

MÁ VÝZNAM SPONTÁNNY RODINNÝ SKRÍNING KARCINÓMU PROSTATY?

KLÚČOVÉ SLOVÁ

Karcinóm prostaty
Rodinná anamnéza
Príbuzenský skríning
Hereditárny karcinóm prostaty

SÚHRN

Úvod a ciele: Geneticky podmienené karcinómy prostaty (KP) predstavujú asi 10% všetkých KP. Cieľom práce bolo zhodnotiť význam pozitívnej rodinnej anamnézy ako rizikového faktora KP a účinnosť „spontánneho“ rodinného skríningu KP.

Materiál a metódy: Od januára 1999 do decembra 2001 bolo diagnostikovaných celkom 68 mužov (priemerný vek 65,8 r., vekové rozpätie 52 – 81 r.) s histologicky dokázaným KP. U všetkých týchto mužov bol zisťovaný prípadný výskyt KP v ich rodinách: jednak retrospektívne (orientovaná rodinná anamnéza s histologickým dôkazom prítomnosti KP u ich mužských rodinných príslušníkov), a jednak prospektívne. Prospektívne bolo vyšetrených (digitálne rektálne vyšetrenie, vyšetrenie PSA, eventuálne biopsia prostaty) 207 „zdravých“ mužských príbuzných vo veku 40 – 75 r. (priemerný vek 64,9 r.). Za tzv. familiárny výskyt KP bolo považované zistenie najmenej dvoch mužov s dokázaným KP v jednej rodine. Prísne kritériá hereditárneho KP sú ukázané v tab. 2. Genetická analýza sa nerobila.

Od januára 1996 do decembra 1998 bolo skriningovo na KP vyšetrených 196 mužov (priemerný vek 61,5 r., vekové rozpätie 51 – 74 r.), ktorí boli hospitalizovaní pre iné ako urologické ochorenia a navzájom neboli v žiadnom príbuzenskom vzťahu. Záchytnosť KP v tejto skupine mužov bola štatisticky porovnaná s výskytom KP zistenom v príbuzenskom skríningu.

Výsledky: Familiárny KP bol dokázaný u 12/68 (17,7 %) rodín a hereditárny KP u 2/68 (2,9 %) rodín. Záchytnosť (4/207; 1,9 %) KP v príbuzenskom skríningu bola štatisticky významne vyššia ($p < 0,01$) v porovnaní so zistením KP (2/196; 1 %) v skupine mužov, ktorí neboli v príbuzenskom pomere. Ani jeden KP zistený v príbuzenskom skríningu nebol v čase diagnózy diseminovaný.

Záver: Skríning KP je stále kontroverzný. Na identifikáciu rodín s vysokým rizikom vývoja KP budú potrebné podrobné genetické analýzy.

KEY WORDS

Prostate cancer (PC)
Family history
Screening of relatives
Hereditary prostate cancer

SUMMARY

HAS SIGNIFICANCE SPONTANEOUS FAMILIAL SCREENING OF PROSTATE CANCER ?

Introduction and purpose: Hereditary forms account for approximately 10 % of all prostate cancer (PC). The aim of this study was: to evaluate significance of positive familial history as risk factor of PC and efficiency of PC familial screening.

Material and methods: From January 1999 to December 2001 was detected 68 men (average age 65,8 years, range 52 - 81 years) with histologically proved PC. A occurrence of PC was ascertained in a families retrospectively and prospectively. 207 "healthy" relatives men (aged 40 - 75 years) was examined (digital rectal examination, serum level of PSA, eventually prostate biopsy) prospectively. So - called familial PC is a detection at least two men with histological proved PC in a one family. Severe criteria of hereditary PC are showed in a table 2. Genetic analysis wasn't made.

From January 1996 to December 1998 was screened 196 men (not relatives, average age 61,5 years, range 51 - 74 years), who were admitted in hospital for non urological diseases. A incidence of PC in this group of men was statistically compared to a occurrence of PC in a familial screening.

Results: Familial PC was demonstrated by 12/ 8 (17,7 %) families and hereditary PC was screened by 2/68 (2,9 %) families. PC was detected significantly higher ($p < 0,01$) in a family screening (4/207; 1,9 %) then by men without family relationship (2/196; 1 %). Metastatic PC wasn't detected in a family screening at the time of diagnosis PC.

Conclusions: A screening of PG is still controversial. There are needed a genetic analysis of families with high risk of PC.

ÚVOD

Súčasný poznatky o etiologických faktoroch karcinómu prostaty (KP) sú ohraničené. Okrem hlavných rizikových faktorov (vyšší vek, etnická, alebo národnostná príslušnosť, pohlavné hormóny, dietetické faktory a pod.) sa dokázal i vplyv určitých dedičných faktorov na vznik a vývoj KP. Geneticky podmienené KP predstavujú však iba asi 10 % všetkých KP [1]. Pri KP ide väčšinou o autozómovo dominantné dedičné ochorenie, ale zrejme sa uplatňujú aj iné genetické mechanizmy prenosu [2]. Viacerí autori rozlišujú tzv. familiárny KP, pri ktorom sú KP postihnutí najmenej dvaja muži v rodine [3,5,6]. Kritériá rozlišujúce tzv. hereditárny KP formuloval v r. 1993 Carter a spol. (tab. 2) [7].

MATERIÁL A METODIKA

V období od 1. 1. 1999 do 31. 12. 2001 sme diagnostikovali celkom 68 mužov (priemerný vek 65,8 r., vekové rozpätie 52 – 81 r.) s histologicky dokázaným KP. Medzi mužmi nebola dokázaná žiadna rodinná príbuznosť. V čase zistenia ochorenia malo 7 (10,3 %) mužov lokalizovaný KP, 35 (51,5 %) mužov lokálne pokročilé ochorenie a 26 (38,2 %) mužov malo diseminovaný KP (tab. 1). U všetkých týchto 68 mužov sme zisťovali prípadný výskyt KP v ich rodinách (retrospektívne orientovaná rodinná anamnéza s podmienkou histologického dôkazu prítomnosti KP u ich mužských rodinných príslušníkov) a tiež sme „prospektívne“ vyšetrili (digitálne rektálne vyšetrenie (DRV), vyšetrenie PSA, eventuálne biopsia prostaty) 207 ich „zdravých“ mužských príbuzných vo veku 40 – 75 r. (priemerný vek 64,9 r.). Celkovo na jednu zo 68 rodín pripadlo 1 – 5 vyšetrených príbuzných mužov vo veku 40 – 75 r. Genetická analýza sa nerobila.

Zistenie najmenej dvoch mužov s dokázaným KP v jednej rodine sme považovali za tzv. familiárny výskyt ochorenia. Prísne kritériá hereditárneho KP ukazuje tab. 2.

V období od 1. 1. 1996 do 31. 12. 1998 sme na KP skríningovo vyšetrili 196 mužov (priemerný vek 61,5 r., vekové rozpätie 51 – 74 r.), ktorí boli hospitalizovaní v NsP Skalica pre iné ako urologické ochorenia. Výskyt KP u týchto tzv. case findings sme štatisticky porovnali s výskytom KP zistenom pri príbuzenskom skríningu.

Štatistické hodnotenie: Na porovnanie jednotlivých súborov sme použili test významnosti rozdielu relatívnych hodnôt, ktorý dáva odpoveď na otázku, či sa nejaký jav (v tomto prípade výskyt KP) vyjadrený vo forme relatívnej hodnoty (v percente), vyskytuje v jednom súbore častejšie ako v druhom.

Cieľom práce bolo zhodnotiť: 1. význam pozitívnej rodinnej anamnézy ako rizikového faktora KP, 2. účinnosť „spontánneho“ rodinného skríningu KP a 3. prípadný vyšší podiel hereditárnej formy KP v nižšom (< 55 r.) veku zistenia KP.

VÝSLEDKY

Anamnesticky (retrospektívne) sme zistili KP (pozitívne histologické vyšetrenie) u 14/68 (20,6 %) mužov (priemerný vek 62,4 r., vekové rozpätie 54 – 81 r.) v 13/68 (19,1 %) rodinách. U týchto pacientov nebolo možné presne (pre nedostatočnú dokumentáciu) určiť rozsah ochorenia v čase diagnózy KP. Len jedna rodina (1,5 %) spĺňala kritériá hereditárneho KP.

V skupine 207 „zdravých“ mužských príbuzných (40 – 75 r.) sme diagnostikovali KP u štyroch (1,9 %) vyšetrených mužov (priemerný vek 57,5 r., vekové rozpätie 54 – 60 r., jeden raz bol

	počet mužov	%	priemerný vek	vekové rozpätie
	68	100,0	65,8	52 – 81
Lokalizovaný KP	7	10,3	58,9	52 – 62,5
Lokálne pokročilý KP	35	51,5	66,4	54 – 77
Diseminovaný KP	26	38,2	68,7	55 – 81

* 68 mužov = 68 rodín
KP - karcinóm prostaty

Tab. 1. Diagnostika karcinómu prostaty v NsP Skalica (1999 – 2001).

1. Viac ako traja postihnutí muži v troch za sebou idúcich generáciách
2. Najmenej traja postihnutí muži v jednej rodine (príbuzní I. stupňa*)
3. Dvaja postihnutí príbuzní muži I. stupňa* mladší ako 55 r.

*I. stupeň príbuznosti - otec, brat

Tab. 2. Kritériá hereditárneho karcinómu prostaty [7].

Rodinní príslušníci s KP	Relatívne riziko vzniku KP
I. stupňa	2,2 (1,2 – 3, 3)
II. stupňa	1,7 (1,0 – 2,9)
I. a II. stupňa	8,8 (2,8 – 28,1)

KP - karcinóm prostaty
Rodinní príslušníci I. stupňa (otec, brat)
Rodinní príslušníci II. stupňa (strýc, bratranec, starý otec)

Tab. 3. Riziko ochorenia na karcinóm prostaty v závislosti od stupňa príbuznosti [9].

Počet príslušníkov rodiny postihnutých KP	Relatívne riziko vzniku KP
Jeden	2,2 (1,4 – 3,5)
Dvaja	4,9 (2, 0 – 12,3)
Troja	10,9 (2,7 – 43,1)

KP - karcinóm prostaty

Tab. 4. Riziko ochorenia na karcinóm prostaty v závislosti od počtu postihnutých príbuzných [9].

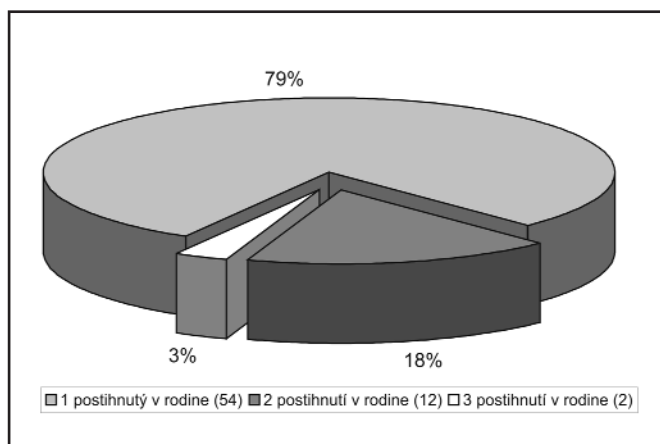


Diagram 1. Počet rodinných príslušníkov postihnutých karcinómom prostaty (n = 68 rodín).

v čase diagnózy prítomný lokalizovaný KP a trikrát lokálne pokročilý KP) v troch (4,9 %) rodinách. V tejto skupine kritériám hereditárneho KP zodpovedala jedna (1,5 %) zo 68 rodín. Záchytnosť (4/207; 1,9 %) KP v príbuzenskom skríningu bola štatisticky významne vyššia ($p < 0,01$) v porovnaní s diagnostikovaním KP (2/196; 1 %) v skupine mužov, ktorí boli hospitalizovaní v NsP Skalica pre iné ako urologické ochorenia.

Celkovo bolo do príbuzenského skríningu zahrnutých 86 KP (68 základných zistených v priebehu troch rokov /1. 1. 1999 – 31. 12. 2001/, 14 KP zistených retrospektívnou anamnézou s dôkazom histologickej verifikácie a 4 KP zistené „prospektívne“ aktívnym skríningom „zdravých“ mužských príbuzných vo veku 45 – 75 r.). Familiárny KP (najmenej dvaja postihnutí príbuzní) sme dokázali u 12/68 (17,7 %) rodín a hereditárny KP u 2/68 (2,9 %) rodín. Priemerne pripadalo 1,26 postihnutých karcinómom prostaty na jednu rodinu. Len v 2/68 (2,9 %) rodinách sme našli troch príbuzných (priemerný vek v čase diagnózy 58,8 r., vekové rozpätie 53 – 69 r., dvakrát bol prítomný lokalizovaný KP, štyrikrát lokálne pokročilý KP) postihnutých KP. Počet rodinných príslušníkov postihnutých KP ukazuje diagram 1.

Ani jeden KP zistený v príbuzenskom skríningu nebol v čase diagnózy diseminovaný. Priemerný vek v čase zistenia hereditárneho KP (58,8 r.) bol temer rovnaký ako pri lokalizovanom KP (58,9 r.). Ani v jednej rodine sme nenašli ani dvoch príbuzných, ktorí by mali v čase zistenia KP menej ako 55 r.

DISKUSIA

KP je geneticky heterogénne ochorenie a frekvencia zodpovedných génov v jednotlivých populáciách značne kolíše. KP sa vo väčšine prípadov vyskytuje sporadicky – t. j. v jednej rodine je len jeden postihnutý príslušník mužského rodu. Vrodený KP tvorí približne 10 % všetkých KP, aj keď epidemiologické údaje sú rozdielne (vyšší podiel vrodeného KP v USA v porovnaní s krajinami západnej Európy) [3]. Už v roku 1956 Morganti a spol. [4] upozornili na pozitívnu rodinnú anamnézu KP ako na významný rizikový faktor tohto zhubného ochorenia.

Muži, u ktorých sa KP vyskytli v blízkom príbuzenstve (brat, otec), majú približne dvojnásobné riziko v porovnaní s mužmi bez takejto rodinnej anamnézy (tab. 3) [8,9]. S počtom ochorení v blízkom príbuzenstve, prípadne s výskytom u príbuzných v mladšom veku riziko vzniku KP rovnako stúpa (tab. 4) [9]. Viacerí autori pozorovali až 40 % podiel vrodenej formy KP u mužov mladších ako 55 rokov [3,7,10]. My sme tieto nálezy v našej práci nemohli potvrdiť.

Poznatky o molekulárne genetických mechanizmoch vedúcich ku vzniku KP sa začínajú v poslednej dobe čoraz viac prehľbovať. Viaceré štúdie dokázali prevahu autozómovo dominantného dedenia KP v populácii, ale stále chýbajú jednoznačné rozoznávacie znaky odlišujúce hereditárny od sporadického KP [3,11]. Rovnako neboli identifikované zodpovedné regulačné gény, ktoré kontrolujú látkovú výmenu v prostatickej žľaze. Na rozdiel od karcinómu prsníka alebo hrubého čreva (ktoré sú podmienené mutáciami v jednom alebo niekoľko málo génoch), hereditárny KP je podmienený mutáciami v oveľa väčšom počte génov. Viaceré gény predisponujúce ku vzniku KP už boli identifikované [3,5,6,10, 11,12, 13,14]. Rovnako sú známe úseky chromozómov asociované s hereditárnym KP [15]. Spojenie medzi kombináciou určitých génov a agresívnym chovaním KP dokázali v experimente viacerí autori [16,17].

Uplatnenie vplyvu rôznych génov je zrejme rozdielne v rôznych oblastiach sveta a v rôznych vekových obdobiach života mužskej

populácie. Tak je možné vysvetliť, prečo pri hereditárnom KP napr. v Nemecku (SRN) prevládajú recesívne alebo X chromozomálne zdedené gény a v USA jednoznačne dominujú autozómovo dominantné gény [3,6]. Podobné dlhodobé epidemiologické genetické analýzy KP sa začínajú uplatňovať v populácii fínskych a švédskych mužov [6,18,19].

Skríning KP je stále kontroverzný [20]. „Spontánny“ skríning KP v rizikových rodinách nie je vždy účinná metóda, ale viacerí autori ho odporúčajú s cieľom identifikovať väčší počet kurabilných KP v lokalizovanom štádiu [3,6,8]. V našom malom súbore sme zistili familiárny KP v 17,7 % rodín a hereditárny KP v 2,9 % rodín a ani jeden KP zistený v príbuzenskom skríningu nebol diseminovaný. V príbuzenskom skríningu sme identifikovali štatisticky významne vyšší počet KP v porovnaní so zistením KP v skupine mužov, ktorí neboli v príbuzenskom vzťahu. Tým sme potvrdili predošlé výsledky iných autorov [1,3,6]. Rozlíšenie izolovaného hromadenia KP v rodinách od hereditárnych foriem KP na základe klinických, histologických alebo iných bežných parametrov t. č. nie je možné [3]. Na identifikáciu rodín s vysokým rizikom vývoja KP budú potrebné podrobné genetické analýzy, ktoré umožnia stanoviť riziko postihnutia rodinných príslušníkov rakovinou prostaty.

LITERATÚRA

1. Key T. Risk factors for prostate cancer. In: Preventing prostate cancer: Screening versus chemoprevention. Cancer Surveys 1995; 23 (1): 63–67.
2. Horňák M. Karcinóm prostaty: diagnostika, liečba a skríning. Konzílium 2002; 3 (2): 3–37.
3. Paiss T, Herkommer K, Chab A. Das familiäre Prostatakarzinom in Deutschland. Urologe A 2002; 41 (1): 38–43.
4. Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A. Recherches clinico - statistiques et génétiques sur les néoplasies de la prostate. Acta Genet Stat Med. 1956; 6 (3): 304–305.
5. Berry R, Schroeder J, French A. Evidence for a prostate cancer - susceptibility locus on chromosome 20. Am J Hum Genet 2000; 67 (1): 82–91.
6. Carter B, Beaty T, Steinberg G. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci. USA 1992; 89 (5): 3367–3371.
7. Carter B, Bova G, Steinberg G. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. J. Urol , 1993; 150 (5): 797–802.
8. Kliment J, Horňák M. Karcinóm prostaty. Martin, Osveta 1999; 297.
9. Steinberg G, Carter B., Beaty T. Family history and the risk of prostate cancer. Prostate 1990;17 (4): 337–347.
10. Berthon P, Valeri A., Cohen A. Predisposing gene for early - onset prostate cancer, localised on chromosome 1q42,2–43. Am J Hum Genet 1998; 62 (7): 1416–1424.
11. Smith J, Freilje D, Carpten J. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome - wide search. Science 1996; 274 (6): 1371–1374.
12. Suarez B, Lin J, Burmester J. A genome screen of multiplex sibships with prostate cancer. Am J Hum Genet 2000; 66 (4): 933–944.
13. Tavtigian S, Simard J, Teng D. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. Nat Genet, 2001; 23 (1):172–180.
14. Witte J, Goddard K, Conti D. Genomewide scan for prostate cancer - aggressiveness loci. Am J Hum Genet 2001; 67 (1): 92–99.
15. Ernst T, Hergenbahn M, Kenzelmann M. Decrease and gain of gene expression are equally discriminatory markers for prostate carcinoma: A gene expression analysis on total and microdissected prostate tissue. Am J Pathol 2002; 160 (6): 2169–2180.
16. Singh D, Febbo P, Ross K. Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior. Cancer Cel 2002; 17 (1): 203–209.
17. Luo J, Yu Y, Cieply K. Gene expression analysis of prostate cancers. Mol Carcinog 2002; 33 (1): 25–35.
18. Schaid D, Mc Donnell S, Blute M. Evidence for autosomal - dominant inheritance of prostate cancer. Am J Hum Genet 1998; 62 (7): 1425–1438.
19. Xu J, Meyers D, Freile D. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. Nat Genet 1998; 20 (1): 175–179.
20. Horňák M. Skríning karcinómu prostaty: čo vieme a čo potrebujeme vedieť? Med Monitor 1998; 4 (1): 12–16.

MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Urologické oddelenie NsP Skalica

Koreszkova 2, 909 82 Skalica

Tel.: 034/664 49 51-5, fax.: 034/664 55 63

e-mail: marencak@ehs.sk