

тиген HLA-A3, рак возникает чаще, риск развития злокачественной опухоли у них выше ($RR = 1,87$).

Для населения моложе 50 лет подобным фактором риска является антиген В15 ($RR = 2,06$). Установлено, что лица, имеющие антигены HLA-A3, A10, В7, В8 и В18 либо неполный фенотип, чаще страдают РЩЖ и у них нередко встречаются запущенные формы [7].

Проведенные комплексные многофакторные исследования структуры заболевания РЩЖ среди жителей Челябинской области выявили значительный рост числа больных как среди взрослого населения, так и среди детей. Уровень заболеваемости в области существенно превышает общероссийские показатели и не имеет тенденции к снижению.

Риск заболеть РЩЖ выше у жителей крупных индустриальных городов, у облученных в детстве радиоактивным йодом, у лиц женского пола (как у детей, так и у взрослых), а также при наличии "рисковых" иммуногенетических маркеров.

Выявление факторов, влияющих на возникновение рака, важно для формирования групп повы-

шенного риска с целью повышения эффективности скрининговых программ [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидчик Е. П., Цыб А. Ф., Лушников Е. Ф. Рак щитовидной железы у детей. — М., 1996.
2. Дрозко Е. Г., Хохряков В. В. // Радиация и риск. — М., 1995. — Вып. 5. — С. 159—162.
3. Океанов А. Е., Анкудович М. А., Вангель С. А. // Рак щитовидной железы (профилактика, заболеваемость): Тез. Межгосударственного симпозиума. — СПб., 1994. — С. 72—74.
4. Подвязников С. О. // Рус. мед. журн. — 1998 — Т. 6, № 10. — С. 658—644.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — М., 1998.
6. Чиссов В. И., Сидоренко Ю. С., Старинский В. В. и др. // Вопр. онкол. — 1995 — Т. 41, № 2. — С. 11—18.
7. Яйцев С. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика, пути профилактики и прогнозирование рака щитовидной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. — Челябинск, 2000.
8. Nikiforov Y. E., Fagin I. A. // Trends Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 8. — P. 20—25.
9. Ron E. // Cancer Epidemiology and Prevention / Eds D. Schottenfeld, J. F. Fraumeni. — New York, 1996. — P. 1000—1018.

Поступила 02.10.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.441-006.6-055.5/7

Р. Ф. Гарькавцева, Т. П. Казубская, И. Е. Лиснянский, Л. Н. Любченко, М. А. Шабанов, В. Ж. Бржезовский, Е. И. Трофимов, В. Н. Калинин, Ф. А. Амосенко

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, МНИОИ им. П. А. Герцена, Медико-генетический научный центр РАМН

Представлен обзор данных в области молекулярно-генетических исследований новообразований щитовидной железы, в том числе молекулярной биологии протоонкогена RET, мутации которого приводят к медуллярному раку щитовидной железы. Представлен собственный материал по изучению мутаций протоонкогена RET у больных с синдромом МЭН-2 и по выявлению носительства мутации гена RET у родственников больных с семейным медуллярным раком щитовидной железы. На основе генетической гетерогенности рака щитовидной железы разработана скрининг-программа, позволяющая идентифицировать генетически обусловленные формы этого заболевания.

Molecular genetic findings concerning thyroid tumors are reviewed, including molecular biology of RET protooncogene, whose mutations lead to medullary thyroid cancer. The authors present the results of their own studies of RET protooncogene mutations in patients with MEN-2 syndrome and results of detection of RET gene mutation in relatives of patients with familial medullary cancer of the thyroid. A screening program permitting identification of genetically determined thyroid cancer was developed on the basis of genetic heterogeneity of thyroid cancer.

В настоящее время уже нет сомнений в том, что в основе злокачественных новообразований лежат повреждения генетического аппарата в герминальной (половой) или 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 трансформацию, — это нормальные клеточные гены, участвующие в контроле деления, роста и дифференцировке клеток, но изменение этих генов в конечном счете приводит к неконтролируемому делению клетки. При наследственных формах опухоли на-

чальные изменения (мутации), происходящие в герминальных клетках, будут выявляться во всех клетках, в том числе и в клетках периферической крови. Однако первоначально возникшая мутация в половой или соматической клетке недостаточна для возникновения опухоли. В случае возникновения аналогичной мутации альтернативного гена в гомологичной хромосоме может развиваться злокачественная трансформация.

Все это относится и к наследственным формам рака щитовидной железы.

Согласно современным представлениям, рак щитовидной железы — заболевание гетерогенное по гистогенезу, строению опухоли и этиологическим факторам.

А-клеточные новообразования щитовидной железы (папиллярный и фолликулярный рак щитовидной железы)

Первые работы, связанные с выяснением роли наследственных факторов в развитии А-клеточного рака щитовидной железы, были посвящены описанию семей, в которых отмечалось накопление папиллярно-фолликулярного или папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) среди родственников 1-й степени родства [16]. Семейные варианты ПРЩЖ и фолликулярного рака щитовидной железы (ФРЩЖ) составляют 3—7% от всех случаев этих опухолей. В таких семьях выявляется 2—4 пораженных аналогичными опухолями родственников, а в некоторых — и до 8 пораженных родственников [5]. Клиническая картина и прогноз при семейных ПРЩЖ не отличаются от таковых для спорадических форм этого заболевания. Однако в популяционных исследованиях было показано, что в семьях, где уже выявлялось несколько случаев этих форм рака, риск его возникновения у родственников в 8,6 раза больше, чем в контрольной группе [9]. Этот риск увеличивается при заболевании раком щитовидной железы обоих родителей. Кроме того, участие наследственных факторов в развитии этих форм рака подтверждалось наблюдениями заболевания папиллярной аденокарциномой у монозиготных близнецов с последующим развитием у них двустороннего рака молочных желез. Молекулярный дефект, ответственный за развитие этих форм заболеваний, пока неизвестен, но ведется активный поиск генов-кандидатов. Недавно были опубликованы данные о локализации гена на коротком плече хромосомы 19 (19p13.2) [6], ответственного за развитие опухоли щитовидной железы, и гена на длинном плече хромосомы 14 (14q31), ответственного за развитие многоузлового зоба [12]. Кроме того, локализован ген на длинном плече хромосомы 1 (1q21), ассоциированный с семейной формой ПРЩЖ в сочетании с раком почки [14].

К наследственным вариантам относятся и так называемые синдромы "раковых семей", при которых наряду с опухолями молочных желез, кишечника, желудка, эндометрия и другими неоплазиями у нескольких членов одной семьи выявляется ПРЩЖ или ФРЩЖ. Наиболее известной является ассоциация А-клеточного рака щитовидной железы с семейным полипозом толстой кишки и такими его вариантами, как синдромы Гарднера, Туркота. Рак щитовидной железы при синдроме Гарднера (аденоматоз толстой кишки, кожные фибромы и эпидермоидные кисты) встречается с частотой 1—3% случаев. Чаще поражаются женщины молодого возраста — 20—30 лет (соотношение женщин и мужчин составляет 10 : 1). В большинстве случаев опухоль в сочетании с этими синдромами мультицентрична и в 2/3 случаев предшествует обнаружению кишечных полипов. Эти особенности указывают на целесообразность периодического исследования толстой кишки у больных молодого возраста, пораженных раком щитовидной железы, с целью выявления кишечного аденоматоза и, наоборот, у пациентов с семейным полипозом толстой кишки рекомендуется тщательное исследова-

ние щитовидной железы. У ряда пациентов с ПРЩЖ, ассоциированным с этими синдромами, обнаруживаются мутации в гене APC (adenomatous polyposis coli), локализованном в длинном плече хромосомы 5 (5q21), и ряде других генов [17].

Предрасположенность к возникновению синдрома Коудена, при котором имеется повышенный риск развития ПРЩЖ, обусловлена наследственной мутацией в гене PTEN, относящемся, как и ген APC, к онкосупрессорным генам.

Что же касается спорадического ПРЩЖ, то на сегодняшний день уже известно, что в основе возникновения этого заболевания лежат соматические мутации, затрагивающие ген RET, с последующим образованием химерных онкогенов, кодирующих цитозольные химерные белки [4]. Способность ткани щитовидной железы накапливать йод и родственные ему элементы лежит в основе повышения частоты хромосомных перестроек в клетках щитовидной железы и активации протоонкогена RET на фоне воздействия их радиоактивных изотопов. Этим и объясняется увеличение заболеваемости ПРЩЖ после Чернобыльской катастрофы.

С-клеточные новообразования щитовидной железы (медулярный рак щитовидной железы)

Наибольшая доля наследственных случаев (20—30%) наблюдается при медулярном раке щитовидной железы (МРЩЖ) [1, 2], который является результатом наследования мутаций в RET протоонкогене.

Впервые гистологические особенности МРЩЖ, в частности наличие амилоида в строме, описали J. Hazard и соавт. [10]. Они подчеркнули необходимость выделения этой формы опухоли из-за особенностей ее гистологического строения и клинического течения, занимающего промежуточное положение по прогнозу между высококодифференцированным и анапластическим раком щитовидной железы. Этими же авторами был введен термин "медулярный рак щитовидной железы". В 1963 г. P. Manning и соавт. [15] описали сочетание феохромоцитомы, МРЩЖ и гиперпаратиреоза. Вскоре была установлена генетическая природа этого синдрома. Впоследствии были описаны случаи другого наследственного синдрома, включающего в себя МРЩЖ, феохромоцитому, невриному слизистых оболочек, нейрофиброматоз, морфаноподобный фенотип [3]. В 1968 г. A. Steiner и соавт. [22] для обозначения этих опухолевых сочетаний предложили термин "синдром множественных эндокринных неоплазий" 2-го типа — МЭН-2 (МЭН-1, включающий в себя опухолевые поражения паращитовидных желез, гипофиза и гормонопродуцирующей части поджелудочной железы, был описан ранее). Впоследствии МЭН-2 был подразделен на МЭН-2А (синдром Сиппла) и МЭН-2В (синдром Горлина).

МЭН-2 наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клинические особенности этого синдрома — выраженный фенотипический полиморфизм, который проявляется тремя типами заболевания: МЭН-2А, МЭН-2В и семейным МРЩЖ.

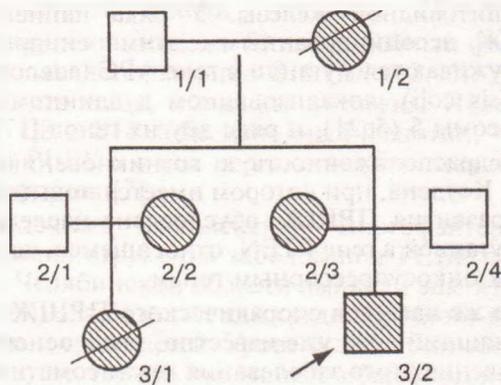


Рис. 1. Родословная семьи с МЭН-2. Пробанд (пациент) обозначен стрелкой. У членов семьи 2/3, 3/1, 3/2 выявлена мутация Cys 634 Arg в гетерозиготном состоянии (объяснения в тексте).

Для больных с МЭН-2А характерно наличие МРЩЖ, а также феохромоцитомы (50% пациентов) и гиперплазии паращитовидной железы (20–30% пациентов) [20]. При МЭН-2В наблюдаются те же симптомы, что и при МЭН-2А, но при этом синдроме отсутствует гиперплазия паращитовидной железы. Для больных с МЭН-2В характерны также морфаноподобное телосложение, невриномы слизистых оболочек и нейрофиброматоз [20]. Кроме того, семейный МРЩЖ может встречаться изолированно. МРЩЖ образуется из кальцитонинпродуцирующих парафолликулярных клеток (или С-клеток) щитовидной железы, которые составляют менее 1% всей клеточной массы этого органа, являются производными невральное гребня и имеют черты, характерные для АПУД-системы. С-клетки секретируют гормон кальцитонин, состоящий из 32 аминокислотных остатков [7] и имеющий несколько иммунореактивных форм. МРЩЖ составляет 4–20% от всех карцином данной локализации. Возраст пациентов варьирует от 13 до 83 лет, средний возраст составляет 44 ± 16 лет для пациентов со спорадической формой, 32 ± 11 лет для пораженных синдромом МЭН-2А и 25 ± 7 лет — для синдрома МЭН-2В [20].

Генетической основой заболеваний с синдромом МЭН-2 практически во всех изученных случаях являются наследуемые миссенс-мутации в протоонкогене RET [11]. Ген RET (RE-arranged during Transfection) локализован на длинном плече хромосомы 10 (10q11.2). Он включает в себя 21 экзон. Продуктами гена RET являются тирозинкиназы (ТК) рецепторного типа (полипептиды, состоящие из 1072–1114 аминокислот), которые участвуют в контроле пролиферации, миграции и (или) дифференцировке клеток невральное гребня [23].

В организме человека ген RET экспрессируется в нормальных и опухолевых тканях нейроэндокринного происхождения, включая парафолликулярные С-клетки и МРЩЖ, мозговой слой надпочечников и феохромоцитому, нейробластомы, периферические нервы и их опухоли.

Для большинства мутаций гена RET, выявляемых у пациентов с синдромами МЭН-2, отмечается кластеризация. Они локализованы в одной из двух областей RET-протоонкогена. Единственная то-

чечная мутация в кодоне 918 (экзон 16) обнаружена более чем в 95% семей с МЭН-2В [11]. Эта мутация (ATG→ACG) приводит к замене метионина на треонин в цитоплазматическом тирозинкиназном домене RET-белка. Миссенс-мутации в 1 из 5 цистеиновых кодонов — 609, 611, 618, 620 (экзон 10) или 634 (экзон 11) — в экстраклеточном домене ТК идентифицированы более чем в 95% семей с МЭН-2А и в 70–80% с семейным МРЩЖ [13].

У больных со спорадическими формами МРЩЖ также идентифицированы соматические мутации в гене RET, которые частично совпадают с мутациями при МЭН-2.

В настоящее время установлено, что ряд мутаций в протоонкогене RET, затрагивающих 1 из 5 цистеинов в цистеинобогатой области экстраклеточного домена ТК, приводят к конститутивной активации ТК в результате образования ковалентно связанных гомодимеров RET-белка [19].

МЭН-2В-мутация в кодоне 918 (тирозинкиназный домен) также приводит к конститутивной активации ТК, но без димеризации последней. Кроме того, эта мутация изменяет субстратную специфичность фермента [19], что приводит к автофосфорилированию тирозиновых остатков ТК по новым сайтам, а также к фосфорилированию некоторых новых клеточных белков.

При мутациях RET-онкогенов могут происходить трансформации фибробластов [19].

Итак, мутации, ассоциированные с МЭН-2-синдромами, превращают нормальный протоонкоген RET в доминантный трансформирующий онкоген, продукты которого обладают конститутивной тирозинкиназной активностью и повышенной способностью к фосфорилированию. В случае с мутацией, выявляемой при МЭН-2В, ТК проявляют измененную субстратную специфичность. Механизм злокачественной RET-трансформации С-клеток *in vivo* в настоящее время неизвестен.

Накопленный к настоящему времени материал по МЭН-2 позволяет установить связь между теми или иными мутациями, обнаруживаемыми у больных, и их фенотипом. Так, при обследовании самой большой выборки семей с МЭН-2, собранной Международным консорциумом по RET-мутациям (477 семей), была установлена тесная связь между присутствием одной из мутаций в кодоне 634 и наличием феохромоцитомы и гиперплазии паращитовидных желез [8]. В обследованной российской семье с МЭН-2А (мутация Cys 634 Arg) мы также обнаружили такую взаимосвязь: наличие феохромоцитомы было установлено для членов родословной 1/2, 2/2 и 2/3 (рис. 1).

Итоги анализа работ, посвященных генетике рака щитовидной железы, можно суммировать следующим образом. Результаты исследований в этой области свидетельствуют о несомненном наличии генетически обусловленных форм рака щитовидной железы, удельный вес которых в структуре онкопатологии этого органа зависит прежде всего от гистогенеза опухоли. Так, работы, посвященные А-клеточному раку, носят преимущественно описательный характер, представляя отдельные наблюдения семейных случаев этой патологии, а также попытки поиска биохимических и молекуляр-

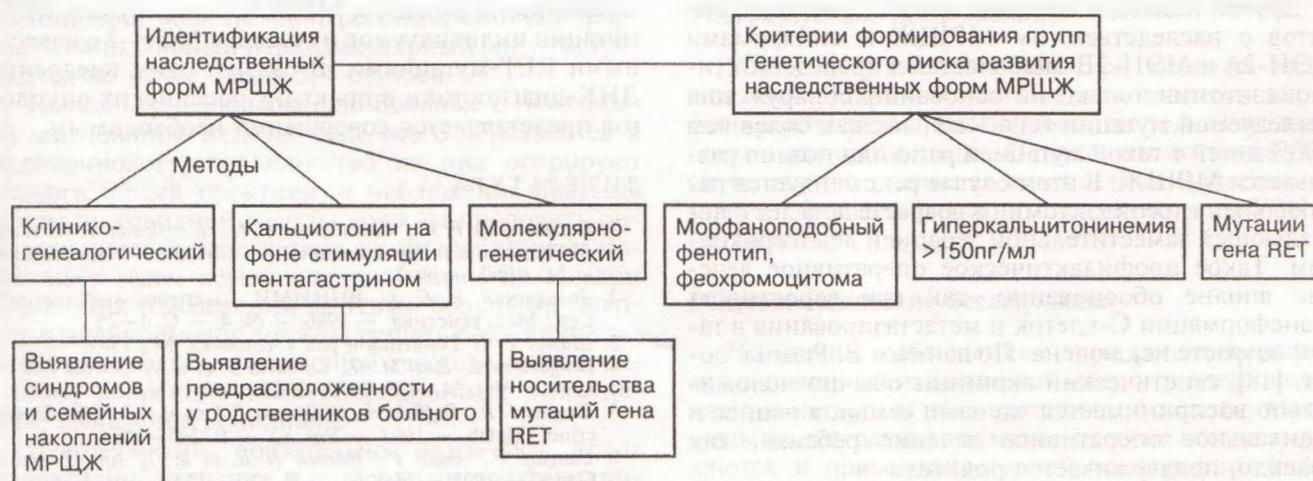


Рис. 2. Диагностика наследственных форм МРЩЖ и формирование групп риска.

ных маркеров. В то же время при С-клеточном раке щитовидной железы отмечаются генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм. На основе этих данных разработаны принципы медико-генетического консультирования, направленного на уточнение прогноза у потомства пораженных лиц, раннюю диагностику и профилактику заболевания.

В качестве способа идентификации наследственных форм рака щитовидной железы и формирования групп риска, подлежащих углубленному клиническому обследованию с целью выявления у них С-клеточной патологии щитовидной железы, нами предложена программа (рис. 2), основанная на генетической гетерогенности рака щитовидной железы, возникновение которого, исходя из двух-мутационной теории Кнудсона, определяется 1 из 3 возможных вариантов: 1) наследованием мутации в половых клетках, следствием чего является генетически детерминированная предрасположенность к медуллярному раку, проявляющаяся в виде С-клеточной гиперплазии с гиперкальцитонинемией (иногда скрытой), которая реализуется в рак в результате второй (соматической) мутации в клетках тканей щитовидной железы; 2) мутацией "de novo" в герминальных клетках одного из родителей. В этом случае фенотипические проявления аналогичны предыдущему варианту при отсутствии заболевания или предрасположенности к нему у родителей; 3) двумя соматическими мутациями "de novo", т. е. мутациями в С-клетках щитовидной железы, которые по наследству не передаются.

Наиболее важным с точки зрения формирования групп генетического риска является первый вариант, который можно выявить у пациента при определении уровня кальцитонина в сыворотке крови и выявлении мутации в гене RET. Чувствительность определения уровня кальцитонина (особенно после стимуляции пентагастрином) настолько велика, что некоторые исследователи рекомендуют производить операцию на щитовидной железе даже без явных клинических признаков заболевания, только на основании повышения базального или стимулированного уровня гормона в сыворотке крови при положительном семейном анам-

незе. При анализе 14 работ, посвященных этому пока спорному вопросу, получены следующие данные: тиреоидэктомия была произведена у 80 лиц из семей МРЩЖ. Показания к операции определялись наличием гиперкальцитонинемии (в ряде случаев после стимуляции). После- и дооперационное гистологическое исследование позволило в 61 случае обнаружить микроочаги МРЩЖ, не выявляемые клиническими или иными методами обследования; у 18 пациентов диагностирована С-клеточная гиперплазия и только в 1 случае патологических изменений не найдено [1, 2].

В настоящее время при наличии повышенного уровня кальцитонина и обнаружении мутации гена RET рекомендуется проводить целенаправленное обследование всех родственников 1-й степени родства для выявления лиц — носителей патологического гена (анализ проводится с согласия обследуемого). В подобной ситуации рак необходимо рассматривать как менделирующий признак, наследуемый по аутосомно-доминантному типу, и риск для потомства больных составляет приблизительно 50% с учетом высокой пенетрантности. Для sibсов пациентов и sibсов родителей сохраняется такая же вероятность заболеть, поэтому их необходимо включать в группу повышенного риска с постоянным диспансерным наблюдением и обязательным определением уровня кальцитонина после стимуляции пентагастрином и выявлением мутаций гена RET.

При выявлении мутации в гене RET в дальнейшем рекомендуется ежегодное проведение теста с пентагастрином начиная с 5—6-летнего возраста. При высоком содержании кальцитонина рекомендуют тотальную тиреоидэктомию в возрасте 10—13 лет. Примерно у 50% детей в этом возрасте обнаруживаются микроскопические очаги МРЩЖ. Использование такого подхода позволяет говорить о 90% излечении детей [21]. Такое неполное излечение многими авторами объясняется, с одной стороны, наличием невыявленных метастазов в шейных лимфатических узлах, с другой — неполным удалением щитовидной железы и части С-клеток, которые и являются источником рецидива МРЩЖ.

Другой подход к лечению и наблюдению пациентов с наследственным МРЩЖ и синдромами МЭН-2А и МЭН-2В заключается в проведении тиреоидэктомии только на основании обнаружения наследуемой мутации гена RET, так как более чем у 90% детей с такой мутацией рано или поздно развивается МРЩЖ. В этом случае рекомендуется радикальная тиреоидэктомия в возрасте до 6 лет с последующей заместительной терапией левотироксином. Такое профилактическое оперативное лечение вполне обоснованно, так как вероятность трансформации С-клеток и метастазирования в таком возрасте исключена. По данным В. Pasini и соавт. [18], генетический скрининг обычно положительно воспринимается членами семьи, а раннее и радикальное оперативное лечение ребенка, как правило, поддерживается родителями.

Иллюстрацией сказанного может служить родословная семьи, наблюдаемой нами в Российском онкологическом научном центре (см. рис. 1). У пациента (3/2) клинически установленный диагноз МЭН-2А подтвержден молекулярными исследованиями: в ходе анализа экзона 11 гена RET нами обнаружена известная и наиболее частая при МЭН-2А мутация TGC→CGC в кодоне 634 в гетерозиготном состоянии. Выявленная мутация приводит к замещению цистеинового аминокислотного остатка в цистеинобогатом экстраклеточном тирозинкиназном домене RET на аргинин. Аналогичная мутация была идентифицирована у матери (2/3) и двоюродной сестры пациента (3/1). Пациенту (как и его 9-летней двоюродной сестре) произведена профилактическая тиреоидэктомия. При гистологическом исследовании операционного материала пробанда обнаружено 4 фокуса МРЩЖ.

Таким образом, идентификация RET-мутаций у членов семей с МЭН-2 позволяет провести раннюю (доклиническую) диагностику заболевания, т. е. выявить потенциальных больных до появления у них клинических или биохимических признаков развития медуллярного рака и тем самым снизить риск развития потенциально летальной болезни. Следует подчеркнуть, что ранняя молекулярная диагностика МЭН-2 является высокочувствительной и точной: до сих пор не было ни одного

сообщения о развитии МРЩЖ у не несущих RET-мутации индивидуумов из семей с МЭН-2 с известными RET-мутациями. В связи с этим внедрение ДНК-диагностики в практику российских онкологов представляется совершенно необходимым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарькавцева Р. Ф., Сотникова Е. Н., Казубская Т. П. и др. // Медицина и здравоохранение: Обзорная информация — М., 1990. — № 2.
2. Лиснянский И. Е. // ВНИИМИ. Экспресс-информация. Сер.: Мед. генетика. — 1986. — № 4. — С. 1—29.
3. Шимке Р. Н. Генетика и рак у человека. М., 1981.
4. Bongarzone I., Butti M. G., Coronelli S. et al. // Cancer Res. — 1994. — Vol. 54. — P. 2979—2985.
5. Burgess J. R., Duffield A., Wilkinson S. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 345—348.
6. Canzian F., Amati P., Harach H. R. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1998. — Vol. 63. — P. 1743—1748.
7. Deftos L. J. // S. Karger. Basel, 1983.
8. Eng C., Clayton D., Schuffenecker I. et al. // J. A. M. A. — 1996. — Vol. 276. — P. 1575—1579.
9. Goldgar D. E., Easton D. F., Cannon Albright L. A., Skolnick M. H. // J. Natl. Cancer Inst. — 1994. — Vol. 86. — P. 1600—1608.
10. Hazard J. D., Hawk W. A., Crile G. J. // J. Clin. Endocrinol. — 1959. — Vol. 19, N 4. — P. 152—161.
11. Hofstra R. M. W., Landsvater R. M., Ceccherini I. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 367. — P. 375—376.
12. Lesueur F., Stark M., Tocco T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 2157—2162.
13. Lips C. J. M., Landsvater R. M., Hoppener J. W. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 828—835.
14. Malchoff C. D., Sarfarazi M., Tendler B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1758—1764.
15. Manning P. C., Nolnar G. D., Dlack B. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1963. — Vol. 268, N 12. — P. 68—72.
16. Nemej J., Soumar J., Zamrazil V. et al. // Oncology. — 1975. — Vol. 32, N 3—4. — P. 151—157.
17. Nishisho I., Nakamura Y., Miyoshi Y. et al. // Science. — 1991. — Vol. 53. — P. 665—669.
18. Pasini B., Hofstra R. M. W., Yin L. et al. // Oncogene. — 1995. — Vol. 11. — P. 1737—1743.
19. Saad M. V., Ordonez N. G., Rashid R. K. et al. // Medicine. — 1984. — Vol. 63, N 6. — P. 319—342.
20. Santoro M., Carlomagno F., Romano A. et al. // Science. — 1995. — Vol. 267. — P. 381—383.
21. Schimke R. // Ann. Rev. Med. — 1984. — Vol. 35. — P. 25—31.
22. Steiner A. L., Goodman A. D., Powers S. R. // Medicine. — 1968. — Vol. 47, N 5. — P. 371—409.
23. Takahashi M., Buma Y., Iwamoto T. et al. // Oncogene. — 1988. — Vol. 3. — P. 571—578.

Поступила 17.09.01

© И. И. ГАРБУЗОВ, 2002

УДК 616.441-006.6-07

П. И. Гарбузов

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

Медицинский радиологический научный центр (дир. — акад. А. Ф. Цыб) РАМН, Обнинск

Рак щитовидной железы — наиболее частая злокачественная опухоль эндокринных желез. Согласно официальной статистике, ежегодно в России регистрируется около 6 тыс. случаев рака щитовидной железы. Грубый показатель заболеваемости — 4,0 на 100 000 населения. Удельный вес в структуре онкологических заболеваний составляет 1,38%. У

13% пациентов при установлении диагноза выявляются отдаленные метастазы. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы характеризуется выраженным положительным трендом. За 1989—1997 гг. прирост этого показателя составил 53,8%. Женщины составили 85% всех больных с выявленными опухолями