

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.5-006.04

Л. Е. Денисов, М. И. Курдина, М. В. Тымчичина

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ В СТРУКТУРЕ ОБЩЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

*Центральная клиническая больница Медицинского центра
Управления делами Президента РФ, Москва*

За последнее десятилетие во всем мире отмечается стремительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи (ЗНК). В некоторых странах эти показатели вышли на лидирующие позиции. Так, заболеваемость раком кожи в Германии уступает у мужчин только раку легких, у женщин — раку молочной железы и составляет соответственно 93,4 и 55,8 на 100 тыс. населения [11]. По данным Немецкого дерматологического общества [6], численность заболевших меланомой и раком кожи удваивается каждые 15 лет. Частота меланомы в Центральной Европе составляет 10 на 100 тыс. населения [9] и возрастает ежегодно на 3—7% [10]. По прогнозам американских дерматологов, в 2000 г. каждый из 75 американцев будет страдать злокачественной меланомой, тогда как в 1930 г. это соотношение составляло 1 на 1500 человек [9].

В структуре онкологической заболеваемости мужского населения России в 1995 г. ЗНК занимали третье место, уступая раку легкого и желудка. Рак кожи у мужчин составлял 7,5%, меланома — 0,97%. Женщины страдали ЗНК в 1,6 раза чаще, чем мужчины, занимая в структуре онкопатологии второе место (после рака молочной железы) [1]. На рак кожи у женщин приходилось 11,8%, меланому — 1,4% из всех впервые выявленных злокачественных новообразований. При этом в целом по России за 1993—1995 гг. как у мужчин, так и у женщин отмечается тенденция к росту заболеваемости раком кожи и меланомой с темпом прироста в среднем 3,4% в год при раке кожи и 4,85% при меланоме.

В Москве удельный вес рака кожи в 1995 г. составил 6,3% у мужчин и 7,8% у женщин, меланомы — 1,5 и 1,6% соответственно. При этом максимальная заболеваемость раком кожи отмечена в возрасте более 70 лет, меланомой — в возрасте 55—69 лет [1].

CLINICAL INVESTIGATIONS

L.E.Denisov, M.I.Kurdina, M.V.Tymchishina

CUTANEOUS MALIGNANCIES IN GENERAL CANCER INCIDENCE PATTERN

*Central Clinical Hospital, Health Center, RF President's
Administration, Moscow*

Over the last decade there was a dramatic worldwide rise in incidence of cutaneous malignancies (CM) which occupied top positions among other cancer types in some countries. For instance, in Germany skin cancer is the second common malignancy after lung cancer in men and after breast cancer in women, the respective rates being 93.4 and 55.8 per 100,000 population [11]. According to the German Society of Dermatology [6] the number of cases with skin melanoma and cancer doubles every 15 years. Melanoma prevalence in Central Europe reaches 10 per 100,000 population [9] to increase by 3 to 7% every year [10]. According to the USA reports every 75th American will have melanoma in 2000 versus 1 per 1500 in 1930 [9].

In 1995 CM was the third most common malignancy in male population of Russia after lung and gastric cancers. Skin cancer was encountered in 7.5% and melanoma in 0.97% of first diagnosed malignancies in men. Women had CM 1.6-fold more frequently than men, the disease being most common malignancy after breast cancer [1]. Skin cancer accounted for 11.8% and melanoma 1.4% of all first detected malignancies. During 1993-1995 there was an increasing trend in skin cancer and melanoma incidence both among men and women, the annual increment being 3.4% for skin cancer and 4.85% for melanoma.

In Moscow the 1995 rates for skin cancer were 6.3% (males) and 7.8% (females), for melanoma 1.5% and 1.6%, respectively. Peak occurrence of skin cancer was observed at the age above 70 years, for melanoma this age was 55-69 years [1].

Risk factors [4,5,10] such as progressive fall in atmospheric ozone concentration as a result of «light pollution» leading to increasing sun radiation [7,8] have a strong impact on occurrence of skin lesions. For instance, skin cancer incidence in the USA in 1993 was 232 per 100,000 versus 4,306 per

Значительное влияние на заболеваемость ЗНК оказывают факторы риска [4, 5, 10] и прежде всего прогрессирующее падение концентрации озона в атмосфере в результате «светового загрязнения» и вследствие этого повышение интенсивности солнечной радиации [7, 8]. Так, например, в США в 1993 г. заболеваемость раком кожи составляла 232 на 100 тыс. населения, а в Австралии, штат Квисленд — 4306 на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин [11]. Такая же зависимость заболеваемости ЗНК от интенсивности солнечной радиации наблюдается и в России. Максимальное число случаев впервые диагностированной меланомы зарегистрировано на Алтае и в Еврейской автономной области, рака кожи — в Ставропольском крае, Республике Адыгея. Минимальная заболеваемость ЗНК отмечается на Чукотке [1].

В связи с отмечающейся в мире, в том числе и в России, тенденцией к росту ЗНК актуален анализ динамики заболеваемости ЗНК. Это дает представление о вероятных причинных факторах, обусловивших эту тенденцию, позволяет выделить группы риска в развитии ЗНК и на основании полученных результатов рационально организовать противораковую борьбу.

Оценка заболеваемости ЗНК в условиях сплошной диспансеризации прикрепленного населения проводилась в Медицинском центре (МЦ) Управления делами Президента РФ в 1993—1996 гг. Исследование проводилось в лечебном объединении, организованном по принципу преемственности (поликлиника — стационар — центр реабилитации — поликлиника) в течение 1993—1996 гг. Прикрепленное население находилось под постоянным врачебным наблюдением участкового врача-терапевта и ежегодно проходило диспансерный осмотр. Сведения о больных получены из первичных медицинских документов: амбулаторных карт, стационарных историй болезни, извещений о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования (учетная форма № 090/У). При проведении исследования учитывали только рак кожи и меланому как наиболее часто встречаемую патологию.

ЗНК на протяжении 1993—1996 гг. постоянно занимали

Таблица 1

Table 1

Заболеваемость злокачественными новообразованиями (на 100 тыс. населения, оба пола)
Cancer incidence (per 100,000, both sexes)

Локализация	1993 г.	1994 г.	1995 г.	1996 г.
Кожа (всего) Skin (Total)	151,55	198,84	163,25	241,59
Рак Cancer	136,5	182,1	147,7	218,3
Меланома Melanoma	15,05	16,74	15,55	23,29
Молочная железа Breast	91,33	88,96	90,43	176,1
Желудок Stomach	77,28	83,73	70,0	84,43
Легкое Lung	47,17	74,31	83,62	66,96
Site	1993	1994	1995	1996

100,000 in Queensland, Australia [11]. There is a similar relationship between sun radiation and CM in Russia. Maximal numbers of first diagnosed melanoma were reported in Altai and Jewish Autonomous Region, skin cancer showed the highest incidence in the Stavropol Region and the Republic of Adygeia. Minimal incidence was detected in Chukotka [1].

In view of the increasing trend in the incidence it is interesting to analyze changes in the CM rate. This analysis may elucidate factors responsible for the increasing tendency, define groups at risk and improve cancer control.

Assessment of CM incidence was undertaken in patients of the Health Center, RF President's Administration (HC), undergoing routine annual screenings during 1993-1996. Information about the patients was taken from case histories, first diagnosed cancer reports. Only skin cancer and melanoma

Таблица 2

Table 2

Динамика заболеваемости ЗНК (на 100 тыс. населения)
Changes in CM incidence (per 100,000)

Год	Мужчины				Женщины			
	заболеваемость		темп прироста, %		заболеваемость		темп прироста, %	
	рак	меланома	рак	меланома	рак	меланома	рак	меланома
1993	156,77	21,77	+7,0	−5,27	119,2	9,30	+6,01	−25,48
1994	206,17	16,03	+31,5	−26,37	161,9	17,34	+35,9	+86,45
1995	159,79	12,95	−22,5	−19,21	137,9	17,68	−14,8	+1,96
1996	259,93	39,16	+62,6	+202,3	189,6	12,31	+37,4	−30,37
1993—1996	195,66	22,48	+19,7	+37,86	152,2	14,15	+16,0	+8,14
Year	cancer	melanoma	cancer	melanoma	cancer	melanoma	cancer	melanoma
	incidence		percentage of increment		incidence		percentage of increment	
	Males				Females			

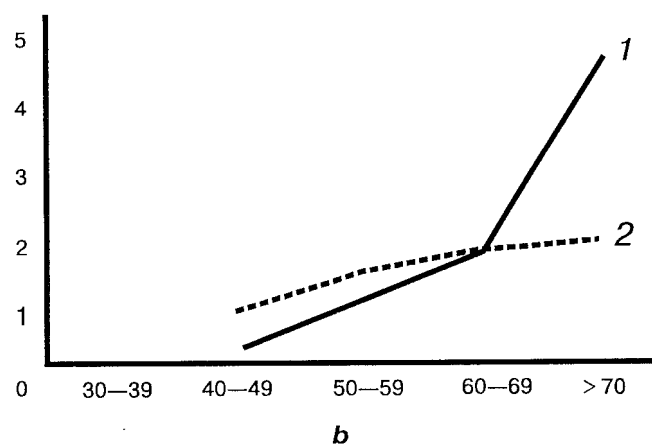
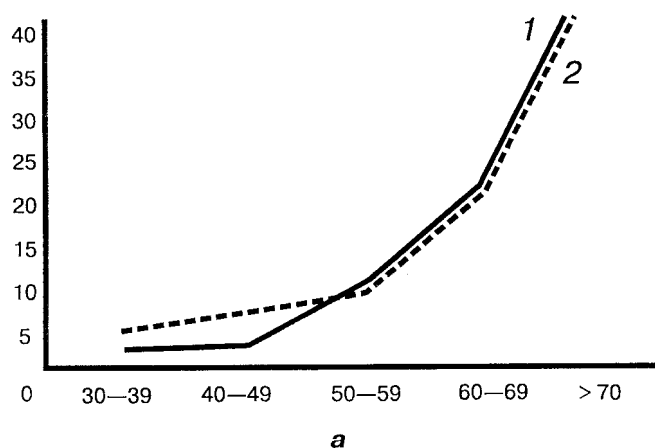


Рисунок. Заболеваемость раком кожи (а) и меланомой (b) в 1993—1996 гг. (абсолютные показатели).

1 — мужчины, 2 — женщины. По оси абсцисс — возраст, годы; по оси ординат — заболеваемость.

Figure. Skin cancer (a) and melanoma (b) incidences during 1993-1996 (absolute values)

1, men; 2, women. Numbers on the x axis show years of age, numbers on the y axis show the incidence.

первое место в общей структуре онкопатологии, оставляя позади рак молочной железы и желудка (табл. 1).

Базально- и плоскоклеточный рак диагностирован в 19,6% случаев от общего числа всех больных со злокачественными новообразованиями, меланома — в 2% случаев. Оценка динамики заболеваемости ЗНК у женщин с 1993—1996 гг. выявила тенденцию к увеличению числа впервые выявленных больных раком кожи со средним темпом роста 16% в год, меланомой — 8,1% в год, среди мужчин также отмечается тенденция к росту заболеваемости раком кожи и меланомы со средним темпом роста 19,6 и 37,9% в год соответственно (табл. 2).

Анализ заболеваемости по полу и возрасту показал, что за период 1993—1996 гг. рак кожи занимал первое место в структуре заболеваемости мужского и женского населения, находящегося на постоянном диспансерном наблюдении, тогда как в структуре заболеваемости населения России рак кожи занимал только третье место.

Заболеваемость раком кожи у мужчин и женщин росла прямо пропорционально возрасту, достигая максимальных показателей в возрасте 70 лет и старше. Женщины в возрасте 30—39, 40—49 лет страдали раком кожи в среднем в 3,3 раза чаще, чем мужчины этого же возраста (см. рисунок, а). В остальных возрастных категориях (50—59, 60—69 и 70 лет) показатели заболеваемости выравнивались. Заболеваемость меланомой мужчин в 1,2 раза выше, чем женщин, за счет возрастной категории 70 лет и старше (против 55—69 лет по Москве). В остальных возрастных группах эти показатели существенно не различались (см. рисунок, б).

Сравнительный анализ стандартизованных показателей заболеваемости (мировой стандарт) у мужчин и женщин в МЦ, России и Москве [3] выявил, что мужчины страдали ЗНК в 1,1—3,7 раза чаще, чем женщины. Исключением являлись данные по заболеваемости меланомой женщин в целом по России (табл. 3). Согласно нашим данным, мужчины страдали меланомой в 3,7 раза чаще, чем в России, и в 2,8 раза чаще, чем в Москве (см. табл.3). Аналогичная законо-

were taken into consideration as the most common malignancies.

During 1993-1996 CM was the most common malignancy passing ahead of breast and gastric cancers (table 1).

Basal and squamous cell carcinomas were found in 19.6% and melanoma in 2% of all malignancy cases. Women demonstrated an increasing tendency in the rate of first diagnosed malignancy with a mean annual increment of 16% for cancer of the skin and 8.1% for melanoma. The same tendency was observed in men, the respective increments being 19.6% and 37.9% (table 2).

The analysis with respect to gender and age during 1993-1996 demonstrated that skin cancer was the most common malignancy among men and women in the population in question while being the third most common malignancy in Russia as a whole.

Таблица 3

Table 3

Стандартизованные показатели заболеваемости ЗНК контингента МЦ (1996) в сравнении с показателями по России и Москве (1995) (мировой стандарт)
Standardized CM incidence in patients managed at the RF HC (1996) as compared with Russian and Moscow rates (1995) (world standard)

Показатель	Женщины		Мужчины	
	меланома	рак	меланома	рак
Россия Russia	2,72	17,8	2,61	21,0
Москва Moscow	3,27	12,1	3,37	14,2
МЦ РФ RF HC	2,63	68,5	9,6	71,4
	melanoma	cancer	melanoma	cancer
Rate	Females		Males	

мерность обнаружена при сравнении стандартизованных показателей заболеваемости раком кожи. По данным МЦ, женщины страдали меланомой несколько реже, чем в целом по России и Москве, но значительно чаще раком кожи — в 3,85 и 5,65 раза соответственно.

Полученные нами высокие стандартизованные показатели заболеваемости ЗНК по сравнению с Россией и Москвой объясняются, вероятно, высокой эффективностью программы активного выявления ЗНК, действующей в МЦ с 1989 г. [2].

Осмотр кожных покровов пациента является основным методом скрининга ЗНК, в связи с чем наблюдение врача-дерматолога входит в программу ежегодной диспансеризации для здоровых лиц. Кроме того, в зависимости от природы заболевания активное наблюдение за лицами, включенными в группу повышенного онкологического риска, осуществляет дерматолог путем их осмотра 2—4 раза в год. При изменении клиники хронических поражений кожи к осмотру привлекают онколога с последующим проведением (при показаниях) морфологического исследования. Своевременное выявление ЗНК на ранних стадиях обеспечивается также благодаря онкологической настороженности участкового терапевта и врачей других специальностей, что позволяет вовремя направить пациента к дерматологу или онкологу.

С другой стороны, превышение полученных нами показателей заболеваемости по сравнению с Россией и Москвой обусловлено отсутствием целенаправленного поиска опухолей кожи врачами общей лечебной сети, преобладанием ЗНК у лиц пожилого и старческого возраста, которые практически выпадают из поля зрения врачей-дерматологов кожно-венерологических диспансеров (чаще всего из-за сопутствующих соматических заболеваний, отсутствия субъективных беспокойств со стороны кожных новообразований).

Таким образом, действующая программа активного выявления ЗНК обеспечивает постоянное динамическое наблюдение за состоянием здоровья всего контингента, в том числе больных с хроническими кожными заболеваниями и входящих в группы риска, что позволяет своевременно выявлять ЗНК на ранних стадиях, повышая эффективность терапии и улучшая прогноз заболевания.

Выводы. 1. В условиях проведения сплошной диспансеризации и активного наблюдения лиц, входящих в группы повышенного онкологического риска, ЗНК занимали первое место в общей структуре онкопатологии на протяжении 1993—1996 гг. На их долю пришлось 21,6% от общего числа всех впервые выявленных злокачественных новообразований.

2. Оценка динамики заболеваемости ЗНК свидетельствует о росте числа впервые выявленных опухолей как у мужчин, так и женщин. При этом у женщин темп роста при раке кожи составлял в среднем 16% в год, при меланоме — 8,1% в год, у мужчин — 19,6 и 37,9% соответственно.

3. Заболеваемость меланомой мужчин превышала таковую у женщин в 1,2 раза с максимальными показателями в возрасте старше 70 лет. Заболеваемость раком кожи мужчин и женщин росла прямо пропорционально возрасту, достигая максимальных значений в возрасте 70 лет и старше, что совпадает с показателями заболеваемости по России. Женщины в возрасте 30—39, 40—49 лет страдали раком кожи в среднем в 3,3 раза чаще, чем мужчины этого же возраста.

Incidence of skin cancer was increasing with age to reach maximum at the age of 70 years and more. Women aged 30-39 and 40-49 years had skin cancer 3.3-fold as frequently as males of the same age (see the figure, a). The remaining age categories (50-59, 60-69 and 70 years) demonstrated more similar rates. Melanoma incidence in men was 1.2-fold greater than in women with the age group 70 years and older accounting for the difference (against 55-69 years in Moscow). The remaining age groups demonstrated similar rates (see the figure, b).

Comparison of standardized rates (world standard) in men and women managed at the HC versus Russia and Moscow [3] discovered that CM was detected in males 1.1- to 3.7-fold as frequently as in females, except for female melanoma incidence in Russia as a whole (table 3). The male population in question had melanoma 3.7-fold more frequently than in Russia as a whole and 2.8-fold more frequently than in Moscow (see table 3). Standardized rates of skin cancer incidence showed the same tendency. Melanoma in the HC among females was somewhat lower than in Russia and in Moscow, while cancer of the skin in this population was encountered 3.85- and 5.65-fold as frequently.

Implementation of effective cancer screening programs at the HC since 1989 [2] may account for the high standardized rates as compared to Moscow and Russia.

Visual inspection of patient skin is the main CM screening technique and dermatologist's examination is a requisite element of the screening programs. Categories at risk undergo dermatologist's examination 2 to 4 times a year. If necessary oncologist's examination with morphological investigation of skin lesions is added. Cancer alertness of general physicians and dermatologists who may refer a patient to oncologists in proper time is another important factor assuring early CM detection.

On the other hand, the higher rates of CM incidence in our population may be due to the absence of purposeful search for skin malignancies in general health institutions. Another factor accounting for lower detection of the malignancy in question is that peak incidence falls at patients of advanced age who practically drop out of dermatologist's surveillance.

The effective program for active CM detection provides continuous health monitoring of the entire population including patients with chronic cutaneous lesions at risk and allows early detection which in turn improves treatment efficacy and disease prognosis.

Conclusions. 1. Reports of total screening programs and active monitoring of patients at risk of cancer demonstrated CM to be the most common malignancy during 1993-1996 accounting for 21.6% of newly diagnosed cancer cases.

2. There was an increasing trend in CM incidence both in men and in women. Annual increment in women was 16% for skin cancer and 8.1% for melanoma, the respective rates in men being 19.6% and 37.9%.

3. Male melanoma incidence was 1.2-fold greater than the female rate to reach peak values in patients above 70 years of age. Skin cancer incidence was increasing with age in men and women to reach maximum at the age of 70 years and more which coincides with the respective average

4. Превышение полученных нами стандартизованных показателей заболеваемости ЗНК в МЦ по сравнению с Россией и Москвой указывает на эффективность существующей программы мероприятий по выявлению ЗНК, позволяющей своевременно диагностировать ранние формы опухолей кожи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Двойрин В. В., Аксель Е. М., Трапезников Н. Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1995 году. — М., 1996.
2. Курдина М. И. Активное выявление злокачественных новообразований кожи: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993.
3. Чиссов В. И., Старинский В. В., Ременник Л. В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения России в 1995 году. — М., 1996.
4. Burg G., Dummer R., Cavegn B. // Ther. Umsch. — 1993. — Vol. 50, N 12. — P. 822—827.
5. Farmer K. C., Naylor M. T. // Ann. Pharmacother. — 1996. — Vol. 30, N 6. — P. 662—673.

© Коллектив авторов, 1999

УДК 616-006.444-097

Н. Н. Тупицын, З. Г. Кадагидзе, Е. Н. Шолохова,
Л. Ю. Андреева, Н. А. Пробатова, И. В. Поддубная,
Д. Ш. Османов, П. А. Зейналова, М. А. Френкель, М. А. Волкова,
J. Brochier, T. Reme, N. I. Shavdia, B. Klein, J.-F. Rossi

АКТИВАЦИЯ $\alpha\beta$ -РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 ПРИ В-КЛЕТОЧНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ ЧЕЛОВЕКА

Российский онкологический научный центр РАМН, Москва,
Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale
U475, Montpellier, France, Hospital Lapeyronie, Montpellier,
France

Рецептор интерлейкина-6 (ИЛ-6Р) состоит из двух полипептидных цепей: α -цепь — это собственно рецептор ИЛ-6 (иное название gp80); β -цепь — это общая трансдучерная молекула (gp130) для 6 различных цитокинов [8]: ИЛ-6, лейкоингибиторного фактора (ЛИФ), онкостатина М (ОМ), кардиотрофина-1 (КТ-1), цилиарного нейротрофического фактора (ЦНТФ) и ИЛ-11. Цитокины, передающие сигнал внутрь клетки опосредованно через молекулу gp130, называются цитокинами семейства ИЛ-6, или gp130-цитокинами [9].

Рецепторы ЛИФ и ОМ носят название gp190, имеют высокую степень гомологии с gp130 и под влиянием специфических лигандов (ЛИФ, ОМ, КТ-1) образуют с gp130 гетеродимерные структуры. Взаимодействие ИЛ-6, ЦНТФ и ИЛ-11 со специфическими рецепторами ведет к последующему связыванию образовавшихся комплексов с gp130 и его гомодимеризации (рис. 1).

Russian rates. Females aged 30-39, 40-49 years had skin cancer 3.3-fold as frequently as males of the same age.

4. The increased standard rates observed at the HC as compared to Russia and Moscow as a whole are evidence in favor of implementation of CM screening programs to assure early CM detection.

6. Garbe C., Buttner P., Ellwang U. // Hautarz. — 1995. — Bd 46, N 10. — S. 683—692.
7. Kerenyi N. A., Pandula E., Feuer G. // Med. Hypotheses. — 1990. — Vol. 33, N 2. — P. 75—78.
8. Osterlind A. // Acta. Oncol. — 1992. — Vol. 31, N 8. — P. 903—908.
9. Reintgen D., Ross M., Bland K. // Semin. Surg. Oncol. — 1993. — Vol. 9, N 3. — P. 174—187.
10. Vosmik F. // Cas. Lék. ces. — 1996. — Vol. 135, N 13. — P. 405—408.
11. Schart F. M., Garbe C. // Hautarzt. — 1993. — Bd 44, N 2: S. 63—68.

Поступила 03.03.98 / Submitted 03.03.98

N.N.Tupitsyn, Z.G.Kadagidze, E.N.Sholokhova,
L.Yu.Andreyeva, N.A.Probatova, I.V.Poddubnaya,
D.Sh.Osmanov, P.A.Zeinalova, M.A.Frenkel, M.A.Volkova,
J. Brochier, T. Reme, N. I. Shavdia, B. Klein, J.-F. Rossi

INTERLEUKIN-6 $\alpha\beta$ -RECEPTOR COMPLEX ACTIVATION IN HUMAN B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Russian Cancer Research Center AMS, Moscow;
Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale
U475, Montpellier, France; Hopital Lapeyronie, Montpellier,
France

The interleukin-6 (IL-6) receptor consists of two polypeptide chains α and β : the α -chain is an IL-6 proper receptor (also referred to as gp80); the β -chain is a common transducer molecule (gp130) for 6 different cytokines [8] such as IL-6, leukemic inhibitory factor (LIF), oncostatin M (OM), cardiotrophin-1 (CT), ciliary neurotrophic factor (CNTF) and interleukin-11 (IL-11). The cytokines that transmit the signal inside the cell via the gp130 molecule are termed IL-6 family cytokines or gp130-cytokines [9].

The receptors LIF and OM are referred to as gp190, demonstrate marked homology with gp130 and generate heterodimer structures with gp30 under the effect of specific ligands (LIF, OM, CT-1). The IL-6, CNTF and IL-11 binding to the specific receptors leads to further conjugation of the resultant complexes with gp130 and its heterodimers (fig.1).

The IL-6 transmission into the cell proceeds in the following order: IL-6 binding to the IL-6R α -chain; conjugation