

отделением общей онкологии проф. К. П. Лактионо-ву за предоставление образцов крови от пациентов.

Работа поддержана грантами: РФФИ № 98-04-48495 и ГКНТ «Приоритетные направления в меди-цине и здравоохранении» № 02.05.04.12.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Крюкова И. Н., Маливанова Т. Ф., Кондрашова О. М. и др. // Бюл. exper. биол. — 1955. — Т. 120, № 11. — С. 554—556.
2. Крюкова И. Н., Маливанова Т. Ф., Полевая Е. Б. // J. exp. Oncol. (Київ). — 1997. — Vol. 19, № 2. — С. 134—137.
3. Литвинов С. В., Ременник Л. В., Крюкова И. Н. // Бюл. exper. биол. — 1994. — Т. 97, № 5. — С. 600—603.
4. Лушикова А. А., Крюкова И. Н., Маливанова Т. Ф. и др. // Мол. генет. — 1998. — № 3. — С. 33—36.
5. Holt J. T. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1997. — Vol. 833. — P. 34—41.
6. May F. E., Westley B. R. // Cancer Res. — 1989. — Vol. 49, N 14. — P. 3879—3883.

© М. П. Карпович, 1999
УДК 618.19-006.6

М. П. Карпович

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ «СЕМЕЙНОГО» И СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (предварительные результаты)

НИИ клинической онкологии

В настоящее время рак молочной железы продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем в современной клинической онкологии. В структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований женского населения России рак молочной железы занял в 1996 г. первое место, а абсолютное число заболевших увеличилось до 39 тыс., умерших — до 19,6 тыс. [1].

По статистическим данным разных авторов [3, 4], считается, что примерно 5—10% всех случаев рака молочной железы является результатом наследственной предрасположенности. Тип наследования такого рака аутосомно-доминантный. Первый ген (BRCA-1), ассоциированный с высоким риском развития наследственных вариантов рака яичников и рака молочной железы, был картирован в 1990 г. на участке 17q21. Мутации этого гена обнаруживаются в 60—80% семейных случаев в группе больных раком яичников/молочной железы и в 40% — среди пациенток с наследственными формами рака молочной железы. Женщины с мутацией этого гена имеют риск развития рака

This study was supported by grants No.98-04-48495 of the Russian Foundation for Fundamental Research and No.02.05.04.12 of the State Committee for Science and Technology «Top-Priority Medical and Health Service Studies».

7. Nagel G. A., Nagel E., Weber W. // Ther. Umsch. — 1976. — Bd 33, N 12. — S. 815—819.
8. Patel P. S., Patel M. M., Raval G. N. et al. // Am. J. clin. Oncol. — 1998. — Vol. 21, N 3. — P. 258—262.
9. Wang Y., Holland J. F., Bleiweiss J. et al. // Cancer Res. — 1995. — Vol. 55, N 22. — P. 5171—5179.
10. Westley B., May F. // Gene. — 1984. — Vol. 28. — P. 221—227.
11. Woods K. L., Cove D. H., Hovell A., Heath D. A. // Br. J. Cancer. — 1977. — Vol. 36, N 3. — P. 404—408.
12. Zoller St., Kemmer Ch., Muller M. // Mammary tumor virus. Investigation in mouse a men. Jena, 1981. Suppl. 6. — P. 11—125.

Поступила 27.11.98 / Submitted 27.11.98

M. P. Karpovich

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND PROGNOSTIC FEATURES OF FAMILIAL AND SPORADIC BREAST CANCERS (interim results)

Institute of Clinical Oncology

Breast cancer is a most urgent problem of clinical oncology to-day. Breast cancer demonstrated the highest morbidity and mortality among female malignancies in Russia in 1996, the number of cases increasing to 39,000 and the number of death reaching 19,600 [1].

Basing on the statistics many investigators [3,4] consider 5% to 10% of all breast cancer cases to be due to autosomal dominant inheritance. In 1990 the first gene (BRCA-1) associated with high risk of inherent ovarian and breast cancer was mapped in 17q21. Mutations of this gene are found in 60% to 80% of familial ovarian and breast cancers and in 40% of patients with inherent breast cancer. Women with this mutation have a 85% lifetime risk of breast cancer and more than half of them develop breast cancer under 50 years of age.

35% of patients with inherited breast cancer have BRCA-2 mutations in 13q12-13 which are most specific for breast cancer and are encountered in 40% of sporadic breast cancer.

There are more than 100 different mutations of these genes and most of them lead to reading frameshift.

молочной железы в течение жизни 85%, у более чем половины из них рак развивается в возрасте до 50 лет.

35% случаев наследственного рака молочной железы обнаруживает мутации гена (BRCA-2), который был картирован в районе хромосомы 13q12—13, более специфичен для рака молочной железы и встречается в 40% случаев при спорадических формах рака молочной железы.

В общей сложности известно более 100 различных мутаций этих генов, и большинство из них относятся к мутациям, приводящим к сдвигу рамки считывания.

Следует подчеркнуть, что существование наследственной формы рака молочной железы уже доказано. Однако клинические аспекты наследственно обусловленного или так называемого «семейного» рака молочной железы остаются практически не освещенными. Известно только, что имеются сведения о лучшей выживаемости больных с «семейным» раком молочной железы, возникновении заболевания в более молодом возрасте и первичной множественности заболевания в группе больных с «семейным» раком молочной железы по сравнению с больными спорадическим раком молочной железы [2, 7].

Несмотря на сведения о лучшей выживаемости больных с наследственной формой рака молочной железы по сравнению с таковыми для общей группы больных, данные литературы в то же время противоречивы в отношении как прогноза, так и метастазирования заболевания. Не исключено, что выживаемость больных с наследственной обусловленностью заболевания зависит от определенных особенностей иммунитета лиц — носителей гена, предрасполагающего к развитию опухоли [5, 6].

Целью настоящего исследования является выявление клинических, морфологических и прогностических особенностей «семейного» и спорадического рака молочной железы и их сравнительный анализ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 244 историй болезни больных, из них 127 пациенток было со спорадическим раком молочной железы (они составили контрольную группу) и 119 пациенток с «семейным» анамнезом, включенных в госпитальный генетический регистр рака молочной железы, созданный в лаборатории клинической онкогенетики ОНЦ РАМН. Каждая больная, включенная в группу «семейного» рака молочной железы, была отобрана на основе детальных анкетных опросов со специальным акцентом на поражение злокачественным новообразованием, возраст всех членов семейств, а также причины смерти.

Все больные получали лечение в ОНЦ РАМН в период с 1979 по 1996 г.

Результаты и обсуждение. По возрасту больные обеих групп распределились следующим образом (табл. 1). Средний возраст больных 1-й группы («семейный» рак молочной железы) составил $44,7 \pm 0,93$ года, 2-й группы (спорадический рак молочной железы) — $50,1 \pm 1$ год.

В группу клинических характеристик мы отнесли данные менструально-овариальной функции и рецепторный статус пациенток, учитывая их

Although the existence of inheritable breast cancer is not doubted, there are practically no publications about the inheritable or familial breast cancer. There is some evidence of a better survival of patients with familial breast cancer, its development in a younger age and mainly multiple primary disease as compared to sporadic breast cancer [2,7].

In spite of the evidence of a better survival in inheritable breast cancer the published data are equivocal both as concerns disease prognosis and metastasis potential. The better survival of cases with inherited breast cancer may be due to some immunity peculiarities of the breast cancer proneness gene carriers [5,6].

The purpose of this study was to identify and compare clinical, morphological and prognostic features of familial and sporadic breast cancers.

Materials and Methods. We performed retrospective analysis of 244 histories including 127 cases with sporadic (control) and 119 cases with familial cancer from the hospital genetic register kept at the Clinical Oncogenetics Laboratory of the CRC RAMS. The test group consisted of cases meeting certain inclusion criteria mainly focused on cancer occurrence, age and death cause of all family members.

All the patients were managed at the CRC RAMS during 1979-1996.

Results. Table 1 demonstrates distribution of the patients with respect to age.

Mean age was 44.7 ± 0.93 years in group 1 (familial breast cancer) versus 50.1 ± 1 years in group 2 (sporadic breast cancer).

Clinical characteristics included information on menstruation and ovarian function and receptor status as important factors of disease prognosis and choice of treatment.

Table 2 demonstrates distribution of patients with respect to menstrual function.

At treatment start there were 77 (72.64%) premenopausal and 29 (27.35%) postmenopausal women in group 1 versus practically equal respective subgroups in group 2 (64 and 55 patients).

Hormone sensitivity of tumors was assessed in 201 patients. The results are showed in table 3.

Tumors with ER and PR level higher than 10 fmol/mg protein were considered receptor positive. The receptor positivity was more common in group 1 (41, 48.81%) than in group 2 (47, 40.18%).

As to tumor morphology (surgical and biopsy specimens) group 1 demonstrated a trend towards infiltrative breast cancer, other types being encountered much less frequently (7.61%). In group 2 infiltrative ductal and infiltrative lobular types were found in 70.76%, the remaining 29.24% of the cases presented with other morphological types. (table 4).

There were no differences between the groups with respect to blood group, rhesus factor and childbirth function (pregnancies, childbirths, abortions).

Overall survival of the patients with breast cancer was as follows: $99.06 \pm 0.09\%$ in group 1 and $99.12 \pm 0.09\%$ lived less than 1 year, the respective survivals up to 3 years were $94.57 \pm 0.24\%$ vs

важность для прогноза заболевания и определения тактики лечения. В зависимости от менструальной функции больные распределились следующим образом (табл. 2).

На момент начала лечения 77—72,64% больных 1-й группы были с сохранной менструальной функцией и 29—27,35% в постменопаузе, тогда как во 2-й группе пациентки распределились практически на две малоотличимые группы (64 и 55 больных соответственно).

Гормональная чувствительность опухоли в анализируемых группах была определена у 201 пациентки (табл. 3). Уровень содержания РЭ и РП опухоли, превышающий 10 фмоль/мг белка, считали рецепторположительным. По нашим данным, положительное содержание рецепторов опухоли для больных раком молочной железы более характерно в 1-й группе (41—48,81%), тогда как для 2-й группы этот показатель составил 47—40,18%.

На основании изучаемых данных морфологического строения опухоли (операционного и биопсийного материала) в 1-й группе отмечена тенденция к преобладанию инфильтративных форм рака молочной железы, в то время как другие морфологические формы встречались крайне редко (7,61%). Во 2-й группе у 70,76% больных отмечен инфильтративно-протоковый и инфильтративно-дольковый рак молочной железы и 29,24% других морфологических форм (табл. 4).

При изучении таких показателей, как группа крови, резус-фактор, а также детородной функции (беременности, роды, аборт) никаких различий в изучаемых группах не выявлено.

Общая выживаемость больных раком молочной железы составила: до 1 года — в 1-й группе 99,06±0,09%, во 2-й группе 99,12±0,09%, до 3 лет — 94,57±0,24 и 92,73±0,25%, до 5 лет — 86,12±0,39 и 82,07±0,37% соответственно.

При сравнении групп больных с «семейным» и спорадическим раком молочной железы отмечено, что в 1-й группе рак развился в более молодом возрасте, у женщин с сохранной менструальной

Таблица 1

Table 1

Распределение больных по возрасту
Distribution of cases with respect to age

Возраст, годы	«Семейный» рак молочной железы		Спорадический рак молочной железы	
	абс.	%	абс.	%
До 39 39 or less	39	32,77	26	20,47
От 40 до 49 40 to 49	52	43,7	37	29,13
От 50 до 59 50 to 59	22	18,49	36	28,35
Старше 60 60 or more	6	5,04	28	22,05
Итого... Total	119	100	127	100
Years of age	No.	%	No.	%
	Familial breast cancer		Sporadic breast cancer	

92.73±0.25%, up to 5 years 86.12±0.39% vs 82.07±0.37%.

The comparison of the groups with familial and sporadic breast cancers demonstrated that patients from group 1 developed breast cancer at younger age, preserved menstruation function at disease onset, mainly had hormone dependent infiltrative tumors and still demonstrated a better 5-year survival.

Conclusions. 1. Mean patient age in the familial breast cancer group was 44.7 years versus 50.1 years in the sporadic cancer group.

2. The number of patients continuing to menstruate at diagnosis was significantly greater ($p<0.05$) in the familial cancer group, the fractions of premenopausal and postmenopausal women being 72.64% versus 27.35%. The respective fractions in the sporadic breast cancer group were 53.72% vs 46.23%.

Таблица 2

Table 2

Распределение больных в зависимости от менструальной функции
Distribution of cases with respect to menstrual function

Группа больных	Сохранная функция		Менопауза до 5 лет		Менопауза более 5 лет		Всего больных	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	77	72,36	14	13,2	15	14,15	106	100
2-я	64	53,78	34	28,75	21	17,65	119	100
Group	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
	Menstruation		Menopause 5 years or less		Menopause more than 5 years		Total	

функцией, при этом преобладали гормонозависимые опухоли, инфильтративные гистологические формы рака молочной железы. Несмотря на это, общая 5-летняя выживаемость лучше именно в этой группе.

Выводы. 1. Средний возраст к моменту установления диагноза в группе «семейного» рака молочной железы составил 44,7 года, а в группе спорадического рака молочной железы — 50,1 года.

2. Число больных в группе «семейного» рака, менструирующих к моменту установления диагноза, является достоверно более высоким ($p < 0,05$) по сравнению с теми, у кого опухоль развилась в постменопаузе, и составило 72,64 и 27,35% соответственно, тогда как у пациентов со спорадическим раком молочной железы отмечается практически идентичное разделение больных — 53,72% против 46,23%.

3. Рак молочной железы в группе с «семейным» анамнезом является гормонозависимой опухолью. В 48,81% случаев опухоль содержит рецепторы стероидных гормонов. Отмечен более высокий по сравнению со спорадическим раком молочной железы уровень (40,18%) рецепторов стероидных гормонов.

4. Характерным для «семейной» группы больных является то, что преобладают инфильтративные формы рака молочной железы, другие формы встречаются в единичных случаях (92,39 и 7,61% соответственно). В группе спорадического рака молочной железы эти показатели составили 70,76 и 29,24% соответственно.

5. Общая 5-летняя выживаемость больных с «семейным» раком молочной железы выше, чем со спорадическим раком молочной железы, ($86,12 \pm 0,39$ и $82,07 \pm 0,37\%$ соответственно).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аксель Е. М., Летягин В. П. Статистика рака молочной железы в России. — М., 1998.
2. Гарькавцева Р. Ф., Сотникова Е. Н., Казубская Т. П. и др. Медико-генетические аспекты злокачественных новообразований. — М., 1990.
3. Нефедов М. Д. Роль и характер наследственного предрасположения в развитии рака молочной железы: Дис.... канд. мед. наук. — М., 1987.
4. Шумке Р. Н. Генетика и рак у человека. — М., 1981. — С. 131—135.
5. Evans D. G. R., Fentiman I. S., McPherson K. et al. // Brit. med. J. — 1994. — Vol. 308. — P. 183—187.
6. Lynch H. T., Marcus J. F., Watson P. et al. // Familial and hereditary breast cancer. Endocrine-Related Cancer. — Amsterdam, 1989. — P. 9—15.
7. Oosterwijk J. C., Sijmons R. N., Menko F. H. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1993. — Vol. 52, N 4. — P. 769—773.

Поступила 07.09.98 / Submitted 07.09.98

Таблица 3

Table 3

Гормональный статус опухоли у больных раком молочной железы
Breast cancer hormonal status

Гормональный статус опухоли	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
РЭ+РП+ ER+PR+	31	36,90	34	29,06
РЭ+РП- ER+PR-	10	11,91	13	11,12
РЭ-РП+ ER-PR+	13	15,28	18	15,38
РЭ-РП- ER-PR-	30	35,71	52	44,44
Итого... Total...	84	100	117	100
Cancer hormonal status	No.	%	No.	%
	Group 1		Group 2	

Примечание. РЭ — рецепторы эстрогенов, РП — рецепторы прогестерона.

Note. ER, estrogen receptors; PR, progesterone receptors.

Таблица 4

Table 4

Частота встречаемости морфологических форм рака молочной железы (в %)
Distribution of cases with respect to age

Группа больных	Инфильтративные формы рака			Другие формы
	протоковый	дольковый	итого	
1-я группа	66,3	26,09	90,39	7,61
2-я группа	51,89	18,87	70,76	29,24
Patient group	ductal	lobular	total	Others
	Infiltrative cancer			

3. Familial breast cancer is a hormone dependent tumor: 48.81% of the tumors were receptor-positive. Prevalence of steroid receptor positive tumors was higher in the familial cancer group (40.18%).

4. An overwhelming majority of familial cancers were infiltrative, other morphological types being encountered much less frequently (92.39% vs 7.61%). Compare with 70.76% vs 29.24% in the sporadic cancer group.

5. Overall 5-year survival in the familial cancer group was higher than in the sporadic cancer patients ($86.12 \pm 0.39\%$ vs $82.07 \pm 0.37\%$, respectively).