

ОНКОЛОГИЯ

СПРАВОЧНИК ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Под редакцией
члена-корреспондента РАМН
проф. ***И.В.Поддубной***



Москва
«МЕДпресс-информ»
2009

УДК 616.006
ББК 55.6я92
О-58

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы: Е.М.Аксель, д.м.н.; В.А.Алешин; М.Д.Алиев, член-корр. РАМН, проф.; В.С.Ананьев, д.м.н.; В.В.Баринов, д.м.н.; А.А.Баронин, д.м.н.; Ю.А.Барсуков, д.м.н., проф.; Б.Ю.Бохян, д.м.н.; О.М.Вотякова, к.м.н.; Р.Ф.Гарькавцева, д.м.н., проф.; А.Б.Германов, д.м.н., проф.; А.Н.Грицай, д.м.н.; М.И.Давыдов, академик РАН и РАМН, д.м.н., проф.; Е.А.Демина, д.м.н.; Т.П.Казубская; В.Б.Карахан, д.м.н., проф.; Р.А.Керимов, д.м.н.; В.Ю.Кирсанов, к.м.н.; И.Г.Комаров, д.м.н., проф.; Д.В.Комов, д.м.н., проф.; А.П.Кондратьева, к.м.н., доцент; Е.В.Коржевская, к.м.н.; В.В.Кузнецов, д.м.н., проф.; Н.И.Лазарева, д.м.н.; Л.Н.Любченко; Н.П.Макаренко, к.м.н., доцент; Е.Г.Матякин, д.м.н., проф.; А.Н.Махсон, д.м.н., проф.; Г.Н.Мачак, д.м.н.; А.В.Николаев, к.м.н.; Ю.И.Патютко, д.м.н., проф.; А.Г.Первошиков, д.м.н.; Е.Е.Перилова, к.м.н.; С.О.Подвизников, д.м.н., проф.; И.В.Поддубная, член-корр. РАМН, д.м.н., проф.; Подрегульский К.Э., к.м.н., доцент; И.В.Сагайдак, д.м.н., доцент; Ю.Н.Соловьев, академик РАМН, проф.; И.С.Стилиди, член-корр. РАМН, д.м.н., проф.; Э.А.Сулейманов, к.м.н.; Ю.М.Тимофеев, д.м.н.; Б.О.Толокнов, д.м.н., проф.; Т.В.Харитоновна, к.м.н., доцент; В.Ф.Царюк, д.м.н.; В.Л.Черкес, д.м.н.

О-58 **Онкология:** Справочник практического врача / Под ред. чл.-корр. И.В.Поддубной. — М. : МЕДпресс-информ, 2009. — 768 с. : ил.
ISBN 5-98322-247-3

В книге обобщены, систематизированы и в достаточно краткой форме изложены клинико-морфологические особенности опухолей человека и предложена современная стратегия диагностики и лечения новообразований, разработанная ведущими онкологами нашей страны с учетом мирового опыта. Освещены вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза неоплазий, а также проблемы предрака.

Справочник предназначен для практических врачей — онкологов, химиотерапевтов, радиологов, хирургов, терапевтов, урологов, гинекологов, оториноларингологов, а также для клинических ординаторов, интернов и студентов старших курсов медицинских вузов.

УДК 616.006
ББК 55.6я92

Предисловие

Предыдущее издание справочника по онкологии вышло в свет в 1996 г. и было встречено с большим интересом онкологами и врачами других специальностей. За истекшие 10 лет онкология обогатилась новыми данными в области эпидемиологии, профилактики и морфологии рака, были приняты новые критерии клинической классификации злокачественных опухолей, значительно расширились возможности их инструментальной диагностики, определились новые направления в тактике лечения больных, страдающих данной патологией. Все это потребовало основательного обновления материала справочника, который представлен с учетом современных данных о частоте возникновения, классификационных принципах, клинических проявлениях опухолей и лечебно-диагностических мероприятиях, проводимых больным с различными нозологическими формами злокачественных опухолей, а также с предопухолевыми заболеваниями и доброкачественными опухолями. Изменился авторский коллектив, в состав которого помимо сотрудников кафедры онкологии Российской медицинской академии последипломного образования вошли ведущие онкологи Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН.

Оглавление

Список сокращений	9
I. Общая часть	10
Глава 1. Эпидемиология злокачественных новообразований – <i>М.И.Давыдов, Е.М.Аксель</i>	10
Глава 2. Роль наследственных факторов в развитии злокачественных новообразований – <i>Р.Ф.Гарькавцева, Т.П.Казубская, Л.Н.Любченко</i>	18
Глава 3. Классификация и морфология опухолей – <i>Ю.Н.Соловьёв</i>	31
Глава 4. Общие принципы диагностики опухолей – <i>И.Г.Комаров, Д.В.Комов, С.О.Подвязников</i>	43
Глава 5. Общие принципы лечения опухолей – <i>И.В.Поддубная, С.О.Подвязников, К.Э.Подрегульский, И.Г.Комаров, А.П.Кондратьева</i>	56
5.1. Хирургическое лечение	56
5.1.1. Хирургическая реабилитация	60
5.2. Лекарственная терапия	61
5.2.1. Побочные реакции	75
5.3. Лучевая терапия	77
5.3.1. Лучевые реакции	88
5.3.2. Лучевые осложнения	89
II. Специальная часть	91
Глава 6. Предраковые заболевания и злокачественные опухоли кожи – <i>С.О.Подвязников</i>	91
6.1. Злокачественные опухоли	93
6.1.1. Эпителиальные опухоли кожи	94
6.1.1.1. Базально-клеточный рак кожи	94
6.1.1.2. Плоскоклеточный рак кожи	98
6.1.1.3. Рак придатков кожи	100
6.1.2. Неэпителиальные опухоли кожи	100
Глава 7. Опухоли опорно-двигательного аппарата – <i>М.Д.Алиев, А.Н.Махсон</i>	108
7.1. Опухоли костей	108
7.2. Опухоли мягких тканей	135
Глава 8. Опухоли головы и шеи – <i>Е.Г.Матякин, С.О.Подвязников</i>	157
8.1. Опухоли губы	157
8.1.2. Рак губы	159
8.2. Опухоли слизистой оболочки полости рта	161
8.3. Опухоли носоглотки	164

8.4. Опухоли гортаноглотки	167
8.5. Опухоли верхней и нижней челюстей	170
8.6. Опухоли гортани	173
8.7. Опухоли щитовидной железы	177
8.8. Внеорганные опухоли головы и шеи	185
Глава 9. Предопухолевые заболевания и опухоли молочной железы – <i>Н.П.Макаренко</i>	193
9.1. Фиброзно-кистозная болезнь (мастопатия)	193
9.1.1. Патогенез	193
9.1.2 Терминология и классификация	195
9.2. Гинекомастия	198
9.3. Доброкачественные опухоли молочных желез	198
9.4. Рак молочной железы	199
9.4.1. Классификация TNM	200
9.4.2. Клиническая картина	204
9.4.3. Диагностика	206
9.4.4. Патологическая анатомия	207
9.4.5. Лечение	208
9.4.6. Рак молочной железы и беременность	222
9.4.7. Рак Педжета	222
9.4.8. Лечение метастатического рака молочной железы	222
9.5. Саркомы молочной железы	227
9.6. Проблема профилактики	230
Глава 10. Рак легкого – <i>И.С.Стилиди</i>	231
10.1. Этиология и факторы риска	231
10.1.1. Роль курения в этиологии рака легкого	231
10.1.2. Профессиональные факторы	232
10.1.3. Загрязнение атмосферного воздуха	232
10.1.4. Загрязнение воздуха жилых помещений	232
10.2. Классификация рака легкого	233
10.3. Клинические проявления рака легкого	237
10.4. Паранеопластические синдромы	241
10.5. Морфологическая верификация рака легкого	241
10.6. Лечение	243
Глава 11. Мезотелиома плевры – <i>А.Б.Германов</i>	251
11.1. Доброкачественная (фиброзная) мезотелиома	251
11.2. Злокачественная мезотелиома плевры	252
Глава 12. Рак пищевода – <i>И.С.Стилиди</i>	256
12.1. Эпидемиология	256
12.2. Предрасполагающие факторы возникновения рака пищевода	258
12.3. Предраковые заболевания	258
12.4. Пути распространения рака пищевода	259
12.5. Клиническая картина	259
12.6. Методы комплексной диагностики рака пищевода	260
12.7. Классификация рака пищевода	261
12.8. Методы лечения больных раком грудного отдела пищевода	264
12.8.1. Результаты лечения	270

12.9. Симптоматические эндоскопические пособия	272
12.10. Хирургическое лечение злокачественной пищеводной фистулы	273
12.11. Комбинированное лечение	274
Глава 13. Опухоли и кисты средостения — <i>А.Б. Германов</i>	276
13.1. Клиническое течение	277
13.2. Диагностика	278
13.3. Неврогенные опухоли средостения	281
13.4. Дермоидные кисты и тератомы	284
13.5. Опухоли вилочковой железы	287
13.6. Перикардальные кисты и дивертикулы	290
13.7. Бронхогенные кисты	291
13.8. Энтерогенные кисты	292
13.9. Злокачественные лимфомы	294
13.10. Мезенхимальные опухоли средостения	297
13.10.1. Жировые опухоли средостения	297
Глава 14. Рак желудка — <i>М.И. Давыдов, И.С. Стилиди</i>	299
14.1. Эпидемиология	299
14.2. Этиология	299
14.3. Патологическая анатомия и классификация	301
14.4. Клиническая картина	306
14.5. Диагностика	308
14.6. Лечение	312
14.7. Прогноз	315
Глава 15. Опухоли печени — <i>Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак</i>	316
15.1. Доброкачественные опухоли печени	316
15.2. Первичный рак печени	318
15.3. Метастатический рак печени	324
Глава 16. Опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны — <i>Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак</i>	329
16.1. Рак большого дуоденального сосочка	329
16.2. Рак внепеченочных желчных протоков	331
16.3. Рак желчного пузыря	334
16.4. Рак двенадцатиперстной кишки	336
16.5. Рак поджелудочной железы	338
Глава 17. Рак толстой кишки	344
17.1. Рак ободочной кишки — <i>В.С. Ананьев,</i> <i>Ю.А. Барсуков, В.Ф. Царюк</i>	344
17.1.1. Патологическая анатомия опухолей ободочной и прямой кишки	344
17.1.2. Особенности клинического течения	349
17.1.3. Осложненные формы рака ободочной кишки	351
17.1.4. Диагностика рака ободочной кишки и оценка степени распространения опухолевого процесса	353
17.1.5. Общие закономерности метастазирования рака ободочной кишки	357
17.1.6. Выбор вида хирургического вмешательства и обоснование его объема при раке ободочной кишки	360

17.1.6.1. Выбор вида хирургического вмешательства при осложненном течении рака ободочной кишки	365
17.1.6.2. Комбинированные операции при раке ободочной кишки	367
17.1.6.3. Паллиативные хирургические вмешательства у больных раком ободочной кишки	367
17.1.6.4. Комбинированное лечение рака ободочной кишки	370
17.1.7. Лучевая терапия	370
17.2. Рак прямой кишки – <i>Ю.А.Барсуков, В.Л.Черкес, А.Г.Первошиков, А.В.Николаев</i>	376
17.2.1. Классификация рака прямой кишки	377
17.2.2. Клиническая картина рака прямой кишки	380
17.2.3. Диагностика рака прямой кишки	383
17.2.4. Выбор метода лечения больных раком прямой кишки	394
17.2.5. Факторы прогноза при раке прямой кишки	407
17.3. Злокачественные опухоли анального канала – <i>Ю.М.Тимофеев</i>	411
Глава 18. Опухоли органов мочевыводящей системы – <i>К.Э.Подрегульский</i>	418
18.1. Рак почки	418
18.2. Опухоли почечной лоханки и мочеточника	423
18.3. Рак мочевого пузыря	425
18.4. Опухоли мочеиспускательного канала	432
Глава 19. Опухоли мужских половых органов – <i>К.Э.Подрегульский</i>	435
19.1. Рак предстательной железы	435
19.2. Опухоли семенных пузырьков	444
19.3. Опухоли яичка	445
19.4. Рак полового члена	452
Глава 20. Опухоли женских половых органов	454
20.1. Опухоли шейки матки – <i>Т.В.Харитонова</i>	454
20.1.1. Рак шейки матки	458
20.1.2. Редкие опухоли шейки матки	472
20.2. Опухоли тела матки	472
20.2.1. Доброкачественные опухоли – <i>Т.В.Харитонова</i> ..	472
20.2.1.1. Миома матки	472
20.2.1.2. Гиперпластические процессы эндометрия ..	475
20.2.2. Рак тела матки – <i>Т.В.Харитонова, В.В.Баринов</i> ..	479
20.2.3. Саркомы матки – <i>Т.В.Харитонова, Н.И.Лазарева</i>	490
20.2.4. Трофобластическая болезнь – <i>Б.О.Толокнов, Е.Е.Перилова</i>	495
20.3. Опухоли придатков матки – <i>Т.В.Харитонова</i>	503
20.3.1. Опухоли яичника	503
20.3.2. Эпителиальные опухоли яичника	507
20.3.3. Вторичные (метастатические) опухоли	542
20.3.4. Опухоли маточной трубы	543

20.4. Опухоли наружных половых органов – <i>В.В.Кузнецов, Е.В.Коржевская</i>	548
20.4.1. Опухоли вульвы	548
20.4.2. Опухоли влагалища – <i>В.В.Кузнецов, А.Н.Грицай, Е.В.Коржевская</i>	561
Глава 21. Опухоли надпочечников – <i>А.А.Баронин</i>	570
Глава 22. Внеорганные забрюшинные опухоли – <i>И.С.Стилиди, Э.А.Сулейманов</i>	584
Глава 23. Опухолевые гемобластозы	594
23.1. Лимфома Ходжкина – <i>Е.А.Демина</i>	594
23.2. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – <i>И.В.Поддубная</i>	621
<i>Приложение. Схемы химиотерапии НХЛ</i>	660
23.3. Множественная миелома – <i>О.М.Вотякова</i>	668
Глава 24. Опухоли центральной нервной системы – <i>В.Б.Карахан, В.А.Алешин</i>	697
24.1. Внутрочерепные опухоли	697
24.1.1. Классификация и эпидемиология	697
24.1.2. Диагностика внутрочерепных опухолей	700
24.1.2.1. Клиническая диагностика	700
24.1.2.2. Инструментальная диагностика	701
24.1.2.3. Инвазивные инструментальные методы	704
24.1.2.4. Хирургическая диагностика	704
24.1.3. Стратегия лечения	705
24.1.3.1. Хирургическое лечение	706
24.1.3.2. Химиотерапия	707
24.1.3.3. Лучевая терапия	709
24.1.3.4. Радиохирургия	709
24.2. Первичные и метастатические опухоли	
головного мозга	710
24.2.1. Опухоли нейроэпителиального происхождения	710
24.2.2. Опухоли черепных нервов	714
24.2.3. Опухоли оболочек мозга, опухоли, растущие в полость черепа	715
24.2.4. Первичные лимфомы ЦНС	717
24.2.5. Опухоли области шишковидного тела	719
24.2.6. Опухоли области турецкого седла	720
24.2.7. Опухолевидные поражения	723
24.2.8. Метастатические опухоли	723
24.2.9. Неотложная нейроонкология	727
24.3. Спинальные опухоли	729
Глава 25. Первично-множественные злокачественные опухоли – <i>Р.А.Керимов, В.Ю.Кирсанов</i>	732
Глава 26. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага – <i>И.Г.Комаров, Д.В.Комов</i>	750
Литература	757
Алфавитный указатель	760

I. ОБЩАЯ ЧАСТЬ

Глава 1. Эпидемиология злокачественных новообразований

Ежегодно в мире регистрируется 10 млн. новых случаев рака и более 6,2 млн. смертей от этого заболевания. На развитые страны приходится 4,7 млн. заболевших. Стандартизованные показатели заболеваемости в различных странах варьировали у мужчин от 95–100°/0000 (в Мали, Индонезии, Индии) до 320–405°/0000. В России в 2003 г. выявлено 455,4 тыс. больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования, что соответствует регистрации 1245 случаев заболеваний ежедневно. Среди мужского населения наиболее часто регистрировались рак легкого, желудка, кожи, предстательной железы, ободочной и прямой кишки, среди женского – рак молочной железы, кожи, желудка, ободочной кишки, шейки и тела матки.

Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования минимален в Молдове, Туркмении и Узбекистане, относительно высок в России и Беларуси. Женщины в странах СНГ заболевают в более молодом возрасте, чем мужчины. В России максимален средний возраст больных раком желудочно-кишечного тракта, легкого, предстательной железы (65–70 лет), сравнительно низкий – при опухолях яичка, плаценты, костей и мягких тканей, ЦНС, гемобластозах (40–50 лет). Стандартизованные показатели заболеваемости в странах СНГ варьировали у мужчин от 130–140°/0000 (в республиках Средней Азии) до 260–290°/0000 (в России, Беларуси, Казахстане и Украине), у женщин – от 115–120°/0000 (в Киргизии, Узбекистане, Таджикистане) до 202°/0000 (в Беларуси). За период с 1995 по 2002 г. в Казахстане, Кыргызстане, Молдове и России отмечено некоторое снижение показателей заболеваемости среди мужского населения и рост – среди женского.

За период 1980–2002 гг. прирост стандартизованных показателей заболеваемости мужского и женского населения России составил 2,8% у мужчин и 17% – у женщин. Максимальные показатели отмечены в 1988 г. у мужчин (282°/0000) и 2002 г. – у женщин (185°/0000).

Ежегодно в мире от злокачественных новообразований умирает 6,2 млн. человек (Globocan, 2000). В структуре умерших на 1-м месте у мужчин в России находится рак легкого (30%), далее следуют рак желудка (14,9%), колоректальный рак (10,0%) и рак предстательной железы (4,7%); у женщин – рак молочной железы (16,7%), желудка

(13,4%), ободочной (8,5%) и прямой (6,4%) кишки, легкого (6,9%). Стандартизованные показатели смертности от злокачественных новообразований среди мужского населения были минимальны в Египте, Мали, Индонезии, Вьетнаме, Индии и Узбекистане ($70\text{--}100^{\circ}/_{0000}$); максимальны – в Словакии ($217,8^{\circ}/_{0000}$) и Чехии ($222,3^{\circ}/_{0000}$). Стандартизованные показатели смертности женского населения ($88,3^{\circ}/_{0000}$) в 1,5 раза ниже, чем мужского ($134,4^{\circ}/_{0000}$); менее $90^{\circ}/_{0000}$ они были в Японии, Вьетнаме, Испании, Молдове, Беларуси, в республиках Закавказья и Средней Азии, на уровне $120\text{--}150^{\circ}/_{0000}$ – в Нидерландах, Чехии, Венгрии, Исландии и Великобритании.

Рак легкого. Наиболее распространенной формой злокачественных новообразований является рак легкого. Морфологическая верификация диагноза составляла в России в 2002 г. 52,8% (в 1992 г. – 43,9%). По выявляемости на профилактических осмотрах эта форма рака занимала 1-е ранговое место (18,8% к новым больным). Находились под наблюдением на конец года 108,8 тыс. больных, из них 36,4 тыс. (33,5%) состояли на учете онкологических учреждений России 5 лет и более. Ежегодно в мире регистрируется 1,2 млн. новых случаев (12,3% от всех вновь выявленных заболеваний) и 1,1 млн. смертей (17,8% от общего числа умерших от злокачественных новообразований). На развитые страны мира приходится 646,2 тыс. (54%) новых случаев. В странах СНГ (у мужчин) максимальна его доля (19–24%) в России, Беларуси, Казахстане, Кыргызстане и Молдове (1-е ранговое место в структуре заболеваемости); минимальна – в Узбекистане (7%). В структуре заболеваемости женского населения рак легкого составлял 2–6%. В большинстве стран СНГ отмечается снижение его доли в структуре онкологической заболеваемости. Самые низкие показатели заболеваемости мужского населения отмечены в большинстве стран Западной и Восточной Африки ($2\text{--}7^{\circ}/_{0000}$), на уровне ($22\text{--}30^{\circ}/_{0000}$) они были в Центральной и Южной Америке, Юго-Восточной Азии, значительно выше заболеваемость в Европе (в Венгрии – $95,5^{\circ}/_{0000}$, Польше – $78,2^{\circ}/_{0000}$, России – $60,5^{\circ}/_{0000}$, Латвии – $61,5^{\circ}/_{0000}$, Италии – $59,4^{\circ}/_{0000}$, Франции – $53,5^{\circ}/_{0000}$). Стандартизованные показатели заболеваемости мужского населения варьировали от $17\text{--}20^{\circ}/_{0000}$ в республиках Средней Азии до $60\text{--}69^{\circ}/_{0000}$ в России, Беларуси, Украине, государствах Прибалтики.

Во всех странах СНГ отмечается снижение прироста стандартизованных показателей заболеваемости раком легкого (исключение – Киргизия, где у женщин за период с 1995 по 2002 г. отмечен рост показателей заболеваемости).

Абсолютное число умерших от рака легкого в России снизилось по сравнению с 1992 г. и в 2002 г. составило 56,2 тыс. В структуре смертности эта форма опухоли находится на 1-м ранговом месте у мужчин (29,8%) и на 4-м – у женщин (6,6%). Высоки показатели смертности в Северной Америке (52,9 и $27,0^{\circ}/_{0000}$ соответственно у мужчин и женщин), странах Европы; минимальные показатели

смертности — в большинстве государств Африки. Среди стран СНГ показатели смертности от рака легкого составляли 52–57°/0000 у мужчин и 4–8°/0000 у женщин.

Различия между уровнями заболеваемости и смертности, а также средним возрастом заболевших и умерших при раке легкого ничтожны, что согласуется с низкой выживаемостью этих больных.

Рак желудка. Рак желудка является второй по частоте формой злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется 876,3 тыс. новых случаев (8,7% среди всех злокачественных новообразований, без учета немеланомных новообразований кожи) и 646,6 тыс. смертей от этого заболевания (10,4% в структуре умерших от рака). Проведенные исследования показали, что особенности распространения рака желудка обусловлены главным образом характером питания, нитратной нагрузкой, микроэлементным составом почв и растительной продукции. В последние годы особое значение приобрел фактор наличия бактерии *Helicobacter pylori*, провоцирующей развитие патологических процессов в желудочно-кишечном тракте. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака включило *H. pylori* в список канцерогенов. Распространенность *H. pylori* в популяции развитых стран составляет 80–90%. Доля случаев рака желудка, связанных с присутствием этой бактерии, оценивается в 42%. В структуре выявленных на профосмотрах в России в 2003 г. злокачественных опухолей рак желудка составлял 4%; в Казахстане и Грузии — 5 и 5,9% соответственно. Доля I–II стадий достигала 20,2%, III — 30,8%, IV стадии — 41,2%. На 100 новых больных приходилось 87 умерших от данной формы рака. В 2003 г. число заболевших раком желудка в России составило 45 тыс.

В республиках бывшего СССР рак желудка находится на 2-м ранговом месте; исключение (у женщин) составляют Армения, Грузия, Узбекистан и Молдова; по сравнению с 1990 г. отмечается снижение его доли во всех странах СНГ. В России с 1992 по 2002 г. наблюдается отчетливая тенденция к уменьшению показателей заболеваемости раком желудка (с 43,1 до 31,7°/0000 у мужчин и с 18,2 до 13,5°/0000 — у женщин).

Общее число умерших от злокачественных новообразований органов пищеварения в 2002 г. в России достигло 110,5 тыс.; из них 41,3 тыс. (37,4%) приходилось на рак желудка. Самые высокие показатели смертности от рака желудка были зарегистрированы в Китае, Японии, Корее, Монголии, России, Беларуси, Казахстане, Киргизии, Таджикистане и в Украине (27–47°/0000); на уровне 4–10°/0000 смертность среди мужчин в Дании, Финляндии, Швеции, Норвегии, Великобритании, Франции, Швейцарии, США, Канаде и Греции. Максимальны показатели смертности от рака желудка женского населения (13–18°/0000) в Кыргызстане, Казахстане, Таджикистане, Беларуси, России и государствах Восточной Азии; минимальны (менее 4°/0000) — во Франции, Австралии, Северной Америке. Несмотря на систематическое многолетнее снижение заболе-

ваемости и смертности от рака желудка, для многих стран эта патология остается одной из наиболее важных медицинских и социальных проблем.

Колоректальный рак. Ежегодно в мире регистрируют более 944,7 тыс. больных раком ободочной и прямой кишки и 492,4 тыс. смертей от него. На протяжении жизни 1 из 18 родившихся в США и Канаде заболевает колоректальным раком. В 2003 г. в России выявили 50,7 тыс. новых случаев, а его доля в общей структуре онкозаболеваемости достигла 10,4% у мужчин и 11,8% — у женщин.

В России около 2,2% больных раком ободочной кишки выявляется на профилактических осмотрах; значительно выше показатель при раке прямой кишки (8,3% к новым больным). Более 50% больных раком прямой кишки были выявлены с запущенной формой (III–IV стадии). Численность контингентов больных колоректальным раком достигла 194,2 тыс., из них 89,3 тыс. (46%) состоят на учете 5 лет и более.

Заболеваемость раком ободочной и прямой кишки выше в экономически развитых странах по сравнению с развивающимися. Максимальные показатели зафиксированы в Австралии, Северной Америке, Израиле и Европе (32–60⁰/₀₀₀₀), относительно высокие — в Казахстане, Кыргызстане; умеренные — в Южной Америке. Низка заболеваемость в Африке и Азии, за исключением Японии, в которой она эквивалентна европейской. Среди женского населения различных стран мира наибольшие показатели заболеваемости раком ободочной и прямой кишки были в США (30,7⁰/₀₀₀₀), Канаде (29,8⁰/₀₀₀₀), Японии (25,3⁰/₀₀₀₀), Израиле (33,6⁰/₀₀₀₀), Венгрии (34,6⁰/₀₀₀₀), Норвегии (33,8⁰/₀₀₀₀); наименьшие — в Африке, Монголии, Индии, Шри-Ланке (2–4⁰/₀₀₀₀).

Географические особенности заболеваемости раком прямой кишки соответствуют закономерностям распространения рака ободочной кишки только при более низких уровнях показателей заболеваемости. В странах с высокими уровнями заболеваемости соотношение случаев рака ободочной кишки к прямой составляет 2:1. В регионах с низкими показателями это соотношение становится равнозначным — 1:1. В России рак ободочной кишки выявлялся в 1,3 раза чаще, чем рак прямой кишки.

Среди регионов России максимальные показатели заболеваемости раком ободочной кишки были в Санкт-Петербурге (22,2 и 17,1⁰/₀₀₀₀ соответственно у мужчин и женщин); прямой кишки — в Омской области и в Республике Карелия (18,5 и 12,7⁰/₀₀₀₀ соответственно).

В 2002 г. в России от колоректального рака умерло 35,4 тыс. человек. В структуре смертности от злокачественных новообразований ободочная кишка занимает 3-е ранговое место у лиц обоего пола, составляя у мужчин 5,0%, у женщин — 8,5%. Динамика смертности от колоректального рака за 1992–2002 гг. в России относительно ста-

бильна (9 и 6–7‰ соответственно у мужского и женского населения).

Рак поджелудочной железы. Ежегодно в мире регистрируется 216,4 тыс. новых случаев заболеваний раком поджелудочной железы и 213,5 тыс. смертей от него. Заболеваемость в развитых странах (7,8‰) выше, чем в развивающихся (2,8‰) в 2,8 раза у мужчин и 2,5 раза – у женщин (5,1 и 2,1‰).

В России в 2003 г. 13,2 тыс. человек заболело раком поджелудочной железы. Средний возраст заболевших раком поджелудочной железы мужчин в России (64 года) меньше, чем в США (69 лет), это же относится и к женщинам (70 против 73 лет).

В большинстве стран мира эта локализация встречается в 1,5–2 раза чаще у мужчин. Соотношение заболевших мужчин к женщинам в России чуть ниже – 1,2. Удельный вес рака поджелудочной железы среди всех злокачественных новообразований у мужчин колебался от 1,4% (в Узбекистане) до 2,4–3,4% (в России, Казахстане и Армении). Минимальная его доля среди злокачественных новообразований у женщин в Узбекистане (0,8%), максимальная – в Казахстане и Армении (по 2,9%).

Среди злокачественных новообразований органов пищеварения на рак поджелудочной железы приходится 10,3%, что соответствует 4-му ранговому месту после опухолей желудка, ободочной и прямой кишки.

Рак поджелудочной железы остается одной из главных причин смерти больных онкологического профиля: ежегодно в России от него умирает 13,8 тыс. человек. Рак поджелудочной железы у мужчин является 6-й причиной смерти после рака легкого, желудка, колоректального рака и рака предстательной железы и составляет 4,5%. В структуре смертности от злокачественных новообразований женщин в России данная локализация занимает 8-е место (5,0%).

Рак молочной железы (РМЖ). Ежегодно в мире выявляют более 1 млн. новых случаев, прогнозируя рост числа заболевших к 2010 г. до 1,5 млн. На протяжении жизни одна из 7 женщин в США и одна из 10 в Канаде страдает этим недугом. Доля больных раком молочной железы, выявленных в I–II стадиях, составляла в России в 2002 г. 60,8%, в III–IV стадиях – 37,8%. Численность континентов больных к концу 2002 г. достигла 380,2 тыс. (266,1‰), в том числе 206 тыс. (54,2%) состояли на учете 5 лет и более.

В структуре онкозаболеваемости женщин в странах СНГ доля этой формы рака составляла от 16,7 до 23,3%. Во всех республиках за период с 1992 по 2002 г. отмечалось увеличение доли РМЖ в структуре заболеваемости.

В России в 2003 г. РМЖ заболело 46,3 тыс. женщин. Максимальный показатель заболеваемости (53–55‰ в Армении, на Украине) в 2,3–2,6 раза превосходил минимальный (в республиках Средней Азии). За период с 1995 по 2002 г. прирост стандартизованных показателей заболеваемости составил в России 16,1%, в Беларуси – 15,3%, Казахстане – 14,1%, Кыргызстане – 12,9% .

Рак молочной железы является одной из наиболее частых причин смерти женщин по сравнению с другими формами злокачественных новообразований. Высокие показатели смертности от рака этой локализации отмечены в Дании ($29,2^{\circ}/_{0000}$), Исландии ($36,8^{\circ}/_{0000}$), Англии ($26,8^{\circ}/_{0000}$), Венгрии ($25,3^{\circ}/_{0000}$), Бельгии ($26,4^{\circ}/_{0000}$), Ирландии ($25,8^{\circ}/_{0000}$), Нидерландах ($27,8^{\circ}/_{0000}$) и Израиле ($26,2^{\circ}/_{0000}$). В странах Западной Европы и Северной Америки он является ведущей причиной смерти женщин активного возраста (20%), а после 55 лет – второй причиной после сердечно-сосудистых заболеваний. В 2002 г. 22,1 тыс. женщин (16,7% среди злокачественных новообразований) умерли в России от РМЖ. Он занимает 3-е место (4,2%) среди всех причин смерти женского населения после болезней системы кровообращения (66,1%) и несчастных случаев (7,0%). За период с 1995 по 2002 г. прирост показателей смертности от РМЖ в России составил 6,2%; в Беларуси отмечено снижение показателя ($-2,1\%$).

Злокачественные новообразования женских половых органов. Ежегодно в мире регистрируется 851,9 тыс. случаев заболеваний раком гениталий. В России число вновь выявленных заболеваний женских половых органов в 2003 г. достигло 40,6 тыс., составляя 17% от числа всех злокачественных опухолей. Наиболее распространенной формой злокачественных новообразований женской половой сферы в России является рак тела матки (6,8% в структуре онкозаболеваемости), на долю рака шейки матки и яичников приходится по 5%. Отмечается тенденция к росту заболеваемости женского населения России: за период с 1995 по 2002 г. прирост показателей составил при раке яичников 11,5%, шейки и тела матки – 8,4 и 19,1% соответственно.

Рак шейки матки. Ежегодно в мире регистрируется 470,6 тыс. больных раком шейки матки (14,2% среди всех злокачественных новообразований), в России – 12,2 тыс. Широкое распространение рака шейки матки отмечено в развивающихся странах, на которые приходится 81% случаев, а его доля достигает 14,8% от числа всех злокачественных новообразований у женщин (в развитых странах – 4,2%). На протяжении жизни 1 из 128 женщин в США рискует заболеть раком шейки матки. Максимальные показатели заболеваемости на Гаити ($93,9^{\circ}/_{0000}$), в Никарагуа ($61,1^{\circ}/_{0000}$), Боливии ($58,1^{\circ}/_{0000}$), Гвинее ($51,8^{\circ}/_{0000}$); минимальные – в Китае ($5,2^{\circ}/_{0000}$), Турции ($3,9^{\circ}/_{0000}$), Сирии ($3,0^{\circ}/_{0000}$), Греции ($6,9^{\circ}/_{0000}$), Ираке ($3,3^{\circ}/_{0000}$), Азербайджане ($4,0^{\circ}/_{0000}$) и Израиле ($5,8^{\circ}/_{0000}$). На уровне $11-20^{\circ}/_{0000}$ находится заболеваемость в Японии, Казахстане, Грузии, Чехии, Молдове, России, Украине, Эстонии и Литве. Во всех странах СНГ отмечается рост заболеваемости раком шейки матки: от 5,5–8,5% (в России, Молдове и Киргизии) до 13,2–14,3% (в Беларуси и Казахстане).

Рак предстательной железы. Ежегодно в мире регистрируется 543 тыс. новых случаев, что составляет в структуре онкологической заболеваемости 10,2% (76,5% приходится на развитые страны).

В США на протяжении жизни 1 из 6 мужчин заболевает раком предстательной железы.

В структуре онкологической заболеваемости в 2003 г. эта локализация находилась на 3-м ранговом месте после рака легкого и рака желудка в России и Беларуси, на 4-м – в Грузии, на 5-м – в Молдове. Среди стран СНГ минимальна доля рака предстательной железы в Узбекистане (2%), значительно выше она в Казахстане (3,4%), Кыргызстане (3,6%), Молдове (4,0%), России (6,4%) и Беларуси (8,3%). За последние 10 лет отмечается ее увеличение во всех странах бывшего СССР. Самые высокие показатели заболеваемости раком предстательной железы в США (104,3‰/1000), Канаде (83,9‰/1000), Финляндии (72,9‰/1000), Франции (56,0‰/1000) и Австралии (76,0‰/1000), а среди стран бывшего СССР – в республиках Прибалтики; низкие – в Киргизии и республиках Средней Азии.

Прирост стандартизованных показателей заболеваемости за 1995–2002 гг. составлял от 9,7% в Молдове до 37–42% – в России, Беларуси и Казахстане; по величине прироста рак предстательной железы занимал 1-е ранговое место в России, 2-е – в Казахстане, 3-е – в Беларуси и 6-е – в Молдове.

Более 204 тыс. мужчин в мире ежегодно умирает от рака предстательной железы, в России – 7,6 тыс. (4,7% в структуре умерших от злокачественных новообразований), что соответствует 5-му ранговому месту после рака легкого, желудка, ободочной и прямой кишки. Прирост стандартизованных показателей смертности за 1995–2002 гг. составил в России – 18,9%, в Беларуси – 17,9%.

Рак почки. В странах бывшего СССР стандартизованные показатели заболеваемости были минимальными (<3‰/1000) – у мужчин в Азербайджане, Киргизии, республиках Средней Азии, у женщин – в тех же регионах, а также в Молдове, Армении и Грузии, на уровне 14–17‰/1000 показатель в Литве, Эстонии и Беларуси (у мужчин), а у женщин они в 2 раза ниже. Прирост показателей заболеваемости имел место во всех странах; особенно значителен он был у мужчин в Молдове (44,1%) и у женщин – в Кыргызстане (42,9%).

Меланома кожи. Ежегодно в мире меланомой кожи заболевает 132,6 тыс. человек, умирает – 37 тыс. Показатель морфологической верификации диагноза при меланоме кожи колебался от 87,5% (в Грузии) до 95–100% (в России, Армении, Беларуси и Казахстане). Большинство больных (62,4%) выявляются с I–II стадией заболевания. По сравнению с 1992 г. в России увеличилась доля III–IV стадий (с 27,2 до 33,8%). На учете онкологических учреждений России состояли более 46,7 тыс. больных (32,7 на 100 тыс. населения), в том числе 24,5 тыс. (52,4%) – 5 лет и более. В 2003 г. в России абсолютное число заболевших достигло 6,9 тыс. человек, и в структуре онкозаболеваемости ее доля составила 1,5% (в 1992 г. – 1,1%). Средний возраст заболевших 57 лет, умерших – 60 лет. В мире максимальные показатели заболеваемости были в Австралии (27,9‰/1000) и Новой Зе-

ландии ($25^{\circ}/_{\text{oooo}}$), а среди стран СНГ – в России (3,1 и $3,6^{\circ}/_{\text{oooo}}$) и Беларуси (2,8 и $3,8^{\circ}/_{\text{oooo}}$).

Нами проведен компонентный анализ динамики за 1985–1990 и 1990–2002 гг., который позволил общий прирост числа вновь выявленных больных разложить на соответствующие компоненты, т.е. определить, за счет чего он произошел (за счет доли прироста, обусловленной изменениями численности и возрастной структуры населения, или риска заболеть).

Компонентный анализ динамики заболевших меланомой кожи в России показал, что в период 1992–2002 гг. среди мужского населения России снизилась доля прироста, обусловленного изменением численности и возрастной структуры населения, и увеличилась доля прироста, связанного с изменением риска заболеть.

Прирост стандартизованных показателей заболеваемости за 1995–2002 гг. составил в России 19,2% – у мужчин и 33,3% – у женщин (5-е и 2-е ранговые места по величине прироста). Значительный прирост отмечен также в Беларуси (33,3 и 40,7%) и Казахстане (12,5 и 6,2%).

Смертность от меланомы максимальна в Австралии – 14,9 и $2,6^{\circ}/_{\text{oooo}}$ соответственно у мужчин и женщин, значительно ниже во Франции и России.

* * *

Смертность от злокачественных новообразований сокращает среднюю продолжительность жизни населения России на 2 года. Максимальное влияние на этот показатель оказывает смертность мужчин от рака легкого, желудка и гемобластозов, женщин – от рака желудка, молочной железы, легкого и гемобластозов.

Больной мужчина, умерший от злокачественного новообразования, не доживает 14 лет, женщина – 16 лет. Максимальная смертность отмечается при гемобластозах (18 лет – мужчины и 20 лет – женщины), опухолей костей и мягких тканей (21 год), а у женщин, кроме того, и от рака молочной железы (18 лет); минимальные – при раке предстательной железы (9 лет) и опухолях желудочно-кишечно-го тракта (12–13 лет).

В связи со смертностью от злокачественных новообразований население России ежегодно теряет 4,4 млн. человеко-лет жизни. Потери трудоспособного мужского населения из-за смертей от рака желудка составили 57 тыс., легкого – 97 тыс. человеко-лет. Третье место у мужчин по размеру наносимых потерь занимают гемобластозы – 38 тыс. человеко-лет. Наибольший урон трудоспособному женскому населению наносит смертность от рака молочной железы (51 тыс. человеко-лет), желудка (24 тыс.), шейки матки (26 тыс.) и гемобластозов (22 тыс.). Условные экономические потери России в 2002 г. за счет смертей от злокачественных новообразований достигают 4 млрд. руб.

Глава 2. Роль наследственных факторов в развитии злокачественных новообразований

Значение генетических факторов в развитии злокачественных новообразований интересует клиницистов и экспериментаторов на протяжении многих лет, но только с развитием молекулярной технологии стало очевидным, насколько важно знать не только клинические особенности течения злокачественных опухолей, но и генетические механизмы канцерогенеза. Наиболее популярной и научно обоснованной следует считать двухмутационную модель развития рака, предложенную Кнудсоном еще в 1972 г. Проанализировав взаимоотношения трех признаков при ретинобластоме у детей (время возникновения опухоли, частоту поражения парных органов и частоту семейных случаев), он предположил, что для развития опухолевого процесса необходимы по меньшей мере 2 мутационных события: первое – наследование ребенком мутантного аллеля гена, второе – возникновение мутаций уже в самих клетках сетчатки глаза.

В настоящее время уже нет сомнений в том, что в основе злокачественных новообразований лежат повреждения генетического аппарата в герминальной (половой) и соматической клетках, делающие эти клетки чувствительными к воздействию внешнесредовых канцерогенных факторов, способных активизировать процесс малигнизации. В зависимости от того, в какой клетке произошла первоначальная мутация – половой или соматической, рак может быть наследственным и ненаследственным. Гены, ответственные за злокачественную трансформацию, – это нормальные клеточные гены, участвующие в контроле деления, роста и дифференцировки клеток, но структурно-функциональные изменения (мутации) этих генов в конечном счете приводят к неконтролируемому делению клетки. При наследственных формах опухоли начальные изменения, происходящие в герминальных клетках организма, выявляются во всех клетках, в том числе и в клетках периферической крови. Однако первоначально возникшая унаследованная мутация гена в клетке недостаточна для развития опухоли. В случае возникновения второй мутации альтернативного гена в гомологичной хромосоме соматической клетки ткани-мишени носителя наследуемой мутации обеспечивается переход гена в гомозиготное состояние, что является причиной злокачественной трансформации.

Наследственные формы злокачественных новообразований встречаются практически при всех локализациях опухолей (их на-

считывается около 100 вариантов) и в среднем составляют 5–15% всех случаев рака. При некоторых неоплазиях (эмбриональные опухоли у детей) доля наследственных вариантов достигает 30–40%. Наследственная природа рака наиболее изучена при таких злокачественных новообразованиях, как эмбриональные опухоли у детей (ретино- и нефробластома), колоректальный рак, рак органов женской репродуктивной системы (рак молочной железы, яичников), медуллярный рак щитовидной железы.

Эмбриональные опухоли у детей. Начиная с 1970-х годов наиболее удобной моделью для изучения наследственной природы рака явились неоплазии детского возраста, такие как ретино- и нефробластома, которые проявляются в первые годы жизни, а в некоторых случаях – уже при рождении ребенка.

Ретинобластома стала первой опухолью, при которой была выявлена специфическая связь с презиготной хромосомной мутацией, в частности, обнаружена делеция длинного плеча 13-й хромосомы, затрагивающая участок 13q14.

Исследования, проведенные с помощью молекулярно-генетических методов, показали, что по меньшей мере в половине случаев, протекающих без видимой делеции 13q14, опухолевые клетки содержали две копии дефектного аллеля гена ретинобластомы (Rb), т.е. клетки опухоли были гомозиготны по участку хромосомы 13q14. Эти результаты свидетельствовали о том, что критическим моментом для возникновения ретинобластомы является потеря оставшейся неповрежденной копии гена Rb. Следовательно, мишенями мутаций, необходимых для возникновения рака, являются две копии гена Rb. Мутация одного аллеля гена Rb – это только гетерозиготное носительство повышенного риска возникновения заболевания. У ребенка, который унаследовал патологический аллель Rb, заболевание может развиваться в случае потери гетерозиготности за счет возникновения второй соматической мутации в одной из клеток сетчатки глаза, в результате чего возникает наследственный вариант ретинобластомы. У детей с двумя нормальными копиями гена Rb опухоль может возникнуть в результате только соматических событий, таких как утрата обеих копий гена в одной из клеток сетчатки глаза. При такой ситуации развивается спорадическая (ненаследственная) форма заболевания. Таким образом, ген-супрессор Rb1, который был клонирован в 1986 г., играет важную роль в регуляции клеточного цикла, являясь ключевым компонентом негативного контроля.

Диагностика наследственных форм ретинобластомы на первом этапе основывается на комплексной оценке многих параметров: раннего возраста начала заболевания, двусторонности поражения, наличия аналогичной опухоли у родственников, а также пороков развития и синдромов, предрасполагающих к раку, обнаружение делеций сайта хромосомы 13q14, определения активности фермента эстеразы-Д, которая снижается в 2 раза при делеции вышеуказанной области. При использовании этого подхода было показано, что

30–40% ретинобластом – это генетически обусловленные ее варианты. В таких семьях риск развития аналогичной опухоли у сибсов и у детей больного достигает 45–50%. Все перечисленные методы позволяют косвенно судить о изменениях в гене ретинобластомы, приводящих к развитию заболевания.

Молекулярная диагностика мутаций гена Rb1 является важной задачей, так как это уже принципиально качественно новый уровень в решении вопросов ранней диагностики и профилактики, позволяющий не только прогнозировать, но и диагностировать предрасположенность к развитию заболевания у сибсов и детей больного. В связи с этим совершенно необходимо создание канцер-регистра лиц – носителей патологических мутаций гена, дающих высокий риск развития неоплазии. Носители наследственной мутации гена Rb1 включаются в «группу риска» для последующего клиничко-генетического мониторинга. Эта группа детей требует систематического контроля генетика и онкоофтальмолога в течение первых 4 лет жизни. ДНК-диагностика дефектного гена Rb1 открывает возможности и для пренатальной диагностики носителей мутации по клеткам хориона, полученным при биопсии на 9–10-й неделе беременности. При обнаружении носительства герминальной мутации в гене Rb1 у плода риск развития ретинобластомы составляет 90%. Следовательно, молекулярные исследования позволят семье планировать данную беременность, делая для себя выбор: прервать ее по медицинским показаниям либо идти на риск рождения больного ребенка, который при рождении включается в «группу риска» для дальнейшего наблюдения онкоофтальмологом и генетиком. С этих позиций клиничко-генетический мониторинг за «группами риска» позволяет родителям надеяться на сохранение жизни и здоровья ребенка при условии ранней диагностики заболевания и своевременного его лечения. Важно, чтобы лица, перенесшие в детстве ретинобластому, при вступлении в брак обратились к врачу-генетику и получили информацию о прогнозе для потомства и методах дородовой диагностики в целях профилактики рождения больного ребенка.

Нефробластома (опухоль Вильмса) – этиологически и генетически гетерогенное заболевание. В около 30% случаев оно имеет наследственную природу. Большая часть генетически детерминированных случаев возникает в результате инактивации гена-супрессора WT1, локализованного в хромосоме 11p13. Этот ген, как и ген Rb1, относится к классу онкосупрессорных генов, и модель канцерогенеза при данном заболевании такая же, как и при ретинобластоме. Гемизиготные делеции 11p13 характерны и для синдрома WAGR, при котором кроме опухоли Вильмса отмечаются аниридия, аномалии развития мочеполового тракта, задержка физического и умственного развития. Точковые мутации в экзонах 7–10 гена WT1, кодирующих мотив цинковых пальцев, определяют синдром Дениса–Драша с характерными признаками прогрессирующей нефропатии, псевдогермафродитизма, нефробластомы и гонадобластомы. Высока

частота выявления у больных с нефробластомой таких наследственных синдромов, как Беквита—Видемана, гемигипертрофии, нейрофиброматоз I типа и др.

Принципы медико-генетического консультирования при нефробластоме те же, что и при ретинобластоме. Необходимо только учитывать тот факт, что большинство герминальных мутаций при этом заболевании возникает *de novo*, что существенно затрудняет идентификацию наследственных вариантов и медико-генетическое консультирование. При такой ситуации необходимы молекулярные исследования, направленные на выявление генов предрасположенности к развитию нефробластомы.

Колоректальный рак. Наследственный рак толстой кишки включает две достаточно хорошо описанные формы: наследственный неполипозный колоректальный рак и наследственный рак толстой кишки, развившийся на фоне семейного аденоматозного полипоза.

Наследственный неполипозный колоректальный рак является наиболее выраженной формой рака толстой кишки, на долю которого приходится около 5–10% всех форм колоректального рака. На Международной встрече в Амстердаме (1991) были определены первоначальные критерии наследственного неполипозного рака толстой кишки, которые включают: 1) наличие в семье 2–3 родственников первой степени родства с морфологически верифицированным диагнозом рака толстой кишки; 2) последовательное (вертикальное) поражение двух поколений; 3) выявление хотя бы у одного из пораженных членов семьи колоректального рака в возрасте моложе 50 лет.

Синдром наследственного неполипозного рака толстой кишки характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования в раннем возрасте, склонностью к поражению правых отделов толстой кишки и развитию первично-множественных злокачественных новообразований. Средний возраст выявления у больных наследственного неполипозного рака толстой кишки составляет 44 года по сравнению с 64 годами при спорадическом раке. В некоторых семьях может наблюдаться повышенный риск развития других злокачественных новообразований. К ним относятся рак эндометрия, молочной железы, яичников, желудка, тонкой кишки. Кумулятивный (накопленный) риск развития рака у родственников из семьи с наследственным неполипозным колоректальным раком в возрасте до 70 лет составляет 91% для мужчин и 69% – для женщин. Причиной возникновения наследственного неполипозного рака толстой кишки является мутация одного из генов hMSH2 (2p16); hMLH1 (3p21); hPMS1 и hPMS2 (2q31 и 7q11), участвующих в образовании репарационных комплексов, функция которых заключается в поддержании точности ДНК в процессе ее репликации.

Семейный аденоматоз толстой кишки, на фоне которого развивается колоректальный рак, характеризуется развитием множественных аденом (иногда более 100) в толстой кишке. Его частота состав-

ляет 1 на 8000 новорожденных. Заболевание обнаруживается приблизительно у 40% членов семьи. Больные с семейным аденоматозом являются носителями герминальной мутации в гене APC (5q21–22). В настоящее время обнаружено более 300 мутаций этого гена, 60% из которых локализованы в экзоне 15. Возникновение соматической мутации в другом нормальном аллеле приводит к инактивации обоих аллелей и возникновению злокачественного заболевания. У 95% людей, имеющих мутации в этом гене, рано или поздно развивается рак, причем в 60% случаев возникает именно рак толстой кишки, а в остальных – рак тела матки, рак молочной железы, рак желудка. В среднем рак у лиц с семейными аденомами развивается в более раннем возрасте, как правило, до 40 лет, т.е. на 20 лет раньше, чем в популяции. Существует несколько синдромов, характеризующихся аденоматозом желудочно-кишечного тракта и появлением опухолей мягких тканей и костей (синдром Гарднера), меллуро- и глиобластом (синдром Турко), которые рассматриваются как варианты семейных аденом.

Синдром Гарднера – аутосомно-доминантное заболевание. Основанием для постановки диагноза служит классическая триада: аденомы толстой кишки, кожные фибромы и эпидермоидные кисты. Нередко обнаруживаются костные аномалии (остеомы черепа, костно-хрящевые экзостозы, кортикальное утолщение трубчатых костей), аномальный прикус. Следует отметить, что внекишечные проявления весьма вариабельны и могут развиваться до появления аденом толстой кишки. Вероятность малигнизации аденом при данном синдроме – около 100%. Ряд авторов отмечает сходство семейной аденомы и синдрома Гарднера и рассматривают последний как возможный вариант семейной аденомы. Ассоциация между опухолями мозга и множественными аденомами толстой кишки может быть результатом двух различных герминальных дефектов: мутации гена APC или гена, отвечающего за устранение дефектов пострепликативной ДНК.

Синдром Турко (возможно, вариант синдрома Гарднера) – редкий наследственный синдром, который передается по аутосомно-доминантному типу и проявляется сочетанием аденом толстой кишки с опухолями мозга. Некоторые исследователи полагают, что синдром Турко – клинический вариант семейного аденоматоза, ген которого картирован в районе 5q21–22. Появились сведения о возможном существовании в геноме другого гена полипоза толстой кишки, не связанного с семейным аденоматозом. Другие исследователи полагают, что синдром Турко – самостоятельное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Синдром Пейтца–Егерса наследуется также по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью. Встречается он приблизительно 1 на 8300–29 000 новорожденных. В отличие от предыдущих синдромов, полипы при данном заболевании представляют собой истинные гамартомы (возможны аденомы) и поражают все отде-

лы ЖКТ. Внекишечные проявления — пигментация слизистой оболочки губ, ротовой полости, а также ладоней, подошв и перианальной области, влагалища. Наиболее часто малигнизируются полипы желудка, толстой кишки. Описаны редкие случаи развития у больных с данным синдромом рака двенадцатиперстной кишки. При синдроме Пейтца—Егерса нередко отмечается сочетание различных опухолей женского полового тракта, молочных желез и первично-множественных злокачественных новообразований.

Ювенильный полипоз толстой кишки — наследственное поражение толстой кишки, при котором тип наследования гамартомных полипов, в отличие от синдрома Пейтца—Егерса, остается недостаточно ясным.

На основании результатов анализа генетических нарушений, наблюдаемых на различных этапах опухолевой прогрессии, Фогельштейном была представлена модель колоректального канцерогенеза, сущность которой заключается в том, что для развития злокачественной опухоли толстой кишки необходимо по меньшей мере 7—10 генетических нарушений, наблюдающихся в 4—5 различных генах. Эти изменения затрагивают такие важные гены, как APC(5q), DCC/DPC/JV18(18q), p53(17p) и онкоген K-ras (12p). Все это свидетельствует о стадийности развития аденом и на их фоне рака толстой кишки. Предполагается, что наследственная предрасположенность к аденомам и раку толстой кишки является общей, а ген(ы) подверженности имеет значение не только в возникновении и развитии аденом, но и в злокачественной их трансформации.

Схема формирования «групп риска» развития рака толстой кишки выглядит следующим образом. При наследственном неполипозном колоректальном раке опухоли толстой кишки и другие злокачественные новообразования возникают в более раннем возрасте (до 40—45 лет), чем аналогичные спорадические опухоли. В связи с этим скрининг в таких семьях следует начинать с обследования лиц с 20-летнего возраста. Учитывая, что при наследственном неполипозном колоректальном раке поражаются преимущественно правые отделы толстой кишки, методом выбора при скрининге должна быть тотальная колоноскопия. Больных тестируют на наличие герминальной мутации в одном из генов hMSH2 и hMLH1. В случае выявления мутации у больных аналогичному тестированию подвергаются здоровые родственники с последующим формированием «групп риска» и активным диспансерным наблюдением за ними. Пока это единственный подход для организации и функционирования системы генетической профилактики наследственных форм рака толстой кишки, что в свою очередь является основной задачей специализированного медико-генетического консультирования в онкологии.

При обследовании родственников проводится их отбор в четыре группы: первая группа — лица с выявленными злокачественными новообразованиями, включая рак толстой кишки; вторая — с выявленной предопухоловой, опухолевой и фоновой патологией; тре-

тя — с наличием преморбидного фона, но без определяемой при обследовании патологии; четвертая — «практически здоровые» лица. В первой группе проводится лечение выявленной патологии, а в последующем — контрольное обследование в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса. Ежегодный мониторинг в этой группе направлен на вторичную профилактику новых злокачественных опухолей. Во второй группе осуществляется лечение выявленной патологии и обследование, которое проводится 1 раз в 2–3 года до 40 лет, а в последующем — ежегодно. В третьей и четвертой группах диспансерному наблюдению подлежат только лица старше 40 лет, у которых повторный риск больше 10%.

На первом этапе скрининга следует использовать клинические критерии: «семейная история» колоректального рака и/или аденом толстой кишки, ранний возраст выявления рака толстой кишки (моложе 45 лет), наличие в семье родственников с полинеоплазиями и другими злокачественными новообразованиями (рак эндометрия, яичников, молочных желез). Исходя из того, что частое развитие метакронного рака толстой кишки у больных с наследственным неполипозным колоректальным раком происходит на фоне аденомы, и в этих случаях процесс прогрессирования пролиферативных процессов от нормальной слизистой оболочки к аденоме и от последней к раку происходит быстрее, интервал обследования родственников из этих семей должен быть короче — 1 раз в год.

В настоящее время не рекомендуется использовать тесты для выявления мутаций генов с целью идентификации лиц, предрасположенных к раку толстой кишки, в общей популяции, по крайней мере, по двум причинам: редкость мутаций гена APC и генов, участвующих в репарации ошибок репликации ДНК в популяции, и дороговизна исследований. В связи с этим при подозрении на наличие наследственного неполипозного колоректального рака многие исследователи предлагают у пораженных членов семьи исследовать опухоли на наличие микросателлитной нестабильности ДНК. Если она выявлена, больные раком толстой кишки подвергаются тесту на наличие герминальной мутации в одном из генов hMSH2 и hMLH1. В случае выявления мутации этих генов аналогичному тестированию подвергаются здоровые родственники.

Рак органов женской репродуктивной системы (рак молочной железы и яичников). В настоящее время четко установлено, что в 5–15% семей, в которых имелись случаи рака молочной железы и рака яичников, эти опухоли относятся к наследственным вариантам, развитие которых связано, как и при других наследственных опухолях, с первоначальной мутацией в герминальных клетках с последующими генетическими событиями в эпителиальных клетках-мишенях молочных желез и яичников. Для наследственных форм рака молочной железы и яичников характерны: факт семейного накопления, «вертикальная» передача заболевания, ранний возраст его начала, двусторонность или полифокусность поражения, специфич-

ческие опухолевые ассоциации. Факт семейного накопления (две и более пораженных родственниц) и ранний возраст манифестации заболевания являются кардинальными признаками всех наследственных раков, в том числе рака молочной железы и яичников.

К настоящему времени выделен ряд синдромов, при которых рак молочной железы или яичников служит одним из проявлений генетически детерминированного фенотипа. Описаны такие специфические опухолевые ассоциации, как рак молочной железы/яичников/эндометрия, рак молочной железы/рак органов желудочно-кишечного тракта (синдром Линча II), рак молочной железы/мозга, костей и мягких тканей (синдром Ли-Фрумени), рак молочной железы/опухоли мягких тканей, языка, гортани, надпочечников, гембластозы (SBLA-синдром). Помимо перечисленных синдромов существуют наследственные болезни и синдромы, на фоне которых развивается рак молочной железы и яичников. К ним относятся синдромы Гарднера, Пейтца—Егерса, Коудена, а также такое иммунодефицитное состояние, как синдром Луи-Бар.

Одним из значительных достижений в области изучения наследственных форм рака яичников и молочной железы явилось открытие генов BRCA1 и BRCA2, герминальная мутация в одном из аллелей которых дает высокий риск развития рака яичников и рака молочной железы. Ген BRCA1 был картирован на длинном плече 17-й хромосомы. Участок хромосомы 17q21, где располагается ген BRCA, часто делегирует при раке молочной железы и яичников. Мутации этого гена в основном происходят в герминальных клетках, что приводит к развитию наследственных форм рака яичников и рака молочной железы. Другой ген BRCA2 был картирован на 13-й хромосоме (13q12–13). С молекулярно-генетической точки зрения функция генов BRCA1 и BRCA2 (особенно BRCA2) до конца не выяснена. Однако многие считают, что эти гены представляют собой гены-супрессоры. В настоящее время идентифицировано более 800 различных мутаций (большинство из них представлены делециями и инсерциями), локализованных в различных областях генов BRCA1/2, которые дают очень высокий риск возникновения рака яичников и/или рака молочной железы.

Риск развития рака яичников и/или рака молочной железы у женщин — носительниц герминальных мутаций гена BRCA1, по данным разных авторов, различен: при раке яичников он равен 44%, а при раке молочной железы — 87%, по данным других — риск развития рака яичников и /или рака молочной железы в течение всей жизни (до 70 лет) равен 60–65%. У носителей мутаций гена BRCA2 риск развития рака яичников значительно ниже и равен 20%, причем наибольший риск развития рака яичников наблюдается у женщин в возрасте 40–49 лет и в семьях, где накопление рака яичников, ассоциируется с опухолями молочных желез.

В системе профилактики наследственных форм рака яичников очень важная задача заключается в выявлении лиц, подверженных

высокому генетическому риску развития рака, их динамическое наблюдение и оказание своевременной профилактической помощи. Основная цель наблюдения «групп риска» — это ранняя диагностика заболевания и раннее начало его лечения. Для этого многие исследователи рекомендуют начиная с 25–35 лет каждые 6–12 месяцев консультации гинеколога и маммолога, маммографию, интравагинальное УЗИ, определение опухолевого маркера СА 125. Для практически здоровых носителей мутаций актуальными являются раннее выявление заболевания посредством скринирующих программ, изменения стиля жизни, химиопрофилактика и клиничко-хирургические профилактические методы.

Широко обсуждается профилактическое применение в «группах риска» тамоксифена. В основу предлагаемой гормонотерапии положены факты, свидетельствующие о том, что тамоксифен в 90% случаев подавляет опухолевый рост при раке молочной железы. Это позволило предположить, что применение тамоксифена возможно и с профилактической целью. Подробное изучение механизма действия препарата выявило, что тамоксифен блокирует G-1 фазу клеточного цикла и подавляет деление опухолевых клеток. Начиная с 1980-х годов были проведены большие клинические рандомизированные исследования по определению эффективности профилактического применения тамоксифена у женщин с высоким риском развития рака молочной железы. Обобщенные результаты этих исследований, опубликованные в 1998 г., показали, что применение тамоксифена с целью профилактики в одних группах (американские исследования) снижает риск развития неинвазивного рака молочной железы на 50%, в других (английские данные) разницы в риске контрольной и опытной групп не найдено.

Профилактическая мастэктомия является альтернативным методом профилактики у женщин с высоким риском развития рака молочной железы. Минимальный риск, при котором рекомендована эта процедура, составляет 25%, хотя некоторые европейские центры, использующие этот вид операций, учитывают только носительство герминальных мутаций генов BRCA 1/2, предрасполагающих к развитию рака молочной железы. Ретроспективные данные показывают, что профилактическая мастэктомия снижает риск развития этого заболевания на 95%.

Медуллярный рак щитовидной железы. Наследственный медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) является основной составной частью синдромов множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (МЭН II), которая включает МЭН IА, МЭН IБ и семейный медуллярный рак щитовидной железы. Клинические варианты наследственного медуллярного рака щитовидной железы приведены в таблице 2.1.

Результаты комплексного клиничко-генетического анализа семейных больных МРЩЖ позволили выделить основные клинические и генетические признаки, с помощью которых оказалась возможной фе-

Таблица 2.1

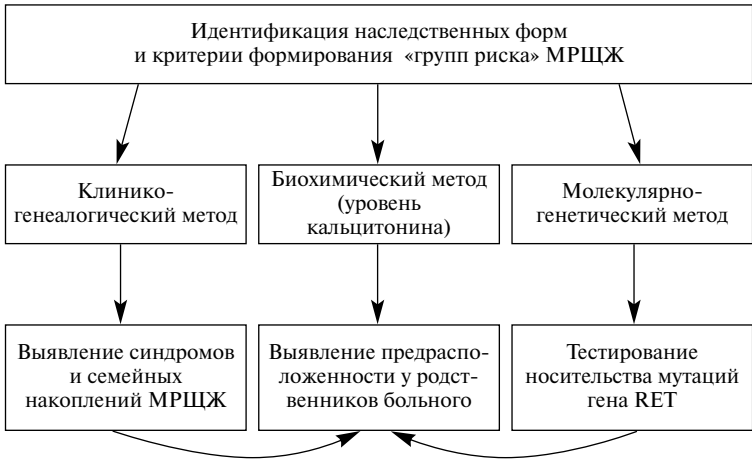
**Клинические варианты наследственного
медуллярного рака щитовидной железы**

Клетки, органы и ткани	МЭН IIА	МЭН IIВ	Семейный МРЩЖ
С-клетки щитовидной железы	Рак	Рак	Рак
Надпочечники	Феохромоцитома (50%)	Феохромоцитома (50%)	—
Паращитовидные железы	Гиперплазия/аденома (10–30%)	Не вовлечены	—
Ганглии желудочно-кишечного тракта	—	Гиперплазия	—
Другие нарушения	—	Мышечные и скелетные дефекты, невромы слизистой оболочки рта и конъюнктивы, задержка полового созревания	—

нотипическая идентификация наследственных форм этого заболевания и формирование «групп повышенного риска» развития МРЩЖ среди родственников больных. Доля наследственных форм медуллярного рака щитовидной железы составляет 25–30%. Эти данные были подтверждены и с использованием молекулярно-генетического анализа, включая выявление мутаций в протоонкогене RET, что позволило усовершенствовать раннюю диагностику наследственных форм МРЩЖ. На основании определения полной нуклеотидной последовательности, включающей 9–16-й экзоны и окружающие их интроны протоонкогена RET (10q11.2), разработана новая эффективная система анализа вариации структуры для 10, 11, 13, 15 и 16-го экзонов гена RET, мутации в которых ассоциированы с МЭН II. С использованием разработанной новой системы определен спектр герминальных мутаций в гене RET при синдромах МЭН II. В российской популяции у больных с МЭН IIА наиболее частой мутацией является замена цистеина на аргинин в кодоне 634, которая обнаружена у 50% обследованных. Мутация в кодоне 918 выявлена у всех российских больных с МЭН IIВ. Показана возможность применения RET-маркеров для уточнения диагноза, для выявления бессимптомных носителей мутаций из отягощенных семей с целью формирования групп риска. Разработанная система молекулярного анализа позволяет со 100% эффективностью проводить ДНК-диагностику наследственных форм МРЩЖ и использовать

Схема 2.1

Выявление наследственных форм МРЩЖ и формирование «групп риска»



эти результаты для индивидуального прогноза и профилактики рака. Идентификация RET-мутаций у родственников позволяет выявить потенциальных больных до появления у них клинико-биохимических признаков развития медулярного рака щитовидной железы и тем самым снизить риск возникновения заболевания. Для выявления наследственных вариантов медулярного рака щитовидной железы используют три этапа мероприятий (схема 2.1).

На основе ДНК-диагностики появилась возможность проведения превентивной тиреоидэктомии при синдромах МЭН II. Профилактическая тиреоидэктомия, которую рекомендуют проводить с 5-летнего возраста в семьях с синдромом МЭН IА, послужит предупреждением развития рака щитовидной железы при данном синдроме.

Обобщенные клинико-генетические исследования позволили унифицировать критерии идентификации наследственных новообразований любой локализации, которые включают:

- наличие в семье двух и более пораженных раком родственников;
- вертикальный характер распределения заболевания в семьях, соответствующий аутосомно-доминантному типу наследования (пропорция больных к общему числу членов семьи в возрасте старше 35 лет приближается к 50%);
- наличие высокой частоты полифокусного двустороннего поражения парных опухолей;
- наличие в семьях высокой частоты больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями;

- ранний возраст начала болезни (до 40–45 лет);
- специфические опухолевые ассоциации в семье (накопление опухолей разных локализаций у родственников, объединяемые понятием «онкосиндром»);
- обнаружение хромосомных мутаций, специфически связанных с возникновением опухоли;
- обнаружение мутаций генов, ассоциированных с возникновением конкретных опухолей.

В настоящее время идентифицировано более 20 генов, инактивация которых приводит к возникновению наследственных онкосиндромов и различных новообразований. Результаты генетико-эпидемиологических и молекулярно-генетических исследований привели к всеобщему признанию концепции, что рак — это болезнь генома, а канцерогенез — это сложный процесс, в основе которого лежат структурно-функциональные изменения клеточных генов, детерминирующих возникновение и прогрессию опухоли. При наследственных формах рака определяющая роль принадлежит супрессорным генам. Суммарный эффект инактивации генов-супрессоров и активация онкогена нарушают различные звенья единой системы, регулирующей клеточную пролиферацию, что в конечном итоге приводит к одному результату — неконтролируемому делению, превращающему клетку в злокачественную, причем развитие некоторых злокачественных опухолей требует от 7 до 10 генетических изменений, наблюдаемых в 4–5 различных генах.

Одним из важных результатов изучения наследственных злокачественных новообразований является обнаружение их этиологической и генетической гетерогенности, подтвержденной в полной мере молекулярно-генетическими исследованиями. На основе обобщения полученных фактов появилась возможность ставить вопрос о ранней (доклинической) диагностике и профилактике наследственных злокачественных новообразований путем организации специализированного медико-генетического консультирования, деятельность которого должна состоять из следующих этапов: 1) генетический скрининг (выявление и регистрация семей, отягощенных злокачественными новообразованиями); 2) генетическое консультирование (уточнение генетического диагноза и прогноза заболевания); 3) формирование групп генетического риска и их клинко-генетический мониторинг (ранняя диагностика и профилактика рака). Тактика создания профилактического регистра носителей онкопатологических генов, основанная на Конвенции о правах человека и биомедицины (2000), состоит в следующем:

1) оценка семейного отягощения и необходимости выполнения молекулярно-генетического исследования больному и членам его семьи;

2) соблюдение принципов добровольного проведения ДНК-диагностики с целью выявления онкопатологических генов, дающих высокий риск развития опухоли;

3) конфиденциальность генетической информации, право человека самому решать, быть или не быть проинформированным о результатах генетического анализа и его последствиях;

4) при желании пациента-носителя он включается в профилактический регистр с последующей организацией и координацией клинико-генетического мониторинга за состоянием его здоровья, профилактических операций, психологической помощи.

Тестирование генов предрасположенности к злокачественному новообразованию у клинически здоровых родственников больных будет иметь огромное значение, так как такой подход полностью изменит тактику медико-генетического консультирования, основная задача которого будет сводиться не к определению вероятностных рисков, а к диагностике у них конкретных патологических генов предрасположенности к развитию рака.

Глава 3. Классификация и морфология опухолей

В современной клинической онкологии патология, в частности патологическая анатомия, играет весьма существенную роль. При этом она выступает в двух качествах — собственно патологии, или патологической анатомии онкологических болезней, и так называемой клинической, или хирургической, патологии (онкоморфологии) опухолей. Причем этот раздел в последние десятилетия получил особенно интенсивное развитие, превратившись в основу клинической диагностики в онкологии.

Морфологическая верификация диагноза онкологического заболевания в современной клинике является непреложным условием выбора характера и объема лечебных мероприятий, а в части случаев позволяет судить и о прогнозе заболевания.

В возникновении опухолевого роста, как известно, значительная патогенетическая роль отводится нарушениям иммунологического контроля в организме. В то же время и сама опухоль оказывает иммунодепрессивное влияние на соответствующие компетентные системы организма-опухоленосителя, что приводит к возникновению у онкологических больных приобретенного (вторичного) иммунодефицита. Его следствием является возникновение ряда аутоиммунных и иммуннокомплексных патологических процессов, объединяемых в понятие «паранеопластический синдром», клинические проявления которого весьма разнообразны и охватывают различные органы и системы. Иммунодефицитные состояния могут усугубляться тем, что абсолютное большинство современных противоопухолевых агентов обладает иммуносупрессивным действием. Совокупность факторов, угнетающих естественный иммунитет, во многих случаях не позволяет избежать соответствующих осложнений, среди которых у онкологических больных преобладают бактериально-вирусные (пневмонии, сепсис, дерматиты, менингиты, герпетические поражения). Лучевая терапия в зависимости от зоны облучения нередко осложняется заболеваниями сердечно-сосудистой системы (острые и хронические перикардиты, радиационный фиброз миокарда, ускоренное развитие коронарного атеросклероза), а также лучевым пневмонитом, хроническим рестриктивным фиброзом клетчатки средостения или других зон лучевого воздействия.

Полихимиотерапия опухолей, особенно при применении антибиотиков антрациклинового ряда, может осложняться кардиоми-

ОНКОЛОГИЯ
Справочник практического врача

Под ред. чл.-корр. РАМН *И.В.Поддубной*

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*
Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*
Редактор: *М.Н.Ланцман*
Корректор: *Л.Ю.Шанина*
Компьютерный набор и верстка: *Д.В.Давыдов, А.Ю.Кишканов*

ISBN 5-98322-247-3



Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.
Подписано в печать 17.11.08. Формат 84×108/32.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 24 п.л.
Гарнитура Таймс. Тираж 2000 экз. Заказ №3125

Издательство «МЕДпресс-информ».
119992, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3
Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63
E-mail: office@med-press.ru
www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ОАО «Типография «Новости»
105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46