

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.441-006.6-06:616/618-006.04]:312.6(470.24)

В. Г. Черенков, Т. В. Чистякова, Д. Н. Ковалев, А. В. Хазов

РИСК ПОЛИНЕОПЛАЗИЙ В СОЧЕТАНИИ С РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ТЕРРИТОРИИ НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

ИМО НовГУ им. Ярослава Мудрого, Новгородский областной клинический онкологический диспансер, Великий Новгород

Установлено, что в Новгородской области практически каждый 3—4-й случай рака щитовидной железы (РЩЖ) сочетается с синхронным или метасинхронным выявлением второй злокачественной опухоли. Показатель первично-множественных злокачественных новообразований на 100 первично выявленных больных РЩЖ за 8-летний период в среднем составил 28,6, преимущественно среди женщин (1:10,1). Наиболее высокий риск заболеть РЩЖ у больных раком эндометрия (1:49), затем — у больных раком молочной железы (РМЖ) (1:57), при которых факторы риска развития злокачественного новообразования соответственно в 3,6 и 3 раза выше, чем среди общей популяции новгородок. Введение обязательного клинического минимума обследования контингентов больных, находящихся на диспансерном учете независимо от локализации первичной опухоли и возраста, позволило повысить долю больных с первично множественными злокачественными новообразованиями, выявляемых в I—II стадиях в сочетании с РЩЖ, с 50 до 69,9%.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, риск полинеоплазий

RISK FOR POLYNEOPLASIAS CONCURRENT WITH THYROID CANCER IN THE NOVGOROD REGION

V. G. Cherenkov, T. V. Chistyakova, D. N. Kovalev, A. V. Khazov

Institute of Medical Education, Yaroslav Mudryi Novgorod State University; Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary

In the Novgorod Region, every 3-4 cases of thyroid cancer (TC) were ascertained to be concurrent with synchronous or metachronous second malignancy. Over 8 years, the incidence of polyneoplasias per 100 first detected patients with TC averaged 28.6, mainly among women (1:10.1). The highest risk for TC is seen in patients with endometrial cancer (1:49), next in those with breast cancer (1:57), in whom the risk factors for malignancy are 3.6 and 3 times higher, respectively, than those in the general population of Novgorod women. Introduction of the mandatory clinical examination minimum for registered patients irrespective of the site of a primary tumor and age, could increase the proportion of patients with detectable Stages I and II polyneoplasias concurrent with TC from 50 to 69.9%.

Key words: thyroid cancer, risk for polyneoplasias

В настоящее время имеется множество публикаций, посвященных первично-множественным злокачественным новообразованиям (ПМЗН) различных органов. С внедрением системы популяционных раковых регистров (ПРР) значительно улучшилась система учета ПМЗН, повысилась его достоверность [8]. Вместе с тем в большинстве работ данные о частоте встречаемости ПМЗН противоречивы. По данным клинического онкологического диспансера МЗ Республики Татарстан [3], в структуре полинеоплазий у женщин лидирует молочная железа (23,7%), а у мужчин — губа (23,3%), по данным Алтайского краевого онкологического диспансера рак щитовидной железы (РЩЖ) у женщин преимущественно сочетается со злокачественными новообразованиями (ЗН) репродуктивной системы [5], а по базе данных ПРР Орловского областного онкологического диспансера [1], наибольший удельный вес в структуре всех ПМЗН занимает рак легкого (19,9%).

В связи с успехами онкологии и увеличением выживаемости расширяется спектр появления других ЗН, прямо или косвенно связанных с реализацией общих факторов патогенеза.

Помимо генетически обусловленной множественной эндокринной неоплазии [6], нам представляется практически важным оценить частоту встречаемости и риска развития "немедулярных форм" РЩЖ в сочетании с полинеоплазиями, которые, с одной стороны, имеют тенденцию к увеличению и длительный

латентный период, а с другой — и общие этапы патогенеза, при которых факторы риска и развития ЗН проявляются в более выраженном варианте.

Цель настоящего исследования — определить ожидаемый риск появления синхронных и метасинхронных форм ПМЗН в сочетании с РЩЖ и оценить с позиций диспансерного мониторинга оптимальные подходы к ранней и своевременной диагностике ПМЗН.

По данным ПРР, за последние 8 лет (2001—2008 гг.) в Новгородской области стандартизованные показатели РЩЖ почти удвоились — с 4,96 до 9,24 (по России — 4,8). За тот же период показатель заболеваемости ПМЗН и доля больных с ПМЗН от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗН возросли соответственно с 18,9 до 28,5 (на 100 00 населения) и с 5,3 до 7,7%. Соответствующие показатели по России значительно ниже — 10,0 и 3,1% [9].

РЩЖ среди различных сочетаний с ПМЗН зарегистрирован у 127 больных (116 женщин и 11 мужчин в соотношении 1:10,1), в том числе синхронный у 23 (18,1%) и метасинхронный у 104 (81,9%).

У 101 (79,5%) больного был папиллярный РЩЖ, у 9 (7%) — фолликулярный и у 17 (13,5%) — другие гистологические варианты.

Возраст больных РЩЖ в сочетании с другими ЗН колебался от 27 до 80 лет, причем средний возраст больных РЩЖ в сочетании с раком шейки матки (РШМ) составил 47,0 года, с раком молочной железы (РМЖ) — 52,1 года, с раком эндометрия (РЭ) — 58,9 года, раком кожи и ободочной кишки — 60,5 года и с прочими локализациями — 54,8 года.

Для корреспонденции: Черенков Вячеслав Григорьевич — зам. гл. врача по научной работе; 173016, Великий Новгород, ул. Ломоносова, 27; e-mail:nokod@mail.ru

Таблица 1

Частота возникновения ПМЗН в сочетании с РЦЖ

Год	РЦЖ		В том числе первично-множественный, абс.	Из них			
	абс. на 100 000 нас. (станд.)	III-IV стадия, %		синхронные опухоли	метахронные опухоли	средний срок после первой опухоли, годы	метахронные опухоли III-IV стадии, %
2001	46/4,96	32,6	7 (15,2)	1 (14,3)	6 (85,7)	5,4	50,0
2002	45/4,31	44,4	8 (17,7)	1 (12,5)	7 (87,5)	6,8	38,6
2003	48/6,22	35,4	21 (43,7)	4 (19,1)	17 (80,9)	4,4	35,3
2004	56/7,13	37,4	16 (28,5)	2 (12,5)	14 (87,5)	8,3	42,9
2005	46/5,47	43,5	12 (26,0)	2 (16,6)	10 (83,4)	5,0	0,0
2006	58/8,43	34,4	25 (43,1)	5 (20,0)	20 (80,0)	5,7	30,0
2007	68/8,55	48,5	25 (36,7)	5 (20,0)	20 (80,0)	5,3	25,0
2008	77/9,24	59,7	13 (16,8)	3 (23,0)	10 (77,0)	6,9	27,3
Всего...	444	41,9	127 (28,6)	23 (18,1)	104 (81,9)	6,0 ± 2,6	31,1

Примечание. В скобках указан процент.

Доля больных с ПМЗН в сочетании с РЦЖ среди всех больных, ежегодно регистрируемых с ПМЗН, с определенными колебаниями по годам достигает 16,2%, а показатель ПМЗН на 100 первично выявленных больных РЦЖ за 8-летний период в среднем составил 28,6 (табл. 1).

Временной интервал между метахронными опухолями составил в среднем 6,0 ± 2,6 года с колебаниями от 1 года до 13 лет. Удельный вес больных, выявленных в III—IV стадии, относительно ниже (в среднем на 10,8%) в группе метахронных опухолей (31,1%, включая висцеральные опухоли), чем в группе больных с первичным РЦЖ (41,9%). Эта ситуация связана с введением обязательного диспансерного обследования онкологических больных в соответствии с принятым алгоритмом, включающем клинико-лабораторное обследование (опухолевые маркеры) и осмотр гинекологом, ультразвуковое исследование щитовидной железы, молочных желез, органов малого таза, фиброгастроскопию и колоноскопию 1 раз в 2 года.

Об этом же свидетельствует определенное увеличение доли синхронных опухолей за последние 3 года. Вместе с тем следует констатировать, что в 2008 г. произошло снижение частоты ПМЗН в сочетании с РЦЖ в основном за счет метахронных опухолей. Этому способствовало системное обследование диспансерных больных в предшествующие 2 года. Данное положение требует проверки временем.

У большинства (63,8%) больных РЦЖ появился после выявления первой опухоли в другом органе, в 36,2% случаев первым зарегистрирован РЦЖ.

В структуре ПМЗН в сочетании с РЦЖ заметно преобладают (48,03%) опухоли репродуктивных органов (РМЖ — 37, РЭ — 14, РШМ — 9, рак яичников — 1).

Расчет рисков развития РЦЖ проводили с учетом разной частоты встречаемости по полу (табл. 2).

$$IR_{\text{РЦЖ}} = \frac{\sum (A1 + A2 + A3 + \dots + An)}{\sum (C1 + C2 + C3 \dots Cn) + (M1 + M2 + M3 + Mn)},$$

где $IR_{\text{РЦЖ}}$ — индекс риска развития РЦЖ; А — сумма всех больных со ЗН (мужчин или женщин) определенной локализации, взятых на учет по годам (1, 2, 3 ... n), за исследуемый период (форма № 35 Федерального ГСН); С — сумма случаев синхронных ЗН определенной локализации, установленных по годам, за тот же период (форма № 35, строка 2110); М — сумма случаев метахронных ЗН определенной локализации, установленных по годам, за тот же период (форма № 7 по кодам МКБ 10).

Расчеты показали, что риск развития РЦЖ за 8-летний период среди больных РМЖ составил 1:57 и, наоборот, риск появления РМЖ после установления РЦЖ — 1:85, что соответ-

ственно в 3 и 2 раза выше, чем среди общей популяции женского населения — 1:177.

Вместе с тем у больных РЭ риск развития РЦЖ оказался наиболее высоким — 1:49 (в 3,6 раза выше общей популяции), при РШМ — 1:73.

Сравнительно высоким (1:64) оказался риск сочетания РЦЖ с лимфомами, в том числе в 4 случаях после химиолучевой терапии. Риск развития РЦЖ в сочетании со ЗН кожи, раком почки, мочевыводящих путей и раком ободочной и прямой кишки составил 1:93, 1:81 и 1:99 соответственно. Наиболее низкий риск развития РЦЖ в сравнении с другими ПМЗН констатирован при раке желудка (1:155), несмотря на относительно высокую заболеваемость женщин Новгородской области ЗН желудка.

У мужчин высокий риск развития РЦЖ отмечен при раке предстательной железы — 1:190, что в 24 раза выше риска в общей популяции мужского населения (1:4600).

В Новгородской области отмечается устойчивый тренд роста заболеваемости РЦЖ. В период с 2001 по 2008 г. стандартизованные показатели РЦЖ почти удвоились (с 4,96 до 9,24, в среднем по России — 4,8). За тот же период показатель заболеваемости ПМЗН возрос с 18,9 до 28,5 (на 100 000 населения), что более чем в 2 раза выше аналогичных показателей по России (10,0 в 2007 г.).

Доля больных с ПМЗН в сочетании с РЦЖ среди ежегодно регистрируемых больных с ПМЗН составил в среднем 16,2 ± 4,1%. Показатель ПМЗН на 100 первично выявленных больных РЦЖ за 8-летний период в среднем составил 28,6, преимущественно среди женщин (1:10,1). У 36,2% больных РЦЖ выявлен в качестве первой опухоли или синхронно. В структуре ПМЗН в сочетании с РЦЖ заметно преобладают (48,03%) опухоли репродуктивных органов.

Многие исследователи указывают на взаимосвязь РЦЖ и РМЖ, хотя их характер и частота имеют значительное различие, а результаты трудносопоставимы, что можно объяснить отсутствием единых подходов к анализу и особенностям выборки.

Временной интервал между метахронными опухолями, по нашим данным, составил в среднем 6,0 ± 2,8 года. Риск был достоверно выше на 3, 5 и 6-й годы наблюдения и в последующем имел тенденцию к снижению. В определенной мере это связано с латентным периодом развития исследуемых опухолей, возможностями метода и качеством обследования диспансерных больных, что нельзя не учитывать при расчетах риска их развития. По крайней мере он не должен быть меньше среднего временного интервала появления метахронных опухолей. При этом представляется оправданным с целью стандартизации выборки проведение расчетов риска развития ПМЗН определенных локализаций с учетом пола. По нашим

Структура ПМЗН в сочетании с синхронным и метакронным РЦЖ

ЗН другой локализации	Количество опухолей, абс. (уд. вес, %)	Риск развития РЦЖ у женщин в сочетании с другими ЗН	В том числе	
			РЦЖ, выявленный первым или синхронно	РЦЖ после ЗН другой локализации
РМЖ	37 (29,2)	37 (1:57)	12	25
РЭ	14 (11,1)	14 (1:49)	4	10
РШМ	9 (7,1)	9 (1:73)	3	6
Рак кожи, меланома	20 (15,8)	20 (1:93)	9	11
Рак ободочной и прямой кишки	9 (7,1)	7 (1:99)	3	6
Рак желудка	8 (6,3)	7 (1:155)	4	4
Рак почки, рак мочевого пузыря	7 (5,5)	5 (1:81)	2	5
Рак предстательной железы	4 (3,1)	—	1	3
Лимфома	5 (3,9)	5 (1:64)	3	2
Прочие	14 (8,6)	12	5	9
Всего ...	127 (100)	116 (1:91)	46 (36,2)	81 (63,8)

расчетам, за 8-летний период наиболее высоким риск заболеть РЦЖ оказался у больных РЭ — 1:49, затем — у больных РМЖ — 1:57, что соответственно в 3,6 и 3 раза выше показателя в общей популяции новгородок — 1:177. Сравнительно высоким (1:64) оказался риск сочетания РЦЖ с лимфомами после химиолучевой терапии. Высокого риска сочетания РЦЖ и рака яичников нами не обнаружено, что несколько разнится с данными литературы.

Такая ситуация, по-видимому, связана с особенностями заболеваемости ЗН в регионе. Новгородская область является эндемичной, а йодный дефицит посредством стимуляции продукции ТТГ ведет к развитию эндемического зоба и повышению риска развития РЦЖ. Вместе с тем дисфункция ЩЖ ведет к дисгормональным заболеваниям молочной железы [7]. Не меньшее влияние дисфункция ЩЖ оказывает на пролиферативные и гиперпластические процессы в эндометрии, в частности при развитии первого патогенетического варианта РЭ [2].

Что касается взаимосвязи лимфом и РЦЖ, то не исключено, что методы лечения первой опухоли могли повысить риск возникновения второй опухоли через 5 лет и более после действия ионизирующей радиации на окружающие ткани на фоне иммунодефицита (связанного с полихимиотерапией) [10].

Таким образом, больные с ПМЗН — это контингент больных, находящиеся под наблюдением специализированного лечебного учреждения. В этом плане удельный вес ПМЗН, особенно метакронных опухолей, выявленных в I—II стадии, является своеобразным показателем качества диспансеризации и обследования онкологических больных с учетом ожидаемого риска. За 8-летний период доля больных с ПМЗН в сочетании с РЦЖ в Новгородской области, выявляемых в I—II стадии, увеличилась с 50 до 69,9%.

Выводы

1. В эндемичном регионе Новгородской области показатель ПМЗН на 100 первично выявленных больных РЦЖ за 8-летний период в среднем составил 28,6, преимущественно среди женщин (1:10,1). Практически каждый 3—4-й случай РЦЖ сочетается с выявлением (синхронно или метакронно) в последующие годы второй опухоли. Наиболее высок риск заболеть РЦЖ у больных РЭ (1:49), затем — у больных РМЖ (1:57), при которых факторы риска развития ЗН проявляются в более выраженном варианте соответственно в 3,6 и 3 раза больше, чем в общей популяции новгородок (1:177).

2. Введение обязательного клинического минимума, включающего лабораторную диагностику (опухолевые маркеры), осмотр гинекологом, ультразвуковое исследование щитовидной и молочных желез, органов малого таза, фиброгастроскопию и колоноскопию 1 раз в 2 года, для контингентов больных, находящихся на диспансерном учете, независимо от локализации первичной опухоли и возраста позволило повысить долю больных с ПМЗН, выявляемых в I—II стадии в сочетании с РЦЖ, с 50 до 69,9%.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Амиралиев М. А., Калинин М. И., Чуканов В. Н.* // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов "Современные технологии в онкологии". — Ростов-н/Д., 2005. — С. 5.
2. *Бохман Я. В.* Руководство по онкогинекологии. — М., 1989.
3. *Зыятдинов К. Ш., Габитова С. Е., Латыпова Р. Ф.* и др. // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов "Современные технологии в онкологии". — Ростов-н/Д., 2005. — С. 15—16.
4. *Камкина Г. В., Агамов А. Г., Ухарский В. Б.* // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов "Современные технологии в онкологии". — Ростов-н/Д., 2005. — С. 18—20.
5. *Лазарев А. Ф., Шойхет Я. Н., Петрова В. Д.* и др. // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов "Современные технологии в онкологии". — Ростов-н/Д., 2005. — С. 30—31.
6. *Романчишен А. Ф., Колосюк В. А.* // Хирургическая эндокринология / Под ред. А. П. Калинина. — СПб., 2004. — С. 196—201.
7. *Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Клецель А. Е.* Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. — СПб., 2006.
8. *Старинский В. В., Грецова О. П., Петрова Г. В., Харченко Н. В.* // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов "Современные технологии в онкологии". — Ростов-н/Д., 2005. — С. 53.
9. *Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В.* Злокачественные новообразования в России в 2007 г. (заболеваемость и смертность). — М., 2008.
10. *McTiernan A., Weiss N. S., Daling J. R.* // Cancer Res. — 1987. — Vol. 47, N 1. — P. 292—295.

Поступила 11.04.10