

В.М. Соркин

Крымский медицинский  
университет  
им. С.И. Георгиевского  
МЗ Украины, Симферополь,  
Украина

## РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Ключевые слова:** рак молочной железы, риск развития сопутствующих первичных опухолей.

**Резюме.** Определен относительный риск (ОР) возникновения первичных злокачественных опухолей у 5073 больных раком молочной железы (РМЖ) за 20 лет. Среди обследованных больных РМЖ первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) выявлены у 309 (6,1%). Риск развития полинеоплазий у больных РМЖ в 20 раз превышает вероятность заболевания раком среди здорового женского населения в популяции. Достоверно более высокий, чем в популяции, ОР заболевания выявлен при раке контралатеральной молочной железы (ОР = 76,7), яичника (ОР = 37), ободочной кишки (ОР = 25,5), желудка (ОР = 24,6), эндометрия (ОР = 21), кожи (ОР = 14,9) и шейки матки (ОР = 13,6). При этом риск возникновения рака щитовидной железы, меланомы кожи, мягкотканых сарком, опухолей костей, а также рака легкого не превышает уровень заболеваемости в популяции. Полинеоплазии у больных РМЖ в 86% случаев представляют собой опухоли, основными механизмами возникновения которых являются гормональные и обменные нарушения, а также генетический фактор.

### ВВЕДЕНИЕ

Термином «первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО), или полинеоплазии», обозначают наличие двух и более новообразований у одного больного [1]. Впервые феномен ПМЗО был описан Бильротом в 1889 г., после чего последовала серия сообщений об отдельных случаях ПМЗО [23], которые условно можно обозначить как «казуистический этап» в изучении проблемы полинеоплазий. К середине XX в. в медицинской литературе были описаны более чем 20 тыс. случаев ПМЗО [23].

Накопленные данные послужили основанием для исследований, которые можно обозначить как «классификационный этап» в изучении полинеоплазий. На этом этапе многие исследователи предприняли попытки создания классификаций полинеоплазий, которые основывались на данных мировой литературы и собственном опыте [2, 8].

Следующий этап в изучении феномена полинеоплазий можно обозначить как «эпидемиологический». На этом этапе проявились и до настоящего времени не разрешены существенные разногласия в оценке как заболеваемости ПМЗО в целом, колеблющейся, по данным различных авторов и в разных странах мира, от 0,04 до 20% [21], так и частоты возникновения различных сочетаний полинеоплазий [3].

В настоящее время, наряду с продолжающимися эпидемиологическими исследованиями ПМЗО, предпринимаются попытки изучения этиологических и патогенетических особенностей возникновения полинеоплазий. Значение этого трудно пере-

оценить, поскольку выявление этиологических, патогенетических и клинических особенностей ПМЗО может оказать влияние на методы профилактики, выявления и лечения больных онкологического профиля [25].

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее часто диагностируемая злокачественная опухоль при ПМЗО у женщин [3, 17]. Однако на сегодня существует очень мало данных об отличиях опухоли молочной железы при ПМЗО от солитарного РМЖ. Проведенные до настоящего времени исследования ПМЗО с поражением молочной железы в основном носят описательный характер [2, 3, 24]. Немногочисленные работы, которые посвящены определению соотношения частоты сопутствующих РМЖ злокачественных опухолей и ожидаемой заболеваемости в популяции, охватывают довольно узкий спектр полинеоплазий [3, 5, 17]. Это не позволяет в полной мере оценить степень предрасположенности к различным локализациям рака у больных РМЖ. Между тем, такие данные являются необходимой предпосылкой к дальнейшему изучению патогенетических механизмов развития полинеоплазий.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное определение удельного веса и показателей относительного риска (ОР) развития сопутствующих ПМЗО у больных РМЖ в течение 20 лет.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование основано на анализе данных о 5073 пациентках, которым проведено радикальное лечение по поводу гистологически верифицирован-

ного РМЖ в Крымском республиканском клиническом онкодиспансере в период с 01.01.79 г. по 31.12.98 г. Ежегодно у этих больных регистрировали случаи ПМЗО. Первичность сопутствующих новообразований устанавливали на основании клинико-морфологических критериев, исключающих метастатический характер сопутствующей опухоли [2, 23]. К синхронным полинеоплазиям относили опухоли, обнаруженные в течение первых 6 мес после выявления рака первой локализации, к метасинхронным — обнаруженные через 6 мес и более после лечения первого новообразования. В исследовании не включали больных с мультицентрическими опухолями в ипсилатеральной молочной железе, базальноклеточным раком кожи, а также пациенток с другими локализациями рака, диагноз которых не был верифицирован морфологически.

Срок наблюдения за включенными в исследование пациентками составлял от 1 года до 20 лет (в среднем —  $7,4 \pm 3,4$  года). Под наблюдением в течение 5 лет находились 52,4% больных, в течение 10 лет — 24,4%, 15 лет — 16,7%, 20 лет — 6,5% больных.

Для оценки риска развития сопутствующих ПМЗО у больных РМЖ были рассчитаны показатели накопленного за 20 лет наблюдения ОР заболевания по формуле [16]:

$$OR = \frac{\sum A_{1...20} (\sum C_{1...20} + \sum D_{1...20})}{\sum C_{1...20} (\sum A_{1...20} + \sum B_{1...20})},$$

где  $A_{1...20}$  — число новых случаев рака у больных РМЖ в каждом году из 20 лет наблюдения;  $B_{1...20}$  — число женщин, не заболевших сопутствующим раком в каждом году наблюдения среди больных РМЖ;  $C_{1...20}$  — число ожидаемых новых случаев рака каждой локализации среди женского населения в популяции в каждом году наблюдения;  $D_{1...20}$  — ожидаемое число женщин в популяции, не заболевших раком в каждом году наблюдения. Значения  $C$  и  $D$  получены с учетом стандартизированных по возрасту [13] показателей заболеваемости ( $P$ ) каждой из сочетанных опухолей по методу Breslow [19]:

$$P = i / \sum n_{(t)} \cdot 100\,000,$$

где  $i$  — число новых случаев рака каждой локализации;  $\sum n_{(t)}$  — сумма ежегодной численности населения по данным ЦСУ.

Достоверность относительных показателей оценивали на основании расчета 95% доверительного интервала (ДИ). При этом достоверными считали значения относительных показателей, нижняя граница ДИ которых превышала 1. При сравнении ОР развития опухолей различных локализаций среди больных РМЖ достоверно более высоким при  $p < 0,05$  считали ОР в случаях, если нижняя граница 95% ДИ при сравниваемой локализации превышала верхнюю границу ДИ при раке других локализаций.

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статис-

тических программ EpiInfo (6-я версия), позволяющих рассчитать указанные показатели и установить существенность различий с помощью непараметрических статистических критериев.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 5073 больных РМЖ за 20 лет наблюдения мы диагностировали 309 сопутствующих первичных злокачественных опухолей различных локализаций. Выявленная нами частота ПМЗО у больных РМЖ (табл. 1) достоверно превышает этот показатель в исследованиях Я.В. Бохмана [5] и Н. Brenner и соавторов [18], что, вероятно, связано с различной структурой заболеваемости злокачественными опухолями у женщин, проживающих в Крыму [2] и, например, в Ленинградской области [9]. Еще более низкая частота ПМЗО, приведенная в работе Л.В. Ягуновой (цит. по [1]), связана с тем, что материал для исследования был собран в период, когда диагностика рака была еще не столь эффективна, а полноценного диспансерного наблюдения и учета не существовало.

Таблица 1

Частота сопутствующих ПМЗО у больных РМЖ

Источник	Срок наблюдения (лет)	Период наблюдения (гг.)	Частота (% ± Δ)
Цит. по [1]	20	1945–1965	$1,5 \pm 0,5^*$
[5]	25	—	$3,3 \pm 0,5^*$
[11]	7	1980–1986	$7,1 \pm 1,1$
[18]	20	1968–1987	$4,2 \pm 0,4^*$
[23]	10	1944–1953	$6,3 \pm 1,7$
[24]	20	—	$9,2 \pm 2,2^{\#}$
Собственные данные	20	1979–1998	$6,1 \pm 0,7$

\* Частота ПМЗО достоверно ниже в сравнении с собственными данными ( $p = 0,0356$ ); # частота ПМЗО достоверно выше в сравнении с собственными данными ( $p < 0,0459$ ).

P.P. Rosen и соавторы [24] отметили достоверно более высокую, чем в нашем исследовании, частоту ПМЗО у больных РМЖ. При этом в исследование включали пациенток только с ранними стадиями (T1N0–1M0) первичного РМЖ, что обуславливает более длительную выживаемость и, как следствие, более высокую вероятность развития у них ПМЗО.

Вместе с тем, установленная нами частота ПМЗО у больных РМЖ не отличается от данных других авторов, несмотря на менее длительный срок наблюдения, составлявший соответственно 7 [11] и 10 лет [23].

Таким образом, частота развития ПМЗО у больных РМЖ зависит от вида злокачественных новообразований на разных территориях, уровня диагностики и организации наблюдения за пациентками, а также от методики подбора больных. При этом срок наблюдения за больными имеет меньшее значение, но лишь при установлении частоты полинеоплазий по отношению к общему числу наблюдавшихся больных РМЖ. Напротив, срок мониторинга будет иметь решающее значение при расчете кумулятивной частоты ПМЗО с учетом числа наблюдавшихся в каждом году больных РМЖ. Так, проведенные нами ранее исследования показали, что ку-

мультипликативная частота ПМЗО с поражением молочной железы через 10 и 20 лет наблюдения составляет 4,4 и 16,2% соответственно.

Как следует из данных табл. 2, ОР сопутствующих (синхронных или последующих — метакронных) злокачественных опухолей у больных РМЖ в 20 раз превышает вероятность заболевания раком среди женщин в крымской популяции (ОР = 21,6;  $p = 0,0453$ ). Наши данные согласуются с мнением большинства авторов, считающих, что развитие полинеоплазий у больных РМЖ может быть следствием проявления общей предрасположенности организма к раку (наследственные онкологические синдромы и «раковые» семьи, неустраненные нарушения гормонального метаболизма и иммунодепрессия, влияние стрессов при слабом типе нервной системы) [5, 8].

**Таблица 2**  
Показатель ОР заболевания сопутствующим раком основных локализаций (ПМЗО) у 5073 больных с первичным РМЖ за 20 лет

Локализация сопутствующей опухоли	Число больных ПМЗО		Доля больных ПМЗО каждой локализации, %	ОР (95% ДИ)
	Н*	О**		
Все опухоли <sup>‡</sup>	309	14,6	100,0	21,6 (18,7–24,4)*
РКМЖ	163	2,4	52,8	76,7 (66,3–93,8)*
РЯ	29	0,9	9,4	37,2 (22,0–54,0)*
РЖ	28	1,2	9,1	24,6 (13,3–32,5)*
РЭ	25	1,2	8,1	21,0 (11,3–29,6)*
РОК	22	1,0	7,1	25,5 (12,9–37,7)*
РК	14	1,1	4,5	14,9 (5,8–23,7)*
РШМ	11	0,9	3,6	13,6 (4,3–23,1)*
РЩЖ	7	0,4	2,3	23,5 (0,2–33,8)
Меланома кожи	5	0,2	1,6	32,9 (0,3–57,8)
ЗОМТ	2	0,08	0,6	12,7 (0,01–28,9)
ЗОК	2	0,06	0,6	56,3 (0,01–78,9)
РЛ	1	0,7	0,3	1,6 (0,01–7,0)

Примечания: РКМЖ — рак контралатеральной молочной железы; РЯ — рак яичника; РЖ — рак желудка; РЭ — рак эндометрия; РОК — рак ободочной кишки; РК — рак кожи и ее придатков (кроме базальноклеточного рака); РШМ — рак шейки матки; РЩЖ — рак щитовидной железы; ЗОМТ — злокачественные опухоли мягких тканей; ЗОК — злокачественные опухоли костей и хрящевой ткани; РЛ — рак легкого.

\* — наблюдаемое число опухолей различных локализаций у больных РМЖ;

\*\* — ожидаемое число опухолей с учетом заболеваемости в популяции и числа наблюдавшихся больных РМЖ;

‡ — опухоли, выявленные синхронно с РМЖ, или метакронно, после лечения РМЖ;

\* — фактическая вероятность развития опухоли данной локализации при РМЖ достоверно превышает ожидаемую вероятность в популяции.

Известно, что гормональный фактор является общим в патогенезе РМЖ, РОК, РШМ и РЯ, обуславливая более частое развитие таких сочетаний ПМЗО [5, 8, 11]. Напротив, сочетания РМЖ и рака других локализаций, не имеющих общих этиопатогенетических механизмов, могут носить случайный характер. Это может объяснять более высокую, чем в популяции, частоту выявления одних локализаций ПМЗО, а также относительно более редкое обнаружение сочетаний других, частота которых будет соответствовать уровню заболеваемости.

Так, обнаруженные нами сопутствующие злокачественные новообразования чаще всего поражают контралатеральную молочную железу, яичники,

желудок, эндометрий и ободочную кишку (от 7,1 до 52,8%). Удельный вес остальных локализаций сочетанных полинеоплазий несколько ниже (0,3–4,5%). Обращает на себя внимание тот факт, что доля наиболее часто диагностируемых РКМЖ, РЯ, РЖ, РЭ и РОК среди всех случаев полиорганных неоплазий у больных РМЖ составляет в целом 86,4%, тогда как остальные полинеоплазии обнаруживают достоверно реже (13,6%;  $p = 0,0345$ ), а в некоторых случаях (меланома кожи, ЗОМТ, ЗОК, РЛ) — лишь в единичных наблюдениях (см. табл. 2).

Анализ показателей ОР развития ПМЗО у больных РМЖ свидетельствует, что риск развития РКМЖ, РЯ, РЖ, РЭ, РОК, РК и РШМ достоверно превышает вероятность их возникновения среди здорового женского населения в крымской популяции (см. табл. 2). Нетрудно заметить, что основная часть локализаций рака с высоким риском развития относится к так называемым гормонзависимым новообразованиям. При этом наиболее высокий ОР, достоверно превышающий таковой при всех остальных сочетанных полинеоплазиях, характерен для РКМЖ (ОР = 76,7;  $p = 0,0024$ ). Обнаруженный нами столь высокий риск развития РКМЖ может быть также обусловлен органоспецифической генетической предрасположенностью организма к РМЖ [8]. Наряду с этим риск развития РКМЖ может быть следствием канцерогенного влияния использованных ранее методов лечения этой патологии [22]. Однако наиболее важную роль в развитии РКМЖ, по-видимому, играют общие нарушения гормонального и метаболического гомеостаза организма женщины, приводящие к диффузным пролиферативным процессам в обеих молочных железах [3].

РЯ является второй по частоте (9,4% среди всех ПМЗО) и показателю риска (ОР = 37,2;  $p = 0,0156$ ) локализацией первичного рака у больных РМЖ. Вместе с тем, в группе обследованных нами больных РМЖ эти новообразования выявляли достоверно реже, чем это описано в работах Я.В. Бохмана (9,4 по сравнению с 28,4%;  $p = 0,0134$ ) [5], но чаще, чем в исследованиях других авторов [3, 24]. Несмотря на разнообразие гистогенеза опухолей яичника и отсутствие вследствие этого четких представлений о патогенезе РЯ, в литературе накоплено достаточно данных о гормонзависимости этих новообразований [5, 11]. Общим патогенетическим механизмом возникновения как РМЖ, так и РЯ является гиперэстрогения ановуляторного происхождения [5]. Следует также учитывать половое наследование мутаций в генах-супрессорах *BRCA1* и *BRCA2*. У носителей этих мутаций риск развития РМЖ составляет 80%, а РЯ — 40% [20].

Далее по частоте выявления (9,1%) и показателю риска (ОР = 24,6;  $p = 0,0231$ ) следует первичный РЖ. До недавнего времени не было данных о гормонзависимости этих новообразований. Однако развитие большинства из них в предклимактерический период позволило предположить, что такая за-

висимость существует [14]. Позже это было подтверждено при обнаружении гиперэстрогенизации организма больных РЖ [12] и гормонального дисбаланса, приводящих ко вторичным изменениям в пищеварительном тракте [15]. Наряду с этим имеются доказательства роли генетического фактора в развитии РЖ [6], однако связь генетической предрасположенности с возникновением РМЖ в сочетании с РЖ до настоящего времени не установлена.

Не вызывает сомнений, что при РМЖ и РЭ существует наиболее тесная взаимосвязь и односторонность эндокринно-обменных и генетических механизмов патогенеза [5, 7, 10]. Несмотря на это, установленная нами частота развития РЭ у больных РМЖ (8,1%) не является основной в структуре полинеоплазий, а риск поражения эндометрия в этих случаях ( $OR = 21$ ;  $p = 0,0321$ ) даже несколько ниже, чем риск развития РЯ и РЖ, хотя эти различия статистически незначительны ( $p > 0,05$ ). При сочетании РМЖ и РЭ в большинстве случаев РЭ определяют как первую злокачественную опухоль, что может обуславливать более низкий риск развития РЭ как второй опухоли у больных РМЖ [5].

Развитие РОК у больных РМЖ, выявляемое с еще более низкой частотой (7,1%), тем не менее характеризуется более высоким, чем при РЖ и РЭ, показателем риска ( $OR = 25,5$ ;  $p = 0,0278$ ). Ведущую роль в патогенезе рака обеих локализаций играют как эндокринно-обменные нарушения, так и генетический фактор [5, 26].

Риск развития РК у больных РМЖ достоверно превышает вероятность злокачественных новообразований кожи в популяции ( $OR = 14,9$ ;  $p = 0,0378$ ). До настоящего времени патогенетического обоснования повышенного риска развития РК при РМЖ не существует. Некоторые авторы предполагают, что опухоли кожи могут возникать под действием радиации [4]. Однако в нашем исследовании из 6 случаев метастазно развившегося РК у больных РМЖ только в 1 наблюдении опухоль кожи локализовалась в области полей облучения, примененного ранее для лечения первичного РМЖ. Более того, в 8 других случаях обе опухоли возникли синхронно, что исключает возможность канцерогенного влияния лучевой терапии.

Достоверное повышение риска развития РШМ у больных РМЖ ( $OR = 13,6$ ;  $p = 0,0456$ ) также пока не находит объяснения, тем более что патогенез этих опухолей представляется совершенно различным [5].

При раке остальных локализаций у больных РМЖ нижняя граница 95% ДИ  $OR$  была менее 1, что свидетельствует о недостоверности полученных значений  $OR$ . Из этого следует, что риск заболевания сопутствующим или метастазно обнаруженным РЩЖ, меланомой кожи, ЗОМТ, ЗОК и РЛ у больных РМЖ не превышает вероятность возникновения этих злокачественных новообразований в популяции.

Таким образом, из 309 больных РМЖ с полиорганными полинеоплазиями более высокий, чем в популяции, риск развития сопутствующих злокачествен-

ных опухолей отмечен у 292 (94,5%), причем у 267 (86,4%) больных обе опухоли были гормонзависимыми с общим патогенезом. По данным литературы, при таких сочетаниях полинеоплазий (РМЖ с последующим возникновением РКМЖ, РЯ, РЖ, РЭ и РОК) основными механизмами развития обоих сочетанных новообразований являются однонаправленные гормональные и обменные нарушения, а также генетический фактор. В то же время, повышенный риск развития РК и РШМ у больных РМЖ в настоящее время не имеет объяснения, а незначительное число таких больных в одном лечебном учреждении препятствует изучению патогенеза и требует совместных исследований на материале нескольких клиник.

## ВЫВОДЫ

1. В течение 20 лет у 6,1% больных РМЖ были обнаружены сопутствующие синхронные и метастазные злокачественные опухоли.

2.  $OR$  развития полинеоплазий у больных РМЖ в 20 раз превышает популяционную вероятность заболевания раком среди здорового женского населения.

3. Достоверно более высокий, чем в популяции,  $OR$  заболевания выявлен при РКМЖ ( $OR = 76,7$ ), РЯ ( $OR = 37$ ), РОК ( $OR = 25,5$ ), РЖ ( $OR = 24,6$ ), РЭ ( $OR = 21$ ), РК ( $OR = 14,9$ ) и РШМ ( $OR = 13,6$ ). При этом риск развития РЩЖ, меланомы кожи, ЗОМТ, ЗОК и РЛ не превышает уровень заболеваемости в популяции.

4. Полинеоплазии у больных РМЖ в 86% случаев представляют собой опухоли, основными механизмами возникновения которых являются гормональные и обменные нарушения, а также генетический фактор.

5. Повышенный риск развития РК и РШМ у больных РМЖ в настоящее время не имеет объяснения, а незначительное число таких больных в одном лечебном учреждении требует совместных исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурасулов ДМ, Никишин КЕ. Первично множественные опухоли, т 1. Ташкент: Медицина УзССР, 1968. 655 с.
2. Аналіз розповсюдженості злоякісних новоутворень та діяльності онкологічних закладів України в 1991–1993 рр. Київ: УНДІОР, 1994. 120 с.
3. Бехтерева СА. Клинические аспекты первично-множественных опухолей у больных раком молочной железы. Вестн хирургии им ИИ Грекова 1996; 155 (4): 18–21.
4. Бехтерева СА, Важенин АВ, Клипфель АЕ. Радиоиндуцированные опухоли женских половых органов. Рос онкол журн 1997; (3): 57–9.
5. Бохман ЯВ. Руководство по онкогинекологии. Ленинград: Медицина, 1989. 462 с.
6. Ганина КП, Зиневич АК, Жеро СВ. Специальные методы исследования при предопухолевых и опухолевых процессах желудка. Киев: Наук думка, 1988. 158 с.
7. Ганина КП, Полищук ЛЗ, Налескина ИП и др. Роль генетического компонента в подверженности к развитию рака органов репродуктивной системы женщин киевского региона. В: Тез докл I съезда онкологов СНГ. Москва, 1996, Часть I: 100.
8. Гореликова ОН. Первично-множественные опухоли (Обзор). Вестн ОНЦ АМН России 1992; (4): 53–62.

9. Двойрин ВВ, Аксель ЕМ. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России в 1990 г. Вopr онкологии 1992; 38: 1413–83.

10. Максимов СЯ, Рыбин ЕД, Бахидзе ЕВ и др. Патогенетические подходы к диагностике и лечению солитарного и первично-множественного рака эндометрия. В: Тез докл I съезда онкологов СНГ. Москва, 1996, Часть 2: 463–4.

11. Меркулов ЭВ, Семиглазов ВФ. Первично-множественный рак молочной железы в сочетании с опухолями органов репродуктивной системы. В: Первично-множественные опухоли. Ленинград, 1987: 41–6.

12. Панков АК, Смиллер РР, Орловская ЛА, Тютюнова АМ. Экскреция половых гормонов у больных раком желудка. Вopr онкологии 1978; 24(7): 46–51.

13. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. Москва: Медицина, 1968. 419 с.

14. Сличак СМ. Множественные злокачественные опухоли. Киев: Здоров'я, 1968. 192 с.

15. Федченко СН. Структурная основа деструктивных и регенераторных процессов в желудке в условиях гормонального дисбаланса. Укр мед альманах 1998; (3): 144–5.

16. Фейгин ВЛ. Основы мета-анализа: теория и практика. Междунар журн мед практики 1999; (7): 7–13.

17. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. N Engl J Med 1996; 334 (12): 745–51.

18. Brenner H, Siegle S, Stegmaier C, Ziegler H. Second primary neoplasms following breast cancer in Saarland, Germany, 1968–1987. Eur J Cancer 1993; 29A: 1410–4.

19. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Lyon, France: IARC Sci Pub, 1980; 1. 349 p.

20. Easton D, Ford D, Peto J. Inherited susceptibility to breast cancer. Cancer Surv 1993; (18): 95–113.

21. Gogas J, Markopoulos C, Skandalakis P, Gogas H. Bilateral breast cancer. Am Surj 1993; 59: 733–5.

22. Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Pukkala E, Johansson RT. Cancer risk after adjuvant chemo- or chemohormonal therapy of breast cancer. Anticancer Drugs 1998; 9: 131–4.

23. Moertel ChG. Multiple primary malignant neoplasms. Berlin-Heidelberg- New York: Springer-Verlag, 1959. 108 p.

24. Rosen PP, Groshen S, Kinn DW, Hellman S. Nonmammary malignant neoplasms in patients with stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a long-term follow-up study. Amer J Clin Oncol 1989; 12: 369–74.

25. Rutqist LE, Johansson H, Signomklao T, et al. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 645–51.

26. Shpitz B, Hay K, Medlin A, et al. Natural history of aberrant crypt foci. Dis Colon Rectum 1996; (39): 763–7.

## RISK OF MULTIPLE MALIGNANT NEOPLASMS IN BREAST CANCER PATIENTS

V.M. Sorkin

**Summary.** *The relative risk (RR) of multiple malignant neoplasms (MMN) was evaluated in 20 years' cohort study of 5073 breast cancer (BC) patients. MMN were revealed in 309 (6.1%) patients of such a cohort. The risk of MMN in BC patients turned out to be 20 times as high as in population of women as a whole, with significantly elevated risks of BC (RR = 76.7), ovarian cancer (RR = 37), colorectal cancer (RR = 25.5), stomach cancer (RR = 24.6), endometrial cancer (RR = 21), cancer of the skin (RR = 14.9), and cancer of the cervix (RR = 13.6). Meanwhile, the risks of thyroid cancer, melanoma, soft tissue sarcoma and lung cancer were not elevated. Hormone-associated cancers and malignancies with known genetic predisposition account for 86% of all MMN.*

**Key Words:** breast cancer, risk of multiple malignant neoplasms.