
ЛЕКЦИИ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГОРМОНОЗАВИСИМЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В РОССИИ И РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ИХ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Б.Н. Ковалев, Г.В. Петрова

МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва

Вторую половину XX в. характеризует активный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями населения большинства территорий. Этот факт как на уровне научных теорий, так и на уровне обыденного мышления связывают с качественным изменением состояния внешней среды.

Согласно общепринятой в настоящее время концепции, не менее 80-90% случаев злокачественных новообразований – это следствие воздействия внешних факторов. Ряд химических веществ, производственных процессов, физические факторы, некоторые вирусы являются этиологическими агентами новообразований человека. Связь этиологического агента и неопластического процесса носит стохастический характер. Это означает, что экспозиция к вышеуказанным факторам не равнозначна уровню заболеваемости злокачественными новообразованиями. Степень реализации канцерогенного эффекта зависит от взаимодействия ряда известных и неизвестных экзогенных и эндогенных факторов.

Мутации в генах могут быть унаследованы, и роль инициатора процесса канцерогенеза в этом случае может играть наследственная предрасположенность. Пациенты с определенными врожденными дефектами имеют риск развития ЗНО в 1000 раз больший, нежели в среднем по популяции.

Ионизирующая радиация также может быть причиной канцерогенеза. Ионизирующие излучения независимо от их вида и способа воздейст-

вия обладают канцерогенным эффектом, повреждая генетический аппарат клетки. В настоящее время принята беспороговая концепция радиационного канцерогенеза. Под влиянием облучения могут возникать новообразования во всех органах, но наиболее высок риск развития гемобластозов, новообразований кожи, костей, легкого, молочной и щитовидной желез, яичников. В России значительные контингенты людей проживают в условиях пролонгированного действия малых доз радиации вследствие радиационных катастроф на Чернобыльской АЭС и в Челябинске, в районах Алтайского края, близких территориально к Семипалатинскому полигону. В отсутствие аварийных ситуаций наиболее значительные дозы радиации человек получает в результате воздействия природных источников излучения (прежде всего радона в жилых помещениях), а также диагностических и лечебных мероприятий. Следует отметить, что развитие в индустриальных странах современных экологически ориентированных технологий ведет к неуклонному снижению значимости профессиональной экспозиции к канцерогенам. В развитых странах с профессиональным воздействием связывают не более 5,0 % случаев новообразований у мужчин и 1% у женщин.

Накоплены доказательства высокой синергической канцерогенной активности курения и злоупотребления алкоголем, в частности на развитие опухолей не только органов дыхания, но и молочной железы, матки. В группах с высоким со-

циально-экономическим уровнем велик популяционный риск развития рака молочной, предстательной желез. Доказана роль жиров, особенно насыщенных, и холестеринсодержащих продуктов в этиопатогенезе рака молочной железы. Атрибутивный риск, по мнению разных авторов, колеблется от 10 до 200 %. Общеизвестна роль эстрогенов в канцерогенезе рака молочной железы. Эстрогензамещающая терапия ведет к повышению риска рака эндометрия, а оральные контрацептивы повышают риск рака молочной железы.

Говоря о структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России, следует отметить, что гормонозависимые опухоли составляют 17,6 %, в том числе молочная железа – 10%, тело матки – 3,3%, предстательная железа – 2,6%, щитовидная железа – 1,7%.

Эпидемиологические данные позволяют очертить сложный комплекс этиопатогенетических факторов рака молочной железы. Принципиально обозначены гормональные, репродуктивные, наследственные и факторы питания. Генетическая обусловленность рака молочной железы детерминирована не менее чем в 20% случаев.

В Российской Федерации за последние 10 лет прирост заболеваемости раком молочной железы составил 26,4%. Злокачественные опухоли молочной железы выявлены в 2000 г. у 44840 пациентов (58,08 на 100 тыс. населения). Абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака молочной железы в течение последних 10 лет возрастает в среднем на 3,9% ежегодно. Наиболее высокие темпы прироста показателей и уровни заболеваемости в 2000 г. отмечены в возрастных группах 60-64 и 75-79 лет – 134,6 и 137,7 на 100 тыс. населения соответственно. Показатели заболеваемости в возрастной группе 60 лет и старше увеличились за 10-летний период на 41,6%. В возрастных группах 20-24, 25-29, 30-34 и 35-39 лет отмечается стабилизация заболеваемости раком молочной железы (статистически значимый прирост не наблюдается).

Наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости на 100 тыс. женского населения злокачественными новообразованиями молочной железы в 2000 г. отмечены в Москве (48,7), Санкт-Петербурге (47,5), Саратовской (44,6), Московской (44,4) областях. В то же время

наименьшие показатели отмечаются в республиках Алтай (19,2), Тыва (20,8), Чукотском автономном округе (21,5), республиках Чувашия (25,0) и Саха (26,2), Вологодской области (27,3).

Злокачественные новообразования молочной железы имеют наибольший удельный вес в структуре смертности женского населения (16,4%). Стандартизованный показатель смертности женщин от злокачественных новообразований молочной железы возрос за 1991-2000 гг. на 17,3% и составил в 2000 г. 17,2. Среднегодовой темп прироста – 1,8 %.

Наибольший повозрастной показатель смертности женского населения от злокачественных новообразований молочной железы отмечается в возрастной группе 75-79 лет и 80-84 года – 88,9 и 89,4 на 100 тыс. населения соответственно.

Наиболее высокие стандартизованные показатели смертности на 100 тыс. женского населения России от рака молочной железы в 2000 г. отмечены в Москве (24,1), Санкт-Петербурге (22,8), Московской области (20,1), Приморском крае (19,6), Ростовской области (19,4), Краснодарском крае (19,0).

В 2000 г. в России находилась под наблюдением 353 201 больная раком молочной железы. Из них 5 лет и более стояли на учете 190 030 женщин. Средний показатель 5-летней выживаемости при данной патологии в России равен 53,8%. Самая высокая 5-летняя выживаемость больных РМЖ отмечается в США (85%), тогда как в 1974-1976 гг. этот показатель был равен 75%. В Европе средний показатель 5-летней выживаемости – 67%. (Заридзе Д.Г., 2001).

Рак тела матки составляет в общей структуре заболеваемости в России 3,3%, а среди женского населения – 6,5 %. К факторам риска относят ожирение, высокий социально-экономический статус, позднее начало половой жизни, отсутствие родов, раннее менархе, позднюю менопаузу, гормональный дисбаланс, генетическую предрасположенность, курение.

За последнее десятилетие в России наметилась стойкая тенденция к увеличению заболеваемости раком тела матки (РТМ). Стандартизованный показатель заболеваемости на 100 тыс. женского населения в 1991 г. был 9,8, а в 2000 г. – 12,6. За десять лет прирост заболеваемости РТМ составил 32,0%, со среднегодовым темпом 3,1%. Этот факт в большей степени связан с прогрес-

сирующим ростом таких болезней цивилизации, как нарушение овуляции, хроническая гиперэстрогения, бесплодие и генитальный эндометриоз.

Самая высокая заболеваемость зафиксирована в Рязанской (20,2), Тульской (16,3), Липецкой (17,9%), Московской (16,1), Оренбургской (16,1), Ростовской (15,9) областях (общероссийский показатель – 12,6). Низкие уровни заболеваемости отмечены в Чукотском автономном округе (4,1), республиках Дагестан (4,6), Саха (5,1), Калмыкия (5,4), Тыва (5,6), Алтай (5,9).

В структуре смертности женщин от онкологической патологии в России РТМ находится на 11-м месте, составляя 2,0%. За последнее десятилетие ее цифры существенно не изменились. Стандартизованный показатель смертности в 1991 г. составил 4,7 на 100 тыс. населения, а в 2000 г. – 4,4.

Больше всего в России умирают от РТМ в Волгоградской области (6,3), Санкт-Петербурге (5,7), Саратовской области (5,6), Ставропольском крае (5,6), Томской области (5,6), Москве (5,5). Наименьший показатель смертности наблюдался в Республике Дагестан (1,5), Курганской области (2,6), республиках Северная Осетия, Чувашия, Тюменской области (2,7). 5-летняя выживаемость больных РТМ в России составляет 62%, что значительно ниже, чем в США (84%) и в Европе (77%).

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в 2000 г. рак предстательной железы составил 5,4 % и занимает 4-е место среди всех злокачественных опухолей у мужчин.

К факторам, повышающим риск заболевания, относят диету, богатую жирами, с большим содержанием мяса и молока. Противоречивые данные накоплены о значении витамина Д. Многочисленные работы подтвердили роль курения в повышении риска рака предстательной железы. Около 9% опухолей предстательной железы обусловлены генетически.

В 2000 г. в России выявлен 11 581 новый случай заболевания. Интенсивный показатель заболеваемости составил 17,0 на 100 тыс. мужского населения. Стандартизованный показатель заболеваемости – 14,1.

Прирост стандартизованного показателя заболеваемости по России за период с 1991 по 2000 г. составил 64,4%, среднегодовой темп прироста –

5,7%. Наибольший показатель заболеваемости отмечен в возрастных группах 75 - 79 лет и 80-84 года и составил соответственно 226,5 и 220,9 на 100 тыс. населения данного возраста.

В 22 административных территориях стандартизованный показатель заболеваемости превысил среднероссийский показатель. Наиболее высокая заболеваемость РПРЖ (стандартизованный показатель) в России наблюдается в Томской области (36,3), Чукотском АО (21,6), Липецкой (19,5), Астраханской (19,1) областях, Санкт-Петербурге (19,0), Омской области (18,9), Москве (18,8). Наименьшие показатели выявлены в Магаданской области (3,5), республиках Тыва (4,7), Саха (5,3), Бурятия (5,7), Дагестан (6,0), Чувашия (6,6).

«Грубый» показатель смертности от рака предстательной железы за десятилетие увеличился и составил в 2000 г. 9,8 на 100 тыс. населения (среднегодовой темп прироста – 4,8%), стандартизованный показатель возрос до 8,2. В Томской области этот показатель равен 14,9, в Москве – 11,2, в Санкт-Петербурге – 11,0, в Астраханской области – 10,5, в Ленинградской и Иркутской областях – 10,2. Наименьшие показатели были в республиках Тыва (2,2), Саха (3,4), Чувашия (3,5), Дагестан (3,9), Хакасия (4,1), Бурятия (4,2).

В 2000 г. в России было выявлено 7 506 случаев рака щитовидной железы, «грубый» показатель заболеваемости составил 5,2 на 100 тыс. населения. К факторам риска относят: радиоактивное излучение, некоторые продукты питания (кукуруза, капуста и т.д.). Географические вариации могут быть связаны с распространенностью эндемического зоба. Дефицит йода рассматривают как канцерогенный фактор и как опухолевый промоутер, ингибирующий продукцию тиреоидного гормона.

Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы характеризуется выраженным ростом. За 1991-2000 гг. прирост «грубого» показателя составил 110,8%. Повозрастные показатели заболеваемости растут с увеличением возраста.

Максимум заболеваемости приходится на возрастную группу 50-54 года (12,5 на 100 тыс. населения данного возраста). Риск развития злокачественных новообразований щитовидной железы значительно выше в женской популяции. Так, в возрасте 30-49 лет женщины заболевают в 7,3 раза чаще мужчин.

Стандартизованный показатель заболеваемости женского населения России - 6,3, мужского - 1,3. Прирост стандартизованного показателя заболеваемости в 1991-2000 гг. составил у женщин 112,0%, у мужчин - 44,5%.

Заболеваемость населения административных территорий России значительно варьирует. Так, среди женщин при общероссийском стандартизованном показателе 6,3 на 100 тыс. населения наиболее высокие отмечены: в Краснодарском (22,4), Алтайском (21,9) краях, Сахалинской (21,1), Брянской (18,4), Саратовской (12,8), Омской (12,5) областях. Наименьшие показатели заболеваемости отмечены в республиках Хакасия (1,1), Тыва (1,4), Нижегородской (1,8), Астраханской (1,9), Смоленской (2,0), Ленинградской (2,2) областях, в Чукотском АО не было заболевших женщин.

Среди мужского населения (средний показатель по России - 1,3) на первом месте находится Брянская область (4,4), далее Саратовская (3,9), Магаданская (3,7), Сахалинская (3,2) области, Краснодарский (2,9), Алтайский (2,4) края.

В 2000 г. не наблюдалось заболевших мужчин в республиках Тыва, Марий Эл, Калмыкия, Чукотском АО. Низкие показатели отмечены в Томской области (0,3), Республике Бурятия (0,3), Камчатской (0,3), Владимирской (0,4), Читинской (0,4) областях.

В результате выполнения федеральной научно-исследовательской программы по онкологии были разработаны оригинальные подходы к диагностике и лечению гормонозависимых опухолей.

В МНИОИ им. П.А. Герцена предложены новые подходы к цитологической и морфологической диагностике опухолей. Разработаны и внедрены в практику цитологические классификации опухолевых и неопухолевых заболеваний молочной железы, эндометрия. На этой основе созданы дифференциально-диагностические таблицы. Разработаны цитоморфологические характеристики тех патологических процессов молочной железы и эндометрия, которые представляют особые трудности при оценке микроскопической картины врачом-цитологом.

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова разработан алгоритм обследования больных раком молочной железы, женских половых органов с использованием традиционных и новых лучевых

методов (эхография, компьютерная и магнитно-резонансная томография), которые позволяют в короткие сроки с наименьшими экономическими затратами установить диагноз и степень распространения процесса, а также своевременно выявить рецидивы заболевания. Полученные данные свидетельствуют об информативности рентгенологического метода при злокачественных опухолях молочной железы, в то время как при злокачественных опухолях женских половых органов предпочтение отдается ультразвуковому исследованию. Как показали результаты, оптимальным по информативности диагностическим комплексом при опухолях органов репродуктивной системы является сочетание клинического, ультразвукового и морфологического методов. При раке молочной железы к этой триаде присоединяется маммография. Применение других методов (термография, лимфография, дуктография) усложняет и удорожает обследование и в большинстве случаев не влияет существенно на его результаты, эти методы могут быть рекомендованы лишь по специальным показаниям.

Разработан пригодный для использования в клинической практике метод определения числа копий онкогена *erbB-2* в опухолях молочной железы, что имеет существенное значение для изучения роли этого гена в развитии заболевания, определения прогноза и предсказания ответа на лечение (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова).

Обобщены результаты многолетних исследований НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и МНИОИ им. П.А. Герцена по диагностике начальных форм рака эндометрия. Определены клинко-морфологические критерии минимального рака эндометрия: внутриэндометриального инвазивного рака, включающего как малигнизированные полипы (34 %), так и очаги разрушения базальных мембран с инфильтрацией стромы эндометрия (66 %).

Наиболее перспективным методом, позволяющим быстро, надежно и с минимальным риском для больного получить материал для морфологического исследования, является пункционная аспирационная биопсия под контролем ультразвука. В результате проведенных более 2100 биопсий опухолей (молочная и щитовидная железы) был предложен алгоритм проведения аспирационной биопсии под контролем ультразвукового мониторинга.

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова разработана программа скрининга на основе патогенетических факторов риска возникновения гормонозависимых опухолей у женщин с выраженными эндокринно-обменными нарушениями. С учетом увеличения частоты синхронных и метасинхронных первично-множественных опухолей указанных локализаций разработана стратегия их выявления, предполагающая обязательное комплексное обследование. Для больных раком тела матки рекомендуются маммография и ультразвуковое исследование таза, для больных раком молочной железы — цитологическое исследование эндометриальных аспиратов и эхография малого таза.

С целью разработки средств и способов предупреждения развития злокачественных опухолей молочной железы (в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) предложены рекомендации по использованию новых отечественных препаратов — кламина, фитолон, поглюкара и аквадена. Разработана технология получения и применения таблеток «Мамоклам» в качестве лекарственного средства для лечения фиброзно-кистозной болезни молочных желез.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения этих препаратов: снижается выраженность патологических проявлений заболеваний, улучшается качество жизни больных и в конечном итоге уменьшается численность группы онкологического риска. На большом клиническом материале (около 1300 больных раком тела матки) разработаны современные подходы и принципы планирования лечения этих больных с учетом стадийности процесса. Особое внимание уделено органосохраняющему лечению. Наряду с традиционными методами лечения (хирургический, лучевой и химиотерапевтический) рассмотрены новые перспективные компоненты лечения — гормонотерапия рака эндометрия. Проведение адъювантной гормональной терапии при недифференцированных аденокарциномах эндометрия привело к увеличению 5-летней выживаемости больных на 18% (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, МНИОИ им. П.А. Герцена).

При лечении рака молочной железы большое внимание уделяется вопросам выполнения органосохраняющих радикальных резекций и реконструктивно-пластических операций. Так, при выполнении субтотальной радикальной резекции

или подкожной мастэктомии с удалением регионарных лимфатических узлов у больных с локализованными (размер опухоли более 3 см) местнораспространенными формами рака молочной железы I–III стадии возможно проведение одномоментной реконструктивно-пластической операции с перемещением кожно-мышечного трансплантата. С целью повышения качества косметического эффекта операции, снижения количества послеоперационных осложнений и сокращения времени проведения оперативного вмешательства разработан способ первичной пластики молочной железы. Преимуществами способа являются: отсутствие послеоперационного деформирующего рубца на спине, отсутствие рубца в виде заплатки на молочной железе, сокращение кровопотери, снижение количества послеоперационных осложнений.

С целью улучшения условий проведения одномоментной маммопластики у больных раком молочной железы IIА, IIБ–IIIА стадии разработан способ радикальной субтотальной резекции молочной железы. Сохранение сосково-ареолярного комплекса не увеличивает числа рецидивов рака молочной железы. Преимуществами способа являются высокий косметический эффект операции за счет сохранения сосково-ареолярного комплекса и субмаммарной складки, а также возможность проведения как одномоментной, так и отсроченной маммопластики различными методами (перемещение кожно-мышечных лоскутов, эндопротезы).

На основе впервые проведенного в России в рамках ВОЗ рандомизированного исследования, где изучалась эффективность лучевой терапии в органосохраняющем лечении ранних стадий (pT₁₋₂N₀M₀) инвазивного рака молочной железы (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова), разработан оптимальный лечебный алгоритм и определены критерии для назначения адъювантной лучевой терапии. Такими критериями являются: размер опухоли, наличие или отсутствие распространенного внутрипротокового компонента опухоли, наличие или отсутствие опухолевых клеток по краю резекции. Назначение дистанционной послеоперационной лучевой терапии показано больным при размере опухоли более 1 см, но не превышающим 2,5 см в диаметре. Применение комплексной терапии позволяет существенно снизить частоту возникновения рецидивов и дос-

товерно увеличить показатели 5-летней безрецидивной выживаемости, а также улучшить качество жизни больных.

При комплексном и комбинированном лечении больных раком молочной железы (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) впервые стали использовать низкоинтенсивные и высокоэнергетические лазерные установки. Разработаны региональные подходы и схемы клинической дозиметрии и радиобиологического планирования лучевой терапии с использованием оригинальных оптимизирующих компьютерных систем, новые методики использования подвижных режимов облучения на современных отечественных медицинских ускорителях электронов.

Одной из основ оптимизации современных методов цитостатической терапии является высокодозная цитостатическая терапия. Научно обоснован и апробирован метод высокодозной химиотерапии с трансплантацией периферических стволовых клеток у больных со злокачественными опухолями женских репродуктивных органов (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова).

Учитывая большое социальное значение данных опухолевых патологий, федеральной программой научных исследований по онкологии предусмотрены дальнейшие разработки, направленные на раннее выявление и совершенствование методов лечения и реабилитации больных.