

ЛИТЕРАТУРА:

1. Блинов Н.Н., Келлер Ю.М. Пробные торакотомии при раке легкого // Вопросы онкологии – 1982. – т.28, №9. – С. 53-57.
2. Вагнер Р.И., Прейс В.Г., Барчук А.С., и др. Оценка диагностики и лечения различных лимфо-анатомических форм рака легкого // Вопр. онкол. – 1989. – т.25, №7. – С. 805-809. 6
3. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. // Рак легкого. Москва. Радикс.-1984.
4. Жарков В.В. Прогностическое значение метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке легкого. // Вопросы онкологии. – 1990. – 36. №1. – с.58-62.
5. Котляров П.М., Харченко В.П., Глаголев Н.А. Возможности рентгеновской компьютерной томографии в диагностике центрального рака легкого. // Вопросы онкологии. СПб.-2000. – 46. №6. – с.686-689.
6. Корнишин Н.К. Диагностика распространенного процесса при раке легкого: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Куйбышев. -1974. –18с.
7. Пантюшенко Т.А., Демидчик Ю.Е., Жарков В.В. и др. Пробная то-

ракотомия при раке легкого // Грудная хирургия. – 1986. – №5. – С.46-48.

8. Порханов В.А. Применение торакоскопии в определении стадии рака легких. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия-1997. – №3. – с.47-49.
9. Тулузаков В.Л., Давиденко В.А., Кроп Я.М., Бонк Г.М. О рентгенологических признаках неоперабельности рака легкого // Вопросы онкологии. – 1965 – Т.11, №7. – С.9-17.
10. Фролова И.Г., Савченко С.А., Зырянов Б.Н. Роль компьютерной томографии в выявлении причин пробных торакотомий. // Материалы всероссийской научно-практической конференции. – Новокузнецк. -1999. – с.40-41.
11. Фролова И.Г., Савченко С.А., Зырянов Б.Н. Причины пробных торакотомий при раке легкого. // Вестник хирургии. – Санкт-Петербург. -2000. – с.14-16.
12. Якубов А.С. О некоторых гистоструктурных особенностях рака легкого. // Архив патологии. – 1970. – №12. – с.23-27.
13. Wursten H.U., Vocer P. Рак легкого с инфильтрацией средостения (T4N0-1): вероятность положительного ответа при компьютерной томографии. // Thorac. And Cardiovasc. Surg. – 1987. – 35. – №6. – с.355-360.

Клинико-иммуноморфологические аспекты диагностики колоректального рака

А.А. Валиев.

Клинический онкологический диспансер МЗ РТ, г. Казань.

Актуальность проблемы

Ежегодно в мире диагностируется 800 тыс. вновь выявленных пациентов с колоректальным раком и 440 тыс. случаев смертельных исходов от данного заболевания. В России в настоящее время рак толстой кишки занимает третье место в структуре ЗНО.

Современные концепции в лечении больных с колоректальным раком должны основываться на использовании молекулярно-генетических данных о развитии злокачественных опухолей у человека. Исследования с привлечением иммуноморфологического анализа тканевых биомаркеров злокачественного процесса позволяют спрогнозировать эффективность проводимого лечения и своевременно его корректировать, изменяя лечебную тактику.

Цель исследования

Прогнозирование результатов лечения путем изучения клинико-иммуноморфологических параметров колоректального рака.

Задачи исследования

1. Оценить иммуногистохимические особенности колоректального рака.
2. Изучить биомаркеры опухолевых клеток колоректального рака в зависимости от параметров опухолевого роста.
3. Провести анализ отдаленных результатов лечения больных с колоректальным раком с учетом клинических и иммуноморфологических особенностей опухоли.

Материалы и методы исследования

Работа основана на анализе результатов клинического обследования и лечения 76 пациентов с колоректальным раком в возрасте от 29 до 78 лет, находившихся на лечении в клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ (г. Казань) с 1999 по 2000 год.

В зависимости от пола пациенты распределились следующим образом: 39 мужчин и 37 женщин. Все больные были разделены на три возрастные группы: в 1-ю группу вошли пациенты до 40 лет, они составили 7% от общего количества, 2-я группа – это больные в возрасте от 41 до 60 лет, их доля равна 37% и самая многочисленная 3-я группа, которая включает в себя пациентов старше 60 лет, они составляют 56%.

Все пациенты подвергнуты оперативному вмешательству в зависимости от локализации опухоли и её распространенности. При локализации опухоли в анальном канале, ниже- и средне-ампулярном отделе прямой кишки, при условии отсутствия осложнений злокачественного процесса, проводилась предоперационная лучевая терапия классическим фракционированием в СОД 36-40 Гр (10% случаев) или средним фракционированием в СОД 20-25 Гр (44% случаев).

В случае поражения локорегионарных лимфатических узлов и наличии отдаленных метастатических очагов использовалась адъювантная химиотерапия по стандартной схеме с использованием 5 ФУ и фолиата кальция.

Биопсийный и операционный материалы отправляли на морфологическое исследование, включавшее стандартное гистологическое исследование и иммуногистохимический тест на тканевые биомаркеры. Иммуногистохимические исследования проводили с помощью набора моноклональных антител к маркеру клеточной

пролиферации Ki-67, мутантному белку гена p53, тканевому РЭА, онкобелку Her-2/ Neu/ C-erbB-2, гену апоптоза Bcl-2, фактору неогенеза CD 31, цитокератину № 7.

Морфологически у всех больных определялась аденокарцинома различной степени дифференцировки: высокодифференцированная аденокарцинома, которая выявлялась в 42% случаев и умереннодифференцированная аденокарцинома в 45%, низкодифференцированный рак определялся в 8% и муцинозная форма в 5%.

По форме опухолевого роста преобладали экзофитные варианты, они встречались в 79%, а эндофитные формы отмечены в 21% наблюдений.

Результаты собственных исследований:

Исходя из поставленных задач, нами были проанализированы 76 случаев колоректального рака, которым помимо стандартного гистологического исследования опухоли кишки и регионарных лимфоузлов проводилось иммуногистохимическое исследование тканевых онкомаркеров. При изучении отдаленных результатов лечения больных с колоректальным раком общая трехлетняя выживаемость составила 54%. Для проведения сравнительного анализа все пациенты были разделены на две группы: 1-я гр. – живых (41 пациент), 2-я гр. – умерших (35 пациентов).

На исход заболевания оказывают влияние многие клинико-морфологические показатели опухолевого процесса, такие как локализация опухоли, глубина инвазии кишечной стенки, наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах, степень дифференцировки опухоли и ряда других факторов.

Неблагоприятным факторам течения заболевания является молодой возраст пациентов, в этой группе ни один из пациентов не прожил более трех лет. Во 2-й возрастной группе показатель трехлетней выживаемости равен 62%, а в третьей 54%.

С увеличением глубины инвазии опухолью стенки кишки отмечается неуклонное снижение показателя трехлетней выживаемости, так при T1 все больные прожили более трех лет, при T2 этот показатель составил 75%, при T3 и T4 – 46 и 38% соответственно.

Отрицательное влияние на прогноз заболевания имеют метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов при раке толстой кишки, что практически в два раза ухудшает отдаленный результат лечения, так при N0 – 65% больных живут более трех лет, N1 – 31 и N2 – 33% соответственно.

Существенное влияние на исход заболевания оказывает степень дифференцировки рака. Значительно хуже прогноз у больных с низкодифференцированной формой аденокарциномы (трехлетняя выживаемость равна 20%). При умеренно и высокодифференцированной аденокарциноме трехлетняя продолжительность жизни равна 53%. Благоприятное течение заболевания, по нашим данным, имеет муцинозный рак толстой кишки, все больные прожили более трех лет.

При экзофитных опухолях толстой кишки трехлетняя выживаемость составила 58%, при эндофитных этот показатель составил 38%.

Медиана продолжительности жизни в группе умерших больных была 16,6 месяца.

Анализ широкого спектра биомаркеров колоректального рака на основе значительного клинического материала дал следующие результаты: высокий уровень экспрессии отмечен тканевого РЭА (74%), P53 (83%), Ki 67 (76%), CD31 (79%). Положительная иммуногистохимическая реакция на цитокератин № 7 проявилась в 29%, на Bcl 2 в 20% и на онкобелок Her-2/ Neu в 19%.

Изучение иммуноморфологического фенотипа колоректального рака в зависимости от ряда клинических и патоморфологических данных показал, что среди пациентов молодого возраста доля больных с Her-2/ Neu позитивным статусом в три раза выше, чем у пожилых лиц (50% и 18% соответственно). С увеличением возраста пациентов отмечен прогрессивный рост положительных реакций на содержание тканевого РЭА в опухолевой ткани, так, в 1-й возрастной группе этот показатель составил 50%, во 2-й 67%, а в третьей достиг 83%. Кроме того, в старшей возрастной категории выявлен более высокий процент наблюдений имеющих P53 позитивный статус - 89%.

При сравнении иммуноморфологического фенотипа экзофитных и эндофитных опухолей выявляется, что у первых процент случаев положительной реакции на ген клеточного апоптоза несколько выше (при экзофитных - 20%, при эндофитных - 8%), но у инфильтративных опухолей преобладают тканевые маркеры неоплазии и клеточной пролиферации (доля CD31 и Ki 67 равна 92% при эндофитных и 72% при экзофитных).

Имеется разница уровня экспрессии тканевых маркеров и в зависимости от патоморфологической характеристики опухолей, так, у муцинозных аденокарцином в 25% случаях отмечена отрицательная реакция на содержание РЭА. В умеренно- и низкодифференцированных раках P53+ статус достигает своих максимальных величин 100%, тогда как при слизистых формах рака количество P53+ реакций составляет 72%. Низкодифференцированная аденокарцинома также характеризуется более низкими показателями уровня клеточной пролиферации (40%), неоплазии (60%) и отрицательными значениями на цитокератин (0%). Заметно, что с уменьшением степени дифференцировки рака толстой кишки происходит возрастание количества положительных реакций на онкобелок Her2/Neu, высоко- и умереннодифференцированных он выявляется в 15 и 21% соответственно, а при низкодифференцированных раках Her2/Neu+ случаев отмечен в 40%, при муцинозном раке этот показатель равен 0%.

Анализ тканевых биомаркеров колоректального рака в зависимости от глубины поражения кишечной стенки опухолью показал, что с увеличением показателя T происходит постепенное возрастание индекса клеточной пролиферации (T1-50%, T2-72%, T3-76%, T4-86%) и способности к ангиогенезу в опухолевой ткани (T1 -50%, T2-75%, T3-83%, T4-85%).

Среди больных с наличием метастатического процесса в регионарные лимфатические узлы имеются более низкие показатели содержания положительных реакций на Bcl 2 (N+ 9%, N0 21%) и на P53 (при N+ 69%, при N0 90%), но частота возникновения позитивных реакций на определение тканевого РЭА выше, чем у пациентов без поражения регионарной лимфатической системы (N+ 87%, N0 69%).

Исследования для определения прогностического значения тканевых биомаркеров выявили, что в группе живых 3 более лет преобладали пациенты имеющие Bcl 2+, CD 31+, Neu- и P53 - иммуногистохимический фенотип.

Выводы:

1. Для колоректального рака характерен широкий спектр биомаркеров опухолевого роста, отмечен высокий уровень экспрессии тканевого РЭА (74%), мутантного белка P53 (83%), показателя клеточной пролиферации Ki67 (76%), фактора неоплазии CD31 (79%). Положительная иммуногистохимическая реакция на цитокератин № 7 проявилась в 29%, на ген апоптоза Bcl 2 в 20% и на онкобелок Neu в 19%.

2. Изучение иммуноморфологического фенотипа колоректального рака в зависимости клинико-морфологических данных показал, что существует четкая связь между уровнем экспрессии тканевых маркеров и клинико-морфологическими показателями злокачественных опухолей толстой кишки.

3. Используя комплексный анализ тканевых маркеров колоректального рака и патоморфологических характеристик опухоли выявлено, что неблагоприятными прогностическими критериями являются: молодой возраст больного, эндофитный рост рака, большая глубина инвазии, наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы, низкая степень дифференцировки опухолей, отрицательная реакция на ген апоптоза Bcl 2 и фактор неоплазии CD31, положительная экспрессия онкобелка Her2/Neu и мутантного гена P53.

Ближайшие результаты хирургического лечения рака правой половины ободочной кишки, осложненного острой обтурационной кишечной непроходимостью

Ф.Ш. Ахметзянов, Н.А. Валиев, Р.Р. Гайзатуллин.

Казанский гос. мед. университет (ректор - акад. РАМН, проф. Н.Х. Амиров), курс онкологии (зав. - доц. Ф.Ш. Ахметзянов), городской онкодиспансер (глав. врач - к.м.н. М.Н. Садыков).

В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости раком ободочной и прямой кишок (Чиссов В.И. и соавт., 1999.). К сожалению, несмотря на наличие современных диагностических возможностей, остается высоким удельный вес запущенных и осложненных его форм (Васютков В.Я., 1990). Обтурационная кишечная непроходимость на почве рака является одной из самых сложных проблем ургентной хирургии и, по данным ряда авторов, является причиной высокой послеоперационной летальности, достигающей 50% и более (Блохин Н.Н. и соавт., 1981, Бондарь Г.В. и соавт., 1990, Ганичкин А.М., Яицкий Н.А., 1988). Остаются дискуссионными вопросы по отношению к лечению рака правой половины ободочной кишки, осложненной обтурационной непроходимостью (Хавина Е.М., 2000). В данной работе приведены ближайшие результаты хирургического лечения больных раком правой половины ободочной кишки, осложненной острой обтурационной кишечной непроходимостью, поступивших в клинику скорой и неотложной помощи Казанского городского онкологического диспансера.

Из 205 больных, поступивших в Казанский городской онкологический диспансер за 1993-2002 гг. с острой обтурационной кишечной непроходимостью на почве рака ободочной кишки, у 44 (21,5%) опухоль располагалась в правой половине толстого

кишечника. Операции выполнялись хирургами-онкологами со стажем работы не менее 5 лет. Среди больных мужчин было 17 человек, женщин - 27. Возраст колебался от 47 до 87 лет (средний возраст составил 69,2 года). В возрасте до 60 лет было 4 пациента (9,1%), 60-70 лет - 17 (38,6%), 70-80 лет - 17 (38,6%), свыше 80 лет - 6 (13,7%) человек. У 38 больных (86,4%) кроме ургентной хирургической патологии, наблюдались хронические терапевтические заболевания, в основном со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. По стадии онкопроцесса пациенты распределились следующим образом: T₄N₀M₀ - 19 (43,2%) человек, T₄N₁₋₂M₀ - 7 (15,9%) пациентов, T₄N₀₋₂M₁ - 18 (40,9%) больных.

В 14 случаях опухоль локализовалась в слепой кишке, в 11 случаях занимала восходящую часть, в 19 - печеночный угол ободочной кишки. Из всех поступивших не оперирована одна больная (умерла до операции, она поступила в агональном состоянии, предоперационная подготовка не увенчалась успехом). Из 43 больных экстренным операциям подверглись 40 (93,0%). У 3 больных непроходимость разрешена консервативными мероприятиями, и эти пациенты оперированы в срочном порядке (до 7 суток с момента поступления). Среди подвергнутых хирургическому вмешательству, до 3 часов с момента поступления в стационар прооперированы 24 человек, от 3 до 6 часов - 9, от 6 до 12 - 2, от 12 до 24 часов - 5 человек. У 20 больных