

В.М. Соркин

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

**Ключевые слова:** рак молочной  
железы, первично-множественный,  
семейный анамнез.

## КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РОДОСЛОВНЫХ ПРИ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ С ПОРАЖЕНИЕМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Резюме.** Проведен клинико-генеалогический анализ предрасположенности к раку в семьях 262 пробандов, у 108 из которых был диагностирован одиночный рак молочной железы (РМЖ), а у 97 – первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) с поражением молочной железы. Популяционным контролем служили данные о семьях 57 здоровых женщин тех же возрастных групп. Вклад генетического компонента в развитие рака у родственников при ПМЗО у пробанда (57,8%) достоверно превышает таковой при одиночном РМЖ (32,4%;  $p = 0,0001$ ). В семьях пробандов с ПМЗО повышенный генетический риск развития злокачественных опухолей отмечен не только у женщин (69,8%;  $p = 0,0024$ ), но и мужчин (43,1%;  $p = 0,0275$ ), чего не наблюдается при одиночном РМЖ. Как у самих больных ПМЗО, так и у их родственников выявляют агрегацию злокачественных опухолей идентичных локализаций, являющихся компонентом некоторых наследственных онкологических синдромов.

### ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени существует очень мало данных о том, чем отличаются первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) с поражением молочной железы от одиночного рака молочной железы (ОРМЖ). Однако считается доказанным, что риск развития ПМЗО при РМЖ связан не только с воздействием на организм неблагоприятных факторов окружающей среды и влиянием эндогенных факторов риска, но в основном зависит от степени генетической предрасположенности индивидуума к раку [1]. Вместе с тем, наряду с интенсивным изучением в Украине клинико-генетических аспектов РМЖ в целом [2, 3], практически отсутствуют результаты изучения роли наследственности в развитии ПМЗО с поражением молочной железы.

Целью работы явилась оценка вклада наследственности в общую предрасположенность к развитию злокачественных новообразований у родственников пробандов с ПМЗО с поражением молочной железы, а также изучение распределения опухолей различных локализаций в семьях таких больных.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены данные о величине генетического компонента (ГК) в развитии ПМЗО с поражением молочной железы у пробандов, а также сведения о поражении злокачественными опухолями членов их семей. Для этого был проведен клинико-генеалогический анализ родословных 262 женщин, специальные карты для которого разработаны нами на кафедре онкологии Крымского медицинского уни-

верситета на основании рекомендаций Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины.

Из 262 пробандов у 108 был диагностирован ОРМЖ, а у 97 – ПМЗО, при которых РМЖ сочетался с первичными злокачественными опухолями различных локализаций. Популяционным контролем служили данные о семьях 57 пробандов тех же возрастных групп, у которых на момент обследования не наблюдалось клинических признаков доброкачественных и злокачественных опухолей.

В анализ были включены сведения о 3281 родственнике пробандов I и II степени родства (1576 женщин и 1705 мужчин). На основании данных карт клинико-генеалогического анализа судили о наличии или отсутствии злокачественных опухолей различных локализаций в семьях пробандов.

Генетико-математический анализ величины ГК позволяет оценить его долю в развитии злокачественных опухолей у родственников пробандов на основании модели Edwards [4].

Достоверность различий полученных величин определяли на основании расширенного критерия  $\chi^2$  Мэнтел–Хэнсзела. Достоверным считали повышение доли ГК при значениях критерия, находящихся выше его минимального табличного значения ( $\chi^2 > 3,84$ ;  $p < 0,05$ ). Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Epi Info.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из данных табл. 1, у родственников пробандов с ОРМЖ ГК рака (32,4%) является достоверно

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

более высоким, чем в популяции (22,0%;  $p_{1-2} = 0,0384$ ), что отмечено и в других исследованиях [1–5]. В семьях больных с ПМЗО ГК в общей предрасположенности к злокачественным новообразованиям (57,8%) в 1,7 раза превышает вклад наследственности в развитие рака в семьях больных с ОРМЖ и в 2,5 раза выше, чем ГК для исследуемой популяции ( $p_{2-3, 1-3} = 0,0001$ ).

У женщин из семей больных с ПМЗО ГК развития рака достигает 69,8% и является достоверно более высоким, чем у женщин из семей больных с ОРМЖ пробандов (40,0%;  $p = 0,0024$ ). При этом генетический риск развития злокачественных опухолей у женщин в популяции составляет 22,1%; ( $p = 0,0250$ ). Популяционный уровень ГК в развитии рака у лиц мужского пола (21,9%) не отличается от такового у мужчин из семей пробандов с ОРМЖ (26,6%;  $p = 0,4701$ ). У мужчин из семей пробандов с ПМЗО ГК достоверно превышает популяционный уровень ( $p_{1-3} = 0,0077$ ) и ГК в семьях пробандов с ОРМЖ ( $p_{2-3} = 0,0275$ ).

Следовательно, РМЖ является генетически обусловленным заболеванием, что отмечают многие исследователи [1–3]. Это подтверждает и тот факт, что РМЖ — наиболее часто диагностируемая злокачественная опухоль у родственниц больных с ОРМЖ, встречаемость которой в 3 раза превышает уровень поражения РМЖ в популяции (2,4 и 0,7% соответственно;  $p = 0,0423$ ) (табл. 2). Накопление прочих локализаций злокачественных новообразований не является статистически достоверным, хотя наблюдается тенденция к повышению заболеваемости раком эндометрия (РЭ), яичников (РЯ), желудка (РЖ), саркомами костей и мягких тканей. Вместе с тем, у лиц мужского пола в семьях больных ОРМЖ мы не обнаружили повышения вклада наследственности в предрасположенность к раку, а также статистически достоверной агрегации злокачественных опухолей других локализаций рака.

Обнаруженная нами в семьях пробандов с ОРМЖ генетическая отягощенность только у женщин и агрегация у них РМЖ может быть проявлением так называемой органоспецифической предрасположенно-

сти к РМЖ, обуславливающей возникновение синдрома наследственного РМЖ [1]. По-видимому, ассоциация других наследственных онкологических синдромов с ОРМЖ является более редким явлением.

При ПМЗО с поражением молочной железы у пробанда вклад наследственности в развитие рака является достоверно более значительным, чем при одиночных опухолях молочной железы. Проявления предрасположенности к раку в семьях больных с ПМЗО имеют некоторые особенности. Так, генетический риск развития рака повышен не только среди родственниц пробандов с ПМЗО, но и характерен для родственников мужского пола. При этом у женщин из семей, где ПМЗО наблюдается у пробанда, отмечается статистически достоверная агрегация РМЖ, РЭ, РЯ, РЖ и сарком костей и мягких тканей (см. табл. 2), а также накопление рака ободочной кишки (РОК), легкого и шейки матки (РШМ). У мужчин из таких семей обнаружена достоверная агрегация РЖ ( $\chi^2 = 7,74$ ;  $p = 0,0054$ ) и выявлена тенденция к более частому заболеванию раком предстательной железы ( $p = 0,0702$ ) и легкого ( $p = 0,1337$ ).

У пробандов из группы с ПМЗО также наблюдается наиболее частое сочетание РМЖ с такими же локализациями рака, агрегация которых характерна и для их родственников. Кроме первичного РМЖ у них чаще всего выявляли билатеральный РМЖ (39,9%), РЭ (11,0%), РЯ (9,1%), РЖ (7,6%), РОК (6,9%) и РШМ (6,6%) [5].

Большой вклад генетических факторов в общую предрасположенность к раку и накопление опухолей одних и тех же локализаций у пробандов с ПМЗО и у их родственников I и II степени родства могут свидетельствовать об общности патогенеза этих опухолей и связи их развития с наследственной предрасположенностью. При этом агрегация злокачественных опухолей этих локализаций указывает на то, что ПМЗО с поражением молочной железы являются компонентом некоторых наследственных онкологических синдромов. К таким синдромам можно отнести не только органоспецифическую предраспо-

Таблица 1  
Величина ГК в предрасположенности к раку у родственников пробандов с ОРМЖ или ПМЗО

Группа пробандов	Оба пола				Женщины			Мужчины		
	Число родословных	Число родственников	Из них поражены раком	ГК (%)	Всего	Из них поражены раком	ГК (%)	Всего	Из них поражены раком	ГК (%)
Контроль (1-я)	57	928	45	22,0	429	21	22,1	499	24	21,9
ОРМЖ (2-я)	108	1276	91	32,4	589	52	40,0	687	40	26,6
ПМЗО (3-я)	97	1077	137	57,8	558	86	69,8	519	49	43,1
Достоверность различий между группами	1-2	$\chi^2 = 4,29$ $p = 0,0384$			$\chi^2 = 5,02$ $p = 0,0250$			$\chi^2 = 0,50$ $p = 0,4701$		
	2-3	$\chi^2 = 17,12$ $p = 0,0001$			$\chi^2 = 9,20$ $p = 0,0024$			$\chi^2 = 4,86$ $p = 0,0275$		

Таблица 2

Агрегация злокачественных опухолей у родственниц в семьях пробандов с ОРМЖ или ПМЗО

Группа пробандов	Абсолютное число и частота (%) опухолей от общего числа родственниц в группах					
	Общее число родственниц в родословных	РМЖ	РЭ	РЯ	РЖ	Саркомы костей и мягких тканей
Контроль (1-я)	429	3 (0,7)	2 (0,5)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)
ОРМЖ (2-я)	589	14 (2,4)	7 (1,2)	3 (0,5)	7 (1,2)	1 (0,2)
ПМЗО (3-я)	558	79 (14,2)	28 (2,3)	12 (1,3)	14 (2,5)	8 (1,4)
Достоверность различий между группами 1-3		$\chi^2 = 43,54$ $p < 0,0001$	$\chi^2 = 13,33$ $p = 0,0003$	$\chi^2 = 4,98$ $p = 0,0257$	$\chi^2 = 4,37$ $p = 0,0365$	$\chi^2 = 4,99$ $p = 0,0256$

женность к РМЖ, но и наследственный РМЖ и РЯ с нарушениями в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *p53*, синдром Li—Fraumeni с мутациями в гене *p53*, синдром Lynch I и синдром Тоог—Муиг [1, 6–8].

Клиническим проявлением наследственных онкологических синдромов может быть агрегация рака вышеуказанных локализаций не только в семьях, но и у самих пробандов в виде развития ПМЗО.

В практическом отношении случаи накопления в семье больных РМЖ злокачественных опухолей молочной железы, РЭ, РЯ, РЖ, РОК, РШМ и сарком костей и мягких тканей предполагают более тщательное наблюдение за этими пациентами в связи с высокой вероятностью развития у них дополнительных ПМЗО. С другой стороны, выявление ПМЗО у пробанда является основанием для активного поиска опухолей вышеуказанных локализаций у родственниц этой пациентки, а также РЖ у ее родственников мужского пола.

### ВЫВОДЫ

1. ПМЗО с поражением молочной железы является в большей мере генетически обусловленным злокачественным новообразованием, чем ОРМЖ.

2. Повышенный генетический риск развития злокачественных опухолей в семьях пробандов с ПМЗО с поражением молочной железы по сравнению с ОРМЖ отмечен не только у женщин, но и у родственников мужского пола.

3. У родственниц пробандов с ПМЗО обнаружена статистически достоверная агрегация РМЖ, РЭ, РЯ, РЖ и сарком костей и мягких тканей, а у мужчин — достоверное накопление случаев РЖ.

4. У пробандов из группы ПМЗО наблюдается наиболее частое сочетание РМЖ и рака тех же локализаций, агрегация которых характерна и для их родственников: билатеральный РМЖ, РЭ, РЯ, РЖ, РОК и РШМ.

5. Клиническим проявлением наследственных онкологических синдромов может быть агрегация рака вышеуказанных локализаций не только в семьях, но и у самих пробандов в виде развития ПМЗО.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Хансон КП, Имянитов ЕН. Генетические аспекты возникновения и развития первично-множественных новообра-

зований. В: Первично-множественные злокачественные опухоли. Москва, 2000: 29–40.

2. Бородай НВ, Клошин ДА. Клинико-генеалогическое обследование больных раком молочной железы. Онкология 1999; (4): 290–3.

3. Ганина КП, Налескина ЛА, Федоренко ЗП и др. Роль экологической обстановки в Украине с учетом последствий Чернобыльской катастрофы и генетического компонента в развитии рака органов женской репродуктивной системы. Эксперим онкол 1996; 18: 338–44.

4. Косчик НР. Генетична та середовищна компонента у розвитку екозалежних тиропатій. Практ медицина 1999; 3–4 (17–18): 111–4.

5. Соркин ВМ. Первично-множественные злокачественные опухоли у больных раком молочной железы. Клін хірургія 2000; (5): 41–3.

6. Anderson DE, Budziach MD. Familial breast cancer risk. Cancer 1993; 72: 114–9.

7. Liu H-X, Cartegni L, Zhang MQ, Krainer AR. A mechanism for exon skipping caused by nonsense or missense mutations in *BRCA1* and other genes. Nature Genet 2001; 27: 55–8.

8. Lynch HT 5, Albano WA, Danes BS. Genetic predisposition to breast cancer. Cancer 1984; 3: 612–22.

### CLINICAL-GENEALOGICAL ANALYSIS OF PATIENTS WITH MULTIPLE PRIMARY BREAST CANCER

V.M. Sorkin

**Summary.** *The clinical-genealogical analysis of the cancer predisposition in families of 262 probands was carried out. Out of this number, single breast cancer was diagnosed in 108 patients and primary multiple tumors involving the breast (PMT) were diagnosed in 97 patients. Data on families of 57 healthy women of the same age groups served as the population control. The contribution of the genetic component to the development of cancer in relatives of PMT patients (57.8%) was shown to be significantly higher than the genetic component in single-breast cancer (32.4%;  $p = 0.0001$ ). In families of probands with PMT, not only women (69.8%;  $p = 0.0024$ ) but also men (43.1%;  $p = 0.0275$ ) featured an increased genetic risk of malignant tumor development, unlike the families of probands with single-breast cancer. Both PMT patients and their relatives feature aggregation of identical localizations of malignant, tumors being a component of some hereditary oncologic syndromes.*

**Key Words:** breast cancer, primary-multiple, family history.