

Цель исследования – Изучение заболеваемости и смертности от рака молочной железы населения Сибирского Федерального округа, разработка рекомендаций по профилактике с учетом региональных особенностей.

Актуальность темы. Рак молочной железы (РМЖ) в структуре заболеваемости и смертности женского населения устойчиво занимает лидирующие позиции и является одной из наиболее серьезных проблем современной онкологии за счёт распространённости и психологических аспектов, связанных с проблемами социальной адаптации. Данная патология занимает одно из ведущих мест по утрате трудоспособности и причин смерти от злокачественных новообразований в женской популяции .

В мире ежегодно регистрируют около 1 млн. новых случаев данного заболевания и умирает от него около 250 тысяч женщин. Рост заболеваемости женского населения РМЖ отмечен во многих странах мира.

Аналогичные тенденции выявлены и в России. С 1985 г. в структуре заболеваемости ЗНО РМЖ является ведущей онкологической патологией у женщин России . Абсолютное число вновь выявленных больных по России в 2011 году составило 57.5 тыс. против 45.39 тыс. в 2001 году, а число умерших выросло до 23.3 тыс. по сравнению с 21.6 тыс. Прирост стандартизованного показателя заболеваемости составил 19.7%, а смертности убыль – 3.2%, при среднегодовом темпе прироста 1.8 и – 0.3% соответственно .

РМЖ занимает первое место среди онкозаболеваний у женского населения региона Сибири и Дальнего Востока. Показатели заболеваемости составляют 45.95, смертности – 16,03 случая на 100 тыс. населения, что соответствует среднероссийским показателям (45,2 и 16,4 соответственно) . Характерными особенностями новообразований этой локализации является высокий темп прироста и территориальная неравномерность распределения заболеваемости практически во всем мире, включая Россию и регион Сибири и Дальнего Востока . Именно поэтому большое значение приобретают онкоэпидемиологические исследования, проведение которых позволяет определить факторы, влияющие на заболеваемость, формировать группы повышенного риска и проводить организационные мероприятия, направленные на раннюю диагностику и профилактику РМЖ, способствующие снижению уровня его заболеваемости . Исследования, посвященные эпидемиологии РМЖ на территории региона Сибири и Дальнего Востока наглядно свидетельствуют о том, что регионарная специфика распространения этого заболевания связана со многими

причинами и в первую очередь, с разнообразием климато-географических, социально-демографических и этнических факторов.

В формировании здоровья населения одну из определяющих ролей играет эколого-гигиеническая и демографическая ситуация. Для корректной оценки онкоэпидемиологической ситуации необходимо проанализировать возрастную структуру населения изучаемой территории, так как рождаемость, общая смертность, прирост населения, средний возраст и процент населения старше трудоспособного возраста существенным образом влияют на показатели онкологической заболеваемости. В настоящее время в России, сформировавшиеся тенденции в области естественного и миграционного движения населения, предопределяют дальнейшее сокращение его численности, а также старение населения. К тому же с началом социально-экономических реформ произошло вовлечение большей доли населения в состояние психосоциального стресса на фоне имевших место в течение десятилетий высоких уровней основных факторов риска - неблагоприятное состояние политической и социально-экономической обстановки, спад промышленного производства, снижение жизненного уровня населения, миграционные потери. В этой связи можно ожидать дальнейший рост онкозаболеваемости, в том числе РМЖ, обусловленной, как демографической ситуацией, так и влиянием неблагоприятных средовых факторов.

Весьма актуальным является проведение онкоэпидемиологических исследований среди различных групп населения. В литературе имеются данные о расовых и этнических различиях заболеваемости и смертности от РМЖ, что обусловлено разным укладом жизни, условиями питания и проживания. Так, у лиц европеоидной расы заболеваемость РМЖ выше, чем у этнических групп негроидной и монголоидной рас, при более низком показателе смертности.

Проведенные эпидемиологические исследования в регионе Сибири и Дальнего Востока отмечают вариабельность в распространении злокачественных новообразований среди коренного и пришлого населения. Сравнительно низкая заболеваемость РМЖ наблюдалась у буряток и тувинков по сравнению с русскими. При этом существуют некоторые особенности вклада факторов в риск развития данного заболевания в различных популяциях.

Это связано с тем, что в ходе исторического развития национальное население приобретает генетическое своеобразие, которое можно увидеть лишь в географическом пространстве. На генетическое своеобразие оказывает влияние не только эволюционно-генетический процесс, но и общественно-исторический. Последний может изменять биологические условия воспроизводства и влиять на генную структуру популяций и отдельных генотипов. В связи с этим важным является изучение заболеваемости и смертности среди различных этнических групп, выявление ассоциации различных аллельных вариантов значимых генов в патогенезе РМЖ. Учитывая, что до 40% злокачественных новообразований всех

анатомических локализаций имеют наследственную этиологию, и этот процент возрастает в связи с ростом общей заболеваемости. К числу таких заболеваний относятся одно- и двухсторонний рак молочной железы и/или яичников (РМЖ/РЯ). Ранний возраст развития наследственного рака молочной железы и яичников (у женщин репродуктивного периода), его значительная доля в структуре заболеваемости подтверждает важность изучения генов, ассоциированных с риском развития РМЖ/РЯ, и практического использования полученных результатов.

Выявлены консервативные наследуемые дефекты ряда генов, которые приводят к чрезвычайно высокому риску развития рака, достигающему в течение жизни 60–95%. В настоящее время к числу РМЖ-ассоциированных генов относят BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBS1, p53 и ATM, наследственные мутации в которых драматически повышают вероятность развития заболевания. Дефекты генов BRCA характеризуются высокой пенетрантностью и широкой географической вариабельностью. Многообразие мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 наряду с их популяционной специфичностью обуславливает актуальность идентификации новых и выяснения роли патологических вариантов известных генов для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ/РЯ в разных этнических группах и в формировании фенотипической гетерогенности рака молочной железы, имеющей важное значение при выборе тактики лечения.

В России в последние годы проводятся исследования спектра и частоты встречаемости мутаций генов BRCA1 и BRCA2 и их связи с наследственными формами рака молочной железы и/или рака яичников на отдельных территориях – Москве, Санкт-Петербурге, Южном федеральном округе. Выявлено, что мутации BRCA1 5382insC и CHEK2 1100delC составляют основную долю известных «founder» аллелей в России, были также найдены новые мутации в генах BRCA1 и BRCA2.

На территории региона Сибири и Дальнего Востока, в котором проживает более 20% населения РФ, подобные исследования практически не проводились, хотя актуальность их осуществления трудно переоценить, поскольку характерными особенностями являются высокий темп прироста, территориальная и этническая вариабельность показателей заболеваемости и смертности РМЖ/РЯ.

Учитывая, что рак представляет собой особую форму генетического заболевания, характеризующегося накоплением множественных соматических мутаций в геноме опухолевой клетки. Нарастающая с возрастом или по другим причинам нестабильность генома постоянно поддерживает инициированный процесс, способствуя его прогрессии и клиническому проявлению. Роль генетических факторов в развитии РМЖ подтверждается данными семейного анамнеза.

Поскольку наследственный РМЖ встречается лишь в 5–10% случаев, внимание исследователей привлекает генетический полиморфизм, делается предположение, что особенности индивидуального генетического фона играют существенную роль в детерминации риска возникновения РМЖ и характера прогрессии заболевания.

В настоящее время у больных РМЖ различных этносов выявлены отличия в клинических характеристиках, в молекулярных субтипах опухоли, в частоте встречаемости мутаций генов BRCA1/2, в экспрессии эстрогеновых рецепторов, отмечены специфические особенности повреждения гена онкосупрессора p53, эстроген-метаболизирующих генов и различия активности ферментов в ткани молочной железы.

BRCA1/2 являются супрессорными генами с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью в пределах одной семьи. В совместном исследовании Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC 1997, 2003), включившем данные большого количества семей, наследующих герминальные мутации brca1 и brca2, было показано, что оба этих гена несут высокий (80–95%) риск развития РМЖ у женщин в течение всей жизни. Риск развития двухстороннего РМЖ составляет 64% для носителей мутаций гена BRCA1 и 58% — для носителей мутаций BRCA2. Мутации BRCA1/2 одновременно находят примерно в 80% семей с 4 и более случаями РМЖ, диагностированными после 60 лет.

Кроме того анализ данных продемонстрировал высокую вероятность возникновения рака желудка, толстой кишки, эндометрия, поджелудочной железы, меланомы, мочевого пузыря, опухолей головы и шеи при патологическом генотипе BRCA1/2. Международная база данных Cancer Information Core (BIC) содержит свыше 800 различных вариантов мутаций brca1/2. Большинство этих мутаций относится к делеторным, в результате которых структурные перестройки изменяют функциональность белкового продукта, что в свою очередь снижает способность клетки к репарации ДНК. Значительная часть (34%) мутаций BRCA1 и 38% мутаций BRCA2 являются миссенсмутациями. Описано большое количество однонуклеотидных полиморфных вариантов, клиническое значение которых на сегодняшний день не определено.

Частота и тип разных мутаций в генах BRCA1/2 варьирует в широких пределах, и их распределение характеризуется географическими и этническими различиями. Изучение популяций исландцев и евреев ашкенази выявило низкую пенетрантность BRCA1/2, а риск развития РМЖ на протяжении жизни составил 37 и 50–60% соответственно. В этих популяциях только несколько мутаций ответственны за генетическую предрасположенность к РМЖ и/или раку яичников. Они связаны с эффектом родоначальника, т.е. мутация, возникшая в одной из гамет предка, так называемая мутация de novo, впоследствии передается из поколения в поколение (эффект основателя – founder mutation).

Примером такой мутации является 185delAG (BRCA1) у евреев-ашкенази. Мутация расположена на определённом консервативном гаплотипе гена. В тоже время некоторые частые мутации встречаются в составе разных гаплотипов, что свидетельствует о неоднократном их возникновении. Например, мутация 1135insA в гене BRCA1, распространённая в Норвегии, Дании и Италии, находится в составе трёх разных гаплотипов.

Было обнаружено несколько повторяющихся BRCA1-мутаций – 5382insC, 185delAG, C61G, 2080delA, 4154delA. Мутации были идентифицированы у неродственных пациентов различной национальности: 5382insC – у русских, евреев и татар, 4154delA – у русских и пациентки еврейской национальности, C61G – у русских и польки, 2080delA – только у русских. Все больные с мутацией 185delAG имели еврейское происхождение.

Результаты доказывают происхождение мутации вследствие эффекта основателя. Данные о частотах 5382insC в разных популяциях (западноевропейские страны) свидетельствуют об её происхождении на территории России.

Носители мутации 2080delA также имеют общий гаплотип гена. Наибольшее число случаев этой мутации выявлено в России, в других славянских популяциях её нет, однако 2080delA известна в некоторых европейских странах, в частности в Голландии. Возможно, 2080delA является мутацией с эффектом основателя для русских. Общий гаплотип гена при 4154delA также свидетельствует об её происхождении вследствие эффекта основателя. Недавно при исследовании неродственных индивидуумов с 4154delA из Латвии, Польши и России была установлена ассоциация мутации с аналогичным гаплотипом гена. Таким образом, мутация 4154delA имеет общее, скорее всего славянское происхождение.

Однако известные сегодня мутации объясняют не более четверти случаев «семейного» рака, поэтому идентификация новых генов наследственного РМЖ/РЯ является актуальной задачей как для получения новых знаний о молекулярном патогенезе рака, так и для разработки новых способов тестирования предрасположенности к злокачественным новообразованиям.

Изучение каждой новой популяции может привести к значимым научным результатам. Обобщение доступных на сегодняшний день данных позволяет сделать предположение о том, что каждый регион обладает «собственными» генами РМЖ. Например, мутации в генах BRCA1 и BRCA2 играют существенную роль в этиологии наследственного РМЖ в некоторых странах Европы и в Северной Америке, но почти не встречаются в Финляндии или Нигерии. Мутации гена RAD50 были обнаружены у финских пациенток с РМЖ, однако аналогичная работа на случаях РМЖ из Великобритании принесла негативные результаты.

Обнаружение мутаций в генах предрасположенности, ассоциированных с риском развития РМЖ и РЯ, является объективным

критерием для формирования групп риска в отношении развития злокачественного заболевания. В связи с этим проведение исследований для выявления этноспецифических мутаций, ассоциированных с семейными формами рака молочной железы и/или рака яичников с целью расчета риска развития заболевания, профилактики, ранней диагностики и выбора тактики лечения является актуальными для территории региона, где проживает многонациональное население.

В 2011 г. в России зарегистрировано 522410 новых случаев злокачественных новообразований, что на 16,5% больше чем в 2000 г. На конец 2011 года в территориальных специализированных учреждениях России состояли на учете 2900629 больных. Доминирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости занимают злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта ($\approx 25,7\%$), женской репродуктивной системы (20,3%), легкого и верхних дыхательных путей (12,3%), опухоли лимфатической и кроветворной ткани (4,8%).

ЗНО являются второй причиной смерти населения России. Стандартизованный показатель смертности от злокачественных новообразований в 2011 г. составил 228,07 на 100 тыс. населения, наибольший удельный вес имеют опухоли желудочно-кишечного тракта (28,1%), легкого и верхних дыхательных путей (19,3%), молочной железы и яичников (10,8%, причем 23,0% из них - у женщин), лимфатической и кроветворной ткани (5,0%) .

Остаются высокими показатели одногодичной летальности: при раке легкого составляют 53,1%, молочной железы и яичников – 18,0%, шейки матки – 17,2% и низкой доля больных, состоящих на учете 5 лет и более: при раке легкого – 37,8%, молочной железы и яичников – 55,8%, шейки матки – 67,8% .

Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований имеет большое социально-экономическое значение, снижая среднюю продолжительность жизни, повышая размер невосполнимых потерь населения и нанося значительный экономический ущерб. В мире экономические потери от злокачественных новообразований составляют свыше 90 млрд. рублей в год, при сохранении тенденций к росту заболеваемости, экономический ущерб может достичь 170 млрд. рублей. В России среди умерших в трудоспособном возрасте (15–59 лет) доля умерших от злокачественных новообразований достигает 14,2%. Потери от злокачественных новообразований в репродуктивном возрасте (20–44 года) в женской популяции составили 14,5%. Теряется ежегодно около 4,4 млн. человеко-лет жизни в связи со смертью от злокачественных новообразований. Число потерянных лет жизни в активном возрасте в результате заболевания раком составляет в среднем 7,5 лет у мужчин и 10 лет у женщин. Ежегодно в стране более 200 тыс. больных впервые признают инвалидами от онкологического заболевания (13,5% от общего числа

инвалидов). Расходы по инвалидности и лечению больных в III-IV стадиях заболевания являются наиболее затратной статьей и требуют больших материально-технических вложений. В результате смертности от злокачественных новообразований населением России теряется около 4 288 800 человеко-лет. Наибольший урон наносят обществу рак легкого (678 200 человеко-лет), желудка (511 900 человеко-лет), молочной железы (401 700 человеко-лет) и гемобластозы (268 500 человеко-лет). Наибольшие потери человеко-лет трудоспособного населения России связаны со смертностью от рака легкого (101 200 человеко-лет), желудка (72 200 человеко-лет), гемобластозов (61 500 человеко-лет), молочной железы (48 000 человеко-лет), шейки матки (27 400 человеко-лет), ободочной (21 100 человеко-лет) и прямой (20 400 человеко-лет) кишки. Максимальное влияние на сокращение средней продолжительности жизни мужчин оказывает смертность от рака легкого (0,42 года), желудка (0,21 года) и гемобластозов (0,11 года); женщин – смертность от рака молочной железы (0,35 года), желудка (0,20 года), ободочной кишки (0,13 года) и гемобластозов (0,13 года). Женщина, умершая от злокачественного новообразования, теряет в среднем больше лет жизни, чем мужчина (16 по сравнению с 14 годами). Наибольшие потери лет жизни наблюдаются при гемобластозах, злокачественных новообразованиях костей и мягких тканей, раке молочной железы и шейки матки (17—21 год) .

Наиболее важным фактором, влияющим на показатель смертности и выживаемость больных, являются тип рака и стадия, на которой диагностировано заболевание. Между развитыми и развивающимися странами наблюдаются существенные различия в показателях выживаемости. Так, 5-летняя выживаемость при раке молочной железы составляет в США 89% , в Европе – 76% , в России – 71% это объясняется тем, что в США рак на ранних стадиях диагностируется в 98% случаев, в Европе – 84%, в России – 63,6% .

Неотъемлемой частью ранней диагностики являются скрининговые мероприятия, основная цель которых обнаружение рака на начальных стадиях. Скрининг – диагностика доклинического рака. Важность скрининговых мероприятий доказана для рака молочной железы, шейки матки, колоректального отдела кишечника, при этих заболеваниях ранняя диагностика и проведенное лечение увеличивают выживаемость больных, при сокращении экономических затрат.

Во многих высокоразвитых странах созданы специальные структуры, занимающиеся разработкой, организацией и подведением итогов скрининговых исследований, которыми показана экономическая целесообразность скрининговых программ, так по данным МАИР выявление одного случая РМЖ при маммографическом скрининге стоит около 2500 долларов, через 5—7 лет после широкомасштабного внедрения скрининга его стоимость, как и стоимость самого лечения, за счет выявления рака на ранних стадиях, сокращается в 4 раза.

В основе всех программ, направленных на профилактику и раннюю диагностику онкологических заболеваний лежат эпидемиологические исследования, направленные на изучение закономерностей распространения злокачественных новообразований и установление причинно-следственных связей между воздействием канцерогенных (или коканцерогенных) факторов на человека и возникновением, ростом или снижением частоты заболеваемости и смертности от рака. Проведенные эпидемиологические исследования в регионе Сибири и Дальнего Востока отметили наличие вариабельности в территориальном распространении злокачественных новообразований, как в целом, так и отдельных нозологий. Обусловлено это тем, что на различных территориях складывается собственная канцерогенная ситуация, обусловленная влиянием природных, демографических, социальных и экологических факторов. Это диктует необходимость регионального подхода к разработке мероприятий по профилактике рака, опирающихся, во-первых, на знании роли различных факторов в этиопатогенезе и, во-вторых, на оценке степени влияния этих факторов на заболеваемость.

Соответственно является актуальным проведение эпидемиологических исследований РМЖ на территории Сибирского Федерального округа региона Сибири и Дальнего Востока для осуществления прогноза и разработки эффективных противораковых мероприятий, что соответствует Концепции развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 г. которая предусматривает:

- постепенное расширение охвата населения скринингом;
- повышение качества и доступности диагностики и лечения;
- формирование здорового образа жизни;
- снижение смертности и увеличение продолжительности жизни .

В настоящее время подход к диагностике, выбору тактики лечения должен базироваться на глубоких знаниях молекулярных и генетических основ этиологии и патогенеза злокачественного процесса .

В связи с вышеизложенным становится очевидным, что проведение эпидемиологических дескриптивных аналитических исследований по распространенности РМЖ на территории Сибирского Федерального округа является весьма актуальным и перспективным в отношении выявления факторов риска и разработки организационно-профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и смертности.

Задачи:

1. Изучить роль медико-демографического фактора (естественное движение, рождаемость, смертность, продолжительность жизни,

коэффициенты брачности и разводимости, а также фактора миграции) на уровень заболеваемости РМЖ.

2. Провести эпидемиологический анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований основных локализаций с 2000-2014г. г. в Сибирском Федеральном округе, в целом, а так же городского и сельского. Определить территории повышенного и пониженного риска.

3. На основании полученных данных описать динамику и составить прогноз заболеваемости и смертности от на административных территориях СФО.

4. Изучить заболеваемость злокачественными новообразованиями основных локализаций коренного населения, проживающего на территории Сибирского федерального округа, в сопоставлении с пришлым.

5. Изучить взаимосвязь уровня заболеваемости в различных этнических группах, проживающих на территории СФО, с распространением мутаций в высокочастотных генах, ассоциированных с раком молочной железы и/или яичников.

6. Создать базу данных лиц с повышенным риском развития РМЖ и/или РЯ, и регистр наследственных раков.

7. Провести анализ социально-экономического ущерба в результате смертности от злокачественных новообразований на ряде территорий региона.

8. Изучить основные показатели онкологической службы территорий региона по оказанию медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями основных локализаций.

9. Обосновать критерии формирования групп повышенного риска и определить организационные мероприятия по профилактике злокачественных новообразований основных локализаций в регионе.

Ожидаемые результаты: На основании проведённого онкоэпидемиологического исследования и анализа социально-экономического ущерба будут обоснованы приоритетные направления в организации медицинской помощи больным в СФО

Исследования позволят оценить вклад ряда факторов (медико-демографического, мутации высокочастотных генов и др.) в риск возникновения злокачественных новообразований РМЖ у лиц, принадлежащих к различным этническим группам.