

© В. Г. Вахарловский¹,
Г. М. Жаринов², М. И. Школьник²,
М. В. Агафонова², Е. А. Арюпина²,
Е. Н. Имянитов¹

¹ Санкт-Петербургская государственная
педиатрическая медицинская академия

² ФГУ «Российский научный центр
радиологии и хирургических
технологий Федерального агентства
по высокотехнологичной медицинской
помощи»

Резюме. Проанализировано 29 родословных больных раком предстательной железой (РПЖ). В 82,7 % родословных отмечалось наличие злокачественных образований у кого-либо из родственников обследуемого. Только в одном случае РПЖ прослеживался в двух поколениях — отец — сын. У остальных онкологические заболевания наблюдались по материнской и отцовской линиям или с обеих сторон, причем у членов семьи разной степени родства по отношению к больному РПЖ, и разные по локализации рака. Отсутствие необходимости каких-либо материальных вложений для составления родословной и ее информативность, полагаем, не может не привлекать специалистов для использования первой в качестве дополнительного источника для целенаправленного выделения групп высокого риска заболевания РПЖ. Расширение данных исследований будет способствовать выяснению корреляций различных видов рака в семье непосредственно с РПЖ, а также ассоциаций полиморфных генов, влияющих на формирование разных форм рака, в том числе РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы; больные; родословная.

ИССЛЕДОВАНИЕ РОДОСЛОВНЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Встречаемость рака предстательной железы (РПЖ) составляет 10–15 на 100 000 человек в популяции (В. М. Мерабишвили, 2000). В общемировой структуре онкологической заболеваемости рак простаты занимает шестое место, а среди мужчин — третье. Ежегодно данная патология диагностируется у более чем полу-миллиона, что соответствует примерно одной десятой части от всех онкологических заболеваний у мужчин. В развитых странах доля РПЖ в структуре онкологической заболеваемости составляет одну шестую часть, в развивающихся — менее одной двадцатой. Смертность от рака простаты значительно ниже заболеваемости. Тем не менее РПЖ занимает вторую позицию в списке причин онкологической смертности в США, причем на долю новообразований предстательной железы приходится чуть менее одной десятой летальных исходов рака. Главной эпидемиологической особенностью РПЖ является почти исключительное поражение лиц пожилого возраста. Риск заболеть до 40 лет составляет примерно 1 : 10 000, в то время как на протяжении всей жизни каждому шестому мужчине будет поставлен диагноз рака простаты. Среди всех больных РПЖ мужчины в возрасте до 50 лет составляют лишь 0,1 %. Существенное увеличение риска заболевания наблюдается лишь после 60 лет. Средний возраст больных РПЖ составляет 72–74 года (Е. Н. Имянитов, К. П. Хансон, 2007).

Генетика рака простаты является предметом для исключительно интенсивных исследований. Определенная роль наследственности в формировании риска РПЖ не вызывает никаких сомнений. В частности, результаты близнецовых исследований свидетельствуют о том, что конкордантность по раку простаты для однойцовых (т. е. генетически идентичных) близнецов достоверно выше, чем для разнородных пар (Lichtenstein et al., 2000). В полном соответствии с этими наблюдениями установлено, что наличие РПЖ у родственника первой степени (отца или брата) увеличивает вероятность возникновения РПЖ в 2–3 раза (Grönberg, 2003).

Идентифицированы отдельные семьи, характеризующиеся множественными случаями РПЖ. В подобных родословных предполагается передача из поколения в поколение доминантной мутации, обладающей высокой пенетрантностью. Примечательно, что в подобных семьях зачастую наблюдается необычно раннее начало заболевания, что укладывается в картину моногенного наследственного ракового синдрома. Тем не менее, в отличие от некоторых других типов новообразований — рака молочной железы, рака толстой кишки и т. д., выраженная семейная агрегация РПЖ встречается относительно редко: в мире зарегистрировано лишь несколько сотен семей с подобными характеристиками. Представляется вероятным, что даже эти единичные случаи высокопенетрантного наследования риска РПЖ не объясняются одним-единственным геном; разные родословные демонстрируют сцепленность наследования РПЖ с разными хромосомами (1, 4, 7, 8, 11, 17, 20, 22, X) (Hsing, Chokkalingam, 2006; Ostrander et al., 2006). Наиболее интересным геном-кандидатом представляется RNASEL, мутации в котором

УДК: 616.65-002-006: 575.1

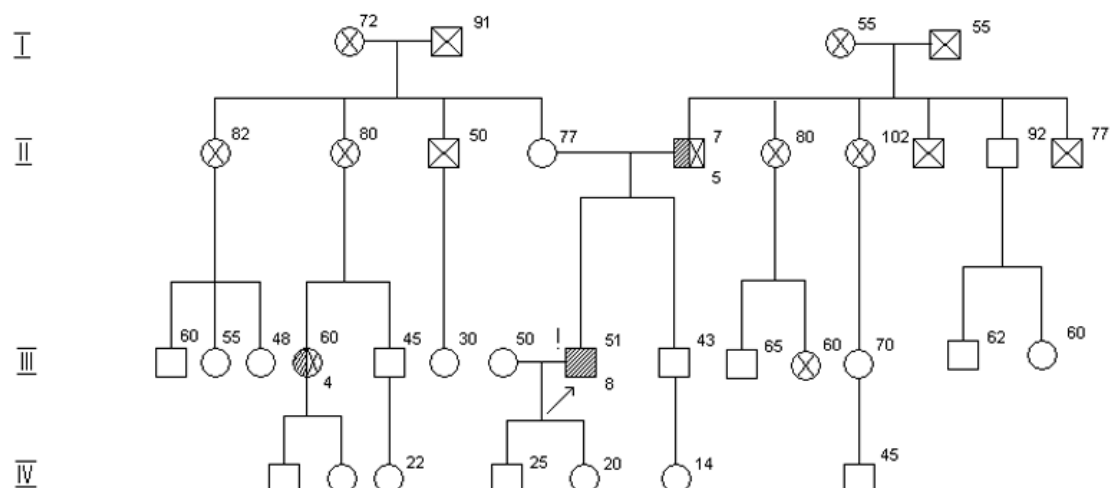


Рис. 1. Родословная больного А-ого А. Н., 51 год, РПЖ (пояснение в тексте)

Обозначения символов:

□ и ○ – мужской и женский пол;

(x) – умер;

I – порядок поколений;

число над символом – возраст члена семьи;

число под символом – его номер;

□–○ – супружеская пара;

(!) – лично нами обследован;

(→) – пробанд;

⊥ – бесплодие;

▨ – болен РПЖ;

⊗ – болен раком.

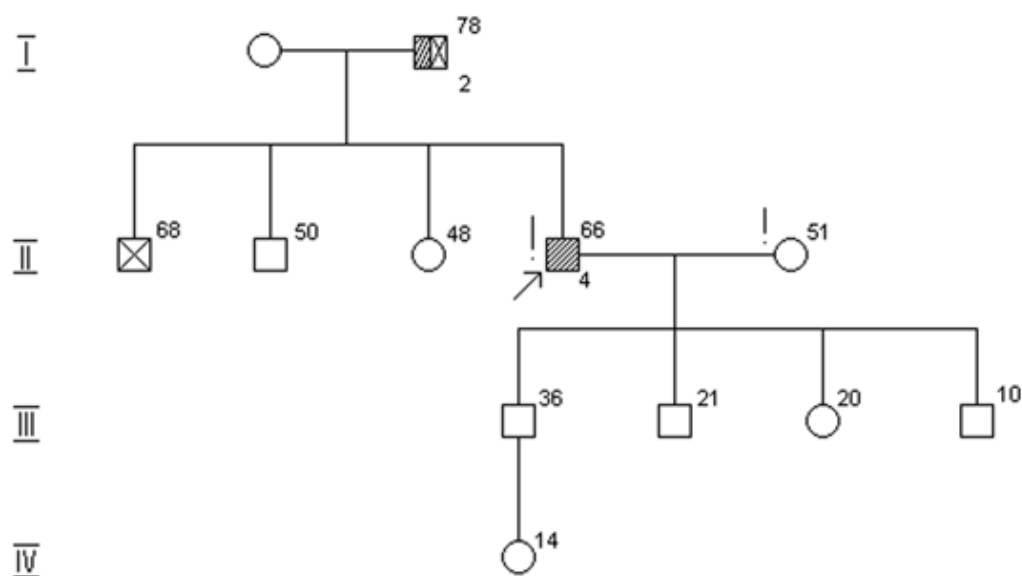


Рис. 2. Родословная больного П-на Э. С., 67 лет, РПЖ

демонстрируют выраженную сегрегацию с проявлением заболевания в семьях (Carpenter et al., 2002). Интересно, что для наследственных форм РПЖ продемонстрирована ассоциация с мутацией, встречающейся исключительно в славянских популяциях — 657del5 вариантом гена NBS1 (Cybulski et al., 2004). Среди других генов с пред-

полагаемым участием в высокопенетрантной генетической предрасположенности к РПЖ следует упомянуть ELAC2 и MSR1 (De Marzo et al., 2003). Тем не менее следует отчетливо понимать, что случаи семейного РПЖ достаточно редки и не могут служить объяснением феномена наследственной предрасположенности к РПЖ в целом.

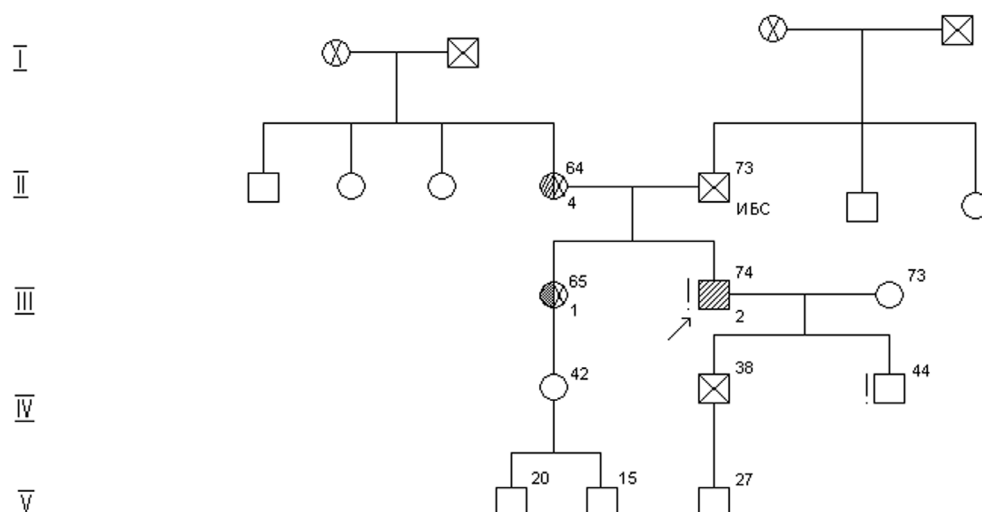


Рис. 3. Родословная больного Б-ва М. М., 74 года, РПЖ

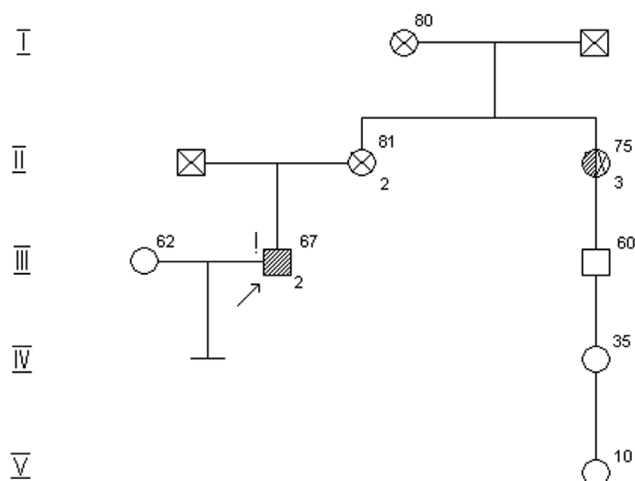


Рис. 4. Родословная больного М-щ В. К., 67 лет, РПЖ

В задачу настоящей работы входило провести анализ родословных у больных РПЖ — имеется ли онкологический семейный фон, не только РПЖ, у больных этой нозологической формы; насколько велик и разнообразен этот фон, если он есть. Подобных исследований в отечественной и в доступной зарубежной литературе мы не встретили.

Анализу были подвергнуты 29 родословных больных РПЖ. Все больные находились на обследовании и лечении в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий. Возраст больных в среднем составлял 66,7 лет $\pm$ 3,9. Диагноз заболевания был установлен на основании клинических и лабораторных показателей и во всех наблюдениях с верифицированием посред-

ством морфологического исследования биоптатов предстательной железы.

Родословные составляли общепринятым методом, описанным во многих источниках (Н. П. Бочков, 2001; В. Г. Вахарловский, В. С. Баранов, 2003; В. Г. Вахарловский, О. П. Романенко, В. Н. Горбунова, 2009). Родословные составляли при непосредственном общении с пациентом (пробандом). Для уточнения некоторых данных беседовали с женами и сыновьями больных, а также знакомились с медицинской документацией опрашиваемых и их родственников.

Всего составлено 29 родословных больных РПЖ. Большинство родословных содержало данные состояния здоровья не только близких родственников пациента (дедушек и бабушек, роди-

телей и детей, родных братьев и сестер), а так же братьев и сестер родителей, их детей и т. д. В качестве иллюстрации приводим родословную больного А-ого А. Н., 51 год (на родословной — 111₈) — рис. 1. В ней отмечено наличие онкологических заболеваний у членов семьи больного РПЖ по материнской и по отцовской линиям. Рак молочной железы наблюдался у двоюродной сестры (111₄) больного по линии матери (11₄) и рак поджелудочной железы у отца (11₅) больного. Отметим, что в некоторых исследованиях статистически доказана ассоциация между раком молочной железы и РПЖ. Однако вклад, полиморфных генов-кандидатов, участвующих в формировании первой нозологической формы, и его степень (гены BRCA1 и BRCA2), остается пока до конца неясным (Е. Н. Имянитов, К. П. Хансон, 2007).

Из 29 опрошенных 5 пациентов не указали на наличие злокачественных новообразований среди известных им родственников. Трое мужчин не знали нозологической формы, но с убеждением утверждали, что некоторые члены их семьи умерли от онкологического заболевания. Подтвердить эти убеждения документально не представлялось возможным. Поэтому мы исключили из детального анализа все 8 вышеуказанных родословных. Однако не можем не отметить, что в целом из 29 в 24 родословных, т. е. в 82,7% отмечалось наличие злокачественных образований у кого-либо из родственников пациента.

Из 21 углубленно проанализированной родословной только в одном случае РПЖ прослеживался в 2 поколениях. У больного РПЖ (рис. 2) П-на Э. С., 67 лет, (114) отец (12) также страдал РПЖ, по поводу чего был прооперирован.

Генеалогический анализ наших больных РПЖ показал, что онкологические злокачественные заболевания наблюдались среди их родственников степени родства, как первой, т. е. среди родителей и детей больных, так и среди других родственников (вторая степень родства) по вертикали (разные поколения) и горизонтали (двоюродные и т. д. братья и сестры). В качестве примера приводим генеалогическое древо (рис. 3) больного Б-ва М. М., 74 лет, (111₂), у матери (11₄) и родной сестры (111₁) по материнской линии которого, наблюдался рак желудка. На рис. 4 представлена родословная больного РПЖ М-о В. К., 67 лет, (111₂), родная сестра (11₃) матери (11₂) которого была прооперирована по поводу рака молочной железы. Отмечено, что возникновение РПЖ от семейной концентрации раковых заболеваний, т. е. от их количества в одной семье. Среди наших пациентов в 6 случаях рак встречался

как по отцовской, так и по материнской линиям, в 8 случаях — только по материнской и в 7 — по отцовской линии. (29, 38 и 33 %, соответственно). Среди родственников больных РПЖ по обеим линиям встречались самые различные формы рака. У мужчин это рак легких, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, простаты. У женщин — рак молочной железы, легких, пищевода, желудка, матки.

Таким образом, в представленном материале нам удалось проследить наличие РПЖ среди мужчин 1-й степени родства только в одной семье из 21. Практически во всех проанализированных 24 семьях среди родственников больных наблюдались злокачественные образования различных форм. Возможно, имеется определенный семейный фон эндогенного происхождения, который способствует реализации формирования РПЖ в сочетании с экзогенными факторами.

Простота составления родословной, отсутствие необходимости каких-либо материальных вложений, информативность генеалогического древа, полагаем, не может не привлекать внимания специалистов для использования родословной в качестве дополнительного источника с целью целенаправленного выделения среди мужчин групп высокого риска заболевания РПЖ. Расширение данных исследований, по нашему мнению, будет способствовать выяснению корреляций различных видов рака в семье непосредственно с РПЖ, а также корреляций полиморфных генов, влияющих на формирование разных форм раков, в том числе и РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н. П. Клиническая генетика. Учебник. — М.: ГЭОТАР-МЕД., 2001. — 448 стр.
2. Вахарловский В. Г., Баранов В. С. Наследственные болезни и дородовая диагностика. — СПб.: Знание, ИВЭ-СЭП. 2003, 48 стр.
3. Вахарловский В. Г., Романенко О. П., Горбунова В. Н. Генетика в практике педиатра. СПб.: «Феникс», 2009. — 288 стр.
4. Имянитов Е. Н., Хансон К. П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. Санкт-Петербург, Издательский дом СПбМАПО, — 2007. — 212 стр.
5. Мерабишвили В. М. (ред.) Деятельность онкологической службы С.-Петербурга в 2000 г. СПб., 2001.
6. Carpten J., Nupponen N., Isaacs S., Gliniewicz B., et. al. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. // — Nat Genet. — 2002. — 30. — 181–184
7. Cybulski C. et. al. J NBS1 is a prostate cancer susceptibility gene. // — Cancer Res. — 2004. — 64, 1215–1219.

8. *De Marzo A. M., Nelson W. G., Isaacs W. B., Epstein J. I.* Pathological and molecular aspects of prostate cancer // – *Lancet*. – 2003. – 961, 955–964.
9. *Grönberg H.* Prostate cancer epidemiology // *Lancet*. – 2003. – 361. – 859–864.
10. *Hsing A. W., Chokkalingam A. P.* Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*, – 2006, 11, 1388–1413.
11. *Lichtenstein P., Holm N. V., Verkasalo P. K., Iliadou et al.* Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. // *N. Engl. J. Med*, – 2000, – 343, 78–85.
12. *Ostrander E. A., Kwon E. M., Stanford J. L.* Genetic susceptibility to aggressive prostate cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev*, – 2006, – 15, – 1761–1764.

ANALYSIS OF PEDIGREES OF PROSTATE CANCER PATIENTS

Vaharlovskiy V. G., Zharinov G. M., Shkolnik M. I., Agafonova M. V., Ariupina E. A., Imyaninov E. N.

◆ **Resume:** 29 pedigrees of prostate cancer patients have been analyzed. 24 pedigrees demonstrated presence of various oncological diseases, which were similarly distributed among maternal and paternal relatives. Presence of prostate cancer in father and son has been revealed only in 1 pedigree. Extended pedigree studies may help to identify cancer types, which share common predisposing genes with the carcinoma of prostate.

◆ **Key words:** prostate cancer, pedigree.

◆ Информация об авторах

Вахарловский Виктор Глебович –
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
E-mail: spb@gpma.ru

Жаринов Михаил Иосифович –
ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70
E-mail: contact@crirr.ru

Школьник Михаил Иосифович –
ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70
E-mail: contact@crirr.ru

Агафонова Мария Викторовна –
ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70
E-mail: contact@crirr.ru

Ариупина Елена Александровна –
ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70
E-mail: contact@crirr.ru

Имянитов Евгений Наумович – д. м. н., профессор.
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
E-mail: spb@gpma.ru

Vaharlovskiy Viktor Glebovich –
Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy,
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
E-mail: spb@gpma.ru

Zharinov Mikhail Iosifovich –
Center of radiology and surgical technologies, St.-Petersburg
197758, St. Petersburg, p. Pesochniy, Leningradskaya st., 70.
E-mail: contact@crirr.ru

Shkolnik Mikhail Iosifovich –
Center of radiology and surgical technologies, St.-Petersburg
197758, St. Petersburg, p. Pesochniy, Leningradskaya st., 70.
E-mail: contact@crirr.ru

Agafonova Mariya Viktorovna –
Center of radiology and surgical technologies, St.-Petersburg
197758, St. Petersburg, p. Pesochniy, Leningradskaya st., 70.
E-mail: contact@crirr.ru

Ariupina Elena Aleksandrovna –
Center of radiology and surgical technologies, St.-Petersburg
197758, St. Petersburg, p. Pesochniy, Leningradskaya st., 70.
E-mail: contact@crirr.ru

Imyaninov Evgeniy Naumovich – doctor of medical science, professor. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy,
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
E-mail: spb@gpma.ru