

Контингент больных ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более
(к числу больных, находившихся под наблюдением).

ЛОКАЛИЗАЦИЯ	2000	2001	2002	2003	2004	РТ
ШЕЙКА МАТКИ	64,5	17,66	69,8	72,3	73,1	71,5
ТЕЛО МАТКИ	57,1	59,5	62,0	61,7	62,7	50,7
ЯИЧНИКИ	52,3	52,9	55,6	56,1	60,8	55,0

В городе при онкологическом диспансере работает централизованная цитологическая лаборатория, куда присылаются мазки из 37 учреждений города. Для осмотра этих мазков выделены 2,25 ставки врача и 5 ставок лаборанта.

Некоторые лечебные учреждения города имеют своих цитологов, их количество увеличилось за последние 3 года.

Охват цитологическим скринингом, подлежащих осмотру женщин, составляет 70% по данным женских консультаций города. Отмечается увеличение выявляемости больных дисплазией 1-2 степени.

Нами проведен анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований гениталий у женщин г. Казани за 5 лет после внедрения программы вторичной профилактики рака гениталий.

Доля злокачественных новообразований гениталий в общей структуре заболеваемости стабильно составляет в течение 10 лет 15,7-15,9%.

Заболеваемость раком шейки матки снизилась с 19,5% в 2000г. до 18,4% в 2004г. Больше 50% раков шейки матки приходится на возраст до 55 лет, пик заболеваемости — 45-49 лет. Увеличилось количество больных в возрасте 30-35 лет. Каждая 5-я больная раком шейки матки выявлена в стадии *In situ*.

Заболеваемость раком эндометрия в пределах от 19,9% — до 22,2%.

По раку яичников последние 3 года отмечается некоторое снижение заболеваемости — с 18,9% в 2000г. до 16,2% в 2004 г., что объясняется широким применением и доступностью УЗИ обследования в женских консультациях, при обнаружении небольших новообразований в области придатков шире ставится вопрос об их удалении.

Благодаря выявлению больных в ранней стадии, а также применению современных схем химиотерапии, улучшению анестезиологической службы, применению повторных циторедуктивных операций, увеличилось количество больных, которые прожили 5 лет и более.

Существует система единого гинеколога — онколога, начиная с женской консультации и хирургическое лечение в отделении, тем самым укорачивается время нахождения больной до лечения, которое составляет менее недели.

Считаем данную схему профилактических осмотров неорганизованного населения наиболее информативной и эффективной.

Необходимо стремиться к охвату цитологическим скринингом 80% здоровых женщин в 2 года 1 раз с начала половой жизни.

Таким образом, мы имеем пока неплохие показатели благодаря сохранению прежних традиций профилактических осмотров в женских консультациях и поликлиниках города.

Современные аспекты диагностики и прогнозирования результатов лечения больных раком прямой кишки

И.Г.ГАТАУЛЛИН, С.В.ПЕТРОВ, А.А.ВАЛИЕВ

Клинический онкологический диспансер МЗ РТ, г. Казань

Актуальность проблемы. Неуклонный рост заболеваемости и смертности населения от колоректального рака делает особо актуальным вопрос о стратегии и тактике в лечении этой обширной категории больных. Ежегодно в мире диагностируется более 800 тыс. вновь выявленных пациентов с колоректальным раком и 440 тыс. смертельных исходов от данного заболевания. В России в настоящее время рак толстой кишки занимает третье место в структуре злокачественных новообразований (Трапезников Н.Н., Аксель Е.М., 2000г., Аксель Е.М., Ушакова Т.И. 2001 г.). Смертность от колоректального рака в динамике за последние десять лет остается относительно стабильной и составляет 8-9 на 100 тыс. мужского населения и 6-7 среди женского населения, при этом средний годовой прирост данного показателя для опухолевой патологии прямой кишки 1,6%, а ободочной 2,02% (Старинский В.В., Ременник Л.В., Харченко Н.В., Мокина В.Д. 1998 г.).

За последние десятилетия произошел значительный скачок в понимании природы злокачественных новообразований и это обусловило определенные успехи в диагностике и лечении онкологических заболеваний. Постановка диагноза злокачественной опухоли в настоящее время требует не только клиничко-морфологического анализа, но при необходимости, результатов дополнительных молекулярно-биологических методов исследования, в том числе иммуногистохимических (Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2004). Данное условие привело к широкому использованию иммуногистохимических методов к практической диагностической работе. Кроме того, моле-

кулярная диагностика позволяет выявлять генотипические и фенотипические характеристики опухоли, которые могли бы указывать на вероятность прогрессирования опухолевого процесса после хирургического лечения и влиять на отдаленный результат.

Современные концепции в лечении больных колоректальным раком должны основываться на использовании молекулярно-генетических данных о развитии злокачественных опухолей у человека. Считается неоспоримой роль онкогенов и генов-супрессоров в контроле за скоростью роста, способностью к метастазированию, неоангиогенезу злокачественных опухолей. Данные маркеры могут быть использованы в качестве диагностических методов для выявления досимптоматических и ранних форм злокачественного процесса, прогнозирования течения заболевания, выявления рецидивов рака и отдаленного метастазирования. Современные разработки с привлечением иммуноморфологического анализа тканевых биомаркеров позволяют спрогнозировать эффективность проводимого лечения и своевременно его корректировать, изменяя лечебную тактику.

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования явилось улучшение отдаленных результатов лечения больных колоректальным раком и их прогнозирование, путем изучения клиничко-иммуноморфологических параметров опухоли.

Материалы и методы исследования. Исходя из поставленных задач, нами были проанализированы 76 случаев колоректаль-

ного рака, в которых помимо стандартного гистологического исследования опухоли кишки и регионарных лимфоузлов, проводилось иммуногистохимическое исследование тканевых онкомаркеров. Иммуногистохимические исследования проведены 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 неопластического роста CD 31, цитоцератину № 7.

При анализе отдаленных результатов лечения больных с колоректальным раком общая трехлетняя выживаемость составила 54%. В связи с этим для проведения анализа результатов лечения все пациенты были разделены на две основные группы: 1гр. — живых (41 пациент), 2гр. — умерших (35 пациентов).

Результаты собственных исследований. На исход заболевания оказывают влияние многие клинко-морфологические показатели опухолевого процесса. Неблагоприятным факторам течения заболевания является молодой возраст пациентов (до 50 лет), в этой группе отмечена нулевая трехлетняя выживаемость. С увеличением глубины инвазии опухолью стенки кишки отмечается неуклонное снижение показателя трехлетней выживаемости, так при T1 этот показатель составил 100%, при T2—75%, при T3—46% и T4—38%. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов при раке толстой кишки практически в два раза ухудшает отдаленный результат лечения, при N0 — 65% больных живут три и более года, при N1 — 31%, при N2 — 33%. Относительно благоприятными прогностическими критериями является локализация опухоли в средне и верхне-ампулярном отделе прямой кишки. Существенное влияние на исход заболевания имеет степень дифференцировки рака. Значительно хуже прогноз у больных с низкодифференцированной формой аденокарциномы (трехлетняя выживаемость равна 20%). При умеренно и высокодифференцированной аденокарциноме три года жили 53% больных. Благоприятное течение заболевания по нашим данным имеет муцинозный рак толстой кишки, все больные прожили более трех лет.

Анализ широкого спектра биомаркеров колоректального рака на основе значительного клинического материала дал следующие результаты: отмечен высокий уровень экспрессии тканевого РЭА (74%), P53 (83%), Ki 67 (76%), CD31 (79%). Положительная иммуногистохимическая реакция на цитоцератин № 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). При сравнении иммуноморфологического статуса экзофитных и эндофитных опухолей выявили, что у первых процент случаев положительной реакции на ген клеточного апоптоза выше (при экзофитных — 20%, при эндофитных — 8%), но при инфильтративных опухолях преобладают тканевые маркеры неопластического роста и клеточной пролиферации (доля CD31 и Ki 67 равна 92% при эндофитных и 72% при экзофитных опухолях).

Имеется разница уровня экспрессии тканевых маркеров и в зависимости от патоморфологической характеристики опухолей, так при низкодифференцированных раках Her-2/ neu/ положительных случаев отмечено 40%, при муцинозном раке этот показатель равен 0%. Низкодифференцированная аденокарцинома также характеризуется низкими показателями уровня клеточной пролиферации и неопластического роста.

Среди больных с наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы имеются более низкие показатели содержания положительных реакций на bcl 2 (в два раза) и на P53 (при N+ — 69%, при N0 — 90%). Исследования, проведенные с целью определения прогностического значения тканевых биомаркеров выявили, что в группе пациентов проживших 3 и более лет преобладали пациенты с экспрессией в опухолях — bcl 2 +, CD 31 +, Her-2/ neu/ — и p 53 —.

Таким образом, комплексный анализ патоморфологических характеристик опухоли и тканевых маркеров колорек-

тального рака показал, что неблагоприятными прогностическими критериями прогрессии опухолевого роста являются: молодой возраст больного, эндофитный рост опухоли, большая глубина инвазии, наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы, низкая степень дифференцировки опухолей, отрицательная реакция на bcl 2 и CD 31, положительная экспрессия Her-2/ neu/ и p 53..

В перспективе включение тканевых биомаркеров в комплекс морфологических методов исследования при колоректальном раке дает возможность планировать лечебную тактику в соответствии с его генетическими характеристиками.

Важным моментом в определении тактики лечения больных колоректальным раком является прогнозирование отдаленных результатов. В связи с этим было изучено влияние совокупности ряда факторов опухолевого роста на прогноз данного заболевания.

С помощью метода дискриминантного анализа, нами изучены различия между двумя и более группами объектов одновременно по нескольким описывающим их переменным, а именно со степенью дифференцировки опухоли, степенью инвазии, расположением опухоли, наличием регионарных метастазов, иммуногистохимическими маркерами (bcl 2, CD 31, Her-2/ neu/ и p 53).

Это позволило по обучающей выборке получить формулы, по которым и определяли принадлежность объекта к определенной группе (1 группа — неблагоприятный прогноз, 2 группа — благоприятный прогноз).

На основании полученных данных проведено математическое моделирование индивидуального прогноза течения заболевания у радикально пролеченных больных по поводу колоректального рака. Анализ проводили с использованием программ Microsoft Excel и дополнительного пакета макросов. Достоинством данной модели является увеличение степени достоверности прогноза с увеличением числа наблюдений. Определение неблагоприятного прогноза (принадлежность конкретного пациента по результатам моделирования к 1 группе) позволяет предложить проведение адъювантной химиотерапии при ранних стадиях заболевания и планирование адекватной диспансеризации больных колоректальным раком.

Выводы:

1. Изучение иммуноморфологического фенотипа колоректального рака в зависимости клинко-морфологических данных показал, что существует четкая связь между уровнем экспрессии тканевых маркеров и патоморфологическими и клиническими характеристиками опухолей.
2. Неблагоприятными прогностическими критериями течения колоректального рака являются: молодой возраст пациентов, эндофитный рост опухоли, большая глубина инвазии, наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы, низкая степень дифференцировки опухолей, отрицательная реакция на bcl 2 и CD 31, положительная экспрессия Her-2/ neu/ и p 53.
3. Использование математической модели индивидуального прогнозирования течения заболевания у радикально пролеченных больных колоректальным раком дает возможность своевременно корректировать лечебную тактику и осуществлять адекватную диспансеризацию больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е.М., Ушакова Т.И. Новое в терапии колоректального рака // Москва. - 2001. - С 6-9.
2. Трапезников Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями смертность от них населения СНГ 1998г., РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2000г., 270 с.
3. Старинский В.В., Ременник Л.В., Харченко Н.В., Мокина В.Д. Злокачественные опухоли ободочной и прямой кишки в России в 1980-1996гг.: Заболеваемость, смертность, диагностика, лечение. // Москва. Российский онкологический журнал № 6. 1998г. С4-9.
4. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. - Казань. - 2004, 412 с.