). В настоящее время около 77 локусов восприимчивости, объясняют примерно 30% семейного риска развития рака предстательной железы [7]. Продолжающиеся исследования GWAS дают надежду что будут найдены генетические варианты, объясняющие больший процент развития наследственного развития РПЖ. Однако был поднят вопрос о том, насколько будет применимо определение дополнительных SNP ассоциированных с развитием РПЖ, по сравнению с используемыми методами в настоящее время [8].

Многие SNP связаны друг с другом через «неравновесное сцепление», что является неслучайной ассоциацией аллелей в двух или более локусах, потомках одной хромосомы предков. Однако SNP, обнаруженные в исследованиях GWAS, в основном ограничиваются «индексными SNP», исключая другие SNP, которые находятся в неравновесном сцеплении. Очевидно, что эти индексные SNP не обязательно будут являться полиморфизмами, вызывающими связанный с ними фенотип (риск развития РПЖ, риск прогрессирования и т.д.). Поэтому для определения индексных SNP в каждом домене связи требуется молекулярный анализ. SNP могут приводить к изменениям стабильности или эффективности трансляции, а также к изменениям структуры / активности кодированных белков. Однако, большинство SNP расположены вне генов, и как предполагается, влияют на уровни экспрессии генов и организацию генома / хроматина. Поэтому определенный интерес представляет определение роли этих SNP в клинической практике.

Роль SNP-генотипирования в диагностике РПЖ.

Внедрение определения простат специфического антигена (ПСА) в конце 1980-х годов привело к увеличению числа выявления РПЖ на ранних стадиях [9]. Результатом этого явилось то, что в настоящее время подавляющее большинство диагнозов рака предстательной железы устанавливается на ранних стадиях [10]. Понимание биологии рака предстательной железы привело к признанию того, что рак предстательной железы является гетерогенным заболеванием, причем в группах высокого риска наиболее эффективно использование агрессивного местного воздействия, в группах низкого риска предпочтительно активное наблюдение [11-13].

Оценка эффективности проведения скрининга с использованием ПСА (массовый скрининг бессимптомных мужчин) проведена в нескольких исследованиях. Проведено два проспективных исследования (Профилактика рака простаты, легкого, колоректального рака и рака яичников (PLCO), Европейское рандомизированное исследование скрининга на рак предстательной железы (ERSPC)). Исследование PLCO показало, что смертность, связанная с РПЖ, существенно не различалась между пациентами, которым проводилось или не проводилось скрининговое обследование [14]. В исследовании ERSPC было установлено, что диагностика рака предстательной железы на основании уровня ПСА, необходимо обследовать 1410 мужчин и в 48 случаях необходимо проведение лечения, чтобы предотвратить одну смерть от РПЖ, что свидетельствует о выявлении клинически не значимых опухолей [15].

В результате этих данных Рабочая группа по профилактическим мероприятиям США, не рекомендовала проведение скрининга на основании ПСА [16]. Однако, ими был проигнорирован факт 50%-ного снижения смертности от РПЖ с момента введения ПСА скрининга [17, 18] и увеличение смертности в отсутствие скрининга, от рака предстательной железы в модели прогнозирования на 13-20%. [19, 20]. Стоит отметить, что без проведения ПСА скрининга, большинство случаев заболевания раком предстательной железы были бы диагностированы в стадиях, сопровождающихся клиническими проявлениями, когда заболевание уже имеет распространенный характер и минимальные варианты проведения радикального лечения. Поэтому действующие рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) рекомендуют проведение индивидуализированной стратегии раннего выявления в зависимости от группы риска, информированным пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни от 10 до 15 лет, однако этот подход может быть связан с существенным риском гипердиагностики. Поэтому рекомендован тщательный отбор пациентов, которые могут получить наибольшую выгоду от ранней диагностики, с учетом потенциальной пользы и вреда. [21].

Несмотря на рекомендацию EAU относительно ПСА скрининга, остается вопрос, какие пациенты будут иметь наибольшую выгоду от его проведения? Или какие люди подвергаются наибольшему риску развития РПЖ? Поскольку эпидемиологические исследования предполагают роль генетики в развитии РПЖ, перспективным может быть определение генетических вариаций для прогнозирования риска развития РПЖ [22]. Используя данный подход можно определить, каким пациентам необходимо проведение ПСА скрининга или в какой группе пациентов должен быть более низкий порог выполнения биопсии предстательной железы. В настоящее время эти ассоциации рисков, выявленные исследованиями GWAS, имеют ограниченную клиническую полезность, поскольку прогнозирование риска основано на сравнении групп людей. Это позволяет стратифицировать в «группы риска», людей имеющих больший риск развития РПЖ по сравнению со средними показателями. Однако для клинической практики больший интерес представляет возможность определения абсолютного риска развития РПЖ, основанной на информации человека.

Оценивая эффективность обнаружения РПЖ с использованием модели, основанной на наследственных данных, возрасте и генетической вариации, Zhengetal., предложили сопоставимую по эффективности обнаружения РПЖ по сравнению с предсказательным уровнем ПСА 4,1 нг./мл. [23]. Эти данные можно расценивать как сомнительные, поскольку эффективность самого ПСА скрининга низкая. Однако экономические затраты на генетическое тестирование потенциально может быть значительно ниже, поскольку оно проводится только один раз, тогда как уровень ПСА имеет вариации и требует многократного тестирования. Комбинированный подход: определение уровня ПСА с генетическим

тестированием, когда были известны возраст, уровень ПСА и наследственный анамнез к сожалению, не улучшил результаты диагностики РПЖ [23, 24].

Утверждалось, что SNP не дают информации по выявлению заболевания по сравнению с контрольной группой, но могут быть более полезными при определении мужчин с высоким риском РПЖ [25]. На основании этих данных, Xu et al. разработала прогнозную модель абсолютного риска РПЖ в конкретном возрасте на основе суммы 14 SNP и наследственного анамнеза [26]. Используя эту модель, можно было идентифицировать небольшое подмножество (0,5-1%) людей с очень высоким риском (41% и 52% абсолютного риска у населения США и Швеции) развития РПЖ в возрасте от 55 до 74 лет. Sun et al. изучил эффективность трех комплектов SNP для РПЖ при прогнозировании РПЖ, показывая, что они эффективны при распознавании мужчин, у которых значительно повышен риск РПЖ (в два-три раза больше по сравнению с медианным риском) [27].

Эти прогностические маркеры, оказывают наибольшее влияние на молодых пациентов с наследственными факторами риска развития РПЖ [28, 29].

Данный подход обоснован, т.к. мужчины этой группы рождаются с определенным наследуемым подмножеством SNP, которые не меняются на протяжении всей жизни. Поэтому можно ожидать, что их эффекты появятся на более ранних этапах жизни. Macinnis et al. разработал алгоритм прогнозирования риска для семейного РПЖ с использованием 26 общих вариантов, предсказывающих совокупный риск РПЖ в зависимости от наследственного анамнеза (от спорадических случаев РПЖ до семейств с сильной наследственной ассоциацией РПЖ) и количества SNP (выраженных в процентиле профиля SNP) [29].

Обобщенная роль SNP генотипирования в скрининге РПЖ, заключается в обнаружении людей с высоким риском (агрессивной) болезни. Мужчины с более высокой вероятностью (агрессивной) РПЖ могут выбрать начало скрининга ПСА в более раннем возрасте или более высокой частотой. В этой группе также возможно применение профилактических мер, включая диету, коррекцию образа жизни и лекарственную профилактику.

По сравнению с возрастным ПСА скринингом, индивидуальный скрининг позволит уменьшить на 16% количество обследуемых, и на 3% снизить гипердиагностику РПЖ [30]. SNP генотипирование, можно проводить с высокой точностью, по низкой цене и в любом возрасте, что делает его предпочтительным методом прогнозирования риска развития РПЖ.

Определение SNP позволяет оценить вероятность развития РПЖ. В настоящее время, они не играют роли истинных диагностических маркеров. Как указал Klein et al., может быть другое клиническое применения SNP-генотипирования [31]. Теоретически, оно может использоваться в сочетании с определением уровня ПСА, увеличивая его прогностическую роль [32, 33].

Расширение знаний о роли SNP, представляют большой интерес, поскольку это может сыграть решающую роль в оценке новых биомаркеров. Фундаментальные исследования уже выявили несколько полиморфизмов, играющих роль в экспрессии или функции hK2, β -MSP, TMPRSS2 белков и других [34-36], которые потенциально могут оказать существенное влияние на их роль.

Новые данные свидетельствуют о том, что уровень ПСА также может быть обусловлен генетическими изменениями, объясняя 40-45% вариабельности уровней ПСА у населения в целом [37]. Эта изменчивость играет важную роль в низкой чувствительности и специфичности ПСА скрининга, из-за чего не существует четкого порогового уровня, при котором мужчины должны проходить биопсию предстательной железы.

Gudmundsson et al. обнаружили шесть локусов, связанных с уровнями ПСА, из которых четыре имели комбинированный относительный эффект на изменение уровня ПСА [38]. Другие исследователи подтвердили эту данные. В одной группе было сделано предположение, что генетические изменения могут влиять на риск развития РПЖ на единицу увеличения / снижения уровня ПСА [39]. По данным Helfand V.T. et al., определение SNP может изменить число мужчин с уровнем ПСА вне референтных значений (на основании общего количества биопсий), предотвращая до 15-20% биопсий предстательной железы, тем самым снижая количество осложнений, затраты и улучшая качество жизни [40].

Учитывая возрастающий интерес и развитие новых биомаркеров РПЖ, необходимо учитывать, что полиморфизмы могут изменять уровни биомаркеров, что имеет важное значение при интерпретации результатов. Если эти SNP не будут приняты во внимание, то можно прогнозировать аналогичные вопросы и проблемы как с использованием ПСА скрининга.

Роль SNP-генотипирования при раке предстательной железы.

Ранний рак предстательной железы (N0 M0) [41]. Существует несколько вариантов лечения, раннего рака предстательной железы имеющие показания и противопоказания. Основываясь на клинической стадии заболевания, возраста и сопутствующей патологии, клинические специалисты принимают решение о возможности проведения наблюдения или проведения терапии.

Активное наблюдение (тщательный мониторинг уровня ПСА в сочетании с периодическими методами визуального контроля (УЗИ/МРТ) и повторной биопсией) в настоящее время является золотым стандартом для лечения РПЖ с самым низким риском прогрессирования заболевания (сT1-2a, PSA <10 нг./мл, классификация по Глиссону <6).

Хотя тактика наблюдения показала возможность ее использования с высоким уровнем выживаемости, сообщалось, что коэффициент конверсии наблюдения в лечение варьируется от 14% до 41%. Однако это отсроченное лечение не влияет на показатели выживаемости [42]. Поэтому определение биомаркеров в «группе активного наблюдения» должны сосредоточиться главным образом на выявлении заболеваний с высоким риском прогрессирования, с высокой специфичностью, избегая гипо- и гипер-диагностики.

Терапия. Понимание биологии развития рака предстательной железы показало, что у пациентов с низким риском прогрессирования, терапию можно отсрочить на основании активных программ наблюдения. В то же время, у пациентов промежуточной и особенно в группе высокого риска требуется терапия в соответствии с рекомендациями.

Результаты двух крупных ретроспективных исследований, определяющих 15-летние показатели смертности мужчин с РПЖ которые получали консервативную терапию показали, что смертность от РПЖ низка у всех мужчин с локальными формами РПЖ низкого и среднего уровня риска. Однако, смертность пациентов с локальными формами заболевания группы высокого риска достигала 31% [43]. Аналогичные результаты были опубликованы Akreeta et al., которые показали, что у мужчин с локальной формой РПЖ с уровнем Глисона 7-10, где проводилась консервативная терапия, удельный уровень смертности от РПЖ варьировался от 41 до 64% [44].

Показатели заболеваемости РПЖ в группах высокого риска варьируются от 17% до 31% в зависимости от того, как было определено заболевание [45]. После первичной терапии пациентов с РПЖ в группах высокого риска, более высокий риск рецидива и прогрессирования заболевания, требующие комплексного лечения [46]. В настоящее время двумя наиболее распространенными вариантами лечения является хирургическая простатэктомия и лучевая терапия, имеющие свои недостатки.

Радикальная простатэктомия. При лечении пациентов РПЖ в группах среднего и высокого риска, радикальная простатэктомия может быть предпочтительна для отдельных пациентов, в то время как другие нуждаются в комбинированном или комплексном подходе. Поэтому, важно определение риска прогрессирования или рецидива заболевания до начала лечения. Основываясь на этом прогнозе, возможно принятие решения о начале или не целесообразности проведения адъювантной терапии в рамках персонализированных подходов.

В настоящее время, эти прогностические модели основываются на клинических параметрах, оптимизируя их прогностическую ценность [47-49]. Однако они не имеют достаточной точности. Поэтому существует огромный интерес к разработке новых биомаркеров для оптимизации стратификации риска прогрессирования РПЖ [50]. В связи с этим SNP особенно интересны, поскольку их использование позволяет избежать гетерогенности опухолевой ткани в биопсийном материале, ограничивая точность патогистологических параметров [51, 52]. Опять же, SNP не зависят от возраста и должны определяться только один раз, снижая нагрузку на пациента и затраты.

Рядом исследователей были идентифицированы SNP, которые могут быть связаны с более высокой частотой биохимического рецидива и более коротким периодом биохимической безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии. Эти полиморфизмы расположены в генах, участвующих в биотрансформации стероидных гормонов [53, 54, 55], сигнальных путей иммунного ответа [56], Wnt [57] и IGF1 [58], а также других генов ассоциированных с опухолевой прогрессией [59, 60, 61]. Wachman et al. представили данные, что генотип AA полиморфизма промотора 938BCL2, был независимым прогностическим маркером безрецидивной и общей выживаемости в группе Кавказских пациентов [62]. Однако в результатах работы опубликованной Hirata et al. вариант CC того же самого промотора явился предиктором биохимического рецидива в японской популяции [63].

Несмотря на многочисленные исследования о роли SNP в прогнозировании биохимического рецидива после радикальной простатэктомии, только некоторые были интегрированы с клинико-патологическими данными и генетической информацией [64, 65].

Дистанционная лучевая терапия (EBRT) является вторым вариантом лечения локального РПЖ. В настоящее время нет убедительных доказательств, подтверждающих преимущества хирургического или лучевой лечения. С развитием новых методов (IMRT, томотерапия и т.д.) с эскалацией доз облучения, наблюдается увеличение числа пациентов, получавших EBRT для лечения локальных форм РПЖ.

Основным дозозащитным фактором проведения лучевой терапии является повреждение окружающих тканей [66]. Лучевая нагрузка на здоровые ткани зависит главным образом от факторов связанных методикой облучения, общей дозой облучения, режимом фракционирования, общим временем и объемом облучения. Однако даже для аналогичных или идентичных протоколов лечения частота и степень побочных эффектов существенно различается. Эта индивидуальная вариация может быть объяснена факторами, связанными с пациентами [67].

Так пациенты с более высокой скоростью развития побочных эффектов не обнаруживают специфической фенотипической характеристики, это говорит о том, что субклинические генетические вариации могут объяснить эти различия. Таким образом, возрастает интерес к определению роли генетических вариаций и SNP в отношении эффективности лечения и радиочувствительности нормальных тканей, называемой «радиогеомикой». Обнаружение этих генетических вариаций может

привести к идентификации подгрупп пациентов с риском развития тяжелой радиационно-индуцированной токсичности [68].

Оценка роли генетических вариаций в генах, участвующих в восстановлении повреждений ДНК (ATM, XRCC1, XRCC3, ERCC2 и MLH1), фиброгенезе (TGFB1), окислительном стрессе (SOD1) демонстрируя противоречивые результаты [69,70]. Сопоставимые исследования были проведены у пациентов получавших брахитерапию [71-73].

Эти данные имеют большое значение, т.к. отдаленные результаты воздействия лучевого лечения на мочеполовую систему, желудочно-кишечный тракт, являются основными факторами определяющими выбор метода лечебного воздействия при РПЖ. В 2012 году Barnett et al. провели перспективную проверку SNP, которые по данным того времени имели ассоциацию с радиационной токсичностью в популяции 637 пациентов, получавших радикальную лучевую терапию. Несмотря на предыдущие данные, ни один из 92 исследованных SNP не был связан с отсроченной токсичностью [74].

Местно-распространенный и метастатический рак предстательной железы.

Поскольку андрогены играют ключевую роль в развитии РПЖ, андрогенный рецептор является основной мишенью системной терапии РПЖ. Андроген блокирующая терапия (АБТ) является основой лечения пациентов с метастатическим РПЖ, у которых химическая или хирургическая кастрация является методом терапии первой линии. Из-за сопоставимой эффективности между химической и хирургической кастрацией, последняя обычно заменяется химической кастрацией.

Несмотря на эффективность гормональной терапии при метастатическом заболевании, у каждого пациента будет выявлен рецидив или прогрессирование кастрат-резистентного РПЖ (КРРПЖ) [75]. В клинической практике используются хорошо изученные клинико-патологические параметры (динамика (время удвоения) уровня ПСА и показатель Глисона и т.д.), для прогнозирования течения заболевания [76, 77]. Тем не менее, этих параметров недостаточно для точного прогнозирования течения заболевания, и согласно современных рекомендаций, агонисты LHRH гормонов следует продолжать, даже при кастрат-резистентных раках [46]. Учитывая это, генетические маркеры могут быть одним из способов стратификации пациентов по группам риска, предсказывая, какие пациенты будут менее чувствительны к АБТ и имеют плохой прогноз, что требует более тщательного наблюдения.

Rosset al. подчеркивают важность фармакогеномики для оценки ответа индивидуумов на АБТ [78]. Они ассоциировали три SNP, расположенных рядом с CYP19A1 (кодирующего ароматазу, ключевой фермент, который превращает тестостерон в эстроген у мужчин), HSD3B1 (связанный с восприимчивостью РПЖ) [79] и HSD17B4 (сверхэкспрессия, связанная с высоким уровнем по классификации Глисона) [80]. Эти SNP имели ассоциацию со временем до прогрессирования и накоплением эффекта при комбинировании. SNP в других локусах, показали корреляцию с более ранним рецидивом у пациентов, получавших антиандрогенную терапию. В настоящее время известные локусы расположены в гене EGF [81] (который активирует несколько проонкогенных сигнальных путей), в двух андрогенных транспортерных генах (SLCO2B1 и SLCO1B3) [82] и в гене TGF β R2. Последний кодирует рецептор, вовлеченный в сигнальный путь TGF β , играя роль в канцерогенезе и прогрессировании опухоли [83]. В отличие от них, некоторые SNP, связанные со временем до прогрессирования при андроген блокирующей терапии, расположены в генах, функция которых до сих пор неизвестна [84].

Тайваньская группа исследователей создала ДНК-библиотеку 601 пациента с «распространенным раком предстательной железы», получавших антиандрогеновую терапию, в которой они обнаружили 5 SNP, имевшие корреляцию с прогрессированием, и 14 SNP ассоциировавшихся с повышенной летальностью при проведении АБТ [85- 88]. Bao et al. обнаружил четыре SNP в miRNAs и miRNA, которые были связаны с прогрессированием заболевания [85]. Huang et al. исследовали 55 и 49 общих SNP в сайтах, связывающих андрогеновые и эстрогеновые рецепторы, и выявили один SNP (расположенный в BNC2), который коррелирует с прогрессией и 5 SNP (расположенных в ARRDC3, FLT1, SKAP1, BNC2 и TACC2), которые коррелируют с смертностью от рака предстательной железы [86, 87]. Этими же авторами, был выявлен SNP в гене BMP5 и IRS2 связанный с выживаемостью [88]. Последний кодирует семейство внутриклеточных сигнальных адаптеров-белков, которые координируют многочисленные биологически важные сигналы внутри клетки, включая инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1), генотип которых, по-видимому, коррелирует с выживанием при метастатическом РПЖ [89].

Вышеуказанные данные показывают, насколько сложными и сочетающимися, могут быть клинические эффекты генетической изменчивости. Хотя эти результаты очень интересны, следует отметить, что исследуемые группы пациентов очень гетерогенны. Эта гетерогенность ограничивает интерпретацию генетических вариаций в таких клинических ситуациях.

Существует множество потенциальных клинических преимуществ SNP генотипирования в отношении андроген блокирующей терапии. Во-первых, они могут являться прогностическими факторами в выявлении пациентов с высоким риском терапевтической неудачи. Это может помочь идентифицировать подгруппы пациентов, которые показаны более агрессивные стратегии первичного лечения, чем только гормонотерапия, включая комбинации с новыми препаратами [90]. Во-вторых, полиморфизмы с воздействием на функциональную активность ферментов, могут определить новые мишени для терапевтического воздействия повышая эффективность АБТ [78].

Выводы. Исследования полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) определили группы SNP, которые частично предсказывают повышенный риск развития РПЖ. SNP обладают большим потенциалом в прогнозировании риска развития и течения РПЖ, ответа на лечения, что может иметь важное значение в рутинной практике.

Хотя многие авторы предполагают, что генетическая информация поможет улучшить прогнозирование рисков развития и прогрессирования заболевания и, следовательно, быть полезной в клинической практике, существует несколько исследований, свидетельствующих о противоречивых результатах, ограничивающих их текущее клиническое применение. Эти противоречивые результаты можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, исследования, проведенные на небольших гетерогенных популяциях, могут приводить к высоким показателям ложноположительных и отрицательных данных. Во-вторых, большинство проводимых исследований основаны на SNP, которые были сопоставлены с РПЖ в исследованиях GWAS. Поскольку фенотипы РПЖ, вероятно, определяются спектром генетических вариаций (от высокопенетрантных до низкопенетрантных), с возможными взаимосвязями SNP, исследования GWAS, вероятно, недостаточны для полного понимания этих изменений при раке предстательной железы.

По-прежнему сохраняются вопросы проведения трансляционных исследований роли SNP при раке предстательной железы. Клинические исследования с проведением SNP-типирования, должны проводиться в хорошо методологически подготовленных исследованиях, что может дать более убедительные результаты. Важной задачей для дальнейших фундаментальных исследований является выявление причинно-следственных SNP. Надеемся, что эти SNP будут являться не только предикторами, но и дадут ключ к терапевтическим целям при раке предстательной железы.

Это возможно после обогащения данных GWAS подробным SNP-сопоставлением и функциональным SNP-тестированием, в которых наиболее релевантные SNP могут быть проанализированы в клинических исследованиях. Мы ожидаем, что они станут критическими для интерпретации индивидуального риска развития, прогноза течения и терапевтического ответа при раке предстательной железы.

Благодарность.

Авторы благодарят Министерство здравоохранения Республики Казахстан за финансирование научно-технической программы и «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» основного исполнителя программы «Молекулярно-генетические способы досимптомной диагностики и методы лечения ряда значимых заболеваний: выявление генетической предрасположенности к развитию ряда значимых заболеваний у казахской популяции (рак молочной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы)», рамках реализации которой опубликована данная работа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int J Cancer*. – 2015. - №136(5). – P. 359–386.
- 2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer // *Cancer statistics 2013*. – 2013. - №63(1). – P. 11–30.
- 3 Schaid DJ. The complex genetic epidemiology of prostate cancer. 2004;13(1):R103–R121.; Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer // *Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland*. – 2000. - №343(2). – P. 78–85.
- 4 Gudmundsson J, Sulem P, Rafnar T. Common sequence variants on 2p15 and Xp11. 22 confer susceptibility to prostate cancer // *Cancer*. – 2008. - №40(3). – P. 281–283.
- 5 Takata R, Akamatsu S, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population // *Cancer*. – 2010. - №42(9). – P. 751–754.
- 6 Xu J, Mo Z, Ye D, et al. Genome-wide association study in Chinese men identifies two new prostate cancer risk loci at 9q31. 2 and 19q13. 4 // *Cancer*. – 2012. - №44(11). – P. 1231–1235.
- 7 Eeles RA, Al Olama AA, Benlloch S, et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array // *Cancer*. – 2013. - №45(4). – P. 385–391.
- 8 Ren S, Xu J, Zhou T, et al. Plateau effect of prostate cancer risk-associated SNPs in discriminating prostate biopsy outcomes // *Cancer*. – 2013. - №73(16). – P. 1824–1835.
- 9 Shao YH, et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States // *J Natl Cancer Inst*. 2009. - №101(18). – P. 1280–1283.
- 10 Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC. Trends in Metastatic Breast and Prostate Cancer--Lessons in Cancer Dynamics // *N Engl J Med*. – 2015. - №373(18). – P. 1685–1687.
- 11 Bokhorst LP, et al. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment // *Eur Urol*. – 2016. - №70(6). – P. 954–960.

- 12 Hamdy FC, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer // *N Engl J Med.* – 2016. - №375(15). – P. 1415–1424.
- 13 Wilt TJ, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer // *N Engl J Med.* – 2012. - №367(3).- P. 203–213.
- 14 Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized european study // *Cancer.* – 2009. - №360(13). – P. 1320–1328.
- 15 Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Cancer.* – 2012. - №157(2). – P. 120–134.
- 16 Walsh PC. Re: screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Cancer.* – 2012. - №188(4). - P.1181-1186.
- 17 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 // *CA Cancer J Clin.* – 2017. - №67(1). – P. 17–30.
- 18 Gulati R, Gore JL, Etzioni R. Comparative effectiveness of alternative prostate-specific antigen--based prostate cancer screening strategies: model estimates of potential benefits and harms // *Ann Intern Med.* – 2013. - №158(3). – P. 145–153.
- 19 Zheng SL, Sun J, Wiklund F, et al. Genetic variants and family history predict prostate cancer similar to prostate-specific antigen // *Cancer.* – 2009. - №15(3). – P. 1105–1111.
- 20 Salinas CA, Koopmeiners JS, Kwon EM, et al. Clinical utility of five genetic variants for predicting prostate cancer risk and mortality // *Cancer.* – 2009. - №69(4). – P. 363–372.
- 21 Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker // *Cancer.* – 2004. - №159(9). – P. 882–890.
- 22 Xu J, Sun J, Kader AK, et al. Estimation of absolute risk for prostate cancer using genetic markers and family history // *Cancer.* – 2009. - №69(14). – P. 1565–1572.
- 23 Sun J, Kader AK, Hsu F-C, et al. Inherited genetic markers discovered to date are able to identify a significant number of men at considerably elevated risk for prostate cancer // *Cancer.* – 2011. - №71(4). – P. 421–430.
- 24 Lindström S, Schumacher FR, Cox D, et al. Common genetic variants in prostate cancer risk prediction—results from the NCI breast and prostate cancer cohort consortium (BPC3) // *Cancer.* – 2012. - №21(3). – P. 437–444.
- 25 Macinnis RJ, Antoniou AC, Eeles RA, et al. A risk prediction algorithm based on family history and common genetic variants: application to prostate cancer with potential clinical impact // *Cancer.* – 2011. - №35(6). – P. 549–556.
- 26 Pashayan N, Duffy SW, Chowdhury S, et al. Polygenic susceptibility to prostate and breast cancer: implications for personalised screening // *Cancer.* – 2011. - №104(10). – P. 1656–1663.
- 27 Klein RJ, Hallden C, Gupta A, et al. Evaluation of multiple risk-associated single nucleotide polymorphisms versus prostate-specific antigen at baseline to predict prostate cancer in unscreened men // *Cancer.* – 2012. - №61(3). – P. 471–477.
- 28 Nam RK, Zhang WW, Trachtenberg J, et al. Utility of incorporating genetic variants for the early detection of prostate cancer // *Cancer.* – 2009. - №15(5). – P. 1787–1793.
- 29 Aly M, Wiklund F, Xu J, et al. Polygenic risk score improves prostate cancer risk prediction: results from the Stockholm-1 cohort study // *Cancer.* – 2011. - №60(1). – P. 21–28.
- 30 Xu X, Valtonen-André C, Sävblom C, Halldén C, Lilja H, Klein RJ. Polymorphisms at the microseminoprotein- β locus associated with physiologic variation in β -microseminoprotein and prostate-specific antigen levels // *Cancer.* – 2010. - №19(8). – P. 2035–2042.
- 31 Klein RJ, Halldén C, Cronin AM, et al. Blood biomarker levels to aid discovery of cancer-related single-nucleotide polymorphisms // *Kallikreins and prostate cancer.* – 2010. - №3(5). – P. 611–619.
- 32 Clinckemalie L, Spans L, Dubois V, et al. Androgen regulation of the TMPRSS2 gene and the effect of a SNP in an Androgen Response Element // *Cancer.* – 2013. - №27(12). – P. 2028–2040.
- 33 Bansal A, Murray DK, Wu JT, Stephenson RA, Middleton RG, Meikle AW. Heritability of prostate-specific antigen and relationship with zonal prostate volumes in aging twins // *Cancer.* – 2000. - №85(3). – P. 1272–1276.
- 34 Gudmundsson J, Besenbacher S, Sulem P, et al. Genetic correction of PSA values using sequence variants associated with PSA levels // *Cancer.* – 2010. - №2(62). – P. 62–92.
- 35 Loeb S, Carter HB, Walsh PC, et al. Single nucleotide polymorphisms and the likelihood of prostate cancer at a given prostate specific antigen level // *Cancer.* – 2009. - №182(1). – P. 101–105.
- 36 Helfand BT, Loeb S, Hu Q, et al. Personalized prostate specific antigen testing using genetic variants may reduce unnecessary prostate biopsies // *Cancer.* – 2013. - №189(5). – P. 1697–1701.
- 37 Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S. EAU guidelines on prostate cancer // *Cancer.* – 2008. - №53. – P. 31–45.
- 38 Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise // *Cancer.* – 2011. - №29(27). – P. 3669–3676.
- 39 Rider JR, Sandin F, Andrén O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study // *Cancer.* – 2013. - №63(1). – P. 88–96.

- 40 Akre O, Garmo H, Adolfsson J, Lambe M, Bratt O, Stattin P. Mortality among men with locally advanced prostate cancer managed with noncurative intent: a nationwide study in PCBaSe Sweden // *Cancer*. – 2011. - №60(3). – P. 554–563.
- 41 Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, Carroll PR. High-risk prostate cancer in the United States, 1990–2007 // *Cancer*. – 2008. - №26(3). – P. 211–218.
- 42 Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S. EAU guidelines on prostate cancer // *Cancer*. – 2008. - №53. – P. 31–45.
- 43 Briganti A, Joniau S, Gontero P, et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer // *Cancer*. – 2012. - №61(3). – P. 584–592.
- 44 Joniau S, Hsu C-Y, Lerut E, et al. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer // *Cancer*. – 2007. - №51(2). – P. 388–394.
- 45 Spahn M, Joniau S, Gontero P, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients // *Cancer*. – 2010. - №58(1). – P. 1–7.
- 46 Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, et al. Pre-treatment biomarker levels improve the accuracy of post-prostatectomy nomogram for prediction of biochemical recurrence // *Cancer*. – 2009. - №69(8). – P. 886–894.
- 47 Perez CA, Chen H, Shyr Y, et al. The EGFR polymorphism rs884419 is associated with freedom from recurrence in patients with resected prostate cancer // *Cancer*. – 2010. - №183(5). – P. 2062–2069.
- 48 Huang S-P, Huang L-C, Ting W-C, et al. Prognostic significance of prostate cancer susceptibility variants on prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy // *Cancer*. – 2009. - №18(11). – P. 3068–3074.
- 49 Audet-Walsh É, Bellemare J, Lacombe L, et al. The impact of germline genetic variations in hydroxysteroid (17-Beta) dehydrogenases on prostate cancer outcomes after prostatectomy // *Cancer*. – 2012. - №62(1). – P. 88–96.
- 50 Audet-Walsh E, Bellemare J, Nadeau G, et al. SRD5A polymorphisms and biochemical failure after radical prostatectomy // *Cancer*. – 2011. - №60(6). – P. 1226–1234.
- 51 Cotignola J, Leonardi DB, Shahabi A, et al. Glutathione-S-transferase (GST) polymorphisms are associated with relapse after radical prostatectomy // *Cancer*. – 2013. - №16(1). – P. 28–34.
- 52 Dluzniewski PJ, Wang M-H, Zheng SL, et al. Variation in IL10 and other genes involved in the immune response and in oxidation and prostate cancer recurrence // *Cancer*. – 2012. - №21(10). – P. 1774–1782.
- 53 Huang S-P, Ting W-C, Chen L-M, et al. Association analysis of Wnt pathway genes on prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy // *Cancer*. – 2010. - №17(1). – P. 312–322.
- 54 Chang C-F, Pao J-B, Yu C-C, et al. Common variants in IGF1 pathway genes and clinical outcomes after radical prostatectomy // *Cancer*. – 2013. - №20(7). – P. 2446–2452.
- 55 Huang S-P, Lan Y-H, Lu T-L, et al. Clinical significance of runt-related transcription factor 1 polymorphism in prostate cancer // *Cancer*. – 2011. - №107(3). – P. 486–492.
- 56 Jaboin JJ, Hwang M, Lopater Z, et al. The matrix metalloproteinase-7 polymorphism RS10895304 is associated with increased recurrence risk in patients with clinically localized prostate cancer // *Cancer*. – 2011. - №79(5). – P. 1330–1335.
- 57 Wang W, Yuasa T, Tsuchiya N, et al. The novel tumor-suppressor Mel-18 in prostate cancer: its functional polymorphism, expression and clinical significance // *Cancer*. – 2009. - №125(12). – P. 2836–2843.
- 58 Bachmann HS, Heukamp LC, Schmitz KJ, et al. Regulatory BCL2 promoter polymorphism (-938C>A) is associated with adverse outcome in patients with prostate carcinoma // *Cancer*. – 2011. - №129(10). – P. 2390–2399.
- 59 Hirata H, Hinoda Y, Kikuno N, et al. Bcl2 -938C/A polymorphism carries increased risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy // *Cancer*. – 2009. - №181(4). – P. 1907–1912.
- 60 Morote J, Del Amo J, Borque A, et al. Improved prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy by genetic polymorphisms // *Cancer*. – 2010. - №184(2). – P. 506–511.
- 61 Borque Á, del Amo J, Esteban LM, et al. Genetic predisposition to early recurrence in clinically localized prostate cancer // *Cancer*. – 2013. - №111(4). – P. 549–558.
- 62 Langsenlehner T, Renner W, Gerger A, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the gene for XRCC1 and radiation-induced late toxicity in prostate cancer patients // *Cancer*. – 2011. - №98(3). – P. 387–393.
- 63 Zschenker O, Raabe A, Boeckelmann IK, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in ATM, GSTP1, SOD2, TGFB1, XPD and XRCC1 with clinical and cellular radiosensitivity // *Cancer*. – 2010. - №97(1). – P. 26–32.
- 64 Azria D, Betz M, Bourcier C, Sozzi WJ, Ozsahin M. Identifying patients at risk for late radiation-induced toxicity // *Cancer*. – 2012. - №84. – P. 35–41.
- 65 Langsenlehner T, Renner W, Gerger A, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the gene for XRCC1 and radiation-induced late toxicity in prostate cancer patients // *Cancer*. – 2011. - №98(3). – P. 387–393.

- 66 De Langhe S, De Ruyck K, Ost P, et al. Acute radiation-induced nocturia in prostate cancer patients is associated with pretreatment symptoms, radical prostatectomy, and genetic markers in the TGF β 1 gene // *Cancer*. – 2013. - №85(2). – P. 393–399.
- 67 Cesaretti JA, Stock RG, Atencio DP, et al. A Genetically determined dose-volume histogram predicts for rectal bleeding among patients treated with prostate brachytherapy // *Cancer*. – 2007. - №68(5). – P. 1410–1416.
- 68 Peters CA, Stock RG, Cesaretti JA, et al. TGF β 1 single nucleotide polymorphisms are associated with adverse quality of life in prostate cancer patients treated with radiotherapy // *Cancer*. – 2008. - №70(3). – P. 752–759.
- 69 Pugh T, Keyes M, Barclay L, et al. Sequence variant discovery in DNA repair genes from radiosensitive and radiotolerant prostate brachytherapy patients // *Cancer*. – 2009. - №15(15). – P. 5008–5016.
- 70 Barnett GC, Coles CE, Elliott RM, et al. Independent validation of genes and polymorphisms reported to be associated with radiation toxicity: a prospective analysis study // *Cancer*. – 2012. - №13(1). – P. 65–77.
- 71 Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer // *Cancer*. – 2006. - №12(6). – P. 1665–1671.
- 72 Choueiri TK, Xie W, D'Amico AV, et al. Time to prostate-specific antigen nadir independently predicts overall survival in patients who have metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy // *Cancer*. – 2009. - №115(5). – P. 981–987.
- 73 Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group trial 9346 (INT-0162) // *Cancer*. – 2006. - №24(24). – P. 3984–3990.
- 74 Ross RW, Oh WK, Xie W, et al. Inherited variation in the androgen pathway is associated with the efficacy of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer // *Cancer*. – 2008. - №26(6). – P. 842–847.
- 75 Chang B-L, Zheng SL, Hawkins GA, et al. Joint effect of HSD3B1 and HSD3B2 genes is associated with hereditary and sporadic prostate cancer susceptibility // *BMJ*. – 2002. - №62(6). – P. 1784–1789.
- 76 True L, Coleman I, Hawley S, et al. A molecular correlate to the Gleason grading system for prostate adenocarcinoma // *BMJ*. – 2006. - №103(29). – P. 10991–10996.
- 77 Teixeira AL, Ribeiro R, Cardoso D, et al. Genetic polymorphism in EGF Is associated with prostate cancer aggressiveness and progression-free interval in androgen blockade-treated patients // *BMJ*. – 2008. - №14(11). – P. 3367–3371.
- 78 Hang M, Xie W, Mostaghel E, et al. SLC02B1 and SLC01B3 may determine time to progression for patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer // *BMJ*. – 2011. - №29(18). – P. 2565–2573.
- 79 Teixeira AL, Gomes M, Nogueira A, et al. Improvement of a predictive model of castration-resistant prostate cancer: functional genetic variants in TGF β 1 signaling pathway modulation // *BMJ*. – 2013. - №8(8). – P. 724–729.
- 80 Kohli M, Riska SM, Mahoney DW, et al. Germline predictors of androgen deprivation therapy response in advanced prostate cancer // *BMJ*. – 2012. - №87(3). – P. 240–246.
- 81 Bao B-Y, Pao J-B, Huang C-N, et al. Polymorphisms inside MicroRNAs and MicroRNA target sites predict clinical outcomes in prostate cancer patients receiving androgen-deprivation therapy // *BMJ*. – 2011. - №17(4). – P. 928–936.
- 82 Huang C-N, Huang S-P, Pao J-B, et al. Genetic polymorphisms in androgen receptor-binding sites predict survival in prostate cancer patients receiving androgen-deprivation therapy // *BMJ*. – 2012. - №23(3). – P. 707–713.
- 83 Huang C-N, Huang S-P, Pao J-B, et al. Genetic polymorphisms in oestrogen receptor-binding sites affect clinical outcomes in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy // 2012. - №271(5). – P. 499–509.
- 84 Huang SP, Bao B, Hour T, et al. Genetic variants in CASP3, BMP5, and IRS2 genes may influence survival in prostate cancer patients receiving androgen-deprivation therapy // *Cancer*. – 2012. - №7(7). – P. 412–419.
- 85 Tsuchiya N, Narita S, Inoue T, et al. Insulin-like growth factor-1 genotypes and haplotypes influence the survival of prostate cancer patients with bone metastasis at initial diagnosis // *Cancer*. – 2013. - №13. – P. 269–275.
- 86 Kohli M, Riska SM, Mahoney DW, et al. Germline predictors of androgen deprivation therapy response in advanced prostate cancer // *Cancer*. – 2012. - №87(3). – P. 240–246.

Н.К. Сейдалин, А.А. Ахетов, Н.А. Шаназаров, Т.А. Вощенкова, Г.А. Ермаханова, Г.О. Арипжанова
ШЖҚ «Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасының медициналық орталығы ауруханасы» РМҚ

ҚУЫҚАСТЫ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР НАУҚАСТАРДА БІРТЕКТІ НУКЛЕОТИДТІ ПОЛИМОРФИЗМДІ АНЫҚТАУ ЖӘНЕ ОНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ МАҢЫЗЫ

Түйін: Қуықасты безінің қатерлі ісігі (ҚБҚІ) тәжірибелі онкологияда, тез таралуына, мүгедектікке әкелуіне және өлімге байланысты, сонымен қатар, емдеу, диагностикалау мен реабилитацияға көп

қаражатты қажет ететіндіктен, маңызды мәселелердің бірі болып табылады. Эпидемиологиялық зерттеулер, қуықасты безінің қатерлі ісігінің дамуында генетикалық факторлардың маңызы жоғары екендігін көрсетті. Қуықасты безінің таралу қаупі мен ағымының болжамына байланысты болатын біртекті нуклеотидті полиморфизмдердің (SNP) үлкен саны анықталды. Кейбір (SNP) ҚБҚІ-нің дамуымен байланысты болады, олар 30% жағдайда ҚБҚІ дамуында жанұялық қаупі бар. Қуықасты безінің қатерлі ісігінде генетикалық факторлардың және олардың клиникалық маңызы бағаланған бірнеше зерттеулер жүргізілген.

Түйінді сөздер: қуықасты безінің ісігі, біртекті нуклеотидті полиморфизм, болжамының ағымы, даму қатері.

N.K. Seidalin, A.A. Akhmetov, N.A. Shanazarov, T.A. Vochshenkova, G.A. Yermakhanova, G.O. Aripzhanova
Medical Center Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan

THE DEFINITION OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER – CLINICAL RELEVANCE

Resume. Prostate cancer (PC) is one of the leading problems in practical oncology due to the high prevalence, disability and mortality, as well as high costs for diagnosis, treatment and rehabilitation. Epidemiological studies demonstrated a significant role of genetic factors in the development of PC. A large number of single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with the risk of developing and predicting of PC have been identified. Individual SNPs have a moderate association with the risk of developing PC, but when combined, they are associated with 30% of the family risk of developing PC. A review of studies in which the role of genetic factors and their clinical role in prostate cancer has been evaluated.

Keywords: prostate cancer, single nucleotide polymorphism, prognosis of the course, risk of development