

© ГАРИН А.М., БАЗИН И.С., 2016
УДК 616-006.04:312.2/.6 (100)

Гарин А.М., Базин И.С.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В РАЗНЫХ СТРАНАХ МИРА

ФГБУ «Российский научный онкологический центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

В связи с ростом средней продолжительности жизни населения в развитых странах увеличивается и заболеваемость злокачественными новообразованиями. По прогнозу национального института рака США, в ближайшие 20 лет каждый 2-й американец и каждая 3-я американка заболеют раком, в связи с чем онкология должна быть признана главной медицинской специальностью.

Молекулярная характеристика опухолей станет рутиной, и это даст возможность обнаруживать при скрининге предопухолевую патологию и ранние формы рака. Хирургия станет главным образом органосохраняющей, калечащие радикальные операции уйдут в историю, традиционная химиотерапия с низкой избирательностью действия будет сдана в архив. В арсенале останутся целенаправленные «таргетные» препараты, поражающие точно в цель механизмы неконтролируемого роста опухолевых клеток и их диссеминации.

Ключевые слова: рак; статистика; «таргетная» терапия.

Для цитирования: Гарин А. М., Базин И.С. Заболеваемость, смертность, отдаленные результаты и последствия лечения онкологических больных в разных странах мира. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (1–2): 11–17. DOI: 10.18821/1028-9984-2015-21-1-11-17

Для корреспонденции: Гарин Август Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: agarin@mail.ru.

Garin A. M., Bazin I. S.

MORBIDITY, MORTALITY, LONG-TERM OUTCOMES AND SEQUELAE OF THE TREATMENT OF CANCER PATIENTS IN DIFFERENT COUNTRIES OF THE WORLD

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation

Due to the gain in the average life expectancy in developed countries there is increased the incidence rate of malignant neoplasms. According to the forecast of the USA National Cancer Institute in the next 20 years every 2nd American man and every third American woman will get sick with cancer, and therefore oncology should be considered to be the main medical specialty. Molecular characterization of tumors will become routine, and it will provide an opportunity via screening to detect precancerous abnormalities and early forms of cancer. Surgery will become mostly organ-saving modality, radical mutilating surgery will go down in history, traditional chemotherapy with low selectivity of action will send to the glue factory. In the arsenal there will stay well-aimed «targeted» drugs hitting right on target mechanisms of the uncontrolled growth of tumor cells and their dissemination.

Key words: cancer; statistics; «Targeted» therapy.

For citation: Garin A. M., Bazin I.S. Morbidity, mortality, long-term outcomes and sequelae of the treatment of cancer patients in different countries of the world. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21 (1–2): 11–17. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-1-11-17

For correspondence: Avgust M. Garin, MD, PhD, DSc, Prof., Chief researcher of the Department of clinical pharmacology and chemotherapy of the Research Institute of Clinical Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation, E-mail: agarin@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 19 October 2015
Accepted 19 November 2015

Статистические критерии уровня противораковой борьбы в странах – это заболеваемость (в абсолютных и стандартизованных показателях), стадия при первичной диагностике, смертность, отдаленные результаты лечения (медиана выживаемости, 1-годовая, 5-, 10-, 15-, 25-летняя выживаемость) и его последствия. Суррогатный критерий опухолевого контроля – соотношение годовичных показателей смертности и заболеваемости (С/З).

В России в 2013 г. взято на учет 535 887 новых онкологических больных, в III и IV стадии 42,3%, умерли от всех форм опухолей 288 636 больных, со-

отношение С/З 0,53 [1]. В США в 2013 г. заболели 1 600 000 больных, умерли 580 000, соотношение С/З 0,36. В метастатической стадии выявляется более половины больных раком легкого, поджелудочной железы, яичников, 30% больных раком пищевода и желудка [2].

В 2013 г. стандартизованные показатели заболеваемости всеми формами злокачественных новообразований в США, Канаде, Великобритании, Германии, Испании, Италии, Франции, Швейцарии, Японии у мужчин и у женщин выше, чем в России.

Меньший стандартизованный показатель забо-

Таблица 1

Стандартизованные показатели заболеваемости раком в развитых странах (на 100 тыс. мужчин и 100 тыс. женщин в 2012 г.)

Страна	Мужчины	Женщины
Великобритания	284,6	267,3
Германия	323,7	252,5
Испания	299,5	274,2
Италия	312,9	255,9
Франция	385,3	276,7
Швейцария	337,9	245,9
Швеция	296,8	248,7
США	347,0	297,4
Канада	320,8	277,4
Япония	260,4	185,7
Россия	245,8	142,1
Мексика	123,9	134,9
Индонезия	136,2	134,3
Индия	92,4	97,4
Нигерия	79,0	121,7

леваемости всеми формами рака в нашей стране не может быть зачислен «в актив российского здравоохранения», ибо этот показатель связан со средней продолжительностью жизни и контролем инфекционных и других неонкологических заболеваний. В африканских, южно-американских и многих азиатских странах онкологическая заболеваемость (в стандартизованных показателях) ниже, чем в России. Между тем по стандартизованным показателям смертности от всех форм рака мы «проигрываем» европейским странам, США, Канаде, Японии, особенно у мужчин (табл. 2) [3].

В Российской статистике упоминаются цифры «prevalence», в них обычно вкладывается число пациентов, переживших 5 лет и более. Таких больных в нашей стране 399 тыс. человек.

В США Американским раковым обществом подсчитаны показатели выживаемости больных всеми опухолями с момента диагностики: 5 лет (36%), 10 лет (24%), 15 лет (16%), 20 лет (10%), 25 лет (6%), 30 лет (4%), более 30 лет (5%). Всего долгоживущих бывших онкологических больных – 14 470 тыс., из них мужчин 6 876 тыс. и женщин 7 600 тыс. [4].

Спектр излеченных опухолей в США – у мужчин (из 6 876 тыс.): рак предстательной железы (РПРЖ) – 43%, рак толстой кишки (РТК) – 9%, меланома – 8%, рак мочевого пузыря – 7%, неходжкинская лимфома – 4%, герминогенные опухоли яичка – 4%, рак легкого (РЛ), почки и опухоли глотки и ротовой полости – по 3%, лейкозы – 2%, на все остальные опухоли у мужчин приходится 11%. В этой мужской «десятке» выживших очень мало больных раком поджелудочной железы (РПЖ), гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), холангиоцеллюлярным раком (ХЦР), раком пищевода, раком желудка (РЖ), опухолями центральной нервной системы (ЦНС), острым миелобластным лейкозом, РЛ (число выживших больных РЛ с 1969 г. – 197 тыс., меньше, чем выживших пациентов с герминогенными опухолями – 244 110;

Таблица 2

Стандартизованные показатели смертности от всех форм рака в развитых странах (на 100 тыс. мужчин и 100 тыс. женщин в 2012 г.)

Страна	Мужчины	Женщины
Великобритания	126,0	97,3
Германия	121,1	83,4
Испания	136,1	67,02
Италия	128,6	81,3
Франция	143,4	79,0
Швейцария	112,6	77,0
Швеция	101,7	85,7
США	123,9	91,7
Канада	117,6	91,7
Япония	125,1	69,2
Россия	176,3	91,3

РЛ ежегодно в этой стране регистрируется у 224 тыс. человек, а опухоли яичка – у 8300) [2–4].

В 7-миллионном списке больных женщин, выживших в США с 1969 г., рак молочной железы (РМЖ) составляет 41%, рак толстой кишки (РТК) и рак тела матки (РТМ) – по 8%, меланома – 7%, рак щитовидной железы – 6%, неходжкинская лимфома – 4%, РЛ и рак шейки матки – по 3%, рак почки (почечно-клеточный рак) – 2%. В числе излеченных очень мало больных раком яичников (РЯ), ГЦР, ХЦР, РПЖ, опухолями ЦНС.

Рассмотрим сначала более подробно опухолевые заболевания с наиболее благоприятными сроками жизни в результате лечения.

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выявлен в России в 2013 г. у 31 570 мужчин III и IV стадии при диагностике в 48,2% случаев, средний возраст заболевших 70 лет, умерли 11 100, С/З 0,35[4].

В США РПРЖ в 2013 г. диагностирован у 238 500 больных, у 90% локализованный рак, включая латентный микроскопический, клинически не проявляемый. Скрининг по PSA критикуется многими американскими урологами из-за гипердиагностики, завышенных показаний для лечения. Умерли в 2013 г. 29 720 человек, С/З 0,12. Средний возраст заболевших более 70 лет, лишь менее 2% больных моложе 50 лет. Большинство больных умирают не от РПРЖ, а от сопутствующих возрасту сердечно-сосудистых болезней в отличие от больных РЛ, которые почти всегда умирают от «агрессии» этой формы рака.

За последние 25 лет 5-летняя выживаемость больных РПРЖ увеличилась в США с 48,2 до 99,7%. Живущих более 5 лет – 2 976 000 мужчин, в том числе 10 лет после диагноза – 95%, 15 лет – 82%.

Заметно расширился международный арсенал лекарственных средств для лечения РПРЖ.

Абиратерон – ингибитор биосинтеза андрогенов, энзалутамид – антагонист андрогенных рецепторов, кабазитаксел – антирубочковый ингибитор. Три эти препарата продлевают жизнь больных, резистентных к классическим антиандрогенам и кастрации.

Стоимость этих препаратов 9–10 тыс. долл. США за курс, а нужно 6–8 курсов) [2].

Среди отдаленных последствий простатэктомии, облучения и эндокринной терапии больных РПРЖ сексуальные осложнения (постхирургические нарушения эрекции и оргазма); стриктуры уретры или, наоборот, недержание мочи, кровотечения из прямой кишки, гинекомастии, остеопорозы, метаболические сдвиги в крови, анемия (в результате применения антигормонов) [5].

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В России в 2013 г. зарегистрировано 61 308 новых больных, III и IV стадия при первичной диагностике в 31,9% случаев, средний возраст женщин 61 год. Умерли в течение года 23 095 человек, соотношение С/З 0,37. Более 5 лет наблюдаются 329 тыс. больных.

В США в 2013 г. РМЖ диагностирован у 232 340 женщин, IV стадия менее 5%, умерли 39 600, соотношение С/З 0,17. 5-Летняя выживаемость при локальном раке – 98,6%, при регионарном раке – 74,4%, при III стадии – 41%, при IV стадии – 15%. Среди всех онкологических пациентов, проживших 5 лет и более, – 3,1 млн женщин, выжили в течение 10 и 15 лет – 83,1 и 77,8% соответственно. Лишь 9% с отдаленными сроками благополучия были в возрасте до 50 лет при начале лечения, в основном выжившие женщины были с люминальными молекулярными подтипами РМЖ и старше 60 лет.

В международном обновленном портфеле лекарственных препаратов против РМЖ таргетные соединения – трастузумаб, трастузумабэтанзин, пертузумаб, лапатиниб, эверолимус, бевацизумаб, новые химиотерапевтические лекарства – иксабепилон, эрибулин, новый дозовый внутримышечный режимфулвестранта – 500 мг внутримышечно 1 раз в месяц [6].

К поздним токсическим эффектам лекарственной терапии РМЖ относят дозозависимую хроническую кардиомиопатию, связанную с применением на первых этапах терапии антрациклиновых антибиотиков, риск этих осложнений повышается с возрастом, а также при комбинации с трастузумабом и облучением средостения. Длительное применение тамоксифена и других препаратов и методов эндокринотерапии обуславливает остеопорозы, переломы, миалгии и артралгии. Развитие постлучевого и постхирургического элфантиаза верхней конечности уменьшилось в связи со снижением показаний для обязательной аксиллярной лимфодиссекции и практикой гистологического изучения «сентинального» лимфатического узла.

РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

В России рак толстой кишки (РТК) в 2013 г. диагностирован у 65 102 больных (рак ободочной кишки (РОК) – у 34 792 больных, в III и IV стадии – у 55,6%; рак прямой кишки (РПК) – у 26 350 больных, в III и IV стадии – у 48,8%); умерли 38 752 больных (РОК – 21 957, РПК – 16 795); соотношение С/З 0,53 [4].

В США в 2013 г. выявлено 142 820 новых больных РТК (РОК у 72%, РПК у 28%); средний возраст при диагностике у мужчин 67 лет, у женщин 71 год, III и IV стадии у 20%. Колостомия выполняется при РПК в 29% случаев, при РОК – в 12%.

Умерли 47 600. С/З 0,33. 1 год выжили 83% больных, 5 лет – 65% (с локальным раком 90%, с регионарным раком 70%, с метастатическим раком 12%). В США живут более 5 лет 1 246 320 больных РТК, 82% старше 60 лет и только 5% моложе 50 лет [7, 8].

Сейчас в международном лекарственном портфеле для лечения метастатического РТК находятся таргетные препараты: цетуксимаб, панитумумаб, бевацизумаб, афлиберцепт, регорафениб, TAS 103, комбинированные химиотерапевтические режимы: FOLFOX 4 и FOLFOX 6, XELOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX.

РАК ЛЕГКОГО

В России в 2013 г. РЛ заболели 56 051 человек – 18,4% от общего числа онкологических больных мужчин и 3,8% от онкологических больных женщин. 70% диагностированы в III и IV стадии, умерли 50 068 (26,8% от общего числа случаев смерти мужчин и 6,6% – женщин), С/З 0,89.

В США РЛ в 2012 г. диагностирован у 226 160 больных, немелкоклеточный – 87%, мелкоклеточный – 13%, рак IV стадии при диагностике – 56% случаев, умерли 160 340 больных, С/З 0,71. Общая 5-летняя выживаемость больных РЛ – 18,5%, улучшилась с 70-х годов прошлого века лишь на 4,8%. 5 лет выживают больные с локализованным раком в 53,5%, с регионарным раком в 26,1%, с метастатическим раком в 3,9% случаев.

В реестре отдаленной выживаемости РЛ у мужчин на 8-м месте (всего 3%) – 196 380, у женщин также на 8-м месте – 233 510 бывших больных РЛ.

Из отдаленных последствий лечения РЛ наблюдались дыхательная недостаточность и вторичные опухоли, обусловленные курением, опухоли головы и шеи и мочевого тракта.

В хирургии немелкоклеточного РЛ (НМРЛ) T1a и T1b широкое применение получили эндоскопические операции, не отличающиеся по отдаленным результатам от производимых при открытой торакотомии, но легче переносимые (короче послеоперационный период, быстрее можно начать химиотерапию), стандартом операции является лобэктомия (при сегментэктомии выше процент рецидивов).

Интенсивно изучается в разных странах мира молекулярная генетика НМРЛ.

Ниже указаны наиболее распространенные драйверовские нарушения онкогенов и супрессорных генов: P53 – ген, который вовлечен в исправление повреждений ДНК, процессы апоптоза и регуляции клеточного роста. Мутации этого гена обнаруживаются у 50% больных НМРЛ. RB – супрессорный ген, мутирован у 15% больных НМРЛ.

К сожалению, пока не созданы препараты, которые приводили бы к восстановлению утраченных функций этих двух генов.

EGFR – семейство 4 тирозинкиназных трансмембранных рецепторов EGFR (HER1, HER2, HER3, HER4, которые после соединения с лигандами димеризируются и активируют сигнальные пути RAS – RAF и АКТ. Мутации EGFR в 18-, 19- и 21-м экзонах обнаруживаются в 10–15% случаях, чаще у женщин с аденокарциномой легкого, никогда не куривших, азиатского происхождения (у последних мутации в 30–50%).

Гефитиниб, эрлотиниб находятся в арсенале лече-

ния аденокарцином с мутациями EGFR. Препараты увеличивают противоопухолевый эффект и медиану выживаемости без прогрессирования до 12 мес у 25% больных, при химиотерапии без упомянутых таргетных препаратов – лишь у 7% больных [7, 9].

Среди других мутаций и повреждений генов при НМРЛ – *K-RAS* (15–25%), *PTEN* (4–8%), *ALK* (3–7%), *Her2* (2–4%), *PIC3KA* (1–3%), *AKT* (1–3%), *BRAF* (1–3%), *N-RAS* (1%), *MEK1*, *Ret* и *ROS* (1%).

Из таргетных препаратов применяются цетуксимаб при диком типе гена *RAS*, а также кризотиниб при *ALK*- и *ROS*-дефектах.

Среди опухолей с неблагоприятными показателями отдаленной выживаемости упомянем рак желудка, РПЖ, ГЦР, ОЦНС.

РАК ЖЕЛУДКА

Эта локализация рака занимает 3–4-е место в структуре онкологической заболеваемости в европейских странах, лидирующее – в Японии и Китае, в США не входит в десятку наиболее распространенных опухолей по заболеваемости и смертности у обоих полов.

В мировом регистре РЖ занимает 4-е место у мужчин и 5-е у женщин по заболеваемости. В 2011 г. заболело 989 600 человек (в развивающихся странах 72,1%) и умерли 736 тыс. больных (в развивающихся странах 75,6%).

В США заболеваемость РЖ, особенно в его дистальном отделе, снизилась с 30-х годов прошлого века почти на 80%. Снижение заболеваемости связано, по мнению эпидемиологов, не с «диагностическими победами», а с улучшением хранения продуктов питания (доступность холодильников, повсеместное уменьшение таких процессов приготовления пищи, как копчение и засолка, с повышенным потреблением свежих фруктов и овощей, улучшением контроля инфекции *Helicobacter Pylori*) [11].

Вместе с тем в США отмечен рост заболеваемости раком проксимального отдела желудка на фоне пищевода Барретта. В 2012 г. РЖ диагностирован в этой стране у 21 320 новых больных, в IV стадии в 34% случаев, умерли 10 540 человек, С/З 0,49. 5-Летняя выживаемость больных с локальным раком составляла 63%, с регионарным раком – 27%, с метастатическим – 2%. Статистики долгоживущих больных РЖ в США нет.

В Японии РЖ – самая распространенная опухоль – 117 320 новых случаев (80 211 у мужчин – 19,6% от всех опухолей и 37 109 у женщин – 12,6% от всех опухолей). Благодаря скрининговому программ при первичной диагностике выявляются: локализованная стадия в 51,6%, регионарная стадия в 25,1%, метастатическая в 15,3% случаев, стадия не известна у 7,9% пациентов. Умерли в 2011 г. 49 830 больных – 13,9% от всех онкологических случаев смерти. Соотношение С/З 0,42, 5-летняя выживаемость – 60% (при локальном раке 95%, при регионарном 60%, при метастатическом 8%) [8].

В России в 2013 г. РЖ диагностирован у 37 293 больных (8,6% от всех опухолей у мужчин и 5,5% у женщин), III стадия при диагностике в 26,2%, IV стадия в 40,9% случаев; умерли от РЖ в 2013 г. 31 469 больных (11,7% от всех онкологических случаев смерти у мужчин и 10% у женщин). Соотношение С/З 0,84.

Молекулярная характеристика изучена при РЖ хуже, чем при РТК или РМЖ. Известны потеря гетерозиготности, изменения в хромосоме 5Q, обусловленные делецией гена *APC* в 34%, мутации гена *DCC* в 17p и 18Q, микросателлитная нестабильность, мутации *P53* у 40–60% больных. При диффузной форме РЖ у части больных мутирован E-cadherin (ген *CDH1* в 16p). При кишечной форме рака гиперэкспрессированы *HER2*, *erbB2/erbB3*.

При метастатическом РЖ совместно с химиотерапией применяются: цетуксимаб (мишень EGFR) – эффект 40–65%, медиана выживаемости – 16,6 мес; трастузумаб (мишень *HER2*) – эффект 47%, медиана выживаемости – 13,8 мес; бевацизумаб (мишень VEGF) – эффект 46–65%, медиана выживаемости 12,2–16,8 мес; сорафениб (мультитаргетный агент) эффект до 41%, медиана выживаемости – 13,4 мес); рамуцирумаб + паклитаксел применяются во 2-й и 3-й линиях терапии – эффект 28%, увеличение времени без прогрессирования до 6 мес у 36%, в контроле у 17%, до 9 мес у 22%, в контроле 11% [12].

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Диагноз РПЖ – тяжелый удар для пациентов и членов их семей, так как 95% пациентов умирают в короткие сроки.

Для сложной многочасовой операции отбираются менее 20% больных, но только у половины этих больных она условно радикальна, медиана выживаемости 19–22 мес.

В регистре мировой онкологической статистики РПЖ по заболеваемости не входит в десятку наиболее распространенных опухолей мужчин и женщин, но в развитых странах эта локализация занимает 9-е место (у обоих полов). По глобальным показателям онкологической смертности РПЖ занимает 8-е место у мужчин и 9-е – у женщин, всего умерли 265 900 больных в 2011 г.

В США для РПЖ характерна самая низкая (5–6%) 5-летняя выживаемость среди всех онкологических больных. Пациенты с локализованным РПЖ живут 5 лет и более в 23% случаев, с местно-распространенным процессом – в 9%, с метастатическим раком – в 2% случаев. 1 год переживают менее 20% заболевших. В этой стране в 2012 г. зарегистрировано 49 220 новых случаев РПЖ, умерли 37 390 пациентов, соотношение С/З 0,76 [13].

В Великобритании медиана выживаемости резектабельных больных равна 15–19 мес, с местно-распространенным раком равна 6–10 мес, с метастатическим раком равна 3–6 мес [14].

В России в 2013 г. РПЖ зарегистрирован у 1342 больных (у мужчин 3,2% от всех опухолей, у женщин 2,6%), III и IV стадии регистрируются в 81,2%, умерли 16 117. Смертность выше заболеваемости из-за посмертной диагностики у многих больных – коэффициент С/З > 1.

Канцерогенез в поджелудочной железе развивается в результате множественных генетических и эпигенетических событий в клетке. Более 20 тыс. генов секвенированы в геномах 24 типов панкреатического рака, 69 генов с драйверовскими мутациями идентифицированы в большинстве опухолей. Эти гены задействованы в следующих процессах: апоптоз, контроль повреждений ДНК, инвазия,

клеточная адгезия и в сигнальных путях – K-RAS, TGF-beta, JNK, интегрин, GTPase, WNT/NOCH, HEDGEHOG.

Следующие гены обозначены как наиболее поврежденные при РПЖ: *K-ras* (в 90% активация), гиперэкспрессия тирозинкиназных рецепторов EGFR (в 95%), инактивация генов-супрессоров – *Pink4A* (95%), *p53* (55%), *SMAD 4* (59%), *PTEN* (60%), активация транскрипционного фактора NF-κβ [15].

К сожалению, список противоопухолевых лекарств при РПЖ беден: гемцитабин, фторпиримидины, оксалиплатин, доцетаксел, наб-паклитаксел, из таргетных препаратов лишь один эрлотиниб зарегистрирован для лечения [16]. Максимальная медиана выживаемости достигает 11,1 мес при лечении режимом FOLFIRINOX [17].

ПЕРВИЧНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ

Первичный рак печени встречается в 20 раз реже, чем метастатический рак этого органа. Подтипы первичного рака печени в 84% это ГЦР, в 13% – холангиокарцинома, в 3% – гепатобластома, ангиосаркома и другие саркомы. Более 80% всех случаев ГЦР регистрируются в развивающихся странах мира, на Китай приходится 40% всех больных ГЦР. Всего в мире выявляется около 750 тыс. больных, а умирают 695 600 [10].

Этиология ГЦР неплохо изучена. Вирусы гепатитов В и С в 77% случаев ответственны за развитие первичного рака печени, среди других факторов – афлатоксины, алкоголь, пероральные контрацептивы, андрогенные стероиды, диабет, гемохроматоз, тирозинемия и др. [18].

В США в 2011 г. ГЦР диагностирован у 26 190 новых больных, умерли 19 590, С/З 0,75 [7].

В Японии ГЦР диагностирован у 45 367 больных (I и II стадия у 40%), умерли 31 875 пациентов, С/З 0,73; 5-летняя выживаемость – 27,1% [8].

В России первичный рак печени в 2013 г. диагностирован у 6789 больных, в III и IV стадии – в 79,3% случаев, умерли 8925 человек, число умерших больше цифры заболевших в связи с высоким процентом смертной диагностики [4].

Серьезно разрабатывается молекулярная биология ГЦР. 50 драйверовских генов обнаружены в клетках ГЦР. 460 генов изучены на стадии перехода от диспластических узлов в печени к раннему раку [19]. Распознана особая роль онкогена *MYC*, мутации генов *CCDK4*, *CCNB1*, *CCNA2*, *SKS2*, регулирующих клеточную пролиферацию и антиапоптотические свойства клеток, обнаружены у пациентов с короткой продолжительностью жизни [20].

Охарактеризованы хромосомные изменения при ГЦР: амплификация генного материала в 1q (57,1%), 8q (46,6%), 6p (22,3%), 17q (22,2%), делеции, связанные с HBV-инфекцией, выявляются в 4q (34,3%), 8p (38%), 13q (26,2%), 16q (35,9%) [21].

Набор таргетных препаратов для метастатического ГЦР, несмотря на упомянутые достижения молекулярной биологии, довольно скуден: сорафениб (медиана выживаемости 10,3 мес), во 2-й линии терапии небольшой активностью обладают сунитиниб, эрлотиниб, эверолимус, бевацизумаб [7]. Для больных с уровнем альфа-фетопротеина выше 400 нг/мл отмечен достоверный выигрыш при использовании рамупирумаба.

ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Первичные опухоли ЦНС возникают в 10 раз реже, чем метастазы в головной мозг опухолей других органов, в скобках они представлены с понижающейся частотой (РЛ, РМЖ, меланома, рак почки, РТК).

Самую большую группу опухолей головного мозга составляют глиальные новообразования – глиобластомы, астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы – 38–40%.

Глиальные опухоли по уровню агрессивного роста классифицируются на 4 грейда. Уровни агрессии устанавливаются по клеточной атипии, митотической активности, клеточности, эндотелиальной пролиферации, степени некроза:

1. Астроцитома пилоцитарная, субэпендимома, миксопапиллярная эпендимома.
2. Диффузная ксантоастроцитома, олигодендроглиома, олигоастроцитома, эпендимома.
3. Анапластическая астроцитома, анапластическая олигоастроцитома, анапластическая эпендимома.
4. Глиобластома, гигантоклеточная глиобластома, глиосаркома.

В 39% диагностируются менингиомы (грейды I и 2), медуллобластомы (грейд 4) – 25% от всех опухолей у детей, пинеобластомы – очень редкие опухоли шишковидной железы (грейд 4) [7, 18].

В абсолютных цифрах глобальной статистики опухолей мозга нет.

В Европе в 2008 г. опухоли мозга зарегистрированы у 61 500 пациентов, умерли в этом году 43 100, коэффициент С/З 0,7. Этот показатель в Германии равен 0,79, в Италии – 0,67, во Франции – 0,68, в Великобритании – 0,81.

В России в 2005 г. зарегистрирован 5631 больной, умерли 5916; в 2006 г. зарегистрировано 6110 пациентов, умерли 6085; в 2007 г. – 6262 и 6193 соответственно; в 2008 г. – 6578 и 6277 соответственно; в 2013 г. – 7895 новых больных, умерли 7326. Ежегодное соотношение умерших и взятых впервые на учет в указанные годы составляло 1,05; 0,99; 0,98; 0,95 и 0,93 соответственно. Это очень странные цифры в нашей стране. Малая разница между числом заболевших и умерших от опухолей мозга либо обусловлена плохим учетом, либо поздней диагностикой, либо запоздалой хирургической помощью.

В США в 2012 г. зарегистрировано 22 910 первичных опухолей мозга (1,4% от всех форм рака), умерли 13 700 человек (2,4% от всех онкологических случаев смерти), С/З 0,59.

Медианы выживаемости радикально оперированных больных с анапластической астроцитомой 40–60 мес, с глиобластомой 16–23 мес. Больные с грейдом 2 живут от 5 до 15 лет, с грейдом 3 – от 2 до 5 лет, с грейдом 4 – от 12 до 18 мес [7, 22].

В Японии в 2011 г. выявлено 4950 больных с опухолями ЦНС, умерли 2126, С/З 0,42 [8].

Доминирующие мутации генов в глиобластомах: *TP-53*, *MDM2/4*, *CDKN2a-CDK4/6-RB*, *EGFR*, *PTEN*, *NF-1*; в анапластических астроцитомах – инактивация и гиперметилирование гена *CDKN2a* и инактивация супрессора *RB1* в 40%; в менингиомах – мутации гена *NF2* (в 60%) и многочисленные мутации супрессорных генов, для агрессивных субклассов медуллобластом ти-

пична амплификация генов *MYCC* и *MYCN* и мутации *P53*, связанные с короткой выживаемостью [18, 22, 23].

Из таргетных препаратов для лечения глиобластом применяют бевацизумаб в комбинации стемозоломидом или иринотеканом и карбоплатином [16].

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Новообразования у детей от 0 до 15 лет отличаются по клиническому течению, морфологическому строению, генетическим характеристикам от опухолей взрослых. У детей они имеют короткий латентный период, быстрорастущие, агрессивные, редко связаны с экспозицией канцерогенов. Дети неотягощены соматическими болезнями, эффективнее отвечают на лекарственную терапию и облучение, легче переносят хирургические вмешательства и, к счастью для человечества реже взрослых становятся пациентами онкологов.

Глобальной статистики опухолей у детей нет.

В России в 2013 г. выявлено 2887 больных злокачественными заболеваниями. Основную группу составляют пациенты с гематобластомами (45,6%), умерли 819. На учете в нашей стране состоят 5536 детей, выживших более 5 лет [4].

В США ежегодно регистрируются 12 тыс. больных детей до 19 лет, что составляет 1,1% от всех новообразований у взрослых, в 2011 г. умерли 1320. В США опухоли как причина смерти детей на 4-м месте после травматизма, убийств и самоубийств. 5 лет выживают 85% больных в возрасте от 1 года до 19 лет и 35% в младенческом возрасте [22].

Ниже представлена частота опухолей у детей в США в 2011 г.: лейкозы – 34%, опухоли мозга – 27%, нейробластома – 7%, нефробластома – 5%, неходжкинская лимфома и лимфома Ходжкина – по 4%, рабдомиосаркома – 3%, ретинобластома – 3%, остеосаркома – 3%, саркома Юинга – 1% [11].

В США на учете более 360 тыс. бывших онкологических больных детей, ставших взрослыми, 24% живут более 30 лет. «Цена выздоровления от опухолей в детском возрасте достаточно высока, 67% страдают хроническими заболеваниями – последствиями калечащей хирургии, радиоактивного облучения и токсической химиотерапии» [1].

Остановимся еще на идентификации молекулярных нарушений при опухолях детского возраста. При нейробластоме – амплификация и гиперэкспрессия гена *N-myc* связаны с быстрым прогрессированием опухолевого роста, уменьшение *N-myc* приводит к повышению дифференцировки на клеточных линиях, мутированы также гены *ALK*, *PTPN11*, *NRAS*. При опухолях Вильмса обнаруживаются делеции в 11q13 – мутации генов *PAX6*, *WT1* и *WT2*. При рабдомиосаркомах изменены гены *Pax3*, *PAX7*, *FKHR*, при ретинобластомах – супрессорный ген *RB*. При медуллобластомах – гены *PTCH*, *MYCC*, *MYCN*, хромосомные делеции в 17p. К сожалению, таргетные препараты пока широко используются лишь при гематологических опухолях детей.

У переживших 20 лет после излечения опухолей в детском возрасте в 47% развиваются вторичные новообразования (риск лимфомы Ходжкина или саркомы Юинга увеличивается в 8,6 раза). У девочек, перенесших облучение средостения, легкого, подмышечных лимфатических узлов, в возрасте 45 лет

частота РМЖ на 12–20% выше, чем у необлучавших контрольных групп. Риск зависит от доз облучения, при 40 Гр он повышен в 11,8 раза. Среди прочих солидных опухолей чаще других возникают рак щитовидной железы, повторные опухоли мозга и кожи. Острые миелолейкозы и миелодистрофический синдром описываются через 10 лет после экспозиции алкилирующих веществ и топоизомеразных ингибиторов [24].

У излеченных от опухолей детей (лимфомы Ходжкина, опухолей почек и саркомы Юинга) во взрослом возрасте в 7 раз повышен риск смерти от болезней сердца (кардиомиопатия, коронарная болезнь, дефекты клапанов, перикардиты), умирают до 50% излеченных в детском возрасте [24, 25]. Риск кровоизлияний в мозг повышен в 9 раз. Распространены эндокринные осложнения у выживших детей. Гипотиреоз может возникнуть через 25 лет у пациентов, получавших в детстве алкилирующие агенты, радиоактивный йод¹³¹, тирозинкиназные ингибиторы и облучение шеи. Гипертиреоз возникает при облучении шеи в суммарной дозе более 15–35 Гр, после трансплантации стволовых клеток [26].

Частые осложнения от применения алкилирующих агентов и облучения таза в период лечения первичной опухоли у мальчика – азооспермия или олигоспермия вследствие повреждения герминогенного эпителия и подавления выработки тестостерона из-за повреждений клеток Лейдига [27]. Прямое удаление яичников или их облучение, применение алкилирующих агентов или других химиопрепаратов приводит к бесплодию, аменорее, ранней менопаузе [24].

Среди прочих отдаленных осложнений лечения рака у детей возможны фиброзы легкого (последствия лучевой терапии и применения алкилирующих агентов), почечная недостаточность (результат длительного применения платиновых производных), скелетные нарушения – последствия облучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с ростом средней продолжительности жизни населения в развитых странах заболеваемость злокачественными новообразованиями будет увеличиваться. В США эпидемиологи подсчитали, что в ближайшие 20 лет каждый 2-й американец и каждая 3-я американка заболеют раком. Онкология по важности проблемы должна быть признана главной медицинской специальностью.

Молекулярная характеристика любых опухолей станет рутинной, и это даст возможность обнаруживать при скрининге предрак и ранние формы новообразований с высоким шансом для пациентов быть излеченными. Хирургия в будущем станет преимущественно органосохраняющей. «Калечащие» операции на поджелудочной железе, печени, легких, пищеводе, желудке, голове и шеи, конечностях уйдут в историю. Традиционная химиотерапия с низкой избирательностью действия на опухоли будет «сдана в архив». В арсенале останутся лишь таргетные препараты, поражающие в «яблочко» механизмы бесконтрольного роста опухолевых клеток и их диссеминацию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джемал А., Винеус П., Брей Ф., Торре Л., Форман Д., ред. *Атлас современной онкологии*. 2-е изд. 2014. <http://canceratlas.cancer.org/assets/uploads/2015/05/Cancer-Atlas-Russian-Compressed.pdf>
2. DeSantis C.E., Lin C.C., Mariotto A.B. et al. Cancer treatment and statistics survivorship. *CA. Cancer J. Clin.* 2014; 64: 251–76.
3. Foxhall L.E., Rodrigues M.A. *Advances in Cancer Survivorship Management*. Springer; 2015.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М., ред. *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 году*. М.; 2015.
5. Hussain M., DiPaola R.S. *Clinical Research in Metastatic Prostate Cancer: A Focus on Impact and Value*. Educational Book. ASCO; 2015: 17–21.
6. Переводчикова Н.П., Стенина М.Б., ред. *Лекарственная терапия рака молочной железы*. М.: ПРАКТИКА; 2014.
7. Abraham J. et al., Eds. *The Bethesda Handbook of Clinical Oncology*. 4-th Ed. Wolters Kluwer; 2014.
8. *Cancer Statistics in Japan*. 2012.
9. Waquar S.N., Subramanian J., Morgenstern D. et al. Chemotherapy of lung cancer. In: *Perrys the chemotherapy source book*. Ed. M.C. Perry. Wolters Kluwer; 2012.
10. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011; 61: 69–90.
11. Garcia M., Jemal A., Ward E.V. *Global Cancer Facts and Figures*. 2007. American Cancer Society: Atlanta, GA; 2007.
12. Chahine G. Gastric cancer in the era of targeted therapy. In: *26 International Congress on Anti-Cancer Treatment*. Paris; 2015.
13. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011. *CA. Cancer J. Clin.* 2011; 61 (4): 212–36.
14. Chaudry M.A., Winslet M., Eds. *Oxford Handbooks in Surgical Oncology*. Oxford University Press; 2009.
15. Shroff R.T., Abbruzzese J.L. Molecular pathogenesis of pancreatic adenocarcinoma. In: *The Molecular Basis of Cancer* / Eds J. Mendelsohn, J.W. Gray, P.M. Howley et al. Elsevier Saunders; 2015.
16. *Physicians Cancer Chemotherapy Drug Manual* / Eds E. Chu, V.T. DeVita V.T. Jones & BARTLETT LEARNING; 2014.
17. Conroy T., Desseigne F., Ychou M. et al. Group tumeurs digestives of unicancer prodige intergroup FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (10): 1817–25.
18. Kantarjian N.M., Wolff R.A., Koller C.A., Eds. *The M.D. Anderson Manual of Medical Oncology*. 2-nd Ed. Mc Graw Hill Medical; 2011.
19. Woo H.G., Park F.S., Lee J.S. et al. Identification of potential driver genes in human liver carcinoma by genomewide screening. *Cancer Res.* 2009; 69 (9): 4059–66.
20. Thorgerisson S.S., Grisham J.W. Liver Cancer. In: *Primer of Molecular Biology of Cancer* / Eds V.T. Devita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenbrg. Wolters Kluwer; 2011.
21. Poon T.C., Wong N., Lai P.B., Rattray M., Johnson P.J., Sung J.J. A tumor progression model for hepatocellular carcinoma; bioinformatics analysis of genomic data. *Gastroenterology*. 2006; 131: 1262–70.
22. DeVita V.T., Rose M.G., Lawrence T.S., Rosenberg S.A., eds. *Oncology in Primary Care*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
23. Parsons D.W., Jones S., Zhang X., Lin J.C., Leary R.J., Angenendt P. et al. An integrated genomic analysis human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008; 321: 1807–12.
24. Armenian S.H., Kremer L.C., Sklar C. *Approaches to Reduce the Long – Term Burden of Treatment – Related Complications in Survivors of Childhood Cancer: Educational Book*. American Societe of Clinical Oncology; 2015.
25. van der Pal H., van Dalen E.C., van Delden E. et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1429–37.
26. Chemaitilly W., Sklar C.A. Endocrine complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2007; 36: 983–7.
27. Green D.M., Kawashima T., Stovall M. et al. Fertility of mail survivors of child cancer: Report from the Childhood Cancer survivor Study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 332–9.

REFERENCES

1. Dzhemal A., Vineus P., Brey F., Torre L., Forman D., Eds. *Atlas of Modern Oncology*. 2-nd Ed. <http://canceratlas.cancer.org/assets/uploads/2015/05/Cancer-Atlas-Russian-Compressed.pdf> (in Russian)
2. DeSantis C.E., Lin C.C., Mariotto A.B. et al. Cancer treatment and statistics survivorship. *CA. Cancer J. Clin.* 2014; 64: 251–76.
3. Foxhall L.E., Rodrigues M.A. *Advances in Cancer Survivorship Management*. Springer; 2015.
4. Davydov M.I., Aksel' E.M., Eds. *Statistics of Malignant Neoplasms in Russia and CIS in 2013*. Moscow; 2015. (in Russian)
5. Hussain M., DiPaola R.S. *Clinical Research in Metastatic Prostate Cancer: A Focus on Impact and Value*. Educational Book. ASCO; 2015: 17–21.
6. Perevodchikova N.P., Stenina M.B., Eds. *Drug Therapy for Breast Cancer*. Moscow: ПРАКТИКА; 2014. (in Russian)
7. Abraham J. et al., Eds. *The Bethesda Handbook of Clinical Oncology*. 4-th Ed. Wolters Kluwer; 2014.
8. *Cancer Statistics in Japan*. 2012.
9. Waquar S.N., Subramanian J., Morgenstern D. et al. Chemotherapy of lung cancer. In: *Perrys the chemotherapy source book*. Ed. M.C. Perry. Wolters Kluwer; 2012.
10. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011; 61: 69–90.
11. Garcia M., Jemal A., Ward E.V. *Global Cancer Facts and Figures*. 2007. American Cancer Society: Atlanta, GA; 2007.
12. Chahine G. Gastric cancer in the era of targeted therapy. In: *26 International Congress on Anti-Cancer Treatment*. Paris; 2015.
13. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011. *CA. Cancer J. Clin.* 2011; 61 (4): 212–36.
14. Chaudry M.A., Winslet M., Eds. *Oxford Handbooks in Surgical Oncology*. Oxford University Press; 2009.
15. Shroff R.T., Abbruzzese J.L. Molecular pathogenesis of pancreatic adenocarcinoma. In: *The Molecular Basis of Cancer* / Eds J. Mendelsohn, J.W. Gray, P.M. Howley et al. Elsevier Saunders; 2015.
16. *Physicians Cancer Chemotherapy Drug Manual* / Eds E. Chu, V.T. DeVita V.T. Jones & BARTLETT LEARNING; 2014.
17. Conroy T., Desseigne F., Ychou M. et al. Group tumeurs digestives of unicancer prodige intergroup FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (10): 1817–25.
18. Kantarjian N.M., Wolff R.A., Koller C.A., Eds. *The M.D. Anderson Manual of Medical Oncology*. 2-nd Ed. Mc Graw Hill Medical; 2011.
19. Woo H.G., Park F.S., Lee J.S. et al. Identification of potential driver genes in human liver carcinoma by genomewide screening. *Cancer Res.* 2009; 69 (9): 4059–66.
20. Thorgerisson S.S., Grisham J.W. Liver Cancer. In: *Primer of Molecular Biology of Cancer* / Eds V.T. Devita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenbrg. Wolters Kluwer; 2011.
21. Poon T.C., Wong N., Lai P.B., Rattray M., Johnson P.J., Sung J.J. A tumor progression model for hepatocellular carcinoma; bioinformatics analysis of genomic data. *Gastroenterology*. 2006; 131: 1262–70.
22. DeVita V.T., Rose M.G., Lawrence T.S., Rosenberg S.A., eds. *Oncology in Primary Care*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
23. Parsons D.W., Jones S., Zhang X., Lin J.C., Leary R.J., Angenendt P. et al. An integrated genomic analysis human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008; 321: 1807–12.
24. Armenian S.H., Kremer L.C., Sklar C. *Approaches to Reduce the Long – Term Burden of Treatment – Related Complications in Survivors of Childhood Cancer: Educational Book*. American Societe of Clinical Oncology; 2015.
25. van der Pal H., van Dalen E.C., van Delden E. et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1429–37.
26. Chemaitilly W., Sklar C.A. Endocrine complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2007; 36: 983–7.
27. Green D.M., Kawashima T., Stovall M. et al. Fertility of mail survivors of child cancer: Report from the Childhood Cancer survivor Study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 332–9.

Поступила 19.10.15
Принята к печати 22.11.15