

лучевые язвы, потребовавшие стационарного лечения.

Сроки наблюдения после окончания лучевого лечения рецидивов и метастазов составили от 3 мес до 10 лет.

Отмечено увеличение продолжительности жизни больных при повышении суммарной очаговой дозы излучения до 60—80 Гр.

Причины смерти и продолжительность жизни 12 больных после окончания сочетанного лучевого лечения, включавшего внутритканевую гамма-терапию: прогрессирование основного опухолевого процесса — 6 (от 3 мес до 1,5 лет); прогрессирование локального процесса и развитие отдаленных метастазов — 3 (от 1 года 7 мес до 5,5 лет); развитие отдаленных метастазов при отсутствии опухоли во влагалище — 3 пациентки (от 1 года 7 мес до 5,5 лет). Отдаленное метастазирование выражалось в поражении печени, брюшины, сальника, кишечника.

Без признаков общего и местного проявления опухолевого процесса выбыли из-под наблюдения 7 пациенток: 6 — в течение 1,5—3 лет, 1 — через 6 лет после окончания лечения. У 1 больной после окончания сочетанного лучевого лечения по поводу рака шейки матки и одновременно выявленного метастаза во влагалище период ремиссии составил 10 лет.

Таким образом, анализ клинических наблюдений свидетельствует о больших терапевтических возможностях внутритканевой лучевой терапии в сочетании с дистанционной и/или внутривлагалищной гамма-терапией и в самостоятельном варианте лечения. При этом достигается возможность сконцентрировать дозу излучения в области опухолевого очага с минимальным лучевым воздействием на окружающие здоровые органы и ткани, что позволяет проводить лечение ранее облученных тканей и существенно улучшить непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с рецидивами и метастазами рака тела и шейки матки во влагалище. Результаты внутритканевой лучевой терапии свидетельствуют, что у этой группы больных, относимой многими авторами к инкурабельным, возможно полное излечение или значительное улучшение с продлением жизни и улучшением ее качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989.
2. Вишневская Е. Е. Рак шейки матки. — Минск, 1968.
3. Костромина К. Н., Замятин О. А. и др. // Мед. радиология. — 1982., № 7.
4. Павлов А. С. Внутритканевая гамма- и бетта-терапия злокачественных опухолей. — М.: Медицина, 1967.
5. Штикалов В. Л. Внутритканевая лучевая терапия рецидивов и метастазов рака матки во влагалище: Дис. канд. — М., 1984.
6. Badib F. J., Kurohara, S. S. et al. // Am. J. Roentgen Rad. Ther. Nucl. Med. — 1969. — Vol. 105. — P. 596—602.
7. Bellotti J. E. et al. // Radiotherapy and Oncology. — 1993. — Vol. 26. — P. 254—259.
8. Brady L. M. et al. // Cancer. — 1987. — Vol. 60. — P. 2081—2093.
9. Greven K., Olds W. // Cancer. — 1987. — Vol. 60. — P. 419—421.
10. Hoekstra C. J. M. et al. // Radiotherapy and Oncology. — 1993. — Vol. 27. — P. 164—166.
11. Monge R. M. et al. // Radiotherapy and Oncology. — 1993. — Vol. 28. — P. 127—133.
12. Puthavala A. A. et al. // Cancer. — 1982. — Vol. 50. — P. 2810—2814.
13. Russel A. H. et al. // Gynecol. Oncology. — 1987. — Vol. 27. — P. 226—232.

Поступила 01.07.94

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616-006.04-031.14:575

Н. Б. Белев, Е. Е. Самотья, В. В. Колодько,
Б. Д. Гейхман, Т. П. Казубская, Ю. А. Алябов,
Е. Н. Кудина, Р. Ф. Гарькавец

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К СКРИНИНГУ ГРУПП РИСКА В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Институт онкологии Молдовы, НИИ клинической онкологии

Рак толстой кишки (РТК) является одной из основных форм злокачественных опухолей человека и выходит в последнее время на первое место среди злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. По данным различных исследователей, из общего числа ежегодно регистрируемых больных РТК в 5—25% случаев возникает у лиц с семейной предрасположенностью [1—4, 7—9]. Случаи семейного рака той же локализации отмечены у 2,1% больных, при этом частота РТК в обследованных семьях составляет 4,2%, что в 2,2 раза выше чем в популяции. Наиболее часто аналогичная форма рака встречается у sibсов и родителей пробандов [2, 5, 6, 9, 10].

Ранее авторами данного сообщения изучены распространенность, частота семейного накопления злокачественных заболеваний в семьях больных и особенности наследования РТК [1—3]. Проведенные исследования показали, что оценки сегрегационных частот РТК оказались ниже теоретически ожидаемых для простых моногенных типов наследования. Это поставило под сомнение предположение о моногенном типе наследования РТК и явилось основанием для рассмотрения РТК в рамках мультифакториальной модели, что позволило определить степень участия генетических и внешнесредовых факторов в детерминации изучаемого заболевания. Нами было показано, что структура подверженности при РТК лучше аппроксимируется квазинепрерывной фенотипической моделью, в рамках которой вклад генетических факторов достигает 73%, средовых факторов — 27%. Генетический анализ гетерогенности клинических форм РТК показал их высокую патогенетическую общность. При этом возникновение рака ободочной кишки (РОК) в несколько большей степени зависит от генетических факторов (83,7±7,3%) по сравнению с раком прямой кишки (РПК) — 67,9±7,1%.

Основываясь на предположениях, разработаны и современные подходы к медико-генетическому консультированию в онкопроктологии, которые включают: 1) изучение на основе генетического анализа этиологической гетерогенности РТК; 2) изучение взаимосвязи РТК с аденомами толстой кишки и некоторыми злокачественными опухолями гормонозависимых органов; 3) оценку и конкретизацию вклада отдельных факторов риска (характеристик) в подверженность РТК на основе поиска высокозначимых ассоциаций этого заболевания с генетическими и иммуногенетическими маркерами; 4) создание на этой основе регистра семей, отягощенных аденомами и раком толстой кишки; разработка и систематизация критериев для идентификации наследственно обусловленных форм РТК; 5) разработку этапов и тактику медико-генетического консультирования, включающего оценку генетического прогноза здоровья для

родственников из семей, отягощенных РТК, отбор и клинико-генетический мониторинг групп риска (диспансеризация и динамическое наблюдение).

Все эти вопросы разрабатываются на модели злокачественных новообразований толстой кишки. Материалом исследования служили данные клинического и медико-генетического изучения 694 больных РТК и 46 с первично-множественными злокачественными новообразованиями (16 больных с первично-множественным раком толстой кишки и 30 больных, у которых одна или более раковых опухолей, поражающих толстую кишку, сочетались с различными злокачественными новообразованиями других органов). Генеалогический материал исследования включал сведения о 4578 родственниках первой степени родства, возраст которых к моменту обследования превышал 20 лет.

При генеалогическом исследовании семейное накопление РТК среди родственников первой степени родства выявлено у 5,8% больных РТК. Семейный анамнез у больных РОК отмечен в 7,6% случаев, тогда как у больных, пораженных РПК, существенно реже — 4,6%. Среди больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями случаи семейного РТК отмечены в 17,4% случаев. В обследованных семьях 694 больных РТК частота накопления различных злокачественных опухолей составила 16,2%, в том числе РТК — 2,4%, рака желудка — 2,3%, рака тела матки — 1,1%, рака молочной железы — 3,4%, первично-множественных злокачественных новообразований — 0,2%, других злокачественных опухолей — 6,8%. У 9,9% родственников больных отмечены одиночные и множественные аденомы толстой кишки.

С другой стороны, в семьях 122 больных с одиночными и множественными аденомами толстой кишки у 3,0% родственников отмечены различные злокачественные новообразования: частота РТК составила 0,13%, рака желудка — 1,05%, рака тела матки — 0,26%, рака молочной железы — 0,52%, других злокачественных новообразований — 0,8%. Приведенные данные относительно рака желудка и молочной железы превышают аналогичные показатели в популяции в 10 и 1,8 раза соответственно, но ниже частот указанной патологии в семьях больных РТК.

С целью выявления маркеров наследственной predisposition к данному заболеванию в семьях больных РТК проведены лабораторные исследования, включающие определение клеточного иммунитета (панель тестов розеткообразования), пяти опухолевых маркеров (AFP, CEA, MCA, CA-19-9, CA-125) в сыворотке крови. Полученные данные свидетельствуют о наличии в онкологически отягощенных семьях преморбидного фона, характеризующегося иммунодефицитом по клеточному типу и повышением нормального уровня одного или нескольких маркеров, при этом профили чувствительности маркеров у родственников больных и больных аденомами толстой кишки очень близки, одновременно существенно отличаясь от контрольных. Важным является то, что уже на ранних этапах развития рака на фоне аденом (focal carcinoma) выявляется эффект сывороточной блокады рецепторов иммунокомпетентных клеток, который может служить дополнительным критерием малигнизации. Поскольку преморбидные изменения поддаются количественной характеристике, в сочетании с данными клинического обследования они

предоставляют дополнительные возможности для индивидуального мониторинга больных аденомами толстой кишки и членов онкологически отягощенных семей.

Рестрикционный анализ ДНК опухолевой и нормальной тканей предварительно показал, что в аденокарциномах толстой кишки наблюдаются изменения числа рестрикционных фрагментов ДНК и длины теломер по сравнению с нормальной слизистой оболочкой. Эти изменения свидетельствуют о наличии структурной перестройки ДНК и требуют дальнейших исследований с использованием новых зондов для возможного получения устойчивых генетических маркеров малигнизации слизистой оболочки толстой кишки и наследственной predisposition к раку.

До настоящего времени число критериев, позволяющих выделять генетически детерминированные опухоли, ограничено. Проведенное исследование позволило выработать следующие критерии повышенного риска развития злокачественных опухолей в семьях больных РТК:

- наличие в семье двух и более случаев РТК;
- наличие в семье двух и более наблюдений злокачественных опухолей другой локализации;
- наличие в семье случаев первично-множественных злокачественных новообразований;
- выявление одного из синдромов аденоматоза толстой кишки;
- рекуррентный риск, рассчитанный по таблицам, превышающий 10%;
- наличие преморбидного фона;
- выявление одиночных или множественных аденом толстой кишки;
- наличие у обследуемого фоновых и предопухолевых процессов (полипоз желудка, гиперпластические процессы эндометрия, дисгормональные пролиферативные молочные железы, опухолевые образования яичников и др.).

Уточненные критерии риска позволили разработать программу скрининга и систему диспансерного наблюдения в семьях больных РТК.

Программа скрининга включает: анализ родословных, иммунологическое, клиническое, эндоскопическое, ультразвуковое обследование, а по показаниям — дополнительные инструментальные исследования.

По разработанной скрининг-программе проведено обследование 206 родственников первой степени родства. При этом у 9 (4,3%) активно выявлен РТК, у 6 из них в ранних стадиях (focal carcinoma, 1 стадия); в 1 случае — рак молочной железы в третьей стадии. Частота бессимптомных аденом толстой кишки у обследованных составила 15%, что в 2 раза выше чем в популяции. Кроме того, у 28% родственников выявлена различная фоновая и предопухолевая патология органов репродуктивной системы у женщин.

Проведение клинико-генетических и генетико-эпидемиологических исследований требует изучения большого фактического материала. С этой целью в отделении клинической онкогенетики Института онкологии Молдовы создан автоматизированный медико-генетический канцеррегрстр. Основой для создания регистра служил практический материал, накопленный в течение 15 лет. Регистр предусматривает осуществление научного анализа, включающего оценку вклада наследст-

веных факторов в возникновение и развитие РТК, выделение генотипически однородных групп, изучение патогенетической общности аденом и РТК, а также некоторых гормонозависимых опухолей. К настоящему времени в регистр включены данные, содержащие информацию о 4000 семей больных аденомами и РТК.

Результаты комплексного семейно-популяционно-го исследования РТК, касающиеся проблем его генетической классификации, будут иметь существенную значимость, поскольку формирование этиологически (генотипически) однородных групп больных явится основой для патогенетически обоснованной активной профилактики РТК.

Реализация вышеуказанных подходов скрининга в семьях больных аденомами и РТК создает, по нашему мнению, необходимые предпосылки для патогенетически обоснованной активной вторичной профилактики злокачественных заболеваний.

В практическом плане проведенные исследования позволяют унифицировать систему медико-генетического обследования лиц, имеющих высокий риск развития рака, и создать реальные предпосылки для ранней диагностики онкологических заболеваний в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белев Н. Ф., Гарькавцева Р. Ф., Самотья Е. Е. и др. // Генетика. — 1986. — Т. 22. № 9. — С. 2347—2354.
2. Белев Н. Ф., Гарькавцева Р. Ф., Самотья Е. Е. и др. // Генетика. — 1986. — Т. 22. — № 10. — С. 2512—2518.
3. Белев Н. Ф., Гарькавцева Р. Ф., Самотья Е. Е. и др. // Генетика. — 1986. — Т. 22. — № 12. — С. 2847—2851.
4. Гарьковцева Р. Ф., Сотникова Е. Н., Казубская Т. П. и др. // Вестн. АМН СССР — 1986. — № 9. — С. 33—39.
5. Benditt J. // Sci. Amer. — 1988. — Vol. 259, N 5. — P. 21.
6. Burt R. W., Bishop D. T., Lee R. G. et al. // Proc. Meet., Boston, Mass., Nov. 20—21. — 1986. — New-York. — 1988. — P. 189—194.
7. Eddy D. M., Nugent F. W., Eddy I. F. et al. // Gastroenterology. — 1987. — Vol. 92. — P. 682—692.
8. Leppert M., Burt R., Hughes J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322, N 13. — P. 904—908.
9. Mecklin Jukka-Pekka. // Ann. Med. — 1989. — Vol. 21. — N 4. — P. 313—316.
10. Weber W., Foeppi M., Schlossberg D., Locher K. // Anticancer Res. — 1990. — Vol. 10, N 213. — P. 543—546.

Поступила 09.11.93

© Коллектив авторов, 1994
УДК 618.14-006.882.04-073.48

М. А. Чекалова, В. П. Козаченко, Б. О. Толокнов

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ С ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛЬЮ МАТКИ УЛЬТРАЗВУКОВЫМ МЕТОДОМ

НИИ клинической онкологии

Успехи лечения трофобластической болезни во многом связаны с ранней диагностикой.

Проведено ультразвуковое обследование 158 жен-

щин, наблюдаемых в онкологическом центре с 1989 по 1993 г. У 90 больных был гистологически верифицирован диагноз хориокарциномы, у 26 — пузырный занос с пролиферацией хориального эпителия, у остальных 42 пациенток диагноз подтвержден клиническими данными. У 139 (95%) больных УЗИ позволило уточнить клинический диагноз, определить особенности сосудистого русла матки, локализацию, размеры, структуру опухолевого узла, состояние придатков. У 26 (20,8%) женщин были выявлены непальпируемые опухолевые узлы различных размеров.

Ультразвуковой мониторинг эффективности лечения через каждые 3 нед дает возможность своевременно корректировать дозировку лекарств и комбинацию химиопрепаратов.

Диагностическая эффективность метода: чувствительность — 95,8%; специфичность — 86,6%; точность — 95%.

Трофобластическая опухоль матки (трофобластическая болезнь — ТБ) — одно из злокачественных заболеваний, которое в настоящее время удается излечить одними противоопухолевыми лекарственными препаратами даже в случае появления отдаленных метастазов [1].

Успехи лечения этого заболевания во многом связаны с ранней диагностикой [2—5]. Современные диагностические методы включают комплекс мероприятий: анализ специфической клинической картины, гистологическое исследование, определение серологических маркеров (хорионический гонадотропин — ХГ, трофобластический β -глобулин — ТБГ), ангиографию и ультразвуковую томографию [4].

В последнее время большое значение уделяют ультразвуковому исследованию [4]. Это обусловлено появлением в клинике современных диагностических аппаратов и преимуществами данного метода в сравнении с тазовой ангиографией, связанными с простотой его использования, отсутствием инвазивности и возможностью неоднократного применения в слежении за течением заболевания.

Задачей нашего исследования явилось определение возможностей УЗИ в ранней диагностике и динамическом наблюдении больных ТБ. Нами проведено УЗ-обследование 158 женщин, наблюдаемых в ОНЦ с 1989 по 1993 г. При этом 145 женщин наблюдались неоднократно в ходе заболевания, всего проведено 937 исследований.

Диагноз ТБ был подтвержден у этих больных клиническими данными, высокими показателями ХГ, ТБГ, у 15 — результатами тазовой ангиографии. У 90 больных был гистологически верифицирован диагноз хориокарциномы (ХК), у 26 — пузырный занос (ПЗ) с пролиферацией хориального эпителия. У остальных 42 пациенток диагноз установлен на основании клинической картины и результатов комплексного обследования.

Морфологическое подтверждение диагноза ТБ было получено на основании исследования соскоба эндометрия у 72, удаленной матки у 31, опухоли яичника у 4, метастазов во влагалище у 6, метастаза в почку у 1 (нефрэктомия по поводу гематурии); метастазы в легкое у 2 (резекция легкого) пациентов. Рентгенологическую картину метастазов в легкие имели 38 человек, а у 12 больных клинически и УЗ-методом диагностированы метастазы во влагалище, при этом 3 имели также метастазы в параметрии и 1 больная — метастаз в почку.

Больные различными формами ТБ (145 человек) получали комбинированную химиотерапию (метотрексат,