

А.П. Чудина

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Возможность прогноза новых случаев злокачественных новообразований по степени онкологической отягощенности семейного анамнеза

Цель исследования: оценить возможность прогноза возникновения злокачественных новообразований (ЗН) по степени отягощенности раком семейного анамнеза. **Пациенты и методы:** семьи онкологических больных, входящие в Московский онкогенетический регистр и ответившие на повторное анкетирование через 5 лет после первой регистрации — 1233 семьи ($n = 4689$); выборка разделена на 4 группы в соответствии с предлагаемой классификацией степени отягощенности семейного анамнеза: (1) не отягощен, (2) мало отягощен, (3) отягощен, (4) наследственные синдромы (подробное описание в тексте). В работе использованы клиничко-генеалогический и популяционно-статистический метод анализа, относительный риск рассчитан на основании возрастнo-половой заболеваемости населения и числа человеко-лет. **Результаты:** распределение семей и родственников по группам отягощенности носит линейный характер; новые ЗН у пробандов и родственников 1-й степени родства женщин и мужчин возникали в неотягощенной и малоотягощенной группе с частотой, близкой к ожидаемой, несколько выше ожидаемой — в отягощенной группе и значимо выше — у женщин из синдромальных семей (большинство составляют синдромы, связанные с раком женской репродуктивной системы). Относительный риск для пробандов-женщин из синдромальной группы составил 10,79, для родственниц — 8,19 ($p < 0,001$), у мужчин из синдромальной группы частота новых ЗН не повышена. **Выводы:** анализ семейной отягощенности раком может использоваться для прогноза новых ЗН у пробанда или родственников; 1–2 случая ЗН у родственников 1-й степени родства не следует считать показателем повышенного онкогенетического риска; родственники из синдромальных семей являются обязательной группой высокого онкологического риска.

Ключевые слова: рак, наследственность, прогноз, группы риска, онкогенетический регистр.
(Вестник РАМН. 2014; 3–4: 9–13)

9

Введение

Наследственная предрасположенность к злокачественным новообразованиям (ЗН) может быть связана с одним из очень редких (доли %) наследственных синдромов, каждый из которых характеризуется своим набором фенотипических признаков, либо с одним из синдромов т.н. раковых семей. Принято считать, что среди онкологических

больных члены «раковых семей» составляют 5–10%. Они не имеют фенотипических манифестаций.

Для практического онкогенетического консультирования главной задачей является оценка риска возникновения новообразований у родственников и 2-го (3-го) новообразования у пробанда. Трудности главным образом представляют наследственные синдромы «раковых семей». Выявление «синдромальной семьи», а главное

A.P. Chudina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

The Possibility of Prognosis Incidence by Means of Degrees of Cancer Aggravated Family History

Background: Aim of the study was to estimate the possibility of prognosis incidence by means of degrees of cancer aggravated family history. **Patients and methods:** 1233 families ($n = 4689$) from the Moscow Cancer Family Registry who answered 5-years later the first questionnaire were divided into 4 groups according to our classification of degrees of cancer aggravated family history: (1) not aggravated, (2) little aggravated, (3) aggravated, (4) syndromes (see detailed description in the text). The methods of genetic epidemiology, epidemiology, statistics were used. **Results:** Incidence in the first and second groups were near population expected cases, some higher in the aggravated group and sharp rise in women from the syndromes-associated families (the most syndromes predisposed to cancer of women reproductive system), relative risk was 10,76 for probands and 8,19 for the first relative women. There was no increase in frequency of new cases among men in syndrome-associated families. **Conclusion:** Analysis of degrees of cancer aggravated family history can be used for the incidence prognosis; one or two cancer cases among first degree relations don't regard as a high oncogenetic risk factor; members of families with syndromes are obligatory cancer risk group.

Key words: cancer, heredity, prognosis, risk groups, Cancer Family Registry.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 3–4: 9–13)

идентификация носителей мутантного гена среди родственников, наиболее точно осуществляются при помощи молекулярно-генетического исследования. Однако это исследование пока не стало рутинным методом, а там, где его применяют, изучают только наиболее часто встречающиеся мутации известных генов. Процесс определения новых мутаций как в уже известных, так и в новых локусах не завершен. Клинико-генеалогический анализ все еще остается методом выбора, в особенности в ситуациях, когда молекулярно-генетическая диагностика по каким-либо причинам невозможна.

Цель исследования: на основании проспективного исследования группы семей онкологических больных оценить возможность прогноза новых ЗН у пробандов (2–3 первичные опухоли) и родственников 1-й степени родства по степени отягощенности ЗН семейного анамнеза.

Пациенты и методы

Участники исследования

Работа проведена на материалах Московского онкогенетического регистра (МОГР), формируемого нами с 1990 г. на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина, и онкологического диспансера № 4 г. Москвы. В настоящее время в Московском онкогенетическом регистре имеются сведения о 6,9 тыс. семей. Пробандами являются онкологические больные. Сведения о семьях получены преимущественно при почтовом, реже — при телефонном или личном опросе. Онкологические диагнозы пробандов и некоторых родственников верифицируются (выписки из стационаров, амбулаторные карты, данные Московского канцер-регистра). Для каждой семьи проводится клинико-генеалогический и синдромологический анализ. Через 5 лет после первого анкетирования предпринимается попытка повторного анкетирования по упрощенной анкете для получения сведений об изменениях в родословной и заболеваниях родственников. Ни при первичном, ни при повторном опросе нет отбора семей по клинико-генеалогическим признакам. Анкеты посылаются семьям, в которых живы пробанды или имеются адреса живых родственников. Некоторые ответы приходят спустя несколько лет. В целом на анкетирование отвечают около 30% респондентов. К настоящему времени получены пригодные для дальнейшего анализа сведения о 1233 семьях, наблюдавшихся не менее 5 лет.

Эта выборка разделена на 4 группы по степени отягощенности раком семейного анамнеза в соответствии с предложенной ранее классификацией [1]. В настоящем сообщении использован более строгий подход к идентификации семей с наследственным типом отягощенности семейного анамнеза. Предлагается следующий вариант классификации.

- Анамнез не отягощен — в семье не было онкологических больных, кроме пробанда.
- Анамнез мало отягощен — ЗН встречались у одного родственника 1-й степени родства или у одного 1-й и одного—двух 2-й степени родства по разным родительским линиям, или у одного—трех родственников 2–3-й степени родства, не связанных друг с другом 1-й степенью родства.
- Анамнез отягощен — 2–3 случая ЗН разных локализаций у родственников 1-й степени родства, а также несколько случаев у родственников 2–3-й степени родства. Часть семей этой группы, возможно, относится к «раковым», однако они не полностью соответствуют

критериям, по которым в настоящее время принято идентифицировать «синдромальные семьи».

- Наследственные раковые синдромы — сюда входят онкогенетические синдромы с характерными для каждого фенотипическими проявлениями неопухолевого характера и наследственные синдромы «раковых семей». Для отбора последних в настоящее время используют критерии, известные как амстердамские. Первоначально они разработаны группой исследователей, собравшихся в 1990 г. в Амстердаме [2] для идентификации семей с синдромом наследственного неполипозного колоректального рака (синонимы: «раковая семья, тип 1», «синдром Линча», «HNPCC»). В дальнейшем они были пересмотрены и дополнены [3]. В настоящее время эти критерии применяют для определения и других наследственных синдромов «раковых семей» с соответствующими изменениями в зависимости от преимущественных локализаций рака при разных синдромах, однако основные критерии остаются одинаковыми для всех синдромов:
- 3 и более случаев рака одной локализации или локализаций, входящих в определенный синдром, у родственников 1-й степени родства;
- поражено два и более поколений родственников;
- хотя бы у одного из заболевших ЗН возникло в более молодом возрасте по сравнению с популяцией;
- повышена частота первично множественных ЗН.

Методы исследования

Риск возникновения новых случаев ЗН рассчитан на основании возрастнo-половой заболеваемости населения России в 1995 г. (средний год диагностирования новых ЗН) [4] и числа человеко-лет, прожитых родственниками и пробандами за время наблюдения. Использованы данные о членах родословных, которые были живы к 1-й регистрации семьи в МОГР и прожили либо в течение всех 5 лет, либо до смерти в этот период времени. Для родственников, которые достигли возраста 20 лет за время наблюдения, в число человеко-лет вошли годы, прожитые после 20 лет. При первичной множественности новообразований, возникших за 5 лет, каждая опухоль учитывалась как отдельный случай; при этом соответственно увеличивалось и число человеко-лет.

Статистическая обработка данных

При анализе результатов использовали стандартные биометрические методы (χ^2 , критерий Стьюдента) и пакет программ Excel 5.0.

Результаты

В табл. 1 представлено распределение семей и родственников 1-й степени родства по четырем степеням отягощенности, а также частота ЗН у этих родственников к первой регистрации семьи. По условиям анкетирования, сведения о родственниках 2–3-й степени родства касались только наличия среди них онкологических больных, но отсутствовали данные об общем числе родственников, их возрасте и т.д., поэтому информация о них использовалась только для оценки степени отягощенности семьи. Всего в анализ включены данные о 5829 родственниках 1-й степени родства и 1233 пробандах.

Наибольшее число семей относится к группе неотягощенных (45,42%), наименьшее — к группе синдромальных (3%). Малоотягощенные и отягощенные составляют

Таблица 1. Распределение семей и родственников 1-й степени родства по степени отягощенности семейного анамнеза злокачественными новообразованиями и частота больных родственников к 1-й регистрации семьи

Семейный анамнез		Всего семей ¹	Родственники 1-й степени родства					
			Женщины		Мужчины		Всего	
			Всего ²	С ЗН ³	Всего ²	С ЗН ³	Всего ²	С ЗН ³
Не отягощен	число	560	1329	0	1234	0	2563	0
	%%	45,42	44,82	0	43,09	0	43,97	0
	±m	1,42	0,91		0,93		0,65	
Мало отягощен	число	419	951	132	973	113	1924	245
	%%	33,98	32,07	13,88	33,97	11,61	33,01	12,73
	±m	1,35	0,86	1,12	0,88	1,03	0,62	0,76
Отягощен	число	217	578	180	569	170	1147	350
	%%	17,60	19,69	31,14	19,87	28,88	19,68	30,51
	±m	1,08	0,73	1,93	0,75	1,92	0,53	1,36
Синдромы	число	37	107	56	88	22	195	78
	%%	3,00	3,61	52,34	3,07	25,00	3,35	40,00
	±m	0,49	0,34	4,83	0,32	4,62	0,24	3,51
Всего	число	1233	2965	368	2864	305	5829	673
	%%	100,00	100,00	12,41	100,00	10,65	100,00	11,55
	±m			0,61		0,58		0,42

Примечание. ¹ — проценты рассчитаны от общего числа семей, ² — проценты рассчитаны от общего числа родственников, ³ — проценты рассчитаны от числа родственников в данной группе; ЗН — злокачественные новообразования.

Таблица 2. Частота больных с новыми злокачественными новообразованиями (ЗН), возникшими за 5 лет наблюдения, у пробандов и родственников 1-й степени родства в зависимости от степени отягощенности раком семейного анамнеза

Семейный анамнез		Пробанды				Родственники 1-й степени родства			
		Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины	
		Всего ¹	Новые ЗН ²	Всего ¹	Новые ЗН ²	Всего ¹	Новые ЗН ²	Всего ¹	Новые ЗН ²
Не отягощен	число	459	13	101	5	927	12	670	6
	%%	43,97	2,83	53,44	4,95	47,18	1,29	44,94	0,90
	±m	1,41	0,77	3,63	2,16	1,13	0,37	1,29	0,36
Мало отягощен	число	365	14	54	4	627	10	511	13
	%%	34,96	3,84	28,57	7,41	31,91	1,59	34,27	2,54
	±m	1,36	1,01	3,29	3,56	1,05	0,50	1,23	0,70
Отягощен	число	187	10	30	3	348	6	274	12
	%%	17,91	5,35	15,87	10,00	17,71	1,72	18,38	4,38 ³
	±m	1,09	1,65	2,66	5,48	0,86	0,70	1,00	1,24
Синдромы	число	33	8	4	0	63	9	36	1
	%%	3,16	24,24 ⁴	2,12	0	3,21	14,29 ⁴	2,41	2,78
	±m	0,50	7,46	1,05		0,40	4,41	0,40	2,74
Всего	число	1044	45	189	12	1965	37	1491	32
	%%	100,00	4,31	100,00	6,35	100,00	1,88	100,00	2,15
	±m		0,63		1,77		0,31		0,38

Примечание. ¹ — частота родственников, которые были живы к 1-й регистрации семьи, проценты рассчитаны от общего числа родственников; ² — частота больных с новыми ЗН среди живых родственников, проценты рассчитаны от числа родственников в данной группе; ³ — частота достоверно выше по сравнению с частотой в неотягощенной группе ($p < 0,01$); ⁴ — частота достоверно выше по сравнению с частотой в каждой из остальных трех групп отягощенности ($p < 0,001$); ЗН — злокачественные новообразования.

33,98 и 17,6%, соответственно. Точно также распределяется по группам отягощенности и относительная частота родственников, как женщин, так и мужчин. Распределение семей и родственников носит линейный характер (достоверность аппроксимации $R^2=0,99$).

Частота больных ЗН, о которых имелись сведения к 1-й регистрации семьи, среди женщин возрастала также линейно: от 0% в неотягощенной группе до 52,34% в синдромальной. Среди мужчин частота больных повышалась в первых 3 группах (0–11,6–28,9%), но не повышалась в группе синдромов (25%). Это, по-видимому, связано с тем, что из 37 «синдромальных семей» 24 представляли синдромы с преимущественной или значительной степенью предрасположенности к ЗН женской репродуктивной системы: 17 семей — синдромы наследственного рака молочной железы и/или рака яичников, 1 — семейный рак тела матки, 6 — синдром Линча, для

которого характерна повышенная заболеваемость раком эндометрия.

В табл. 2 представлены данные о пробандах и родственниках 1-й степени родства, которые были живы и достигли 20 лет к первой регистрации семьи. Всего в анализ вошли данные о 3456 родственниках и 1233 пробандах ($n=4689$). Во всех семьях женщин было больше, чем мужчин: среди пробандов — в 4,5–8,3 раза, среди родственников — в 1,2–1,8 раза. Распределение относительной частоты живых родственников по группам степени отягощенности повторяет распределение всех родственников, о которых имелись сведения, приведенные в табл. 1. Распределение также носит линейный характер ($R^2=0,99$).

Новые ЗН за 5 лет наблюдения возникали и у пробандов (2-я, 3-я опухоли), и у родственников 1-й степени родства. Всего новые ЗН возникли у 57 пробандов и 69 родственников 1-й степени родства. Число больных

Таблица 3. Риск возникновения новых случаев злокачественных новообразований (ЗН) у пробандов в зависимости от степени отягощенности раком семейного анамнеза

Семейный анамнез	Число человеко-лет	Число новых ЗН		Относительный риск (доверительный интервал)	χ^2	p
		Наблюд.	Ожид.			
Не отягощен						
Женщины	2281	13	13,09	0,99 (0,44–1,55)	0,03	–
Мужчины	485	5	5,68	0,88 (0,04–1,72)	0,25	
Мало отягощен						
Женщины	1816	15	9,97	1,50 (0,87–2,14)	2,06	–
Мужчины	272	6	2,93	2,05 (0,88–3,21)	2,25	
Отягощен						
Женщины	933	13	5,26	2,47 (1,60–3,35)	9,98 ¹	<0,01
Мужчины	139	4	1,69	2,37 (0,83–3,91)	1,94	
Синдромы						
Женщины	172	10	0,93	10,76 (8,30–12,83)	79,03 ¹	<0,001
Мужчины	15	0	0,15	0,00 (-5,09–5,09)	2,78	

Примечание. ЗН – злокачественные новообразования, ¹ – число новых наблюдаемых ЗН достоверно больше ожидаемого.

Таблица 4. Риск возникновения новых случаев злокачественных новообразований (ЗН) у родственников 1-й степени родства в зависимости от степени отягощенности раком семейного анамнеза

Семейный анамнез	Число человеко-лет	Число новых ЗН		Относительный риск (доверительный интервал)	χ^2	p
		Наблюд.	Ожид.			
Не отягощен						
Женщины	4462	12	21,07	0,57 (0,13–1,01)	4,35 ¹	<0,05
Мужчины	3206	6	21,02	0,29 (0,15–0,72)	11,46 ¹	<0,01
Мало отягощен						
Женщины	2982	10	13,57	0,74 (0,19–1,28)	1,22	–
Мужчины	2438	14	15,62	0,90 (0,39–1,40)	0,29	
Отягощен						
Женщины	1653	6	7,59	0,79 (0,06–1,52)	0,58	–
Мужчины	1272	12	8,95	1,34 (0,67–2,01)	0,73	
Синдромы						
Женщины	311	11	1,34	8,19 (6,46–9,92)	62,43 ²	<0,001
Мужчины	170	2	1,30	1,54 (0,21–3,30)	0,03	

Примечание. ¹ – число новых наблюдаемых ЗН достоверно меньше ожидаемого, ² – число новых наблюдаемых ЗН достоверно больше ожидаемого.

12

с новыми ЗН было выше у пробандов по сравнению с родственниками (см. табл. 2).

У женщин (как пробандов, так и родственников) в первых трех группах частота ЗН равномерно повышалась от неотягощенной группы к отягощенной и резко возрастала у женщин из «синдромальных семей». Различия по сравнению с женщинами из трех других групп было статистически значимым ($p < 0,001$). У мужчин также наблюдалось повышение частоты новых ЗН в трех первых группах, но у мужчин синдромальной группы частота не изменялась. Максимальной была частота у родственников мужчин в отягощенной группе; различие при сравнении с неотягощенной группой оказалось статистически значимым ($p < 0,01$).

Сравнение наблюдаемого числа новых ЗН с популяционным ожидаемым и относительный риск новых ЗН у пробандов и родственников 1-й степени родства при разной степени отягощенности раком семейного анамнеза представлены в табл. 3 (пробанды) и табл. 4 (родственники). Высокодостоверными оказались различия между ожидаемыми и наблюдаемыми числами у пробандов-женщин из отягощенной ($p < 0,01$) и синдромальной ($p < 0,001$) группы. В остальных вариантах у пробандов различия были статистически незначимы. Относительный риск у пробандов-женщин из синдромальной группы был повышен почти в 11 раз. Число пробандов-мужчин в синдромальной группе было незначительным ($n = 4$), и у них не было зарегистрировано новых ЗН.

У родственников (см. табл. 4) из неотягощенной группы возникло приблизительно в 2 раза меньше новых ЗН по сравнению с ожидаемым числом и у женщин ($p < 0,05$), и у мужчин ($p < 0,01$). Это может быть связано с тем, что в группу вошли семьи с минимальным числом факторов риска наследственной и ненаследственной (но семейной) природы, и с тем, что отвечавшие нам пробанды недостаточно информированы или невнимательны к состоянию здоровья своих родственников. Нельзя исключить также и то, что пятилетний срок наблюдения недостаточен для проявления даже популяционного риска заболеть при отсутствии наследственной предрасположенности или иных провоцирующих факторов.

В малоотягощенной и отягощенной группе семей у женщин и у мужчин, а также у мужчин из синдромальной группы относительный риск был почти равен 1. У женщин-родственников из синдромальной группы риск оказался повышен более чем в 8 раз.

Обсуждение

Повышенный риск возникновения ЗН, связанный с наследственными факторами, может быть выявлен на основании клинико-генеалогического анализа родословной. Возникновению новых ЗН наименее подвержены члены семей с неотягощенным и малоотягощенным семейным анамнезом. Семьи этих двух групп существенно

не отличаются по степени риска новых ЗН ни между собой, ни с популяционной ожидаемой: при наличии 1–2 случаев ЗН у родственников 1–2-й степени родства нет оснований относить членов таких семей к группе повышенного онкологического риска.

Семьи отягощенной группы (ЗН разных локализаций у двух–трех родственников 1-й степени родства) нуждаются в наблюдении, в особенности женщины, у которых уже имелось онкологическое заболевание. Возможно, часть семей этой группы относится к наследственным синдромам с неполной пенетрантностью гена (генов) предрасположенности. Некоторые из них могут быть идентифицированы при молекулярно-генетическом исследовании. Кроме того, повышенный риск может быть связан и с общими средовыми (в т.ч. внутрисемейными) воздействиями. Это следует иметь в виду при медико-генетическом консультировании семьи.

Облигатной группой высокого онкологического риска являются родственники из «синдромальной» группы семей. За 5 лет в этих семьях новые ЗН возникали значительно чаще как по сравнению с другими семьями из исследованной выборки, так и с популяционной ожидаемой. В нашем материале это касалось главным образом женщин поскольку в этой группе преобладали синдромы с преимущественным поражением женской репродуктивной системы. Молекулярно-генетическая диагностика в данном случае весьма желательна для выявления конкретных носителей мутантного гена среди здоровых родственников. Однако, по некоторым данным, и без

мутации основного гена, определяющего синдром, родственники из таких семей имеют повышенный риск развития ЗН [5]. Правда, в других исследованиях эти данные не подтверждаются [6], поэтому вопрос пока остается открытым.

Клинико-генеалогический метод необходим для первичного выявления семей с наследственной предрасположенностью, что отмечают и другие авторы [7]. Он пригоден также для идентификации семей, где наследуются еще не открытые гены предрасположенности, а также иные мутации в уже известных генах.

Заключение

Проспективное исследование показало, что предрасположенность к возникновению ЗН может быть установлена по степени онкологической отягощенности семейного анамнеза. Риск возникновения ЗН в течение 5 лет для женщин из семей с наследственными синдромами повышен в 8–10 раз по сравнению с популяционной ожидаемой. Предлагается классификация семей по отягощенности, которая может быть использована практикующими врачами для оценки риска возникновения ЗН.

Автор выражает глубокую признательность д.м.н. Л.Г. Соленовой за консультации по вопросам статистической обработки материала.

13

ЛИТЕРАТУРА

1. Чудина А.П. Проспективное исследование семей, включенных в онкогенетический регистр. *Вопр. онкол.* 2004; 50 (5): 540–543.
2. Vasen H.F., Mecklin J.P., Khan P.M., Lynch H.T. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-NPCC). *Dis. Colon Rectum.* 1991; 34: 424–425.
3. Vasen H.F., Watson P., Mecklin J.P., Lynch H.T. New clinical criteria for hereditary Nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999; 16 (6): 1453–1456.
4. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1995 г. *М.: ОНЦ им. Н.Н. Блохина.* 1996. С. 14–19.
5. Smith A., Moran A., Boyd M.C., Bulman M., Shenton A., Smith L., Iddenden R., Woodward E.R., Lalloo F., Maher E.R., Evans D.G.R. Phenocopies in BRCA 1 and BRCA 2 families: evidence for modifier genes and implications for screening. *J Med Genet.* 2007; 44: 10–15.
6. Kurian A.W., Gong G.D., John E.M., Johnston D.A., Felberg A., West D.W., Miron A., Andrulis I.L., Hopper J.L., Knight J.A., Ozelik H., Dite G.S., Apicella C., Southey M.C., Whittermore A.S. Breast cancer risk for noncarriers of family-specific BRCA1 and BRCA2 mutations: findings from the Breast Cancer Family Registry. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (34): 4505–4509.
7. Lynch H.T., Lynch J.F., Lynch P.M., Attard T. Hereditary colorectal syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Fam. Cancer.* 2008; 7 (1): 27–39.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чудина Алла Петровна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник группы профилактики канцерогенных воздействий отдела химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина
Адрес: 117478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** (499) 324-73-51, **e-mail:** chudina35@mail.ru