
Проблемные статьи и обзоры

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ, ОДНОЙ ИЗ КОТОРЫХ ЯВЛЯЕТСЯ РАК ЛЕГКОГО, В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Н.А.Артемова

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова, Минский р-н, п. Лесной

Проведен анализ распространенности первично-множественных злокачественных опухолей, одной из которых является рак легкого, в Республике Беларусь за период с 1990 по 2007 г., рассчитаны ожидаемые количества, стандартизованные соотношения заболеваемости и определены латентные периоды между диагнозами.

Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) – это одновременное или поочередное образование очагов злокачественного роста, развивающихся независимо друг от друга [1–3]. ПМЗО в соответствии со сроками их выявления принято разделять на синхронные и метасинхронные. Синхронными считают две и более злокачественные опухоли в одном организме, выявляемые одновременно, метасинхронными – опухоли, выявляемые через различные промежутки времени.

Вопрос временной границы как критерия синхронности и метасинхронности до настоящего времени не решен. В трудах А.Х.Трахтенберга и В.И.Чиссова указывается на то, что, по мнению разных исследователей, он может быть от 1 месяца до 10 лет [3, 4]. В большинстве случаев длительность этого интервала умозрительна, поскольку темпы роста опухолей различны и зависят от их локализации и гистологической структуры, а также реактивности макроорганизма. Так, при одновременном начале развития нескольких опухолей, одна из них, обладая более интенсивным темпом роста, проявляет себя клинически быстрее и диагностируется раньше. Поэтому целесообразнее указывать не на срок возникновения множественных опухолей (поскольку его практически невозможно установить), а на срок их выявления.

Оценка ожидаемой и фактической частоты ПМЗО, проведенная на большой выборке, показывает, что риск развития вторых и последующих опухолей у пациентов с уже выявленными опухолями примерно в 1,3–6 раз выше, чем у лиц, у

которых ранее не было новообразований. Эти данные свидетельствуют о необходимости включения пациентов, перенесших онкологическое заболевание, в группу повышенного риска развития вторых опухолей. В связи с этим большое значение придается вероятностной характеристике возникновения ПМЗО. Для вероятностной оценки первичной множественности используется методика, основанная на сравнении фактической вероятности возникновения ПМЗО и ожидаемой вероятности развития второй первичной опухоли при условии независимости изучаемых явлений [5]. В то же время развитие второй опухоли далеко не всегда можно рассматривать как независимое событие. Установленные с помощью таких математических вероятностных расчетов группы испытывают совокупное влияние всех этиопатогенетических факторов, вызывающих ПМЗО. При этом можно определить вероятности для любых сочетаний множественных опухолей. Результаты такого анализа могут служить руководством для планирования диспансерного наблюдения за пролеченными онкологическими больными на уровне популяции, в которой проведены расчеты.

Материалы и методы

В работе для установления случаев ПМЗО были использованы данные Белорусского республиканского канцер-регистра о заболевших раком легкого (МКБ-10: С33–С34) за период с 1990 по 2007 гг. Формирование субрегистра больных ПМЗО проводилось с использованием MS Access и MS Excel. Когорты больных ПМЗО легкого фор-

мировались по принципу: один из диагнозов – рак легкого, первый диагноз в сочетании установлен не ранее 01.01.1990 г., последний – не позднее 31.12.2007 г.

Критерием синхронности опухолей в проведенном исследовании выступал латентный период меньше одного года между временем первого и второго диагноза.

Для оценки вероятности ПМЗО методом непрямой стандартизации (по 3-летним временным и 5-летним возрастным интервалам (0–4, 5–9, ... 75–79, 85 и старше) были рассчитаны стандартизованные соотношения заболеваемости (ССЗ). Расчет ССЗ основан на сравнении количества выявленных случаев ПМЗО с определенным сочетанием локализаций с рассчитанным ожидаемым числом, исходя из предположения, что появление нескольких опухолей у одного человека – события независимые, и их частота соответствует произведению частот отдельных опухолей в соответствующей группе популяции Беларуси. ССЗ синхронными и метакхронными ПМЗО представляет собой отношение наблюдаемого количества определенного сочетания опухолей к ожидаемому количеству ПМЗО, рассчитанному на определенное число человеко-лет, исходя из популяционных уровней заболеваемости раком. Для оценки статистической значимости показателей ССЗ проведен расчет 95% доверительных интервалов [5–7].

Результаты

За период 1990–2007 гг. сформированы субрегистры больных с первично-множественными синхронными и метакхронными опухолями, стратифицированные по полу, возрасту, календарному времени исследования. Всего зарегистрировано 4626 случаев ПМЗО (4005 у мужчин и 621 у женщин), где одним из диагнозов был рак легкого (табл. 1). Количество опухолей в составе ПМЗО у одного пациента варьировало от 2 до 7.

Наиболее часто отмечались двойные ПМЗО легкого, которые составили 92,56% и чаще сочетались у мужчин с раком легкого (21,5%), кожи

(15,2%), желудка (8,6%), гортани (8,4%), мочевого пузыря (6,7%), предстательной железы (6,5%), а у женщин с раком молочной железы (18,7%), кожи (17,7%), шейки матки (10,5%), тела матки (9,1%), прямой кишки (6,5%), щитовидной железы (4,9%), желудка (4,5%). В связи с подавляющей встречаемостью двойных ПМЗО проведен анализ двойных опухолей, причем отдельно для ПМЗО, в которых рак легкого был первой опухолью и второй после опухолей других локализаций.

Из 4282 двойных ПМЗО легкого у 2171 (50,7%) больного были синхронные опухоли, у остальных – метакхронные, причем только 27,9% из них – с первой опухолью в легком, у остальных – второй после опухолей других локализаций.

Первично-множественные злокачественные опухоли с первой опухолью в легком

За исследуемый период у мужчин было установлено 2533 двойных ПМЗО с первой опухолью в легком (1998 синхронных и 535 метакхронных). В табл. 2 приведена структура наиболее частых сочетаний ПМЗО с первой опухолью в легком у мужчин (основные локализации). Наиболее часто вторая опухоль у мужчин развивается в легком (31,5%), на коже (10,1%), в желудке (9,1%), предстательной железе (6,9%), гортани (6,7%), что в целом характерно для структуры заболеваемости раком мужского населения. Такая структура заболеваемости в целом характерна для синхронных и метакхронных опухолей.

За исследуемый период у женщин было установлено 227 двойных ПМЗО с первой опухолью в легком (173 синхронных и 54 метакхронных). Наиболее часто вторая опухоль после первой в легком у женщин развивается на коже (17,2%), в молочной железе (14,1%), желудке (9,7%), прямой кишке (7,0%), легком (6,6%), что также характерно для структуры заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения. Такая структура заболеваемости характерна и для синхронных опухолей, при метакхронных на

Таблица 1

Частота различных сочетаний первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) легкого

Количество опухолей в составе ПМЗО легкого	Мужчины	Женщины	Всего	Процент из общего количества
Две	3710	572	4282	92,56
Три	257	44	301	6,51
Четыре	30	4	34	0,74
Пять	5	0	5	0,11
Шесть	2	1	3	0,06
Семь	1	0	1	0,02
Все ПМЗО	4005	621	4626	100

Таблица 2

Частота сочетания рака легкого с опухолями различных органов у мужчин

Локализация второй опухоли	Синхронные	Метахронные	Все
С33-34 (трахея, бронхи и легкие)	645 (32,3%)	152 (28,4%)	797 (31,5%)
С44 (кожа)	207 (10,4%)	48 (9,0%)	255 (10,1%)
С16 (желудок)	180 (9,0%)	50 (9,3%)	230 (9,1%)
С61 (предстательная железа)	134 (6,7%)	40 (7,5%)	174 (6,9%)
С32 (гортань)	137 (6,9%)	32 (6,0%)	169 (6,7%)
С64-65 (почка)	134 (6,7%)	28 (5,2%)	162 (6,4%)
С67 (мочевой пузырь)	83 (4,2%)	39 (7,3%)	122 (4,8%)
С09-14 (глотка, другие неточно обозначенные локализации губы, полости рта)	79 (4,0%)	29 (5,4%)	108 (4,3%)
С15 (пищевод)	54 (2,7%)	15 (2,8%)	69 (2,7%)
С19-21 (ректосигмоидное соединение, прямая кишка, анус и анальный канал)	31 (1,6%)	18 (3,4%)	49 (1,9%)
С18 (ободочная кишка)	30 (1,5%)	11 (2,1%)	41 (1,6%)
С00 (губа)	34 (1,7%)	6 (1,1%)	40 (1,6%)
С25 (поджелудочная железа)	30 (1,5%)	8 (1,5%)	38 (1,5%)
С01-С02 (язык)	28 (1,4%)	10 (1,9%)	38 (1,5%)
С91 (лимфолейкоз)	33 (1,7%)	2 (0,4%)	35 (1,4%)
С04 (дно полости рта)	21 (1,1%)	8 (1,5%)	29 (1,1%)

первые места выходят рак кожи (16,7%), молочной железы (13,0%), яичников (11,1%), легкого (9,3%), щитовидной железы (7,4%) (табл. 3).

Чтобы оценить вероятность появления второй опухоли с учетом структуры заболеваемости злокачественными новообразованиями были рассчитаны стандартизованные по возрасту и времени соотношения заболеваемости. В табл. 4 приведены данные о частоте сочетания ПМЗО легких с опухолями других локализаций (синхронные и метахронные), ожидаемые количества, стандартизованные соотношения заболеваемости, доверительные интервалы к ним у мужчин. Как видно из представленных данных, количество наблюдаемых ПМЗО с первой опухолью в легком было достоверно выше ожидаемого количества и составило 2533 случая против 1954,0 (95% ДИ 1,2–1,3). Достоверно выше было и число наблюдаемых ПМЗО со второй опухолью в надпочечнике (95% ДИ 3,1–9,9), глотке (95% ДИ 2,4–3,5), гортани (95% ДИ 2,3–3,1), на дне полости рта (95% ДИ 1,7–3,7), в почке (95% ДИ 1,8–2,5), легком (95% ДИ 1,6–1,8), языке (95% ДИ 1,7–3,3), пищеводе (95% ДИ 1,3–2,1), десне (95% ДИ 1,3–5,3), коже (95% ДИ 1,2–1,5). Количество наблюдаемых ПМЗО было достоверно ниже ожидаемого при сочетании рака легкого с опухолями ободочной (95% ДИ 0,3–0,6) и прямой кишки (95% ДИ 0,4–0,6), раком печени (95% ДИ 0,1–0,5), множественной миеломой (95% ДИ 0,0–0,6).

При раздельном анализе синхронных и метахронных ПМЗО установлено, что число наблюдаемых синхронных опухолей при сочетании рака легкого практически со всеми локализациями было достоверно выше. Наиболее значимые различия отмечаются, если вторая опухоль располагается в надпочечнике (в 11,2 раз, 12 случаев против 1,1 ожидаемого) (95% ДИ 5,8–19,6), гортани (95% ДИ 3,9–5,5), глотке (95% ДИ 3,8–6,0), почке (95% ДИ 3,2–4,5), на дне полости рта (95% ДИ 2,6–6,4), языке (95% ДИ 2,6–5,7), в легком (95% ДИ 2,5–3,0), пищеводе (95% ДИ 2,1–3,7), десне (95% ДИ 1,5–8,8), коже (95% ДИ 1,9–2,5), щитовидной железе (95% ДИ 1,7–5,9). Число наблюдаемых синхронных ПМЗО достоверно ниже лишь при сочетании рака легкого с опухолями прямой кишки (95% ДИ 0,4–0,9), раком печени (95% ДИ 0,1–0,8), множественной миеломой (95% ДИ 0,0–0,08). При анализе метахронных ПМЗО с первой опухолью в легком отмечено, что количество наблюдаемых сочетаний рака легкого с опухолями других локализаций было равно или, в большинстве случаев, ниже ожидаемого.

В табл. 5 приведены данные по частоте сочетания ПМЗО с первой опухолью в легком, ожидаемые количества, стандартизованные соотношения заболеваемости, доверительные интервалы к ним у женщин. Количество наблюдаемых ПМЗО было достоверно выше ожидаемого для всех ПМЗО с локализацией первой опухоли в легком, а также в

Частота сочетания рака легкого с опухолями различных органов у женщин

Локализация второй опухоли	Синхронные	Метахронные	Все
C44 (кожа)	30 (17,3%)	9 (16,7%)	39 (17,2%)
C50 (молочная железа)	25 (14,5%)	7 (13,0%)	32 (14,1%)
C16 (желудок)	19 (11,0%)	3 (5,6%)	22 (9,7%)
C19-21 (ректосигмоидное соединение, прямая кишка, анус и анальный канал)	14 (8,1%)	2 (3,7%)	16 (7,0%)
C33-34 (трахея, бронхи и легкие)	10 (5,8%)	5 (9,3%)	15 (6,6%)
C73 (щитовидная железа)	8 (4,6%)	4 (7,4%)	12 (5,3%)
C56 (яичник)	4 (2,3%)	6 (11,1%)	10 (4,4%)
C64-65 (почка)	9 (5,2%)	1 (1,9%)	10 (4,4%)
C53 (шейка матки)	5 (2,9%)	2 (3,7%)	7 (3,1%)
C67 (мочевой пузырь)	4 (2,3%)	3 (5,6%)	7 (3,1%)
C54-55 (тело матки)	5 (2,9%)	1 (1,9%)	6 (2,6%)
C91 (лимфолейкоз)	5 (2,9%)	1 (1,9%)	6 (2,6%)
C18 (ободочная кишка)	4 (2,3%)	1 (1,9%)	5 (2,2%)
C25 (поджелудочная железа)	3 (1,7%)	2 (3,7%)	5 (2,2%)
C85 (другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы)	2 (1,2%)	2 (3,7%)	4 (1,8%)
C00 (губа)	2 (1,2%)	1 (1,9%)	3 (1,3%)
C43 (меланома кожи)	3 (1,7%)	0 (0,0%)	3 (1,3%)
C51 (вульва)	3 (1,7%)	0 (0,0%)	3 (1,3%)
C15 (пищевод)	2 (1,2%)	0 (0,0%)	2 (0,9%)
C23-24 (желчный пузырь, другие неуточненные отделы желчевыводящих путей)	1 (0,6%)	1 (1,9%)	2 (0,9%)
C32 (гортань)	1 (0,6%)	1 (1,9%)	2 (0,9%)
C69 (глаз и его придаточный аппарат)	2 (1,2%)	0 (0,0%)	2 (0,9%)
C71 (головной мозг)	2 (1,2%)	0 (0,0%)	2 (0,9%)
C01-C02 (язык)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
C09-14 (глотка, другие и неточно обозначенные локализации губа, полости рта)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
C52 (влагалище)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	1 (0,4%)
C72 (спинной мозг, черепные нервы и другие отделы ЦНС)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
C92 (миелолейкоз)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)

случае, если вторая опухоль располагается в щитовидной железе (95% ДИ 1,7–5,9), гортани (95% ДИ 1,5–45,2), легком (95% ДИ 1,2–3,6), мочевом пузыре (95% ДИ 1,2–6,0). По остальным локализациям у женщин расчетное число случаев ПМЗО практически соответствовало наблюдаемому. Отличие в распределении ПМЗО легкого мужчин от женщин связано с намного меньшим количеством случаев рака легкого, отмечаемых у женщин, и соответственно меньшим количеством ПМЗО.

При раздельном анализе синхронных и метахронных ПМЗО у женщин достоверно выше было число наблюдаемых синхронных опухолей при сочетании рака легкого практически со всеми основными злокачественными новообразованиями: щитовидной железы, почки, прямой кишки,

легкого, молочной железы, кожи, желудка, глаза, мочевого пузыря и при лейкозах. Количество наблюдаемых метахронных ПМЗО с первой локализацией в легком соответствовало ожидаемому или было ниже: достоверно ниже при сочетании рака легкого со злокачественными новообразованиями тела матки (95% ДИ 0,0–0,8), желудка (95% ДИ 0,1–0,8), ободочной кишки (95% ДИ 0,0–0,8), кожи (95% ДИ 0,2–0,9), молочной железы (95% ДИ 0,2–0,9).

Первично-множественные злокачественные опухоли со второй опухолью в легком

Проведен анализ частоты ПМЗО со второй опухолью в легком и рассчитана вероятность развития метахронных ПМЗО (по основным локализациям). За исследуемый период у мужчин было установ-

Частота выявления первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) с первой опухолью в легких, ожидаемые количества, стандартизованные соотношения заболеваемости (ССЗ) у мужчин

Локализация второй опухоли	Синхронные					Метахронные					Всего синхронные и метахронные				
	Наб.	Ож.	ССЗ	95%ДИ		Наб.	Ож.	ССЗ	95%ДИ		Наб.	Ож.	ССЗ	95%ДИ	
				-	+				-	+				-	+
C00 (губа)	34	15,4	2,2	1,5	3,1	6	13,8	0,4	0,2	0,9	40	29,2	1,4	1,0	1,9
C01-C02 (язык)	28	7,1	3,9	2,6	5,7	10	8,6	1,2	0,6	2,1	38	15,7	2,4	1,7	3,3
C03 (десна)	6	1,5	4,0	1,5	8,8	3	1,7	1,7	0,4	5,1	9	3,2	2,8	1,3	5,3
C04 (дно полости рта)	21	5,0	4,2	2,6	6,4	8	6,2	1,3	0,6	2,5	29	11,2	2,6	1,7	3,7
C05-06 (небо, другие и неуточненные отделы рта)	20	3,0	6,6	4,0	10,2	2	3,7	0,5	0,1	2,0	22	6,7	3,3	2,1	5,0
C07-C08 (большие слюнные железы)	7	2,4	2,9	1,2	6,1	1	2,6	0,4	0,0	2,2	8	5,0	1,6	0,7	3,2
C09-14 (глотка, другие неточно обозначенные локализации губы, полости рта)	79	16,5	4,8	3,8	6,0	29	20,9	1,4	0,9	2,0	108	37,4	2,9	2,4	3,5
C15 (пищевод)	54	19,3	2,8	2,1	3,7	15	21,4	0,7	0,4	1,2	69	40,7	1,7	1,3	2,1
C16 (желудок)	180	128,4	1,4	1,2	1,6	50	123,3	0,4	0,3	0,5	230	251,7	0,9	0,8	1,0
C18 (ободочная кишка)	30	43,6	0,7	0,5	1,0	11	44,0	0,3	0,1	0,4	41	87,5	0,5	0,3	0,6
C19-21 (ректосигмоидное соединение, прямая кишка, анус и анальный канал)	31	51,0	0,6	0,4	0,9	18	50,0	0,4	0,2	0,6	49	101,0	0,5	0,4	0,6
C22 (печень и внутрипеченочные желчные протоки)	4	12,6	0,3	0,1	0,8	2	11,9	0,2	0,0	0,6	6	24,6	0,2	0,1	0,5
C23-24 (желчный пузырь, другие и неуточненные отделы желчевыводящих путей)	5	4,1	1,2	0,4	2,8	4	4,0	1,0	0,3	2,6	9	8,1	1,1	0,5	2,1
C25 (поджелудочная железа)	30	25,7	1,2	0,8	1,7	8	25,4	0,3	0,1	0,6	38	51,2	0,7	0,5	1,0
C30-31 (полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи)	5	1,9	2,6	0,8	6,1	2	2,1	0,9	0,1	3,4	7	4,0	1,7	0,7	3,6
C32 (гортань)	137	29,7	4,6	3,9	5,5	32	33,2	1,0	0,7	1,4	169	62,8	2,7	2,3	3,1
C33-34 (трахея, бронхи и легкие)	645	235,8	2,7	2,5	3,0	152	240,3	0,6	0,5	0,7	797	476,1	1,7	1,6	1,8
C40-41 (кости и суставные хрящи конечностей)	1	2,5	0,4	0,0	2,3	0	2,3	0,0	0,0	1,6	1	4,8	0,2	0,0	1,2
C43 (меланома кожи)	5	6,3	0,8	0,3	1,9	4	7,1	0,6	0,2	1,4	9	13,4	0,7	0,3	1,3
C44 (кожа)	207	94,8	2,2	1,9	2,5	48	93,5	0,5	0,4	0,7	255	188,3	1,4	1,2	1,5
C61 (предстательная железа)	134	84,6	1,6	1,3	1,9	40	79,9	0,5	0,4	0,7	174	164,5	1,1	0,9	1,2
C62 (яичко)	2	1,2	1,6	0,2	5,9	0	1,3	0,0	0,0	2,8	2	2,6	0,8	0,1	2,8
C64-65 (почка)	134	35,3	3,8	3,2	4,5	28	40,2	0,7	0,5	1,0	162	75,5	2,1	1,8	2,5
C67 (мочевой пузырь)	83	52,1	1,6	1,3	2,0	39	48,6	0,8	0,6	1,1	122	100,7	1,2	1,0	1,4
C69 (глаз и его придаточный аппарат)	4	1,9	2,1	0,6	5,3	0	2,0	0,0	0,0	1,9	4	3,9	1,0	0,3	2,6

C71 (головной мозг)	13	6,3	2,1	1,1	3,5	0	7,7	0,0	0,0	0,5	13	14,0	0,9	0,5	1,6
C72 (спинной мозг, черепные нервы и другие ЦНС)	1	0,3	2,9	0,1	16,4	0	0,4	0,0	0,0	9,7	1	0,7	1,4	0,0	7,7
C73 (щитовидная железа)	11	3,3	3,3	1,7	5,9	1	4,5	0,2	0,0	1,3	12	7,8	1,5	0,8	2,7
C74 (надпочечник)	12	1,1	11,2	5,8	19,6	1	1,2	0,8	0,0	4,7	13	2,3	5,8	3,1	9,9
C75 (другие эндокринные железы и родственные структуры)	0	0,1	0,0	0,0	46,1	0	0,1	0,0	0,0	41,0	0	0,2	0,0	0,0	21,7
C81 (болезнь Ходжкна)	3	2,3	1,3	0,3	3,8	1	2,5	0,4	0,0	2,3	4	4,7	0,8	0,2	2,2
C83 (диффузная неходжкинская лимфома)	2	1,6	1,2	0,1	4,4	0	2,0	0,0	0,0	1,9	2	3,6	0,6	0,1	2,0
C85 (другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы)	4	7,8	0,5	0,1	1,3	3	8,0	0,4	0,1	1,1	7	15,7	0,4	0,2	0,9
C90 (множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования)	0	4,4	0,0	0,0	0,8	1	4,8	0,2	0,0	1,2	1	9,2	0,1	0,0	0,6
C91 (лимфолейкоз)	33	14,9	2,2	1,5	3,1	2	14,2	0,1	0,0	0,5	35	29,2	1,2	0,8	1,7
C92 (миелолейкоз)	4	6,5	0,6	0,2	1,6	3	6,6	0,5	0,1	1,3	7	13,1	0,5	0,2	1,1
C00-96 (все злокачественные новообразования)	1998	971,3	2,1	2,0	2,1	535	982,7	0,5	0,5	0,6	2533	1954,0	1,3	1,2	1,3

Таблица 5

Частота выявления первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) с первой опухолью в легких, ожидаемые количества, стандартизованные соотношения заболеваемости (ССЗ) у женщин

Локализация второй опухоли	Синхронные					Метахронные					Всего синхронные и метахронные				
	Наб.	Ож.	ССЗ	95%ДИ		Наб.	Ож.	ССЗ	95%ДИ		Наб.	Ож.	ССЗ	95%ДИ	
				-	+				-	+				-	+
C00 (губа)	2	0,5	4,0	0,5	14,4	1	0,59	1,7	0,0	9,4	3	1,1	2,8	0,6	8,0
C01-C02 (язык)	1	0,09	11,1	0,3	61,9	0	0,13	0,0	0,0	28,4	1	0,2	4,5	0,1	25,3
C03 (десна)	0	0,05	0,0	0,0	73,8	0	0,06	0,0	0,0	61,5	0	0,1	0,0	0,0	33,5
C04 (дно полости рта)	0	0,03	0,0	0,0	123,0	0	0,04	0,0	0,0	92,2	0	0,1	0,0	0,0	52,7
C05-06 (небо, другие и неуточненные отделы рта)	0	0,06	0,0	0,0	61,5	0	0,07	0,0	0,0	52,7	0	0,1	0,0	0,0	28,4
C07-C08 (большие слюнные железы)	0	0,15	0,0	0,0	24,6	0	0,21	0,0	0,0	17,6	0	0,4	0,0	0,0	10,2
C09-14 (глотка, другие и неточно обозначенные локализации губы, полости рта)	1	0,13	7,7	0,2	42,9	0	0,17	0,0	0,0	21,7	1	0,3	3,3	0,1	18,6
C15 (пищевод)	2	0,29	6,9	0,8	24,9	0	0,36	0,0	0,0	10,2	2	0,7	3,1	0,4	11,1
C16 (желудок)	19	8,66	2,2	1,3	3,4	3	11,52	0,3	0,1	0,8	22	20,2	1,1	0,7	1,7
C18 (ободочная кишка)	4	4,8	0,8	0,2	2,1	1	7,05	0,1	0,0	0,8	5	11,9	0,4	0,1	1,0
C19-21 (ректосигмоидное соединение, прямая кишка, анус и анальный канал)	14	4,42	3,2	1,7	5,3	2	6,32	0,3	0,0	1,1	16	10,7	1,5	0,9	2,4

C22 (печень и внутрипеченочные желчные протоки)	0	0,8	0,0	0,0	4,6	0	1,06	0,0	0,0	3,5	0	1,9	0,0	0,0	2,0
C23-24 (желчный пузырь, другие и неуточненные отделы желчевыводящих путей)	1	0,75	1,3	0,0	7,4	1	1,06	0,9	0,0	5,3	2	1,8	1,1	0,1	4,0
C25 (поджелудочная железа)	3	2,13	1,4	0,3	4,1	2	2,89	0,7	0,1	2,5	5	5,0	1,0	0,3	2,3
C30-31 (полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи)	0	0,12	0,0	0,0	30,7	0	0,17	0,0	0,0	21,7	0	0,3	0,0	0,0	12,7
C32 (гортань)	1	0,06	16,7	0,4	92,9	1	0,1	10,0	0,3	55,7	2	0,2	12,5	1,5	45,2
C33-34 (трахея, бронхи и легкие)	10	2,95	3,4	1,6	6,2	5	3,88	1,3	0,4	3,0	15	6,8	2,2	1,2	3,6
C40-41 (кости и суставные хрящи конечностей)	0	0,18	0,0	0,0	20,5	0	0,24	0,0	0,0	15,4	0	0,4	0,0	0,0	8,8
C43 (меланома кожи)	3	1	3,0	0,6	8,8	0	1,58	0,0	0,0	2,3	3	2,6	1,2	0,2	3,4
C44 (кожа)	30	13,27	2,3	1,5	3,2	9	19,58	0,5	0,2	0,9	39	32,9	1,2	0,8	1,6
C50 (молочная железа)	25	10,03	2,5	1,6	3,7	7	16,1	0,4	0,2	0,9	32	26,1	1,2	0,8	1,7
C51 (вульва)	3	0,65	4,6	1,0	13,5	0	0,99	0,0	0,0	3,7	3	1,6	1,8	0,4	5,3
C52 (вагина)	0	0,11	0,0	0,0	33,5	1	0,17	5,9	0,1	32,8	1	0,3	3,6	0,1	19,9
C53 (шейка матки)	5	2,53	2,0	0,6	4,6	2	3,8	0,5	0,1	1,9	7	6,3	1,1	0,4	2,3
C54-55 (тело матки)	5	4,53	1,1	0,4	2,6	1	7,35	0,1	0,0	0,8	6	11,9	0,5	0,2	1,1
C56 (яичник)	4	3,04	1,3	0,4	3,4	6	4,67	1,3	0,5	2,8	10	7,7	1,3	0,6	2,4
C64-65 (почка)	9	2,06	4,4	2,0	8,3	1	3,35	0,3	0,0	1,7	10	5,4	1,8	0,9	3,4
C67 (мочевой пузырь)	4	1,01	4,0	1,1	10,1	3	1,4	2,1	0,4	6,3	7	2,4	2,9	1,2	6,0
C69 (глаз и его придаточный аппарат)	2	0,2	10,0	1,2	36,1	0	0,31	0,0	0,0	11,9	2	0,5	3,9	0,5	14,2
C71 (головной мозг)	2	0,43	4,7	0,6	16,8	0	0,73	0,0	0,0	5,1	2	1,2	1,7	0,2	6,2
C72 (спинной мозг, черепные нервы и другие отделы ЦНС)	1	0,03	33,3	0,8	185,7	0	0,04	0,0	0,0	92,2	1	0,1	14,3	0,4	79,6
C73 (щитовидная железа)	8	1,25	6,4	2,8	12,6	4	2,31	1,7	0,5	4,4	12	3,6	3,4	1,7	5,9
C74 (надпочечник)	0	0,05	0,0	0,0	73,8	0	0,08	0,0	0,0	46,1	0	0,1	0,0	0,0	28,4
C75 (другие эндокринные железы и родственные структуры)	0	0,02	0,0	0,0	184,4	0	0,03	0,0	0,0	123,0	0	0,1	0,0	0,0	73,8
C81 (болезнь Ходжкина)	0	0,18	0,0	0,0	20,5	0	0,29	0,0	0,0	12,7	0	0,5	0,0	0,0	7,8
C83 (диффузная неходжкинская лимфома)	0	0,15	0,0	0,0	24,6	0	0,28	0,0	0,0	13,2	0	0,4	0,0	0,0	8,6
C85 (другие неуточненные типы неходжкинской лимфомы)	2	0,69	2,9	0,4	10,5	2	0,99	2,0	0,2	7,3	4	1,7	2,4	0,6	6,1
C90 (множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования)	0	0,49	0,0	0,0	7,5	0	0,81	0,0	0,0	4,6	0	1,3	0,0	0,0	2,8
C91 (лимфолекоз)	5	1,12	4,5	1,4	10,4	1	1,62	0,6	0,0	3,4	6	2,7	2,2	0,8	4,8
C92 (миелолейкоз)	1	0,57	1,8	0,0	9,8	0	0,89	0,0	0,0	4,1	1	1,5	0,7	0,0	3,8
C82-85 (лимфомы)	2	0,89	2,2	0,3	8,1	2	1,36	1,5	0,2	5,3	4	2,3	1,8	0,5	4,6
C90-95 (лейкозы)	8	2,46	3,3	1,4	6,4	1	3,72	0,3	0,0	1,5	9	6,2	1,5	0,7	2,8
C00-96 (все злокачественные новообразования)	173	73,31	2,4	2,0	2,7	54	108,9	0,5	0,4	0,6	227	182,2	1,2	1,1	1,4

лено 1329 двойных первично-множественных метастатических опухолей со второй опухолью в легком. Наиболее часто вторая опухоль в легком у мужчин развивается после первого новообразования, расположенного в легком (24%), на коже (15,5%), гортани (8,4%), желудке (8,1%), мочевом пузыре (6,3%) и предстательной железе (6,1%) (табл. 6).

В табл. 7 приведена структура ПМЗО у женщин в случае, если вторая опухоль развивалась в легком. За исследуемый период у женщин было установлено 350 двойных ПМЗО со второй опухолью в легком. Наиболее часто вторая опухоль в легком у женщин развивается после первого новообразования в молочной железе (19,1%), коже

Таблица 6

Частота первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) со второй опухолью в легких у мужчин

Локализация первой опухоли	Синхронные	Метахронные	Все
C33-34 (трахея, бронхи и легкие)	645 (32,3%)	152 (11,4%)	797 (24,0%)
C44 (кожа)	207 (10,4%)	309 (23,3%)	516 (15,5%)
C32 (гортань)	137 (6,9%)	141 (10,6%)	278 (8,4%)
C16 (желудок)	180 (9,0%)	90 (6,8%)	270 (8,1%)
C67 (мочевой пузырь)	83 (4,2%)	127 (9,6%)	210 (6,3%)
C61 (предстательная железа)	134 (6,7%)	69 (5,2%)	203 (6,1%)
C64-65 (почка)	134 (6,7%)	51 (3,8%)	185 (5,6%)
C00 (губа)	34 (1,7%)	99 (7,4%)	133 (4,0%)
C09-14 (глотка, другие и неточно обозначенные локализации губы, полости рта)	79 (4,0%)	40 (3,0%)	119 (3,6%)
C18 (ободочная кишка)	30 (1,5%)	44 (3,3%)	74 (2,2%)
C19-21 (ректосигмоидное соединение, прямая кишка, анус и анальный канал)	31 (1,6%)	38 (2,9%)	69 (2,1%)
C15 (пищевод)	54 (2,7%)	6 (0,5%)	60 (1,8%)
C25 (поджелудочная железа)	30 (1,5%)	0 (0,0%)	30 (0,9%)
C73 (щитовидная железа)	11 (0,6%)	10 (0,8%)	21 (0,6%)
C81 (болезнь Ходжкина)	3 (0,2%)	9 (0,7%)	12 (0,4%)
C43 (меланома кожи)	5 (0,3%)	6 (0,5%)	11 (0,3%)
C40-41 (кости и суставные хрящи конечностей)	1 (0,1%)	5 (0,4%)	6 (0,2%)
C22 (печень и внутрипеченочные желчные протоки)	4 (0,2%)	1 (0,1%)	5 (0,2%)

Таблица 7

Частота первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) со второй опухолью в легких у женщин

Локализация первой опухоли	Синхронные	Метахронные	Все
C50 (молочная железа)	25 (14,5%)	75 (21,4%)	100 (19,1%)
C44 (кожи)	30 (17,3%)	62 (17,7%)	92 (17,6%)
C53 (шейка матки)	5 (2,9%)	53 (15,1%)	58 (11,1%)
C54-55 (тело матки)	5 (2,9%)	46 (13,1%)	51 (9,8%)
C19-21 (ректосигмоидное соединение, прямая кишка, анус и анальный канал)	14 (8,1%)	21 (6,0%)	35 (6,7%)
C18 (ободочная кишка)	4 (2,3%)	21 (6,0%)	25 (4,8%)
C73 (щитовидная железа)	8 (4,6%)	16 (4,6%)	24 (4,6%)
C16 (желудок)	19 (11,0%)	4 (1,1%)	23 (4,4%)
C64-65 (почка)	9 (5,2%)	8 (2,3%)	17 (3,3%)
C33-34 (трахея, бронхи и легкие)	10 (5,8%)	5 (1,4%)	15 (2,9%)
C56 (яичник)	4 (2,3%)	11 (3,1%)	15 (2,9%)
C43 (меланома кожи)	3 (1,7%)	6 (1,7%)	9 (1,7%)
C67 (мочевой пузырь)	4 (2,3%)	1 (0,3%)	5 (1,0%)
C00 (губа)	2 (1,2%)	1 (0,3%)	3 (0,6%)
C09-14 (глотка, другие и неточно обозначенные локализации губы, полости рта)	1 (0,6%)	2 (0,6%)	3 (0,6%)
C25 (поджелудочная железа)	3 (1,7%)	0 (0,0%)	3 (0,6%)
C15 (пищевод)	2 (1,2%)	0 (0,0%)	2 (0,4%)
C32 (гортань)	1 (0,6%)	1 (0,3%)	2 (0,4%)
C22 (печень и внутрипеченочные желчные протоки)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,2%)
C40-41 (кости и суставные хрящи конечностей)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
C81 (болезнь Ходжкина)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

(17,6%), шейке (11,1%) и теле (9,8%) матки, прямой (6,7%) и ободочной (4,8%) кишке, щитовидной железе (4,6%).

В табл. 8 приведены количества метакхронных и всех ПМЗО со второй опухолью в легком, ожидаемые количества, стандартизованные соотношения заболеваемости, доверительные интервалы к ним у мужчин. Как видно из представленных данных, достоверно более высокое количество наблюдаемых ПМЗО, чем гипотетически ожидаемое, отмечено после первой опухоли на губе (95% ДИ 1,1–1,6), в глотке (95% ДИ 2,7–3,8), гортани (95% ДИ 2,4–3,0), легком (95% ДИ 1,6–1,8), пищеводе (95% ДИ 1,4–2,3), почке (95% ДИ 1,4–1,8) и коже (95% ДИ 1,3–1,5). Достоверно ниже число наблюдаемых, чем ожидаемых, ПМЗО в случае, если первая опухоль располагается в прямой (95% ДИ 0,3–0,5) или ободочной (95% ДИ 0,4–0,7) кишке, печени (95% ДИ 0,1–0,6), предстательной железе (95% ДИ 0,6–0,8) и при меланоме кожи (95% ДИ 0,2–0,9). При анализе метакхронных ПМЗО со второй опухолью в легком установлено, что достоверно более высокое число наблюдаемых ПМЗО отмечалось после рака гортани (95% ДИ 1,6–2,3), глотки (95% ДИ 1,4–2,6) и

губы (95% ДИ 1,0–1,5). Для большинства из изучаемых локализаций были отмечены достоверно низкие показатели ССЗ: первая опухоль – в поджелудочной железе (95% ДИ 0,0–0,3), предстательной железе (95% ДИ 0,2–0,4), прямой (95% ДИ 0,2–0,5) и ободочной (95% ДИ 0,4–0,7) кишке, желудке (95% ДИ 0,4–0,6), легком (95% ДИ 0,5–0,7), почке (95% ДИ 0,5–0,8), пищеводе (95% ДИ 0,2–0,9) и при меланоме кожи (95% ДИ 0,1–0,8).

В табл. 9 приведены количества метакхронных и всех ПМЗО со второй опухолью в легком, ожидаемые количества, стандартизованные соотношения заболеваемости, доверительные интервалы к ним у женщин. Как видно из представленных данных, у женщин количество наблюдаемых ПМЗО достоверно выше при ПМЗО с первой опухолью в шейке матки (95% ДИ 3,6–6,2), щитовидной железе (95% ДИ 2,2–5,2), молочной железе (95% ДИ 1,8–2,6), прямой кишке (95% ДИ 1,7–3,5), теле матки (95% ДИ 1,6–2,9), глотке (95% ДИ 1,4–20,4), коже (95% ДИ 1,4–2,1), легком (95% ДИ 1,2–3,6), почке (95% ДИ 1,2–3,3) и ободочной кишке (95% ДИ 1,1–2,5). При остальных локализациях наблюдаемое число случаев соответство-

Таблица 8

Частота выявления первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) со второй опухолью в легких, ожидаемые количества, стандартизованные соотношения заболеваемости (ССЗ) у мужчин

Локализация первой опухоли	Метакхронные					Всего синхронные и метакхронные				
	Наб.	Ож.	ССЗ	95%ДИ		Наб.	Ож.	ССЗ	95%ДИ	
				-	+				-	+
С00 (губа)	99	82,63	1,2	1,0	1,5	133	98,1	1,4	1,1	1,6
С09-14 (глотка, другие неточно обозначенные локализации губы, полости рта)	40	20,61	1,9	1,4	2,6	119	37,1	3,2	2,7	3,8
С15 (пищевод)	6	14,39	0,4	0,2	0,9	60	33,7	1,8	1,4	2,3
С16 (желудок)	90	180,21	0,5	0,4	0,6	270	308,6	0,9	0,8	1,0
С18 (ободочная кишка)	44	88,39	0,5	0,4	0,7	74	131,9	0,6	0,4	0,7
С19-21 (ректосигмоидное соединение, прямая кишка, анус и анальный канал)	38	111,26	0,3	0,2	0,5	69	162,3	0,4	0,3	0,5
С22 (печень и внутрпеченочные желчные протоки)	1	5,78	0,2	0,0	1,0	5	18,4	0,3	0,1	0,6
С25 (поджелудочная железа)	0	13,34	0,0	0,0	0,3	30	39,1	0,8	0,5	1,1
С32 (гортань)	141	73,38	1,9	1,6	2,3	278	103,0	2,7	2,4	3,0
С33-34 (трахея, бронхи и легкие)	152	240,29	0,6	0,5	0,7	797	476,1	1,7	1,6	1,8
С40-41 (кости и суставные хрящи конечностей)	5	4,4	1,1	0,4	2,7	6	6,9	0,9	0,3	1,9
С43 (меланома кожи)	6	16,5	0,4	0,1	0,8	11	22,8	0,5	0,2	0,9
С44 (кожа)	309	276,62	1,1	1,0	1,2	516	371,4	1,4	1,3	1,5
С61 (предстательная железа)	69	217,1	0,3	0,2	0,4	203	301,7	0,7	0,6	0,8
С64-65 (почка)	51	82,05	0,6	0,5	0,8	185	117,3	1,6	1,4	1,8
С67 (мочевой пузырь)	127	141,28	0,9	0,7	1,1	210	193,3	1,1	0,9	1,2
С73 (щитовидная железа)	10	10,49	1,0	0,5	1,8	21	13,8	1,5	0,9	2,3
С81 (болезнь Ходжкина)	9	5,64	1,6	0,7	3,0	12	7,9	1,5	0,8	2,6

Частота выявления первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) со второй опухолью в легких, ожидаемые количества, стандартизованные соотношения заболеваемости (ССЗ) у женщин

Локализация первой опухоли	Метахронные					Всего синхронные и метахронные				
	Наб.	Ож.	ССЗ	95%ДИ		Наб.	Ож.	ССЗ	95%ДИ	
				-	+				-	+
C00 (губа)	1	2,35	0,4	0,0	2,4	3	2,9	1,1	0,2	3,1
C09-14 (глотка, другие неточно обозначенные локализации губы, полости рта)	2	0,3	6,7	0,8	24,1	3	0,4	7,0	1,4	20,4
C15 (пищевод)	0	0,32	0,0	0,0	11,5	2	0,6	3,3	0,4	11,8
C16 (желудок)	4	12,09	0,3	0,1	0,8	23	20,8	1,1	0,7	1,7
C18 (ободочная кишка)	21	9,79	2,1	1,3	3,3	25	14,6	1,7	1,1	2,5
C19-21 (ректосигмоидное соединение, прямая кишка, анус и анальный канал)	21	9,54	2,2	1,4	3,4	35	14,0	2,5	1,7	3,5
C22 (печень и внутрипеченочные желчные протоки)	1	0,48	2,1	0,1	11,6	1	1,3	0,8	0,0	4,4
C25 (поджелудочная железа)	0	0,96	0,0	0,0	3,8	3	2,6	1,2	0,2	3,4
C32 (гортань)	1	0,21	4,8	0,1	26,5	2	0,3	7,4	0,9	26,8
C33-34 (трахея, бронхи и легкие)	5	3,88	1,3	0,4	3,0	15	6,8	2,2	1,2	3,6
C40-41 (кости и суставные хрящи конечностей)	0	0,42	0,0	0,0	8,8	0	0,6	0,0	0,0	6,1
C43 (меланома кожи)	6	3,15	1,9	0,7	4,1	9	4,2	2,2	1,0	4,1
C44 (кожа)	62	39,65	1,6	1,2	2,0	92	52,9	1,7	1,4	2,1
C50 (молочная железа)	75	35,87	2,1	1,6	2,6	100	45,9	2,2	1,8	2,6
C53 (шейка матки)	53	9,58	5,5	4,1	7,2	58	12,1	4,8	3,6	6,2
C54-55 (тело матки)	46	18,7	2,5	1,8	3,3	51	23,2	2,2	1,6	2,9
C56 (яичник)	11	5,87	1,9	0,9	3,4	15	8,9	1,7	0,9	2,8
C64-65 (почка)	8	6,14	1,3	0,6	2,6	17	8,2	2,1	1,2	3,3
C67 (мочевой пузырь)	1	2,8	0,4	0,0	2,0	5	3,8	1,3	0,4	3,1
C73 (щитовидная железа)	16	5,65	2,8	1,6	4,6	24	6,9	3,5	2,2	5,2
C81 (болезнь Ходжкина)	0	0,53	0,0	0,0	7,0	0	0,7	0,0	0,0	5,2

вало ожидаемому. При анализе метахронных ПМЗО со второй опухолью в легком у женщин отмечено достоверно более высокое число наблюдаемых ПМЗО при сочетании рака легкого с раком шейки матки (95% ДИ 4,1–7,2), тела матки (95% ДИ 1,8–3,3), молочной железы (95% ДИ 1,6–2,6), щитовидной железы (95% ДИ 1,6–4,6), прямой (95% ДИ 1,4–3,4) и ободочной (95% ДИ 1,3–3,3) кишки, кожи (95% ДИ 1,2–2,0). Достоверно ниже число наблюдаемых ПМЗО отмечалось в случае, если первая опухоль располагалась в желудке (95% ДИ 0,1–0,8).

Латентный период между двумя диагнозами при первично-множественных злокачественных опухолях (ПМЗО)

При анализе сроков выявления ПМЗО легкого установлено, что диагноз в течение первых 5 лет установлен у 81,4% мужчин и 70,2% женщин, причем 53,9% ПМЗО у мужчин и 30,2% у женщин (синхронные опухоли) диагностируются в течение первого года с момента установления первого диагноза (рис. 1).

Основная часть метахронных ПМЗО у мужчин как с первой опухолью в легком (рис. 2), так и второй – после опухолей других локализаций (рис. 3) также выявляется в течение первых 5 лет. У женщин латентный период между двумя диагнозами при выявлении рака легкого (как второй опухоли) увеличивается с уменьшением количества выявляемых опухолей после 10 лет (рис. 4).

Выводы

1. Количество опухолей в составе ПМЗО, одной из которых является рак легкого, у одного пациента варьирует от 2 до 7. Двойные опухоли составили 92,56% ПМЗО легкого и наиболее часто сочетались у мужчин с опухолями легкого, кожи, желудка, гортани, мочевого пузыря, предстательной железы. У женщин с первой опухолью в легком ПМЗО чаще сочетались с опухолями кожи, молочной железы, желудка, прямой кишки, легкого, в то же время рак легкого, как вторая опухоль, у них наиболее часто выявлялся после рака молочной железы, кожи, шейки и тела

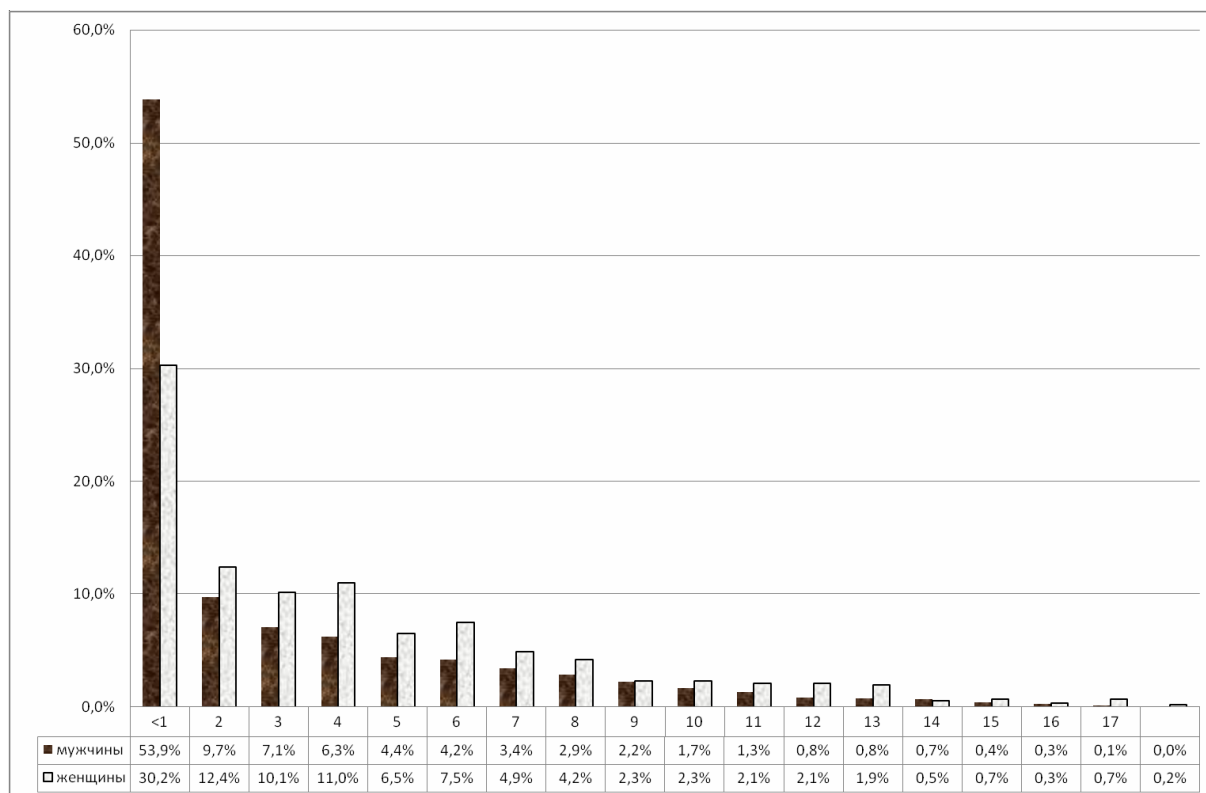


Рис. 1. Распределение случаев первично-множественных злокачественных опухолей в зависимости от латентного периода между диагнозами

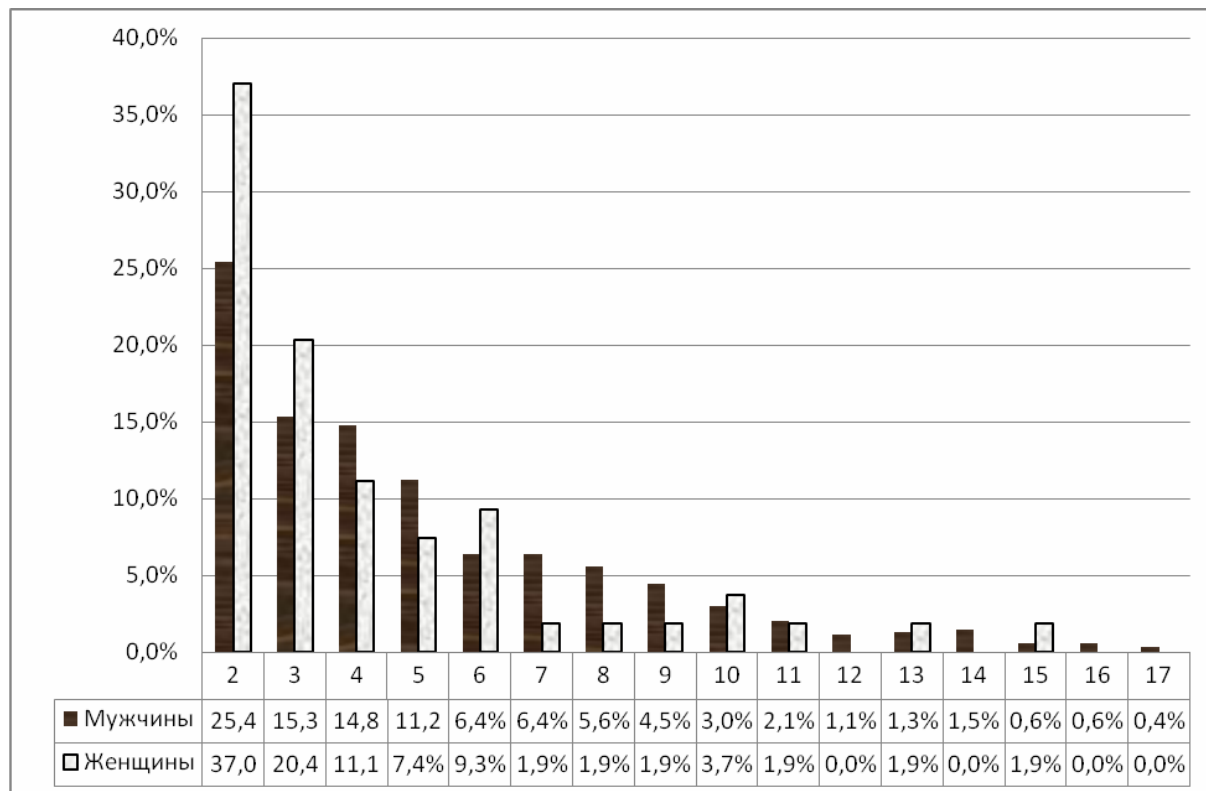


Рис. 2. Метакронные первично-множественные злокачественные опухоли с первой опухолью в легком в зависимости от латентного периода между диагнозами

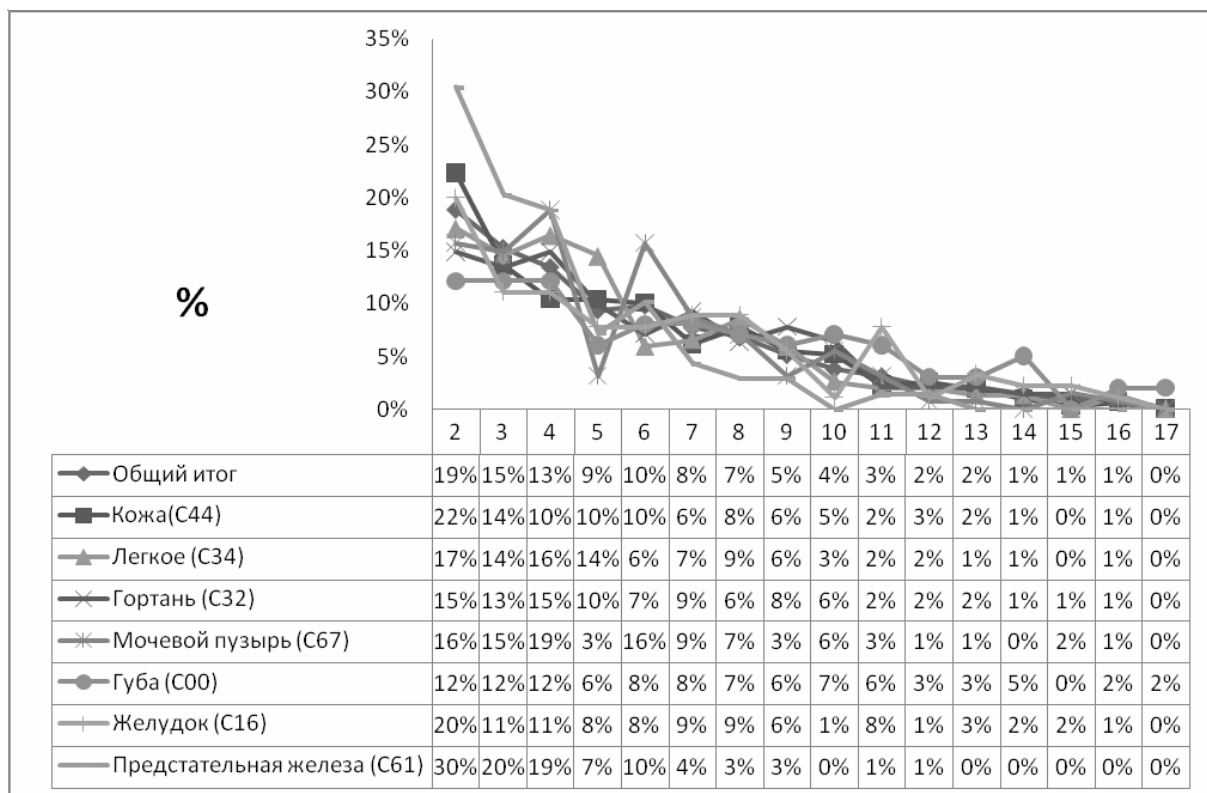


Рис. 3. Метахронные первично-множественные злокачественные опухоли со второй опухолью в легком в зависимости от латентного периода между диагнозами у мужчин

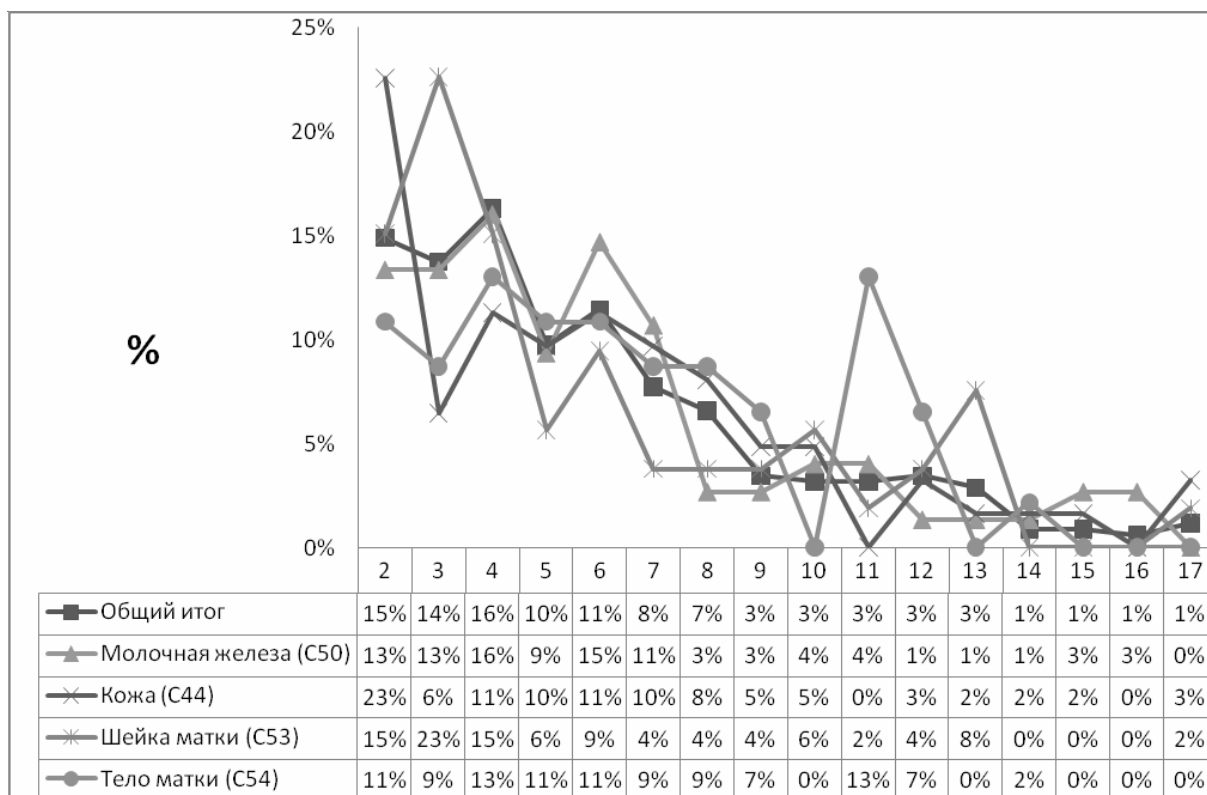


Рис. 4. Метахронные первично-множественные злокачественные опухоли со второй опухолью в легком в зависимости от латентного периода между диагнозами у женщин

матки, прямой и ободочной кишки, щитовидной железы.

2. Достоверно более высокое число наблюдаемых опухолей вышеуказанных локализаций по сравнению с ожидаемым говорит о единых этиопатогенетических механизмах развития данных опухолей или результатах лечебных воздействий.

3. Из 4282 двойных ПМЗО легкого у 2171 (50,7%) больного были синхронные опухоли, у остальных – метасинхронные, причем только 27,9%

из них – с первой опухолью в легком, остальные – со второй после опухолей других локализаций.

4. Основная часть ПМЗО легкого (81,4% у мужчин и 70,2% у женщин) выявляются синхронно или в первые 5 лет после установки первого диагноза, что дает основание рекомендовать диспансерное наблюдение за этой категорией больных и тщательное обследование с учетом вероятности возникновения наиболее часто встречаемых опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зисман, Н.Ф. Клинические аспекты первичной множественности злокачественных новообразований / Н.Ф.Зисман, Г.Д.Кириченко. – Кишинев, 1978. – 158 с.
2. Трапезников, Н.Н. Справочник по онкологии / Н.Н.Трапезников, И.В.Поддубная. – М., 1996. – 150 с.
3. Чиссов, В.И. Первично-множественные злокачественные опухоли: руководство для врачей / В.И. Чиссов, А.Х.Трахтенберг; под ред. В.И.Чиссова, А.Х.Трахтенберга. – М.: Медицина. 2000. – 336 с.
4. Трахтенберг, А.Х. Клиническая онкопупольмонология / А.Х.Трахтенберг, В.И.Чиссов. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 600 с.
5. Эпидемиология рака в странах СЭВ / под ред. А.В. Чаклина. – М.: Медицина, 1979. – 376 с.
6. Breslow, N.E. Statistical methods in cancer research. The design and analysis of cohort studies / N.E.Breslow, N.E.Day. – Lyon: IARC, 1987. – 404 p.
7. Santos Silva dos, I. Cancer epidemiology: principles and methods / I.dos Santos Silva. – Lyon, France, 1999. – 442 p.

Поступила 10.02.2009 г.

Подписка по каталогу РО «Белпочта» производится во всех отделениях связи и пунктах подписки Беларуси

Не забудьте подписаться!

Бюллетень

«Вопросы организации и информатизации здравоохранения»

— наиболее полное специализированное периодическое информационное аналитическое и реферативное издание в республике, предназначенное для руководителей здравоохранения всех уровней. В бюллетене публикуются обзоры и статьи по проблемам общественного здоровья и здравоохранения, информатизации здравоохранения, статистические данные о медико-демографической ситуации в республике и за рубежом, а также директивная и нормативная информация.

Подписные индексы: 74855 — для индивидуальных подписчиков
748552 — ведомственная подписка

Периодичность выпуска — 1 раз в квартал
Издательская цена 1-го номера бюллетеня во II полугодии 2009 г. (без НДС):
для индивидуальных подписчиков — 12000 руб.,
ведомственная подписка — 23000 руб.