

УДК 618.19-006-031.14 : 313.13

Этнические особенности наследования предрасположенности к раку молочной железы

О.В. Петрова, Б.Д. Сеферов, Г.С. Нор, В.М. Соркин

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Крымский республиканский клинический онкологический диспансер, Симферополь

Ключевые слова: молочная железа, рак, генетико-математический анализ, предрасположенность

Введение

Проблема рака молочной железы (РМЖ) сохраняется на протяжении многих лет и становится более острой с ростом заболеваемости. В результате генетико-эпидемиологических исследований установлено, что в основе этиопатогенеза большинства злокачественных опухолей лежит совокупность воздействия внешних-средовых и генетических факторов риска. Причиной повышенной частоты случаев некоторых форм рака в отдельных семьях, по-видимому, может являться наличие предрасположенности к злокачественным новообразованиям [1,2,3]. Одним из критериев оценки генетического риска РМЖ является изучение вклада наследственного фактора в предрасположенность к возникновению данного заболевания. В связи с этим современные исследования в некоторых полиэтнических странах направлены на изучение не только медицинских, социальных, природно-климатических и прочих этиологических аспектов, но также и национальных особенностей в развитии РМЖ [4,5,6].

Цель работы

– оценить степень генетической отягощенности различных популяций, рассчитать сегрегационные частоты и риск для сибсов и потомков на основе данных родословных больных из славянской и крымско-татарской этнических групп населения АР Крыма.

Объект и методы исследования

Материалом исследования послужили данные о 342 больных РМЖ женщинах, находившихся на лечении в Крымском республиканском клиническом онкологи-

ческом диспансере. Из них 229 принадлежали к славянской, а 113 – к крымско-татарской популяции. Все они были оперированы, диагноз верифицирован морфологически. Контрольную группу сравнения составила 161 здоровая женщина, из которых было 78 славянок и 83 крымские татарки.

Заболеваемость РМЖ в сравниваемых этнических группах была рассчитана исходя из абсолютного числа заболевших на 100 тыс. женского населения каждой популяции.

Для клинко-генеалогического анализа на всех женщин были составлены родословные с учетом здоровых и пораженных злокачественными опухолями родственников I степени родства.

На основании генетико-математического анализа родословных для каждой популяции были рассчитаны: относительный вклад генетического компонента и прочих факторов риска в общую предрасположенность к развитию рака, популяционная частота развития РМЖ в семьях, сегрегационная частота, а также рекуррентный (повторный) риск развития РМЖ у родственниц здоровых и больных РМЖ женщин.

Величину генетического компонента (ГК) в общей предрасположенности к РМЖ рассчитывали по методу Эдвардса [7]:

$$ГК = (P_{\sigma} \times 100): P_k;$$

$$P_k = (\sqrt{P_0}) \times 100,$$

где ГК – величина генетической компоненты (в %);

P_{σ} – частота злокачественных новообразований у родственников больных (в %);

P_k – популяционный генетический риск развития рака у родственников пробандов контрольной группы (в %);

P_0 – общепопуляционная частота зло-

качественных опухолей у родственников пробандов контрольной группы (в долях единиц).

Анализ распределения РМЖ в потомстве определяли по методу Вайнберга, который допускает поединую регистрацию через пробанда. Сегрегационную частоту РМЖ (P) рассчитывали по следующей формуле [8]:

$$P = \frac{R - N}{T - N}$$

где R – количество всех больных раком; N – количество больных РМЖ; T – количество всех членов семьи пробанда.

Популяционную частоту (Q) рассчитывали по формуле [8]:

$$Q = \frac{N_A}{N_A + (N_i \cdot W_i)}$$

, где

N_A – общее число больных РМЖ женщин;

N_1 – число здоровых женщин;

W_1 – вес в интервале;

Q_c – славянская популяция; Q_t – крымско-татарская популяция.

$$W_i = \frac{x_i - x_1}{x_2 - x_1}$$

x_i – середина возрастного интервала;

x_1 – начало рискованного интервала;

x_2 – конец рискованного интервала.

Таблицы рекуррентного риска развития РМЖ у сибсов женского пола (%) были составлены на основании метода Мортонна [8].

Генетико-математический анализ ге-

Вклад генетического и прочих факторов риска в общей предрасположенности к раку РМЖ

Этнические группы больных	Число родословных	Число родственников	Из них поражены раком	Генетический компонент, (P±Δ%)	Прочие факторы, (%)
Славянки	229	504	22	31,5±4,6	68,5±6,1
Татарки	113	341	19	57,8±9,4	42,2±9,1
Всего	342	845	41		

неалогичных данных осуществлялся с помощью пакета электронных программ разработанных в лаборатории генетики Научного центра психического здоровья АМН России. Для оценки статистической значимости различий в заболеваемости были применены критерии Стьюдента и χ^2 . Достоверной считали тенденцию к повышению значений критерия, находящегося выше его минимального табличного значения ($\chi^2 > 3,84$; $P < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Заболеваемость РМЖ в 2007 г. в славянской женской популяции Крыма оказалась достоверно выше (65,21 на 100 тыс. женского населения, чем в крымско-татарской популяции (41,99 на 100 тыс.; $p < 0,05$). Это побудило нас рассмотреть причины такого различия, предположительно заключающиеся в различной степени влияния на разные этнические группы населения факторов риска развития РМЖ.

Данные анализа соотносительной доли вклада генетического компонента (ГК) и прочих факторов риска в общую предрасположенность к РМЖ подтвердили выдвинутое предположение (табл 1).

Так, доля наследственности (ГК) в общей предрасположенности к развитию РМЖ как в славянской (ГК=31,5%), так и в крымско-татарской (ГК=57,8%) популяциях превышала 20%, что подтверждает данные литературы о существовании повышенной генетической предрасположенности к РМЖ. Однако в семьях из славянской этнической группы вклад наследственных факторов составил ГК=31,5%, в то время как основная доля в общей предрасположенности принадлежала влиянию прочих факторов риска (68,5%).

В родословных больных РМЖ из крымско-татарской этнической группы, в сравнении со славянской популяцией, обнаружена достоверно более высокая доля

влияния наследственности в проявлении злокачественных опухолей молочной железы (более половины из общей предрасположенности к РМЖ; ГК=57,8%). Вклад прочих факторов в развитие рака в этой группе (42,2%) примерно соответствует доле наследственных факторов, однако значительно ниже, чем удельный вес прочих факторов риска в славянской группе больных РМЖ.

Таким образом, для крымско-татарской женской популяции характерно несколько более выраженное влияние наследственных факторов, в сравнении с ненаследственными факторами риска. Напротив, развитие заболевания у славянок в значительно большей мере связано с влиянием ненаследственных факторов риска. Причем влияние ненаследственных причин, по-видимому, является более значимым, чем воздействие генетических факторов, поскольку заболеваемость РМЖ в славянской этнической группе достоверно превышает заболеваемость крымских татарок. Однако в целом, РМЖ в обеих популяциях является наследуемым онкологическим заболеванием, развивающимся при общей повышенной генетической предрасположенности.

Расчетный показатель популяционной частоты (Q) показывает, насколько такое наследуемое заболевание (в данном случае РМЖ) распространено в изучаемой генеральной популяции. Популяционная частота РМЖ в славянской и крымско-татарской этнических группах была практически одинакова, и составила $Q_c = 1,92\%$, и $Q_t = 0,93\%$ соответственно.

Сегрегационная частота является величиной, позволяющей установить тип наследования заболевания, а также определить вероятность появления больного потомка в семьях с различным фенотипом и генотипом родителей. Показатель рекуррентного риска, рассчитанный на основании популяционной и сегрегационной частот, служит для оценки вероятности возникновения заболевания у по-

томков в изучаемых семьях, а также применяется на практике при медико-генетическом консультировании.

В соответствии с этим для анализа сегрегационных частот наследования РМЖ по материнской линии мы разделили семьи пробандов в соответствии с фенотипом родителей на две группы:

1 группа: оба родителя здоровы и не имеют онкологических заболеваний (NxN);

2 группа: больна раком мать, отец здоров (NxА), либо оба родителя больны злокачественными опухолями (АхА).

Причем при расчёте сегрегационной частоты учитывалось число как здоровых, так и больных злокачественными новообразованиями сибсов.

Из 342 изученных родословных в 251 семье пробандов оба родителя были здоровы (NxN), а в 65 родословных мать или оба родителя болели злокачественными опухолями (NxА, АхА).

Прежде всего, мы проанализировали вероятность развития злокачественных новообразований всех локализаций в семьях больных РМЖ. С этой целью расчет сегрегационных частот проводили с учетом пробанда и без разделения по локализациям, поскольку появление опухолей у сибсов рассматривалось как единый фенотипический признак.

При браке двух здоровых родителей (1 группа; NxN) сегрегационная частота в случае учёта всех злокачественных новообразований в группе больных славянок составила 9,16%, а в группе больных крымских татарок - 5,09% (табл. 2). При том же типе брака родителей сегрегационная частота по признаку заболевания злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы в славянской группе соответствовала 4,27%, в крымско-татарской - 2,55%. Сегрегационная частота по признаку заболевания РМЖ в 1 группе среди родственников славянок составила 2,84%, что оказалось в 1,7 раза выше, чем в аналогичной группе крымских татарок (1,70%).

Табл. 2

Сегрегационные частоты развития злокачественных опухолей в соответствии с фенотипом родителей

Фенотип родителей		Славяне		Крымские татары	
		Число семей, n	Сегрегационная частота, %	Число семей, n	Сегрегационная частота, %
Рак как признак					
1 группа	NxN	160	9,16	91	5,09
2 группа	NxA, AxA	46	11,76	19	18,75
Злокачественные опухоли женской репродуктивной системы					
1 группа	NxN	160	4,27	91	2,55
2 группа	NxA, AxA	46	7,84	19	14,58
РМЖ					
1 группа	NxN	160	2,84	91	1,70
2 группа	NxA, AxA	46	4,41*	19	10,42*

Примечание: достоверность различий - * $p < 0,02$.

Таким образом, результаты сегрегационного анализа семей пациенток 1 группы (без онкопатологии у родителей) показали, что величины сегрегационных частот в славянской популяции были несколько выше, чем в аналогичных родословных крымских татарок. Это является закономерным и отражает более высокий уровень заболеваемости раком в славянской популяции.

Табл. 3

Рекуррентный риск (%) возникновения злокачественных новообразований молочной железы для последующих sibсов женского пола в семьях больных РМЖ при браке двух здоровых родителей (NхN)

Порядковый номер ожидаемого ребёнка в семье	Рекуррентные риски для последующих sibсов, если среди детей в семье поражено РМЖ									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Славянки										
1	1,9									
2	1,9	2,8								
3	1,9	2,8	3,7							
4	1,9	2,8	3,7	4,6						
5	1,8	2,8	3,7	4,6	5,5					
6	1,8	2,7	3,6	4,5	5,4	6,4				
7	1,8	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2			
8	1,8	2,7	3,6	4,5	5,4	6,2	7,1	8		
9	1,8	2,7	3,5	4,4	5,3	6,2	7,1	7,9	8,8	
10	1,8	2,6	3,5	4,4	5,3	6,1	7	7,9	8,7	9,6
Крымские татарки										
1	0,9									
2	0,9	1,7								
3	0,9	1,7	2,5							
4	0,9	1,7	2,4	3,2						
5	0,9	1,7	2,4	3,2	3,9					
6	0,9	1,6	2,4	3,2	3,9	4,7				
7	0,9	1,6	2,4	3,1	3,9	4,6	5,4			
8	0,9	1,6	2,4	3,1	3,9	4,6	5,3	6,1		
9	0,9	1,6	2,3	3,1	3,8	4,6	5,3	6,0	6,8	
10	0,9	1,6	2,3	3,1	3,8	4,5	5,3	6,0	6,7	7,5

В семьях больных 2 группы (с отягощённым онкологическим анамнезом родителей, NxA, AxA) мы наблюдали противоположную ситуацию. Так, показатели сегрегационных частот имели более высокие значения в крымско-татарской группе, в сравнении со славянской. Так, сегрегационная частота развития рака как единого фенотипа составляет 11,76% в славянской группе, и 18,75% в крымско-татарской ($p > 0,05$). Сегрегационная частота новообразований репродуктивной системы составляет 7,84% в семьях славянок, а в родословных пробандов татарок является вдвое более высокой (14,58%). Аналогичная ситуация отмечена при изучении величины сегрегационной частоты по признаку заболевания РМЖ. В группе больных славянок она составила 4,41%, а у крымских татарок была выше в 2,4 раза – 10,42% ($p < 0,02$).

В соответствии с законами Менделя при аутосомно - доминантном типе наследования теоретически ожидаемая сегрегационная частота равняется 50%, при аутосомно – рецессивном составляет 25%. Полученные нами сегрегационные частоты оказались ниже (см.табл.2) теоретически ожидаемых для вышеуказанных простых моногенных типов наследования. Следовательно, полученные результаты позволили отвергнуть моногенную модель наследования и подтвердить мультифакториальное происхождение данного заболевания. Полученные сегрегационные частоты, в свою очередь, были использованы для дальнейшего расчёта повторного (рекуррентного) риска заболевания РМЖ (табл. 3 и табл. 4).

Как можно видеть из табл. 3, в семье

здоровых родителей славянской этнической группы риск развития РМЖ, например, для третьего ожидаемого ребенка женского пола при условии отсутствия заболевания у предыдущих sibсов (колонка 0), составляет 1,9%. Величина этого рассчитанного нами показателя соответствует представленной ранее величине популяционной частоты РМЖ в славянской популяции ($Q_c = 1,92\%$). Причем, если в такой семье раком заболевает один предыдущий sibс (колонка 1), риск РМЖ для третьего sibса повышается до 2,8%, а при заболевании двух предыдущих по рождению sibсов (колонка 2) - теоретически увеличивается вдвое до 3,7%.

В семьях здоровых родителей из крымско-татарской популяции наблюдается аналогичная ситуация. Рекуррентный риск заболевания раком при отсутствии онкологической патологии у предыдущих

Табл. 4

Рекуррентный риск (%) возникновения злокачественных новообразований молочной железы для последующих sibсов в семьях больных РМЖ при браке одного или двух поражённых раком родителей (NxA, AxA)

Порядковый номер ожидаемого ребёнка в семье	Рекуррентные риски для последующих sibсов, если среди детей в семье поражено РМЖ									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Славянки										
1	6,8									
2	6,6	9,0								
3	6,5	8,8	11,2							
4	6,3	8,6	10,9	13,2						
5	6,2	8,4	10,7	12,9	15,2					
6	6,0	8,2	10,4	12,6	14,8	17,0				
7	5,9	8,1	10,2	12,4	14,5	16,7	18,8			
8	5,8	7,9	10,0	12,1	14,2	16,3	18,4	20,5		
9	5,7	7,7	9,8	11,9	13,9	16,0	18,1	20,1	22,2	
10	5,5	7,6	9,6	11,6	13,6	15,7	17,7	19,7	21,7	23,8
Крымские татарки										
1	18,3									
2	16,8	24,8								
3	15,5	23,0	30,4							
4	14,5	21,4	28,3	35,2						
5	13,5	20,0	26,5	33,0	39,4					
6	12,7	18,8	24,9	30,9	37,0	43,1				
7	12,0	17,7	23,4	29,2	34,9	40,6	46,4			
8	11,3	16,7	22,2	27,6	33,0	38,4	43,9	49,3		
9	10,7	15,9	21,0	26,2	31,3	36,5	41,6	46,7	51,9	
10	10,2	15,1	20,0	24,9	29,8	34,7	39,6	44,5	49,4	54,2

сисов составляет 0,9%, что также соответствует популяционной частоте развития РМЖ в крымско-татарской популяции ($Q_t=0,93\%$). В случае поражения двух предыдущих сисов (колонка 2) риск развития РМЖ увеличивается также как и в славянской популяции более чем в 2 раза - до 2,5%.

Однако, по данным Табл. 4, в семьях больных родителей славянской этнической группы, риск рака для такого же третьего сиса, даже в случае отсутствия заболевания у предыдущих (колонка 0), составляет уже 6,5%, что в 3 раза превышает популяционную частоту. В случае поражения раком двух предыдущих сисов, риск заболевания РМЖ у третьего сиса возрастает по сравнению с популяционным почти в 6 раз, достигая 11,2%.

Еще более явную генетическую зависимость мы установили при расчете рекуррентного риска в крымско-татарской популяции. Так, риск РМЖ у третьего сиса женского пола при отсутствии поражения предыдущих братьев и сестер достигает 15,5%, в 17 раз превышая популяционную частоту, и почти в 3 раза превышая риск для такого же сиса из славянской популяции. При заболевании двух предыдущих сисов этот риск возрастает до 30,4%, уже в 33 раза превышает популяционную частоту РМЖ в крымско-татарской популяции, а также становится в 3 раза выше рекуррентного риска для такой же ситуации в славянской этнической группе.

Таким образом, на фоне общей для славянской и крымско-татарской популяций повышенной предрасположенности к развитию РМЖ, в семьях заболевших этой локализацией рака женщин из крымско-татарской этнической группы наиболее значимым фактором риска развития РМЖ является генетическая предрасположенность к раку. В славянской популяции, среди всех мультифакториальных причин, ведущими факторами риска являются не только наследственный фактор, но в большей мере внешнесредовой компонент.

Выводы

1. Заболеваемость РМЖ в славянской женской популяции Крыма достоверно выше (65,21 на 100 тыс. женского населения), чем в крымско-татарской популяции (41,99 на 100 тыс.; $p < 0,05$).

2. РМЖ в обеих популяциях является наследуемым онкологическим заболеванием, развивающимся при общей повышенной генетической предрасположенности по мультифакториальной модели.

3. В славянской этнической группе вклад ненаследственных факторов риска (68,5%) превышает наследственную составляющую ($ГК=31,5\%$).

4. Рекуррентный риск развития РМЖ у потомков в семьях больных РМЖ из славянской этнической группы в 3 и более раз превышает общепопуляционную частоту.

5. Для крымско-татарской женской популяции в развитии РМЖ характерно более выраженное влияние наследственных факторов риска ($ГК=57,8\%$).

6. Рекуррентный риск развития РМЖ у потомков в семьях из крымско-татарской популяции в 17 раз превышает популяционную частоту заболевания, а также в 3 раза превышает рекуррентный риск в славянской популяции.

Литература

1. Пьянитов Е.Н., Калиновский В.П., Князев П.Г., Алычев А.А., Новиков Л.Б. Молекулярная генетика опухолей человека. *Вопр онкологии* 1997; 4 (1): 95-101.
2. Полищук Л.З. Наследственный рак, онкогенетические синдромы и принципы генетической профилактики злокачественных новообразований. *Doctor* 2003; 4: 46-9.
3. Lynch H.T., Albano W.A., Heiseck J.J. Genetics, biomarkers, and control of breast cancer: a review. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 13: 43-92.
4. Абдрахманова Ж.Н., Башиева С.А., Есенкулов А.Е. Некоторые клинико-эндокринные особенности РМЖ у казахов. В: *Материалы I съезда онкологов стран СНГ*. Москва, 1996; 1: 515 с.
5. Пегисинев Н.С. К эпидемиологии рака репродуктивной системы у женщин в Кыргызстане. В: *Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ*. Минск, 2004; 1: 223-4.
6. Ованесбекова Т.Г. К вопросу о некоторых особенностях рака молочной железы (РМЖ) у женщин Республики Армения. В: *Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ*. Минск, 2004; 1: 64-5.
7. Косицк Н.Р. Генетична та середовищна компонента у розвитку екозалежних тирипатій. *Практична медицина* 1999; 3-4 (17-18): 111-4.
8. Вальд П. *Статистические методы, применяемые в генетике человека*. Проблемы медицинской генетики 1970; 130-153.

Етнічні особливості наслідування схильності до раку молочної залози

О.В. Петрова, Б.Д. Сеферов, Г.С. Нор, В.М. Соркін

У статті приведені результати генетико-математичного аналізу наслідування раку молочної залози (РМЖ) в різних етнічних групах жіночого населення Автономної Республіки Крим. Проведений розрахунок частот популяції і сегрегації розвитку, а також ризику захворювання РМЖ для нащадків хворих жінок. Підтверджена мультифакторіальна природа розвитку РМЖ.

Ключові слова: рак молочної залози, наслідування

Ethnic features of inheritance of predisposition to breast cancers

O.V. Petrova, B.D. Seferov, G.S. Nor, V.M. Sorokin

In the article the results of genetical-mathematical analysis of inheritance of shrine of mammary gland are resulted in the different ethnic groups of woman population of Autonomous Republic of Crimea. The calculation of populational and segregation frequencies of development is made, and also risk of disease of breast cancer for the descendants of sick women. Multifactorial nature of development of breast cancer is confirmed.

Key words: breast cancer, genetical-mathematical analysis, inheritance predisposition