

# Рак предстательной железы и наследственные синдромы

**БЕЛЕВ Н. Ф., БРЕГА Д. Г., ГОРИНЧОЙ Г. В.**  
**Belev Nikodim F., Brega Diana G., Gorinchoi Genadi V.**  
ПМСУ Институт онкологии, г. Кишинев, Молдова

**Цель исследования** – оценить относительный риск рака предстательной железы (РПЖ) и других (внепростатных) опухолей в семьях больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН) и с синдромом наследственного неполипозного колоректального рака (HNPCC). Материалом для исследования послужили данные регистра раковых семей, включающий сведения о 560 больных с ПМЗН, 126 семей с HNPCC и их родственников первой степени родства. В качестве контроля служили популяционные частоты указанных заболеваний.

Среди 560 пробандов с ПМЗН было 217 (38.7%) мужчин и 343 (61.3%) женщин. Только у 12 (2.1%) пациентов-мужчин одна из опухолей поражала ПЖ. У них выявлены 24 опухоли. У двух из них опухоли были синхронными, а у 10 – метахронными. У 8 пациентов с РПЖ вторые опухоли локализовались: в прямой кишке (5), ободочной кишке (2) и мочевом пузыре (1). В качестве второй опухоли РПЖ наблюдали у 4 пациентов: у 3 с раком прямой кишки и у 1 – раком ободочной кишки. Только у 2 (0.3%) пациентов первой опухолью был РПЖ. Клинико-генеалогические сведения удалось получить у 543 пациентов с ПМЗН, в том числе у 206 пробандов-мужчин. Среди 3637 родственников первой степени родства пробандов с ПМЗН РПЖ выявлен у 2 (0.11±2.3%), что в 1.7 раза превышает популяционный риск (0.063±0.0019%). Относительный риск РПЖ для родственников пациентов из семей с синдромом HNPCC составляет 0.8±6.3% и превышает таковой в контрольной группе в 12.7 раз ( $p < 0.05$ ). Проведена оценка относительного риска в семьях пробандов-мужчин. Среди 1460 родственников-мужчин с ПМЗН выявлен 1 (0.14%) случай РПЖ – у сына. В 42 семьях пробандов-мужчин с синдромом HNPCC РПЖ был выявлен у 2 (1.3%) братьев, что превышает популяционный риск в 20.6 раза. Хотя молекулярный механизм и патогенез РПЖ в описанных семьях остается неизвестным, его ассоциация с синдромом HNPCC и, возможно, с синдромом полинеоплазий, очевидна.

Высокий относительный риск заболеть РПЖ для кровных родственников-мужчин пробандов с ПМЗН и синдромом HNPCC предполагает наличие унаследованной генетически обусловленной предрасположенности к развитию болезни. Необходимы молекулярно-генетические исследования, чтобы определить генетическую основу подверженности к раку предстательной железы в этих семьях. Не исключено, что это может быть связано с общими этиологическими факторами.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, первично-множественные злокачественные новообразования, синдром HNPCC.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных видов рака в мире и одной ведущих причин смерти от рака у мужчин в экономически развитых странах [27]. В Европе заболеваемость РПЖ составляет 214 случаев на 100 000 мужчин, опережая рак легких и колоректальный рак [6], и занимает второе место среди основных причин смерти от рака у мужчин [16]. Ожидается, что из 238.590 выявленных в 2013 году в США случаев РПЖ, 29.720 умрут от данного заболевания [27]. Доля РПЖ в структуре заболеваемости мужского населения Молдовы неуклонно растет. За 5 лет (2008–2013 гг.) число впервые диагностированных заболеваний увеличилось с 242 до 388 случаев. Распространенность РПЖ в молдавской популяции в 2012 г. составила 0.063±0.0019% (1292 случая на 100.000 мужского населения).

Среди причин, которые могли быть причастны к развитию РПЖ, отмечали: географическое место проживания [19], возраст [19], инфекционные воспалительные процессы [2], этнических фон [22], диету [29], половые гормоны [15], семейные [1,3,7,13,23,30] и наследственные факторы [1,9,11,20,24]. Положительный семейный анамнез является одним из самых сильных эпидемиологических факторов риска развития РПЖ [11,20,24], который увеличивает риск для родственников первой степени более чем два раза. Вместе с тем, семейные и наследственные факторы, вызывающие развитие РПЖ, не вполне

понятны. В связи с этим возникает простой вопрос: «Действительно ли рак предстательной железы является наследуемым?». Одним из доказательств о возможной роли наследственных факторов в возникновении заболевания являются ПМЗН и наследственно обусловленные синдромы. РПЖ в качестве первичной опухоли встречается в 5.2%, а в качестве второй (синхронной или метахронной опухоли) — в 6.9% [35]. Замечено, что у мужчин больных раком простаты, повышается риск второго: рака молочной железы, меланомы кожи и рака желудка [14]. Следует отметить, что в литературе сравнительно мало данных о степени риска возникновения второй (и/или последующих) злокачественной опухоли у больных, ранее леченных по поводу РПЖ.

Другим доказательством наличия генетического фактора в этиологии РПЖ является возникновение РПЖ как компонента наследственного синдрома HNPCC (hereditary nonpoliposis colorectal cancer) [4,8,12,21,25,33,34] или как проявление ПМЗН [14,35]. Более 40 лет тому назад Henry Lynch впервые сообщил о наблюдении случаев РПЖ в наследственно отягощенных раковых семьях. Не исключено, что это может быть связано с общими этиологическими факторами [10,17,18]. Это получило подтверждение в нескольких последующих исследованиях [4,8,12,21,33,34]. Авторы включали РПЖ в спектр внекишечных (экстраинтестинальных) злокачественных опухолей, характерных для синдрома Линча,

Таблица 1. Распределение опухолей по органам и системам при первично-множественных злокачественных новообразованиях

Локализация опухоли	Всего первых опухолей	Локализация второй опухоли									
		Прямая кишка	Ободочная кишка	Тело матки	Шейка матки	Яичники	Молочная железа	Желудок	Легкое	Предстательная железа	Другие локализации
Губа	17	6	6	-	-	-	-	1	3		1
Кожа	28	14	8	1	4	1	-	1	-		2
Щитовидная железа	5	-	1	-	3	-	-	-	-		1
Предстательная железа	8	5	2	-	-	-	-	-	-	-	1
Легкое	8	2	1	-	1	-	1	-	-		3
Желудок	11	3	4	1	-	-	-	-	-		3
Ободочная кишка	177	33	85	11	5	2	6	9	4	1	21
Прямая кишка	120	22	44	9	2	4	2	11	1	3	22
Тело матки	33	4	11	-	5	5	4	-	-		4
Шейка матки	40	6	12	2	-	-	6	-	-		14
Яичники	7	2	1	-	1	-	2	-	-		1
Молочная железа	67	10	9	8	13	8	8	1	2		8
Кровь, лимфатическая ткань	15	3	-	-	-	-	1	5	-		6
Прочие	24	8	-	-	6	-	-	1	1		8

Примечание: \* – число больных четырьмя опухолями

♣ – число больных пятью опухолями

♠ – число больных шестью опухолями

Таблица 2. Частота злокачественных и доброкачественных новообразований среди родственников первой степени родства пробандов с ПМЗН, с синдромом HNPCC и колоректальным раком (CCR)

Патология у пробанда	Всего		Всего	Родственники первой			
	Число пробандов	Число обследованных		Больные (%)			
				РПЖ1	АПЖ	РЩЖ	РТК
ПМЗН	543	3637	405 (11.1±1.6)	2 α (0.11±2.3)	3 (0.17±)	6 (0.16)	119 (3.3±1.6)
HNPCC	126	810	260 (32.1±2.9)	3 (0.8±6.3)	-	-	112 (13.8±3.2)
CCR	1788	12343	1341 (10.9±0.8)	2 (0.03)	-	1 (0.008)	262 (2.1±0.9)
Популяция				0.063± 0.0019		0.12± 0.0016	0.56± 0.004

Примечание: \* – p<0.05 (по отношению к контролю)

1 – часта вычислена из числа родственников-мужчин пробандов

Локализация последующих опухолей						Всего последующих опухолей
Прямая кишка	Ободочная кишка	Яичники	Молочная железа	Желудок	Другие локализации	
-	3	-	-	1	-	21
-	1	-	-	-	1	30
1	-	-	-	-	*♣ 5	11
-	-	-	-	-	-	8
-	-	-	-	-	-	8
-	1	-	-	-	-	12
4	****♣♠ 32	-	-	1*	2	216
-	***♣ 14	-	1	-	*♣ 2	137
1	2	-	-	-	-	36
-	2	1	1	-	-	44
-	-	-	-	-	-	7
-	-	-	-	-	1	68
1*	-	1	-	-	1	18
-	-	-	-	-	-	8

степени родства								
Больные (%)								
РТМ	РШМ	РЯ	РМЖ	РЖ	ПМЗН	РЛ	ДЗНО	ДДНО
26 (1.4±2.3)	8 (0.4±2.2)	15 (0.8±3.4)	26 (1.4±2.3)	41 (1.1±1.6)	22 (0.6±1.7)	16 (0.4±1.5)	51 (1.4±1.7)	71 (1.9±1.6)
24* (5.8.3.5±)	1 (0.2)	13 (3.1±5.0)	20 (4.8±4.9)	18 (2.2±3.5)	20 (2.5±3.6)	6 (0.7±3.7)	19 (2.3±3.5)	24 (5.8±3.5)
72 (6.1±2.8)	23 (0.4±1.3)	28 (0.4±1.2)	96 (1.5±1.2)	188 (1.5±0.9)	21 (0.2±0.9)	87 (0.7±0.9)	261 (2.1±0.9)	300 (2.4±0.9)
0.13± 0.003	0.17± 0.003	0.07± 0.002	0.46± 0.005	0.28± 0.003	0.009С 0.0005	0.51± 0.004	2.04± 0.006	

Таблица 3. Частота злокачественных и доброкачественных новообразований среди родственников первой степени родства пробандов-мужчин с ПМЗН, с синдромом HNPCC и колоректальным раком  $\alpha$

Патология у пробанда	Всего		Всего	Родственники первой				
	Число пробандов	Число обследованных		Больные (%)				
				РПЖ1	АПЖ	РЦЖ	РТК	РТМ
ПМЗН	206	1463	120 (8.2±)	1 (0.14)	2 (0.3)	4 (0.3)	40 (2.7±2.6)	3 (0.4)
HNPCC	42	307	96 (31.3±4.7)	2 (1.3)	2 (1.3)	-	48 (15.6±5.2)	8 (5.3±8.5)
CCR	878	6117	578 (9.4±1.2)	-	-	-	123 (2.0±1.3)	35 (1.8±2.2)
Популяция				0.063± 0.0019		0.12± 0.0016	0.56± 0.004	0.13± 0.003

Примечание: 1 – часта вычислена из числа родственников-мужчин пробандов

$\alpha$  – Среди 2174 родственников 337 пробандов-женщин с ПМЗН РПЖ был выявлен только в 1 (0.05%) случае.

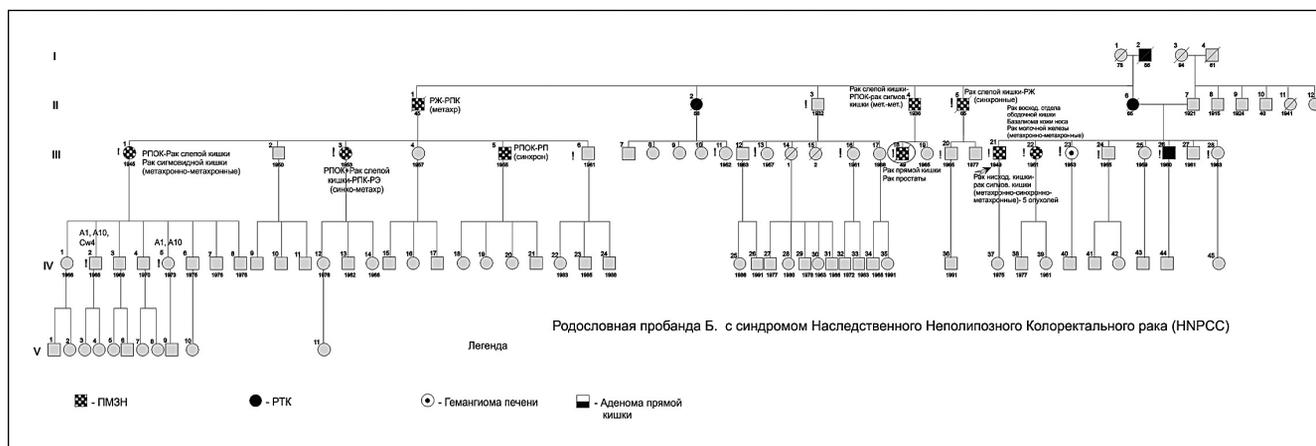


Рисунок 1. Родословная больного Б. с синдромом HNPCC

но данные о распространенности и риске развития РПЖ были противоречивыми и его точный риск остается неизвестным. В тоже время некоторыми авторами РПЖ не был признан как один из признаков проявления синдрома HNPCC [25,28]). Исходя из предпосылок, что, ассоциация РПЖ с наследственными синдромами рака остается еще плохо изученной, нам представлялось важным оценить относительный риск РПЖ и других (внепростатных) опухолей в семьях больных с ПМЗН и с синдромом HNPCC. В настоящее время РПЖ продолжает оставаться заболеванием с неясной этиологией. Вопрос о причинах возникновения РПЖ и роли наследственных факторов в их развитии на сегодняшний день остается открытым. Поэтому простой вопрос: «Действительно ли рак предстательной железы является наследуемым?» остается еще открытым.

Материалом для исследования послужили данные регистра раковых семей (PPC), включающий сведения о 560 больных с ПМЗН и 126 пациентов с синдромом HNPCC, находившихся на обследовании и лечении в ПМСУ Институте онкологии Молдовы с 1 января 1977 г. по 31-е декабря 2013 года, и их родственников первой степени родства. У всех больных с ПМЗН и синдромом HNPCC диагнозы были подтверждены морфологически.

Идентификация наследственных синдромов, проводилась в соответствии с установленными международными критериями, для каждого из них. Диагноз ПМЗН устанавливался с применением критериев, сформулированных Billroth в 1889 году (Цит. по Neugut A. I. at al., 1999). Каждая родословная с синдромом HNPCC классифицировалась в соответствии с модифицированными амстердамскими критериями [31,32]. Изучение семейного накопления РПЖ проводилось как в семьях больных с ПМЗН, так и в семьях с синдромом HNPCC. Для исключения возможности систематического смещения выборки больных в сторону наследственно отягощенных семей, каждая семья регистрировалась через одного члена семьи, т.е. путем одиночного отбора. Из-за отсутствия полных и достоверных данных о заболевании у родственников второй степени родства и причин их смерти, в исследование включены только родственники первой степени родства. Особое внимание уделялось подтверждению диагноза онкологического заболевания у родственников I степени родства: родителей, сибсов (братьев и сестер), детей, которые затем включались в дальнейший анализ. Подтверждение диагноза осуществлялось по выпискам из историй болезни родственников,

степени родства							
Больные (%)							
РШМ	РЯ	РМЖ	РЖ	ПМЗН	РЛ	ДЗНО	ДДНО
5 (0.7)	5 (0.7)	2 (0.3)	10 (0.7±2.8)	7 (0.48±2.8)	8 (0.5±2.7)	18 (1.2±2.6)	15 (1.0±2.6)
1 (0.7)	4 (2.7±)	2 (1.3)	5 (1.6±6.3)	11 (3.6±5.9)	-	7 (2.3±6.1)	5 (1.6±6.3)
-	10 (0.5±2.3)	35 (1.8±2.2)	81 (1.3±1.2)	11 (0.18±1.3)	42 (0.7±2.5)	140 (2.2±1.2)	101 (1.6±1.2)
0.17± 0.003	0.07± 0.002	0.46± 0.005	0.28± 0.003	0.009± 0.0005	0.51± 0.004	2.04± 0.006	

находившихся на учете в Институте онкологии. При отсутствии соответствующей медицинской документации, подтверждающей диагноз, использовались анамнестические данные, полученные от двух и более родственников. В дальнейшем, на основании обнаруженного полного совпадения сведений, полученных со слов больных и из доступных медицинских документов (справок, выписок из историй болезни, архивных материалов), анамнестические данные считались вполне достоверными. В качестве контроля служили популяционные частоты указанных заболеваний.

Среди 560 пробандов с ПМЗН было 217 (38.7%) мужчин и 343 (61.3%) женщин (таб.1). У этих пациентов были выявлены 1181 опухоль, из которых 642 — следующие (вторые, третьи и т.д.) опухоли, в том числе 329 синхронных и 313 — метакронных. Средний возраст пробандов с ПМЗН — 65.4±1.7. Распределение ПМЗН по органам и системам представлено в таблице 3. У 60 (10.7%) больных были выявлены 3 и более опухоли, в том числе у 44 (7.8%) больных по 3 опухоли, у 11 (2.0%) — по 4 опухоли, у 4 (0.7%) — 5 опухолей и у 1–6 опухолей. Только у 12 (2.1%) пациентов-мужчин одна из опухолей поражала предстательную железу. У них выявлены 24 опухоли. У двух из них опухоли были синхронными, а у 10 — метакронными. У 8 пациентов с РПЖ вторые опухоли локализовались: в прямой кишке (5), ободочной кишке (2) и мочевом пузыре (1). В качестве второй опухоли РПЖ наблюдали у 4 пациентов: у 3 с раком прямой кишки и у 1 — раком ободочной кишки. Средний возраст больных с РПЖ составил 59.2±2.2 лет. Только у 2 (0.3%) пациентов первой опухолью был РПЖ.

Клинико-генеалогические сведения удалось получить у 543 пациентов с ПМЗН, в том числе у 206 пробандов-мужчин. Среди 3637 родственников первой степени родства пробандов с ПМЗН РПЖ выявлен у 2 (0.11±2.3%), что в 1.7 раза превышает популяционный риск (0.063±0.0019%) (таб.2). Относительный риск РПЖ для родственников пациентов из семей с синдромом HNPCC составляет 0.8±6.3% и превышает таковой в контрольной группе в 12.7 раз ( $p<0.05$ ). Эта частота была несколько выше (в 2.2 и 20.6 раза) в семьях только пробандов-мужчин. Для того чтобы определить кто из родственников-мужчин первой степени родства (отец, брат, сын) наиболее подвержен РПЖ проведена оценка относи-

тельного риска в семьях пробандов-мужчин. Среди 1460 родственников-мужчин 206 пробандов с ПМЗН выявлен 1 (0.14%) случай РПЖ — у сына. Выявленные сочетания РПЖ и колоректального рака могут быть случайными. Вместе с тем, такие ассоциации могут являться частью известного синдрома HNPCC.

Для оценки риска рака предстательной железы в семьях с синдромом HNPCC проведен ретроспективный анализ семей, соответствующие Амстердамским критериям, из базы данных Регистра раковых семей. Таких семей оказалось 126 (таб.2). В 42 семьях пробандов-мужчин с синдромом HNPCC РПЖ был выявлен у 2 (1.3%) родственников-мужчин, что превышает популяционный риск в 20.6 раза (таб.3). Эти два случая РПЖ были выявлены у сына и брата пробандов. Обращает на себя внимание тот факт, что среди родственников первой степени родства в исследуемых группах пациентов отмечается высокий уровень накопления рака органов репродуктивной системы у женщин: тела матки (1.4–6.1%), молочной железы (1.4–4.8%) и ПМЗН (0.2–2.5%). Ярким примером выше сказанного может служить родословная пациента Б. (рис. 1).

Для того чтобы определить кто из родственников-мужчин первой степени родства (отец, брат, сын) наиболее подвержен РПЖ проведена оценка относительного риска в семьях пробандов-мужчин (таб. 3). Среди 1460 родственников-мужчин 206 пробандов с ПМЗН выявлен 1 случай РПЖ. Относительный риск РПЖ среди родственников пациентов-мужчин с ПМЗН составил 0.14%. В 42 семьях пробандов-мужчин с синдромом HNPCC РПЖ был выявлен у 2 (1.3%) родственников (брата и сына), что превышает популяционный риск в 20.6 раза.

Высокий относительный риск заболеть РПЖ для кровных родственников-мужчин пробандов с ПМЗН и синдромом HNPCC предполагает наличие унаследованной генетически обусловленной предрасположенности к развитию болезни. Вместе с тем, существует мнение, что семейный и наследственный рак простаты, по-видимому, проявляется как сайт-специфический, а не является частью любого другого известного синдрома наследственного рака [24,28].

Учитывая, что наше исследование ограничено небольшим числом семей, эта проблема может быть в даль-

нейшем вновь рассмотрена, когда база данных будет пополнена дополнительным числом наблюдений.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что для индивидуумов, родственники которых поражены ПМЗН и/или наследственным неполипозным колоректальным раком, риск заболеть РПЖ в 2.2 и 20.6 раза, соответственно, выше по сравнению с теми, у которых нет семейного отягощения. Эти данные свидетельствуют о том, что синдром HNPCC должен быть включен группы наследственных синдромов повышен-

ного риска развития наследственного РПЖ. Скрининг пациентов с РПЖ может быть эффективной стратегией для выявления пациентов синдрома HNPCC. Необходимо молекулярно-генетические исследования, чтобы определить генетическую основу подверженности к раку предстательной железы в этих семьях. Хотя молекулярный механизм и патогенез рака предстательной железы в описанных семьях остается неизвестным, его ассоциация с синдромом HNPCC и синдромом полинеоплазий, очевидна.

## Литература

- Ahn J., Moslehi R., Weinstein S. J. et al. Family history of prostate cancer and prostate cancer risk in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Study //International Journal of Cancer.— 2008.— Vol.123, Issue 5.— P.1154–1159.
- Alcaraz A., Hammerer P., Tubaro A. et al. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. Eur Urol.— 2009.— Vol.55, N4 864–873.
- Altekruse S. F., Huang L., Cucinelli J. E., McNeel T. S., Wells K. M., Oliver MN. Spatial patterns of localized-stage prostate cancer incidence among white and black men in the southeastern United States, 1999–2001 //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.—2010.— Vol.19.— P.1460–1467.
- Bauer C. M., Ray A. M., Halstead-Nussloch B. A., et al.: Hereditary prostate cancer as a feature of Lynch syndrome. Fam Cancer.—2011.— Vol.10.— Issue 1.— P.37–42.
- Beebe-Dimmer J. L., Drake E. A., Dunn R. L., Bock C. H., Montie J. E., Cooney K. A. Association between family history of prostate and breast cancer among African-American men with prostate cancer. // Urology.—2006.— Vol.68, N5.— P.1072–1076.
- Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004 //Ann. Oncol.—2005.— Vol.16, N3.— P.481–488.
- Brandt A., Bermejo J. L., Sundquist J., Hemminki K. Age-Specific Risk of Incident Prostate Cancer and Risk of Death from Prostate Cancer Defined by the Number of Affected Family Members //European Urology.—2010.— Vol. 58, Issue 2.— P. 275–280.
- da Silva F. C., de Oliveira L. P., Santos E. M. et al. Frequency of extracolonic tumours in Brazilian families with Lynch syndrome: Analysis of a hereditary colorectal cancer institutional registry. Fam Cancer.— 2011.— Vol.9.— P. 563–570.
- Eeles R. A., Kote-Jarai Z., Giles G. G. et al. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility //Nat Genet.—2008.— Vol.40, N3.— P.316–321.
- Fabbri C., Ravaioli A., Ravaioli A. Risk of cancer of the prostate and of the kidney parenchyma following bladder cancer //Tumori.—2007.— Vol.93, N2.— P.124–128.
- Fitzgerald L. M., Kwon E. M., Koopmeiners J. S. et al. Analysis of recently identified prostate cancer susceptibility loci in a population-based study: associations with family history and clinical features //Clin Cancer Res.—2009.— Vol.15, Issue 9.— P.3231–3237.
- Grindedal E. M., Møller P., Eeles R. et al. Germ-Line Mutations in Mismatch Repair Genes Associated with Prostate Cancer //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.—2009.— Vol.18, Issue 9.— P.2460–2467.
- Gronberg H., Bergh A., Damber J. E., Emanuelsson M. Cancer risk in families with hereditary prostate carcinoma //Cancer.—2000.— Vol.89, Issue 6.— P. 1315–1321.
- Gursel B., Meydan D., Özbek N. et al. Multiple Primary Malignant Neoplasms from the Black Sea Region of Turkey //The Journal of International Medical Research.—2011.— Vol.39.— P.667–674.
- Isom-Batz G., Bianco F. J., Kattan M. W., Mulhall J. P., Lilja H., Eastham J. A. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer //J Urol.—2005;173, Issue 6.— P.1935–1937.
- Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics.—2008 CA //Cancer J. Clin.—2008.— Vol.58, N2.— P.71–96.
- Kellen E., Zeegers M. P., Dirx M. et al. The occurrence of both bladder and prostate cancer in five cancer registries in Belgium, The Netherlands and the United Kingdom //