Свешникова Елена Леонидовна. Факторы риска злокачественных новообразований гортани у жителей Московской обл. : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.04 / Свешникова Елена Леонидовна; [Место защиты: Государственное учреждение здравоохранения "Московский научно-практический центр оториноларингологии"].- Москва, 2003.- 144 с.: ил.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

МОНИКИ им. М. Ф. ВЛАДИМИРСКОГО

На правах рукописи

СВЕШНИКОВА ЕЛЕНА ЛЕОНИДОВНА

ФАКТОРЫ РИСКА

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОРТАНИ

У ЖИТЕЛЕЙ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

14.00.04 - болезни уха, горла и носа

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: профессор, доктор мед. наук В. Г. Зенгер Научный консультант: доктор мед. наук, профессор П. Н. Любченко

Москва - 2003 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ

ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 10

1.1. Эпидемиология злокачественных новообразований

гортани 10

1.2. Этиологические аспекты канцерогенеза 12

1.3. Экзогенные и эндогенные факторы риска онкологических

заболеваний 16

1.3.1. Роль курения в канцерогенезе 26

1.3.2. Значение генетических факторов в онкозаболеваемости... 28

1.3.3. Экологические аспекты злокачественных новообразований32

1.3.4. Влияние профессиональных особенностей на

онкозаболеваемость 34

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 38

2.1. Изучение материалов и методов документации 38

2.2. Изучение особенностей клинического течения

злокачественных новообразований гортани 39

2.3. Изучение данных клинико-лабораторных и

рентгенологических методов исследований 43

2.4. Изучение генетических показателей на примере диморфизма

ушной серы 45

2.5. Методы статистической обработки материалов исследования.. 46 ГЛАВА 3. САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ И ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СРЕДИ ЕЕ НАСЕЛЕНИЯ 50

3.1. Климато-географическая характеристика Московской области 5 0

3.2. Демографическая характеристика Московской области 51

3.2.1. Структура населения Московской области 51

з

3.2.2. Динамика демографических показателей 54

3.3. Экологические проблемы Московской области 58

3.4. Заболеваемость и онкозаболеваемость среди населения

Московской области 78

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭКЗОГЕННЫХ И ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГОРТАНИ 81

4.1. Оценка влияния экологических факторов на заболеваемость

злокачественными новообразованиями гортани 82

4.2. Влияние индивидуальных факторов (пола, возраста) на заболеваемость злокачественными новообразованиями гортани. Оценка клинико-морфологической характеристики опухолей.. 86

4.3. Влияние экзогенных (профессиональных, бытовых,

поведенческих) факторов на заболеваемость злокачественными новообразованиями гортани 95

4.4. Оценка влияния генетических факторов на предрасположенность

к злокачественным новообразованиям гортани 101

4.5. Сравнительная оценка результатов исследований методом

«случай-контроль» применительно к раку гортани 102

4.6. Прогнозирование эффективности некоторых профилактических мероприятий и способ выявления лиц с предрасположенностью

к раку гортани 105

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 116

ВЫВОДЫ 121

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 123

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 124

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

С начала XX столетия и до настоящего времени во всем мире отмечается непрерывный рост заболеваемости злокачественными опухолями. Если в XIX веке рак гортани считался относительно редким заболеванием, то в настоящее время положение коренным образом изменилось: в одной лишь Московской области выявляется более двухсот новых заболевших ежегодно.

Онкологическая заболеваемость в Московской области выше среднереспубликанской: в 1999 г. нестандартизированный («грубый») показатель составил 338,1 случаев на 100000 населения, по Российской Федерации - 302,5; в 2000 г. аналогичные показатели были 341,4 и 309,0 соответственно.

Злокачественные новообразования гортани по-прежнему остаются одной из наиболее часто встречающихся нозологических форм рака среди новообразований верхних дыхательных путей [43, 85,172]. Заболеваемость раком гортани в Московской области за последние 30 лет (1970 - 1999 гг.) возросла на 34,6 % (с 3,9 до 5,25 случаев на 100000 населения).

Уровень смертности от злокачественных новообразований также повышается. «Грубый» показатель смертности от рака гортани по Московской области превысил таковой по Российской Федерации (5,69 и 4,13 на 100000).

Новообразования занимают 2-е место в структуре смертности населения. Не подлежит сомнению, что профилактика онкологических заболеваний является актуальнейшей проблемой медицины. ЛОР-клиника МОНИКИ традиционно занимается вопросами онкопатологии.

С 1988 г. по настоящее время совместно с отделением медицинской кибирнетики проводится внедрение в ряде районов Московской области скринингового обследования населения по выявлению опухолевых и предопухолевых заболеваний гортани [1, 34, 35, 94]. Однако больные раком гортани продолжают поступать на III-IV стадии заболевания, что объясняется неокончательной ясностью этиологической и патогенетической сущности данной патологии [73, 76].

В литературе имеются данные о влиянии окружающей среды на здоровье и заболеваемость населения, в том числе онкологическую, что подтверждается различиями в региональной распространенности и заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани на территориии Российской Федерации и бывших союзных республик [9, 27, 31, 58, 70, 93, 100, 148].

Особенностями Московской области в последнее десятилетие являются высокая плотность населения, старение его, в том числе за счет миграции, переезда в область лиц, выработавших льготный стаж на Севере, и из юго-восточных регионов, насыщенность автомобильным транспортом, промышленными предприятиями, приводящими к загрязнению окружающей среды ряда районов, превышающему предельно допустимый уровень.

В связи с этим актуальной проблемой является изучение особенности краевой патологии в Московской области применительно к заболеваемости раком гортани, а также выявление значимости экзогенных и эндогенных факторов риска в развитии этого заболевания.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель работы.

Клинико-статистическое сопоставление факторов риска заболевания

раком гортани у жителей Московской области и разработка на этой основе

методов профилактики злокачественных новообразований гортани.

Для достижения поставленной цели представлялось необходимым решение следующих задач:

1. Изучить климато-географические особенности районов Московской области.

2. Выделить территории повышенного риска заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани на основании реальной распространенности больных раком гортани по обращаемости в целом по области и по отдельным регионам.

3. Оценить влияние комплекса экологических, производственных, генетических (диморфизм ушной серы) и индивидуальных факторов (пола, возраста, вредных привычек в виде длительного и интенсивного курения, регулярного употребления алкоголя) на вероятность развития злокачественных новообразований гортани.

4. Оценить относительный вклад исследуемых экзогенных и эндогенных факторов риска в развитие опухолей указанной локализации.

5. Разработать мероприятия по первичной и вторичной профилактике злокачественных новообразований гортани.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Получены данные о заболеваемости и распространенности рака гортани на территории Московской области за последние годы XX века.

Проведена оценка зависимости распространения злокачественных новообразований гортани от экологической обстановки в районах области в сравнении со среднеобластной и среднереспубликанской популяциями. Установлена достоверная разница (t = 2,624) в заболеваемости

злокачественными новообразованиями гортани между сильно загрязненными районами (9,142 +0,675 на 100 000) и условно чистыми (5,688 + 1,131 на 100000).

Определены группы и территории риска по данному заболеванию.

Впервые изучен диморфизм ушной серы как маркер

предрасположенности к злокачественным новообразованиям гортани. У 68 + 3,68 % больных выявлен сухой тип (cerumen D), у 32 % - влажный (cerumen W). В контрольной группе сухой тип наблюдался у 39 + 3,99 %, влажный - 61 % (разница в частоте сухого типа статистически достоверна, t = 5,42; р < 0,01).

Ведущими факторами риска заболевания раком гортани являются пол (мужской), возраст (после 60 лет), поведенческие привычки (длительное интенсивное курение и регулярное потребление алкоголя),

профессиональные вредности, генетическая предрасположенность в виде сухого типа ушной серы. Вклад этих факторов на основании изучения «случай - контроль» составил по отношению к количеству возможных предотвращенных случаев заболевания раком гортани: в длительности и интенсивности курения - 53 - 89 %, в употреблении алкоголя - 27 - 43 %, в наличии бытовых вредностей - 5 -17 %, в типе ушной серы - 19 - 44 %.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАБОТЫ

Создана медико-экологическая карта Московской области по заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани.

Выделены наиболее неблагоприятные районы (Подольский, Шатурский, Ленинский, г. Троицк, г. Лобня, г. Дубна), где в последующем будет внедрена программа скринингового обследования населения, что повысит выявление заболеваемости на ранних стадиях.

В результате проведенных исследований внедрен метод определения степени риска злокачественных новообразований гортани по одному из генетических показателей (диморфизму ушной серы), применение которого отличается простотой, отсутствием инвазивного вмешательства и может быть использовано с целью облегчения выявления ранней стадии заболевания на приеме у оториноларинголога.

Предложен «способ выявления лиц с предрасположенностью к раку гортани», учитывающий изученные нами факторы риска по условной балльности системы (подана заявка на патент).

Выявленные факторы позволяют сформировать группу риска по заболеванию раком гортани и провести первичную профилактику, заключающуюся в устранении или максимально возможном ослаблении влияния управляемых факторов риска на возникновение данного заболевания, нейтрализации неблагоприятных факторов внешней среды, бытовых, поведенческих. Научной основой первичной профилактики злокачественных новообразований гортани могут служить оценочно¬прогностические таблицы риска возникновения злокачественных новообразований гортани, включающей неуправляемые и управляемые факторы риска. Основой вторичной профилактики должен служить индивидуальный подход к проведению профилактических медицинских осмотров, направленных на выявление и лечение собственно предраковых состояний и хронических фоновых заболеваний. Результаты настоящей работы как первого этапа эпидемиологического исследования с последующим использованием скрининговой программы в неблагоприятных медико-экологических районах и регионах (второго и завершающего этапа) будут иметь большое прикладное значение и позволят повысить выявляемость онкологических заболеваний на ранних стадиях и, следовательно, улучшить качество оказываемой медицинской помощи, не только врачами-оториноларингологами, но и врачами других специальностей, продлить продолжительность жизни, улучшить ее качество.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНОСИМЫЕ НА

ЗАЩИТУ

1. Ведущими факторами риска рака гортани являются эндогенные факторы (пол, возраст) и поведенческие (курение, употребление алкоголя). Неблагоприятная экологическая обстановка способствует реализации канцерогенных рисков.

2. Диморфизм ушной серы (сухой тип) - генетический показатель степени риска злокачественных новообразований гортани.

**ВЫВОДЫ**

1. Изучение факторов, предрасполагающих к развитию злокачественного новообразования гортани, выявило преобладание индивидуальных факторов риска, характерных для других регионов страны: мужской пол, поздний возраст (60 - 65 лет), поведенческих (курение и злоупотребление алкоголем) и затем влияние профвредностей, экологического неблагополучия.
2. Впервые показана связь между заболеванием раком гортани и сухим типом ушной серы: среди заболевших у 68,4 % был сухой тип ушной серы (cerumen D), у 31,6 % - влажный (cerumen W). В группе контроля преобладали носители влажного типа (61 %), сухой тип был выявлен у 39 %.
3. Использование ретроспективного эпидемиологического метода «случай - контроль» позволило установить причинно-следственную связь между воздействием экзогенных и эндогенных факторов и заболеваемостью раком гортани. Наибольшая доля приходится на курение: шансы заболеть раком гортани у длительно и интенсивно курящих в 10 раз выше, чем у некурящих; при исключении этого фактора можно было бы предотвратить от 53 % до 89 % заболеваний. Далее следует злоупотребление алкоголем: шансы заболеть в этом случае в 30 раз выше, чем у непьющих или мало пьющих. При исключении этого фактора риска можно было бы избежать от 27 *% до* 43 % заболеваний.

Отношение шансов у носителей сухого и влажного типов ушной серы составляет 3,43. Влияние этого фактора обусловливает 19 - 44 % заболеваний.

Бытовые вредности (частое локальное переохлаждение (шеи), нерегулярное питание, хронический стресс) в 2,8 раза повышали вероятность заболевания раком гортани, при устранении этого фактора можно было бы избежать от 5 до 17 % заболеваний в изучаемой группе.

1. Математически установлена достоверная разница в заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани между сильно загрязненными (9,142 + 0,675 на 100 000) и условно чистыми (5,688+1,131) районами, то есть установлена зависимость между степенью загрязнения окружающей среды и данной заболеваемостью.
2. В Московской области у 74,6 *%* больных с впервые выявленным раком гортани была III и III - IV стадия опухолевого роста, что обусловлено как малосимптомным течением отдельных форм данного заболевания, так и недостатками медицинского обслуживания населения, в том числе недостающим количеством оториноларингологов в первичном звене медицинской службы.
3. У женщин рак гортани диагностируется на более ранних стадиях (у 63 % - II стадия).

Необходимо широко пропагандировать меры индивидуальной профилактики злокачественных новообразований гортани: отказ от вредных привычек, лечение общих заболеваний гортани, своевременное обращение к врачу при появлении охриплости голоса, поперхивания и других болезненных ощущений.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Разработанная в МОНИКИ скрининговая программа обследования организованного населения должна внедряться в первую очередь в наиболее неблагоприятных медико-экологических районах и регионах.
2. К управляемым факторам риска заболевания раком гортани следует отнести курение и злоупотребление алкоголем.
3. Наибольшую онкологическую настороженность по выявлению рака гортани оториноларинголог должен проявлять при осмотре лиц мужского пола в возрасте 60 лет и старше, работающих более 20-30 лет на предприятиях с профессиональными вредностями и проживающих в районах с повышенным уровнем загрязнения окружающей среды, со стажем курения более 20 лет и злоупотребляющих алкоголем.
4. Диморфизм ушной серы является наиболее простым методом скринингового определения риска злокачественных новообразований гортани.
5. При оценке факторов риска злокачественных новообразований гортани с учетом условной балльности системы, предложенной нами, мы рекомендуем проведение следующих профилактических мероприятий:

При величине коэффициента прогнозирования до 6 баллов требуется первичная диспансеризация с динамичным наблюдением больного оториноларингологом с частотой не менее 1 раза в год.

При величине коэффициента прогнозирования от 6 до 8 баллов требуется углубленный осмотр больного оториноларингологом каждые 3 месяца с рекомендациями исключения курения, профвредностей, у лиц старше 40 лет - обязательное проведение непрямой ларингоскопии.

Величина коэффициента от 8 до 10 баллов и выше предусматривает осмотр высококвалифицированным оториноларингологом с использованием в широком диапазоне необходимых лабораторных, инструментальных исследований, включая прямую ларингоскопию с возможной биопсией и последующим гистологическим исследованием.

ВЫВОДЫ

 Изучениефакторовпредрасполагающихкразвитиюзлокачественногоновообразованиягортанивыявилопреобладаниеиндивидуальныхфактороврискахарактерныхдлядругихрегионовстранымужскойполпозднийвозрастлетповеденческихкурениеизлоупотреблениеалкоголемизатемвлияниепрофвредностейэкологическогонеблагополучия

 ВпервыепоказанасвязьмеждузаболеваниемракомгортаниисухимтипомушнойсерысредизаболевшихубылсухойтипушнойсерыувлажныйВгруппеконтроляпреобладалиносителивлажноготипасухойтипбылвыявлену

 ИспользованиеретроспективногоэпидемиологическогометодаслучайконтрольпозволилоустановитьпричинноследственнуюсвязьмеждувоздействиемэкзогенныхиэндогенныхфакторовизаболеваемостьюракомгортаниНаибольшаядоляприходитсянакурениешансызаболетьракомгортаниудлительноиинтенсивнокурящихвразвышечемунекурящихприисключенииэтогофактораможнобылобыпредотвратитьотдозаболеванийДалееследуетзлоупотреблениеалкоголемшансызаболетьвэтомслучаевразвышечемунепьющихилималопьющихПриисключенииэтогофакторарискаможнобылобыизбежатьотдозаболеваний

ОтношениешансовуносителейсухогоивлажноготиповушнойсерысоставляетВлияниеэтогофактораобусловливаетзаболеваний

Бытовыевредностичастоелокальноепереохлаждениешеинерегулярноепитаниехроническийстрессвразаповышаливероятностьзаболеванияракомгортаниприустраненииэтогофактораможнобылобыизбежатьотдозаболеванийвизучаемойгруппе

 Математическиустановленадостовернаяразницавзаболеваемостизлокачественныминовообразованиямигортанимеждусильнозагрязненныминаиусловночистымирайонамитоестьустановленазависимостьмеждустепеньюзагрязненияокружающейсредыиданнойзаболеваемостью

 ВМосковскойобластиубольныхсвпервыевыявленнымракомгортанибылаистадияопухолевогоростачтообусловленокакмалосимптомнымтечениемотдельныхформданногозаболеваниятакинедостаткамимедицинскогообслуживаниянаселениявтомчисленедостающимколичествомоториноларингологоввпервичномзвенемедицинскойслужбы

 Уженщинракгортанидиагностируетсянаболеераннихстадияхустадия

Необходимоширокопропагандироватьмерыиндивидуальнойпрофилактикизлокачественныхновообразованийгортаниотказотвредныхпривычеклечениеобщихзаболеванийгортанисвоевременноеобращениекврачуприпоявленииохриплостиголосапоперхиванияидругихболезненныхощущений

ПРАКТИЧЕСКИЕРЕКОМЕНДАЦИИ

 РазработаннаявМОНИКИскрининговаяпрограммаобследованияорганизованногонаселениядолжнавнедрятьсявпервуюочередьвнаиболеенеблагоприятныхмедикоэкологическихрайонахирегионах

 Куправляемымфакторамрисказаболеванияракомгортаниследуетотнестикурениеизлоупотреблениеалкоголем

 Наибольшуюонкологическуюнастороженностьповыявлениюракагортаниоториноларингологдолженпроявлятьприосмотрелицмужскогополаввозрастелетистаршеработающихболеелетнапредприятияхспрофессиональнымивредностямиипроживающихврайонахсповышеннымуровнемзагрязненияокружающейсредысостажемкуренияболеелетизлоупотребляющихалкоголем

 Диморфизмушнойсерыявляетсянаиболеепростымметодомскрининговогоопределениярисказлокачественныхновообразованийгортани

 Приоценкефактороврисказлокачественныхновообразованийгортанисучетомусловнойбалльностисистемыпредложеннойнамимырекомендуемпроведениеследующихпрофилактическихмероприятий

Привеличинекоэффициентапрогнозированиядобалловтребуетсяпервичнаядиспансеризациясдинамичнымнаблюдениембольногооториноларингологомсчастотойнеменееразавгод

Привеличинекоэффициентапрогнозированияотдобалловтребуетсяуглубленныйосмотрбольногооториноларингологомкаждыемесяцасрекомендациямиисключениякуренияпрофвредностейулицстаршелетобязательноепроведениенепрямойларингоскопии

Величинакоэффициентаотдобалловивышепредусматриваетосмотрвысококвалифицированнымоториноларингологомсиспользованиемвширокомдиапазоненеобходимыхлабораторныхинструментальныхисследованийвключаяпрямуюларингоскопиюсвозможнойбиопсиейипоследующимгистологическимисследованием