

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА

И.В.Залуцкий, Н.Н.Антоненкова

НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова,
Минский р-н, пос. Лесной-2

За последние годы в Республике Беларусь, благодаря проведению противораковых мероприятий, отмечено улучшение некоторых показателей онкологической статистики (наметился разрыв между уровнями заболеваемости и смертности; снизились показатели одногодичной летальности; повысилась выявляемость больных в ранних стадиях заболевания и эффективность профилактических осмотров). Наряду с этим имеется ряд вопросов, требующих решения в первую очередь. Отмечено, что внедрение в клиническую практику комплексного метода ранней диагностики и профилактики наследственных форм злокачественных новообразований с использованием молекулярно-генетических исследований, организация регистра наследственного рака позволяют выявлять в общей популяции контингент с наследственно обусловленным повышенным риском рака молочной железы, яичников и колоректального рака, а также генетически ассоциированных с этими локализациями других злокачественных новообразований. Целевая направленная профилактика предраковых заболеваний и ранняя диагностика наследственных форм рака позволяют снизить как заболеваемость, так и смертность от этих форм злокачественных новообразований.

В настоящее время одной из острейших проблем здравоохранения является социально-экономический ущерб, наносимый злокачественными новообразованиями. Ситуация усугубляется тем обстоятельством, что в обществе отсутствует социальная и психологическая ответственность индивидуума за свое собственное здоровье [1].

Необходимо отметить, что в связи с систематическим проведением в Республике Беларусь противораковых мероприятий, направленных на совершенствование онкологической помощи населению, в последние годы улучшились некоторые показатели:

– наметился разрыв между уровнями заболеваемости и смертности: в 1996 г. заболело 286,7 на 100 тыс. жителей, умерло 194,9, соотношение числа умерших и числа заболевших составило 0,68; в 2005 г. – 332,5 и 177,4; 0,53 соответственно;

– с 38,8% в 1996 г. до 30,1% в 2005 г. снизились показатели одногодичной летальности;

– повысилась выявляемость больных в ранних стадиях заболевания – в 1996 г. зарегистрировано 49,7% больных с I–II стадией заболевания, в 2005 г. – 59,0%;

– повысилась эффективность профилактических осмотров: в 1996 г. было выявлено 8,6%, в 2005 г. – 21,1% больных злокачественными новообразованиями.

В то же время остается высокой частота выявления случаев злокачественных новообразований в поздних стадиях: в 2005 г. в III и IV стадиях заболевания выявлено 36,1% больных.

По-прежнему высокими остаются показатели одногодичной летальности при раке пищевода (65,9%), легкого (57,4%), желудка (53,2%) [2].

В условиях роста цен на лекарственные препараты и оборудование все сложнее и дороже становится лечебный процесс (особенно при распространенных формах опухолей), при этом результаты лечения улучшаются незначительно.

Обеспечение возможности рационального управления онкологической службой требует наличия объективной информации об эффективности противораковых мероприятий, методологии ее анализа и планирования на этой основе перспективной работы.

Возможности совершенствования противораковой борьбы, включая вопросы профилактики рака, до настоящего времени были ограничены отсутствием единой для всех онкологических диспансеров системы оценки проводимой работы.

Наиболее объективным критерием оценки деятельности онкологической службы и здравоохранения в целом является анализ выживаемости онкологических больных. Оценка эффективности оказания специализированной помощи онкологическим больным на основе показателей выживаемости во многих зарубежных странах, в том числе в России, проводится на основе популяционных канцер-регистров или при проведении специальных программ на государственном (программа SEER в США) или на международном уровне (программа Eurocare) [3].

Существующие в мире канцер-регистры (КР) предназначены для получения сведений о заболеваемости, смертности и выживаемости больных, страдающих злокачественными новообразованиями [4–6].

Информация, имеющаяся в базе данных КР, дает возможность изучать указанные выше показатели в зависимости от возраста и места проживания боль-

ного, локализации, гистологической структуры и степени дифференцировки опухоли и многих других факторов. Подобного рода информация необходима для оценки эффективности работы онкологической службы. Изучение показателей выживаемости больных злокачественными новообразованиями позволяет определить эффективность применяемых методов лечения в стране и в отдельных ее регионах, а также сравнить их между собой, выбрав наиболее значимые. Белорусский канцер-регистр (БКР), у истоков организации которого стоял профессор Н.Н.Александров, полноценно функционирует с 1978 г. [7]. Однако до недавнего времени данные БКР не использовались для расчета показателей общей наблюдаемой выживаемости больных со злокачественными новообразованиями.

С 2001 г. в ГУ НИИ ОМР им. Н.Н.Александрова (НИИ ОМР) реализуется возможность оценки на популяционном уровне общей, относительной, безрецидивной выживаемости онкологических больных в зависимости от стадии, места проживания больных, пола, возраста и т.д.

Другим, не менее важным аспектом оценки состояния онкологической службы явилась разработка сотрудниками НИИ ОМР кумулятивного критерия, интегрирующего в единое целое показатели БКР, что позволяет оценить как работу онкологической службы по отдельным онкологическим организациям на областном и республиканском уровне, так и качество оказания медицинской помощи онкологическим больным в любом регионе республики [8]. Подготовлена и внедрена в практику инструкция "Интегральная оценка состояния медицинской помощи онкологическим больным по данным БКР".

Поскольку демографическая безопасность страны напрямую зависит от здоровья женщин, а основной задачей Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2007–2010 гг. является реализация комплекса мер по улучшению репродуктивного здоровья населения, в НИИ ОМР разработаны и реализуются концептуальные и прикладные направления многофакторной профилактики новообразований органов женской репродуктивной системы (ОЖРС).

Одним из мероприятий является усовершенствование методологии мониторинга предраковых заболеваний ОЖРС. В этом направлении в институте организована работа по ранней диагностике предраковых заболеваний гениталий, пациенток, страдающих гормонозависимыми новообразованиями, с использованием современных высокоинформативных методов диагностики, как лабораторных (молекулярно-генетические исследования на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), иммунологический и гормональный статус), так и эндоскопических (кольпоскопия, гистероскопия, лапароскопия), морфологических, сонографических и др.

Работа включает возможность углубленного обследования и рекомендаций по своевременному оздоровлению современными средствами лечения больных с фоновой и предраковой патологией ОЖРС и последующему диспансерному наблюдению больных с выявленной патологией.

Исследование позволило объективно оценить возможности ранней диагностики злокачественных опухолей органов репродуктивной системы женщин, а также вторичной профилактики указанных неоплазий за счет своевременного лечения предраковых заболеваний гениталий.

Методом "случай–контроль" обследованы две группы пациенток: 1-я – обращающиеся в венерологическую клинику пациентки (n=610), 2-я – сотрудницы одной из организаций здравоохранения системы Минздрава Республики Беларусь (n=505).

Изучение кольпоскопических и цитологических данных у больных обеих групп позволило установить, что у пациенток 1-й группы выявлено 816 различных ИППП или их сочетаний, и в 70% случаев имели место диспластические изменения на шейке матки; у пациенток 2-й группы такие изменения выявлены в 16,1% случаев, все они были инфицированы ИППП.

Разработан оригинальный метод дополнительного обследования больных, страдающих ИППП, который способствует более высокому уровню выявления предрака и рака шейки матки (РШМ) на ранних стадиях.

Работа в данном направлении продолжается и в настоящее время. Определен спектр ИППП, носители которых входят в группу риска по РШМ.

С 2006 г. в рамках инициативного проекта "О создании Белорусского онкогенетического регистра" сотрудниками НИИ ОМР совместно с ГНУ "Институт генетики и цитологии НАН Беларуси" проводится работа по ранней доклинической диагностике наследственных форм рака. Изучен зарубежный опыт ведения лиц с наследственной предрасположенностью к раку.

Онкогенетические регистры функционируют во всех развитых странах. Это либо нозологические регистры (например, регистр ретинобластомы в Японии), либо госпитальные регистры по одной или нескольким локализациям: отделение медицинской и молекулярной генетики, Госпиталь Гая (Лондон, Великобритания), Международное агентство по исследованию рака (Лион, Франция), отделение наследственных опухолей, Национальный онкологический институт (Милан, Италия), отдел онкологии (Стокгольм, Швеция), Отдел акушерства и гинекологии (Берлин, Германия), Университет г. Абердина (Великобритания), Исследовательский институт клинического фонда (Кливленд, США), Национальный институт рака (Бетесда, США), Центр профилактики рака Стрэнга (Нью-Йорк, США), отделение эпидемиологии, Школа общественного здравоохранения (Миннеаполис, США) и др.

В России генетический скрининг рака (по мере обращения пациентов) проводится в Российском

онкологическом научном центре им. Н.Н.Блохина РАМН (лаборатория клинической онкогенетики). Работа по формированию регистра только семейного рака (без молекулярно-генетического анализа и без использования этой информации в клинической практике) ведется в этом же центре в лаборатории профилактики канцерогенных воздействий и профессионального рака.

В Беларуси выявление и клинико-генеалогический анализ онкологическиотягощенных семей пробандов с диагнозом рака молочной железы (РМЖ) проводились в ГНУ "Институт генетики и цитологии НАН Беларуси". Получен определенный объем информации семейного онкоанамнеза лиц с указанной онкопатологией, и имеется определенный опыт работы по формированию регистра семейных форм рака. Однако мировой опыт показывает, что сегодня ни в одной стране мира не налажена система профилактического обследования, диспансерного наблюдения лиц с наследственной предрасположенностью к раку.

Сотрудниками НИИ ОМР разработана диагностическая программа, направленная на снижение заболеваемости раком у лиц, имеющих наследственную предрасположенность к нему.

Наследственный рак молочной железы. Считается, что основным предрасполагающим фактором к РМЖ является генетическая предрасположенность (14–45%). Согласно Н.Т.Lynch et al. (1993), наследственная, так называемая "site specific" ("специфичная по месту") форма рака характеризуется локализацией только в области молочной железы и нередко проявляется первичной множественностью. У женщин, перенесших это заболевание, риск развития рака второй молочной железы увеличивается в 5 раз. У больных из наследственно отягощенных семей частота двустороннего поражения молочных желез в 3 раза выше. Выяснилось также, что в некоторых семьях со "специфичным по месту" раком молочной железы определенные опухоли встречаются несколько чаще, чем можно было бы ожидать: это главным образом рак яичников (РЯ), эндометрия, простаты, толстой кишки. В зависимости от семейного анамнеза риск заболевания в течение жизни может варьировать от 8 до 48% и даже до 87%. Поэтому очень важно при раке молочной железы прежде всего попытаться установить, идет ли речь об одном из наследственно обусловленных синдромов.

Рак органов женской репродуктивной системы (рак молочной железы и яичников). В настоящее время четко установлено, что в 5–18% семей, имеющих больных РМЖ и РЯ, эти заболевания относятся к наследственным вариантам, развитие которых связано с первоначальной мутацией в герминальных клетках с последующими генетическими событиями в эпителиальных клетках-мишенях молочных желез и яичников [9]. Таким образом, предрасположенность

к данным патологиям в таких семьях наследуется.

Семейный синдром "рак молочной железы – рак яичников" характеризуется доминантной предрасположенностью к раку молочной железы и яичников. Синдром был картирован в хромосомном регионе 17q12–q21. В большинстве случаев он ассоциирован с локусом предрасположенности, обозначенным BRCA1. Только приблизительно у 76% семей с данным синдромом было выявлено сцепление с локусом BRCA1.

Синдром семейного рака яичников. Предполагается, что семейный фактор может быть причиной развития рака яичников и встречается приблизительно у 10% больных данной патологией. Генетико-эпидемиологические исследования семейной предрасположенности к этому заболеванию показали, что относительный риск его развития в 2–20 раз выше у женщин с наследственной историей заболевания. Степень риска зависит от числа пораженных раком яичников родственниц первой степени родства. Риск умереть для женщин с одной пораженной родственницей составляет приблизительно 3–4% (в 3–4 раза выше, чем в популяции), в то время как для женщин с двумя и более пораженными родственницами он может превышать 40%. Генеалогическое исследование семей с высокой частотой рака позволило выявить три синдрома, ассоциированных с раком яичников. Наиболее частая наследственная форма последнего встречается с карциномой молочной железы. Реже рак яичников является проявлением синдрома Lynch II. И, наконец, встречающийся довольно редко наследственный "специфичный по месту" рак яичников. Предполагается, что ответственным за возникновение этих синдромов является ген BRCA1.

Н.Т.Lynch et al. еще в 1984 г. на основе изучения обширных родословных, включавших подчас более 100 родственников, предложили критерии для выделения наследственного рака в целом и рака молочной железы в частности [10]. По мнению авторов, для наследственных форм рака молочной железы и яичников характерны: факт семейного накопления; "вертикальная" передача заболевания; ранний возраст начала заболевания; двусторонность или полифокусность поражения, специфические опухолевые ассоциации. Факт семейного накопления (три и более пораженные родственницы) и ранний возраст манифестации заболевания являются кардинальными признаками всех наследственных раков, в том числе и рака молочной железы и яичников.

Синдром гормон-ассоциированных раков. Существует достаточно обоснованное предположение, что некоторые сочетания злокачественных опухолей (рак молочной железы, эндометрия, яичников, толстой кишки (РТК) обусловлены общим предрасполагающим фактором, в частности нарушением гормонального гомеостаза и эмбриональной общностью тканей. Не исключено, что предрасположенность к злокачественным новообразованиям раньше проявля-

ется в тканях–мишенях с наибольшим содержанием рецепторов к половым гормонам. Женщины, которые успешно лечились по поводу рака молочной железы и репродуктивных органов, имеют повышенный риск развития колоректального рака. У женщин, пораженных РТК, повышен риск развития рака молочной железы и репродуктивных органов.

К настоящему моменту выделен еще целый ряд синдромов, при которых РМЖ является одним из проявлений генетически детерминированного фенотипа. Описаны такие специфические опухолевые ассоциации, как РМЖ/опухоли мозга, костей и мягких тканей (синдром Ли-Фраумени), РМЖ/опухоли мягких тканей, языка, гортани, надпочечников, гемобласты (SBLA-синдром). Кроме перечисленных, существуют наследственные болезни и синдромы, на фоне которых развиваются РМЖ и РЯ. К ним относятся синдромы Гарднера, Пейтца-Егерса, Каудена, а также такое иммунодефицитное состояние, как синдром Луи-Бар.

Одним из значительных достижений в области изучения наследственных форм РМЖ и РЯ явилось открытие генов BRCA1 и BRCA2, герминальная мутация в одном из аллелей которых дает высокий риск развития этих заболеваний. Ген BRCA1 был картирован на длинном плече 17-й хромосомы [11], а в 1994 г. он был выделен с использованием позиционного клонирования [12]. Последующие исследования этого гена показали, что мутация BRCA1 имеется в семьях с ранним началом заболевания РМЖ и РЯ. BRCA1 экспрессируется во многих тканях, включая яичники и молочные железы. Участок хромосомы 17q21, где располагается ген BRCA, часто делетирует при РМЖ и РЯ. Мутации этого гена в основном происходят в герминальных клетках, что приводит к развитию наследственных форм РЯ и РМЖ. Соматические мутации гена BRCA1 при sporadic раке яичников очень редки и большой роли в канцерогенезе этих опухолей не играют [13]. Другой ген – BRCA2 – был картирован на 13-й хромосоме (13q12–13) и клонирован в том же 1994 г. [14]. Это огромный ген, кодирующий белок, состоящий из 3418 аминокислот. С молекулярно-генетической точки зрения функция генов BRCA1 и BRCA2 (особенно BRCA2) до конца еще не выяснена. Однако многие считают, что они представляют собой рецессивные гены-супрессоры, обеспечивающие негативную регуляцию клеточной пролиферации. Инактивация обоих аллелей приводит к злокачественной трансформации клетки. В настоящее время идентифицировано более 300 различных мутаций (большинство из них представлены делециями и инсерциями), локализованных в различных областях гена BRCA1, которые дают очень высокий риск возникновения рака яичников и/или молочной железы. Мутации гена BRCA2, определяющие высокий риск развития РЯ, локализованы внутри 11-го экзона 13-й хромосомы [15]. Некоторые мутации гена BRCA2 предрасполагают к раку поджелудочной железы.

Риск развития РЯ и/или РМЖ у женщин-носительниц герминальных мутаций гена BRCA1, по исследованиям разных авторов, различен: согласно одним данным, при раке яичников он равен 44% [16], при РМЖ – 87%, по другим – риск развития РЯ и/или РМЖ в течение всей жизни (до 70 лет) равен 60–65%. У носительниц мутаций гена BRCA2 риск развития рака яичников значительно ниже и равен 20% [17], причем наибольший риск наблюдается у женщин в возрасте 40–49 лет и в семьях, где накопление РЯ ассоциируется с РМЖ. Получены неожиданные факты, свидетельствующие о том, что риск развития РЯ у носительниц мутаций генов BRCA значительно повышается при большом количестве беременностей и родов и значительно снижается с увеличением возраста первых родов. По данным S.Napod [18], поздние беременность и роды (после 30 лет) у носительниц мутаций гена BRCA1 снижают риск развития РЯ на 48%. По данным канцер-регистра США, у носительниц мутаций гена BRCA1 по сравнению с таковыми с мутациями гена BRCA2 заболевание РМЖ и РЯ проявляется на 10 лет раньше (средний возраст проявления болезни у первых равен 50,2 года, у вторых – 59,9) [19]. На основании этих данных был сделан вывод, что и наследственные варианты РЯ, обусловленные мутацией гена BRCA2, могут проявляться в более позднем возрасте.

Внедрение в клиническую практику комплексного метода ранней диагностики и профилактики наследственных форм злокачественных новообразований с использованием молекулярно-генетических исследований, организация регистра наследственного рака позволят выявлять в общей популяции контингент с наследственно обусловленным, повышенным риском рака молочной железы, яичников и колоректального рака, а также генетически ассоциированных с этими локализациями других злокачественных новообразований. Целенаправленная профилактика предраковых заболеваний и ранняя диагностика наследственных форм рака позволят снизить как заболеваемость, так и смертность от этих форм злокачественных новообразований.

Наряду с социальной значимостью, организация генетического скрининга онкологической заболеваемости дает экономический эффект, который обусловлен:

1. Экономией материальных средств при лечении заболевания в первой стадии по сравнению с лечением больных в запущенных стадиях.

2. Экономией материальных средств, требуемых на лечение, в связи со снижением заболеваемости и смертности от наследственно обусловленных форм злокачественных новообразований.

Таким образом, создана система контроля качества и эффективности работы, проводимой онкологической службой, она обеспечивает рациональное

планирование ее развития и оптимизацию расхода ресурсов. Это позволит:

- своевременно вносить коррективы в программы лечения, а затем и в клинические протоколы "Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями" для улучшения показателей выживаемости с учетом совершенствования применяемых методов диагностики и лечения на основе новых технологий;
- улучшить организационно-методическую и

аналитическую работу онкологических диспансеров и НИИ ОМР;

- оценить эффективность лечения онкологических больных с использованием клинических протоколов лечения;
- рационально использовать средства при лечении больных злокачественными новообразованиями;
- выделить приоритетные направления научных и клинических исследований с учетом требований практического здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 г. – Москва, 2005.
2. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси, 1996–2005. – Минск, 2006.
3. Выживаемость онкологических больных на популяционном уровне. (Данные первого в России канцер-регистра) / В.М.Мерабишвили, С.П.Попова, И.В.Аралькова и др. // Вопросы онкологии. – 2000. – Т.46, №3. – С.263–273.
4. Мерабишвили В.М. Материалы к истории онкологической статистики России (к 50-летию повсеместной и обязательной регистрации онкологических больных) // Вопросы онкологии. – 2003. – Т.49, №4. – С.407–421.
5. Развитие системы популяционных раковых регистров в России / В.В.Старинский, В.М.Мерабишвили, О.П.Грецова и др. // Вопросы онкологии. – 2003. – Т.49, №4. – С.422–433.
6. Cancer Statistica, 2003 / J.Ahmedin, M.Taylor, A.Samuels et al. // CA Cancer J. Clin. – 2003. – Vol.53, No.1. – P.5–26.
7. Александров Н.Н., Гутман З.М., Океанов А.Е. Анализ эффективности использования системы централизованной обработки информации об онкологических больных в масштабе республике // Материалы I съезда онкологов Белорусской ССР. – Минск, 1978. – С.15–18.
8. Залуцкий И.В., Антоненкова Нат.Н. Комплексная оценка состояния медицинской помощи онкологическим больным по данным Белорусского канцер-регистра // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2006. – №4. – С.30–35.
9. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at diagnosis / H.T.Lynch, P.Watson, C.Bewtra et al. // Cancer. – 1991. – Vol.67. – P.1460–1466.
10. Genetics, biomarkers and control of breast cancer: review / H.T.Lynch, W.A.Albano, J.J.Heieck et al. // Cancer Genet. Cytogenet. – 1984. – Vol.13. – P.43–92.
11. Frank T.S. Testing for hereditary risk of ovarian cancer // JMCC. – 1999. – Vol.4, №4. – P.327–334.
12. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 / Y.Miki, J.Swensen, D.Shattuck-Eidens et al. // Science. – 1994. – Vol.266. – P.66–71.
13. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families / S.A.Narod, D.Ford, P.Devilee et al.; Breast Cancer Linkage Consortium // Am. J. Hum. Genet. – 1995. – Vol.56. – P.254–264.
14. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome VJ3q12–13 / R.Wooster, S.I.Neuhausen, J.Mangion et al. // Science. – 1994. – Vol.265. – P.2088–2090.
15. Hussain S.P., Harris C.C. Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes // Cancer Res. – 1998. – Vol.58. – P.4023–4037.
16. Risks of cancer in BRCA1–mutation carriers / D.Ford, D.F.Easton, D.T.Bishop et al. // Lancet. – 1994. – Vol.343. – P.692–695.
17. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families / D.Ford, D.F.Easton, M.Stratton et al. // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol.62. – P.676–689.
18. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families / S.A.Narod, D.Ford, P.Devilee et al.; Breast Cancer Linkage Consortium // Am. J. Hum. Genet. – 1995. – Vol.56. – P.254–264.
19. Kasprzak L, Foulkes W.D., Shelling A.N. Hereditary ovarian cancer // BMJ. – 1999. – Vol.318. – P.786–789.

Поступила 12.12.2006 г.