

УДК 616.351-006.04:615.849

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ II–III СТАДИИ ПОСЛЕ ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ****С. Л. Ачинович, Э. А. Надыров, О. А. Голубев****Гомельский областной клинический онкологический диспансер  
Гомельский государственный медицинский университет**

Проведено исследование прогностических факторов при раке прямой кишки II–III стадии после предоперационной лучевой терапии. Установлены корреляционные зависимости между отдельными прогностическими показателями, характеризующими развитие рецидива и метастазирование. Показана прогностическая значимость факторов, ухудшающих прогноз заболевания. Наиболее значимыми явились: размер опухоли, вид роста и врастание в стенку кишечника и внутренние органы, количество пораженных метастазами лимфатических узлов, высокий уровень экспрессии Ki-67, p53, степень злокачественности, состояние края опухоли и инвазия в сосуды. Полученные результаты можно использовать в оценке степени риска развития послеоперационных осложнений после проведенной предоперационной лучевой терапии.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лучевая терапия, факторы прогноза.

**FACTORS OF PROGNOSIS OF THE CANCER OF RECTUM II–III STADIUM AFTER PREOPERATIVE RADIATION THERAPY****S. L. Achinovich, E. A. Nadierov, O. A. Golubev****Gomel Regional Clinical Oncological Dispancer  
Gomel State Medical University**

We researched factors of prognosis of the cancer of rectum 2–3 stadium after preoperative radiation therapy. Correlative dependencies between apart prognostic rates which characterize complications of the main disease (development of recidives, production of metastasis) were estimated. Prognostic importance in quality of factors, negatively influencing on the prognosis of the disease was revealed. Tumor size, kind of growth and invasive growth into intestinal wall, quantity of lymphatic nodes with metastasis, high level of Ki-67, p53 expression, stage of malignancy, conditions of tumor edge and intravascular invasion occurred to be the most important. The results, we got, can be used in evaluation of the stage of risk of postoperative complications development after carried preoperative radiation therapy.

Key words: cancer, rectum, radiation therapy, factors of prognosis.

**Введение**

Новообразования прямой кишки в течение последних лет занимают в структуре онкологической заболеваемости одно из первых мест в развитых странах мира. Рак прямой кишки (РПК) составляет 25–40% всех случаев колоректального рака [3].

В 2002 г. частота рака ободочной и прямой кишок у мужчин в мире оценивалась в 20,1 на 100 тыс. населения (в развитых странах — в 40,0 на 100 тыс. населения, а в развивающихся — в 10,2 на 100 тыс. населения). Частота рака ободочной и прямой кишок у женщин в мире в 2002 г. составила в

среднем 14,6 на 100 тыс. населения (в развитых странах — 26,6 на 100 тыс. населения, в развивающихся — 7,7 на 100 тыс. населения). Показатели заболеваемости раком ободочной и прямой кишок для мужского и женского населения Беларуси ставят ее по соотношению заболеваемости мужчин и женщин (1,4:1) в один ряд с Канадой, Польшей, Россией, Латвией, Германией [2]. В 2005 г. в Беларуси РПК заболело 1334 человека: 658 мужчин и 676 женщин. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком прямой кишки для всего населения республики составил 13,6 на 100 тыс. жителей, для мужчин — 14,4

на 100 тыс. жителей, для женщин — 13,0 на 100 тыс. жителей [1]. В Гомельской области заболеваемость РПК для всего населения в 2005 г. составила 18,5 на 100 тыс. жителей [4].

Основным методом лечения РПК остается хирургический. Предоперационная лучевая терапия как компонент комбинированного лечения больных РПК используется в схемах лечения больных РПК 2 и 3 стадий [1]. Одним из вариантов является внутривенная лучевая терапия до суммарной общей дозы (СОД) 13,5 Гр и на втором этапе дистанционная лучевая терапия разовой общей дозой (РОД) 2 Гр до СОД 25 Гр. По литературным данным, гиперэкспрессия p53 играет большую роль в развитии колоректального рака и выявляется в 43,4–59% случаев. При этом не было выявлено достоверной корреляции между гиперэкспрессией p53 и полом, возрастом пациентов, стадией заболевания, гистологическим типом опухоли (муцинозный или немучинозный рак), локализацией (правая, левая половины ободочной кишки и прямая кишка) [5]. Гиперэкспрессия p53 коррелировала с развитием рецидивов, метастазов и низкой выживаемостью [6]. Уровень экспрессии Ki-67 в высокодифференцированных карциномах с высоким грейдом был выше, чем уровень экспрессии Ki-67 в высокодифференцированных карциномах с низким грейдом [7].

**Цель исследования:** оценить характер взаимосвязей основных прогностических показателей у пациентов при РПК 2–3 стадии после предоперационной лучевой терапии.

#### **Материал и методы исследования**

Объектом исследования явились 34 больных страдающих РПК 2–3 стадии после предоперационной лучевой терапии. Все пациенты были разделены на 2 группы: первая — без прогрессирования заболевания, вторая — с прогрессированием заболевания (рецидивы, отдаленные метастазы). В каждую группу вошли по 17 пациентов. Гистологическому исследованию подвергалась ткань опухоли и лимфатические узлы. Образцы тканей окрашивались гематоксилином и эозином по традиционной методике. В качестве критериев прогноза заболевания определялись: возраст, размер опухоли, ее локализация, вид роста, характер врастания в смежные органы, степень прорастания в стенку кишки (T), наличие или отсутствие метастазов (N), количество пораженных метаста-

зами лимфатических узлов, стадия заболевания, степень воспалительной инфильтрации, экспрессия маркера пролиферации Ki-67, мутантного протеина апоптоза p53, состояние края опухоли, степень злокачественности (G), степень инвазии в сосуды, степень лучевого патоморфоза.

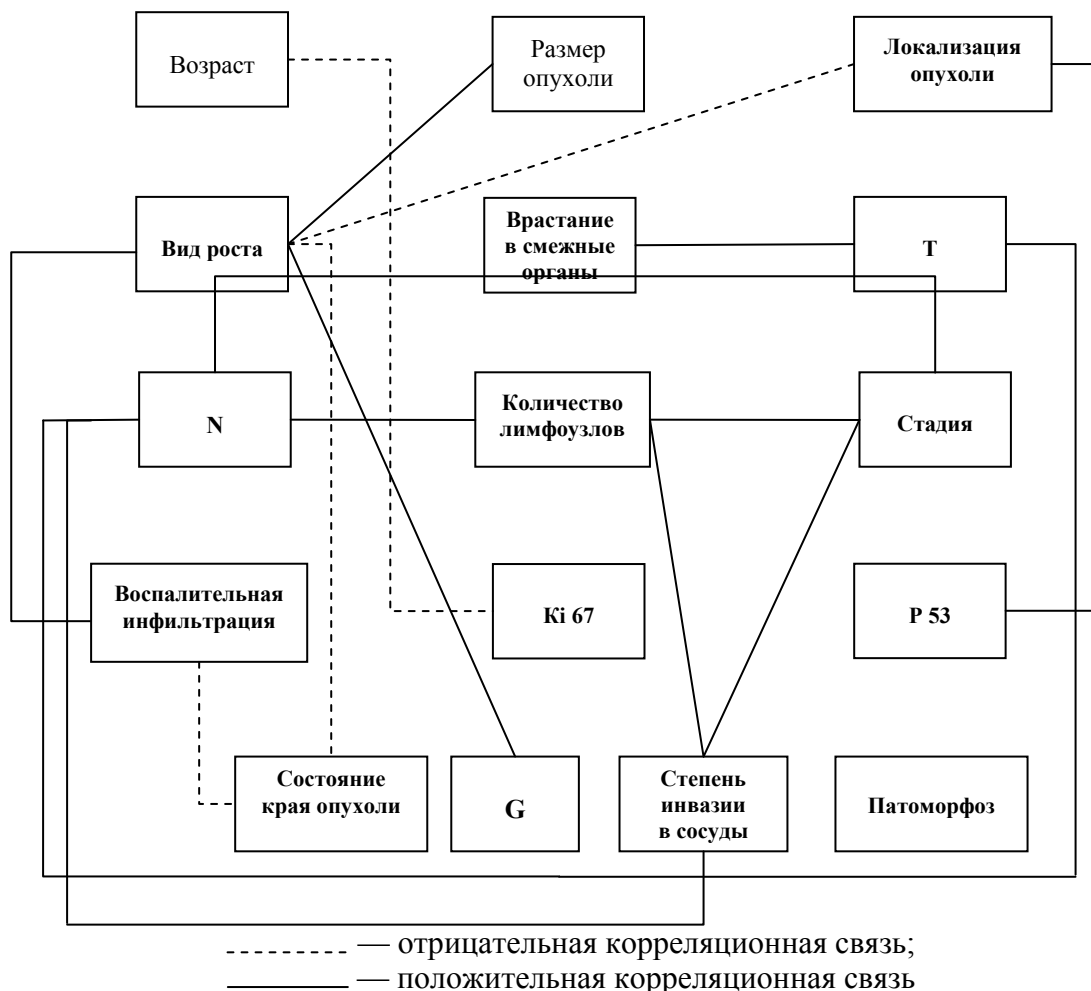
Статистический анализ проводился с использованием пакета программ «Statistica» 6.0. Цифровые данные проверялись на нормальность распределения (параметричность), с учетом оценки параметричности был использован непараметрический метод определения корреляций по Спирмену. Для стандартизации качественных показателей использовались следующие критерии: локализация опухоли (1 — верхнеампулярный отдел, 2 — среднеампулярный отдел, 3 — нижнеампулярный отдел), вид роста (1 — экзофитный, 2 — блюдцеобразный, 3 — эндофитный), характер врастания в смежные органы (1 — отсутствие врастания, 2 — врастание в смежные органы), воспалительная инфильтрация (1 — отсутствие, 2 — слабая, 3 — умеренная, 4 — выраженная), состояние края опухоли (четкая граница — 1, нечеткая граница — 2), степень инвазии в сосуды (1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — выраженная), лучевой патоморфоз (1 — слабый, 2 — умеренный, 3 — выраженный).

#### **Результаты и обсуждение**

В группе пациентов без прогрессирования заболевания (рисунок 1) наибольшее количество корреляционных связей наблюдалось с показателем характера роста опухоли. При этом тенденция к наиболее неблагоприятному в прогностическом плане — эндофитному росту коррелировала с увеличением размера опухоли ( $r = 0,346$ ,  $p = 0,032$ ) и степени злокачественности ( $r = 0,327$ ,  $p = 0,043$ ), отрицательная связь наблюдалась между видом роста и локализацией опухоли ( $r = -0,402$ ,  $p = 0,0132$ ) и состоянием края опухоли ( $r = -0,716$ ,  $p = 0,001$ ). Данная тенденция характеризовала трансформацию опухоли к эндофитному росту с прорастанием стенки кишечника и преимущественную локализацию процесса в проксимальных отделах прямой кишки. Кроме того, отрицательная связь между видом роста и локализацией опухоли характеризовалась наличием положительной связи с экспрессией мутантного протеина p53 ( $r = -0,498$ ,  $p = 0,002$ ), что отражало процессы опухолевой прогрессии. Полученные результа-

ты не противоречат данным Thomschke D. et al., 2002, которые считают, что локализация опухоли в нижней трети прямой кишки ассоциируется с повышенным количеством рецидивов по сравнению с опухолями сред-

ней и верхней трети и рекомендуют применение предоперационной лучевой терапии и послеоперационной химиотерапии, которые позволяют значительно снизить частоту рецидивов при всех локализациях РПК [15].



**Рисунок 1 — Характер корреляционных связей между основными прогностическими показателями у пациентов без прогрессии РПК**

Положительные корреляционные связи характеризовали местную распространенность опухолевого процесса (Т), который сопровождался врастанием в смежные органы ( $r = 0,71660$ ,  $p = 0,001$ ). Наличие поражения метастазами лимфатических узлов имело прямую связь с ростом их количества ( $r = 0,956$ ,  $p = 0,001$ ), в свою очередь наличие метастазов в лимфатические узлы и их количество связаны со стадией заболевания и степенью инвазии в сосуды ( $r = 0,917$ ,  $p = 0,001$  и  $r = 0,610$ ,  $p = 0,001$  соответственно) [12].

При анализе взаимосвязей были отмечены отрицательные зависимости между воспалительной инфильтрацией и состоянием края опухоли ( $r = -0,546$ ,  $p = 0,001$ ),

что, по-видимому, было обусловлено прогрессией опухолевого процесса [10], однако и по мнению Jass J. R. и Morson B. C. [11], четкие границы опухоли и хорошо выраженная воспалительная инфильтрация является фактором благоприятного прогноза [12]. Кроме того, была отмечена отрицательная связь между возрастом и экспрессией маркера пролиферации Ki-67 ( $r = -0,526$ ,  $p = 0,001$ ), что отражало общебиологические закономерности, и по-видимому, являлось положительным прогностическим фактором.

При изучении характера корреляционных связей в группе больных с осложнениями основного заболевания общая картина корреляционных связей между ос-

новными прогностическими параметрами значительно менялась и характеризовалась появлением множества новых зависимостей, характеризующих опухолевую прогрессию (рисунок 2). Возраст пациентов и локализация опухоли ( $r = -0,341$ ,  $p = 0,041$ ), степень прорастания в смежные органы и врастание опухоли в стенку прямой кишки ( $r = -0,480$ ,  $p = 0,004$ ) связаны между собой связями обратного характера. Указанные зависимости свидетельствуют о том, что у пациентов старшего возраста опухоли преимущественно локализируются в верхней трети прямой кишки, при этом отрицательные взаимосвязи со степенью врастания в стенку органа и врастание в смежные органы отражают относительно благоприятный прогноз. При анализе взаимозависимостей, характеризующих размер опухоли, в отличие от первой группы больных появились положительные связи со стадией заболевания ( $r = 0,411$ ,  $p = 0,014$ ) и врастанием в смежные органы ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,001$ ), степенью прорастания в стенку кишечника ( $r = 1,0$ ,  $p = 0,001$ ) и отрицательная с возрастом пациентов ( $r = 0,648$ ,  $p = 0,001$ ). Вероятно, отрицательная связь между размером опухоли и возрастом характеризует тот факт, что в молодом возрасте злокачественные опухоли образуются *de novo*, а в пожилом — источником их развития чаще являются малигнизированные полипы.

Отмечалось изменение характера связей, характеризующих вид роста. В отличие от первой группы, появлялись прямые корреляционные связи, которые свидетельствовали о прогрессии заболевания: врастание в смежные органы ( $r = 0,394$ ,  $p = 0,02$ ), степень прорастания в стенку кишечника ( $r = 0,394$ ,  $p = 0,02$ ), наличие метастазов в лимфатических узлах ( $r = 0,428$ ,  $p = 0,01$ ) и их количество ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,02$ ).

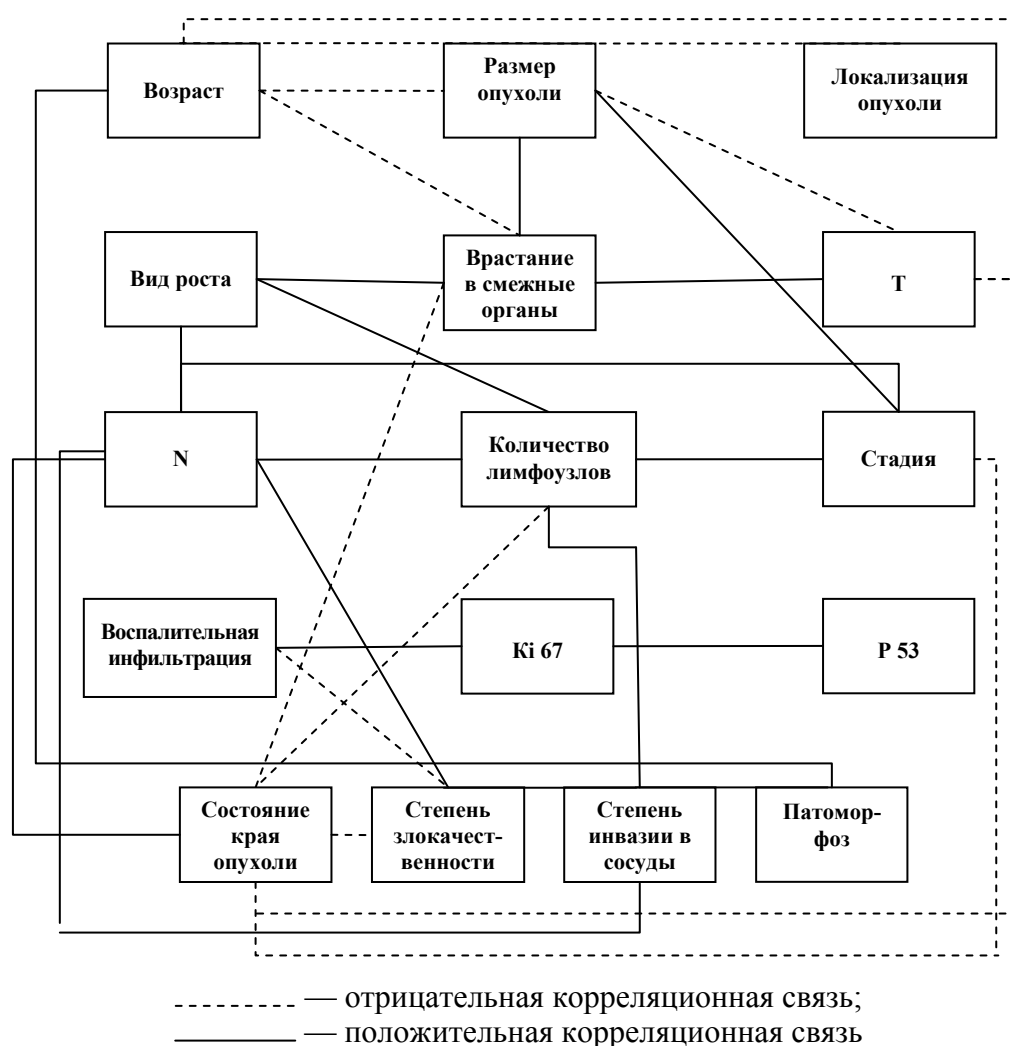
Врастание опухоли в смежные органы характеризовалось прямыми корреляционными связями с видом роста, степенью прорастания в стенку кишки ( $r = 1,0$ ,  $p = 0,001$ ) и отрицательными — с состоянием края опухоли и возрастом ( $r = -0,5$ ,  $p = 0,002$ ), характеризовало дальнейшую прогрессию РПК с тенденцией к лимфогенному и гематогенному распространению [11].

Особый интерес представляло определение характера корреляционных связей и критериев, с которыми традиционно связывают процессы опухолевой прогрессии:

поражением метастазами лимфатических узлов, их количеством, стадией заболевания, степенью злокачественности и инвазией в сосуды, состоянием края опухоли. В отличие от первой группы наблюдения не наблюдалась зависимость между наличием метастазов в лимфатических узлах и стадией заболевания (рисунок 2), однако появлялись прямые связи между количеством пораженных лимфатических узлов и степенью инвазии в сосуды и степенью злокачественности ( $r = 0,632$ ,  $p = 0,001$  и  $r = 0,5$ ,  $p = 0,002$  соответственно), появлялась отрицательная взаимосвязь между количеством пораженных лимфатических узлов и состоянием края опухоли ( $r = -0,412$ ,  $p = 0,013$ ). Стадия заболевания прямо коррелировала с количеством пораженных лимфатических узлов, наличием в них метастазов ( $r = 0,786$ ,  $p = 0,001$ ,  $r = 0,862$ ,  $p = 0,001$  соответственно), степенью инвазии в сосуды и степенью злокачественности ( $r = 0,586$ ,  $p = 0,001$  и  $r = 0,382$ ,  $p = 0,022$  соответственно), отрицательная зависимость имела с состоянием края опухоли ( $r = -0,471$ ,  $p = 0,005$ ). При этом степень инвазии в отличие от первой группы имела взаимозависимости прямого характера между стадией и количеством пораженных метастазами лимфатических узлов, указанных ранее.

Проведенный корреляционный анализ экспрессии мутантного протеина p53 и маркера пролиферации Ki-67 показал, что ухудшение прогноза заболевания сопровождается прямой корреляционной связью между указанными иммуногистохимическими показателями ( $r = 0,586$ ,  $p = 0,001$ ), при этом усиление экспрессии Ki-67 сопровождалось усилением воспалительной инфильтрации ( $r = 0,342$ ,  $p = 0,04$ ).

Одним из критериев эффективности предоперационной лучевой терапии является степень патоморфоза, которому соответствуют гистологические изменения регрессивного характера, наблюдаемые в ткани опухоли. В отличие от первой группы наблюдения, где отсутствовали статистически значимые зависимости между степенью патоморфоза и прогностическими показателями, у пациентов с прогрессией заболевания появлялись прямые корреляции между степенью злокачественности ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,049$ ) и возрастом ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,047$ ).



**Рисунок 2 — Характер корреляционных связей между основными прогностическими показателями у пациентов с прогрессией РПК**

### **Заключение**

Проведенное исследование показало, что прогрессия заболевания характеризовалась появлением множества новых корреляционных зависимостей между прогностическими показателями, характеризующими опухолевую прогрессию. Кроме традиционно используемых факторов прогноза (размер опухоли, вида роста, врастания в смежные органы и в стенку прямой кишки, наличия метастазов и количества пораженных метастазами лимфатических узлов, стадии заболевания и степени злокачественности), значимость которых в морфогенезе опухолевой прогрессии не подвергается сомнению, выявлены взаимосвязи, сочетание которых следует учитывать при определении тактики послеоперационного лечения. Прежде всего это относится к сочетанной высокой экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и мутантного протеина апоптоза p53 и степени воспалитель-

ной инфильтрации. Следует отметить, что дистально расположенные опухоли, особенно у лиц молодого возраста, имеют неблагоприятный прогноз. При этом при планировании тактики послеоперационной терапии следует учитывать, что максимальный эффект предоперационной терапии отмечается у пациентов пожилого возраста с высокими показателями степени злокачественности опухолевой ткани.

### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Залуцкий, И. В. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / И. В. Залуцкий, Э.А. Жаврида. — Мн., 2007. — С. 128–136.
2. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий и [др.]. — Мн.: Зорны верасень, 2006. — С. 59–68.
3. Пальцев, М. А. Атлас патологии опухолей человека / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков. — М.:ОАО «Медицина», 2005. — С. 213–223.

4. Поляков, С. М. Злокачественные новообразования в Беларуси 1996–2005 / С. М. Поляков, Л. Ф. Левин. — Мн.: БЕЛЩМТ, 2006. — С. 58–60.
5. Expression of p53 in Colorectal Carcinoma: Correlation with clinicopathologic Features / M. R. Ghavam-Nasiri [et al.] // Arch.Iran.Med. — 2007. — Vol. 10 (1). — P. 38–42.
6. Jurach, M. T. Expression of the p53 protein and clinical and pathologic correlation in adenocarcinoma of the rectum / M. T. Jurach, L. Meurer, L. F. Moreira // Arq. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 43(1). — P. 9–14.
7. Adenocarcinoma of the rectum with various grades of atipia in association with Crohn s disease: a case report and immunohistochemistry of p53 and Ki-67 / K. Koda [et al.] // Pathol. Int. — 2000. — Vol. 50(4). — P. 318–326.
8. Pereira, T. Jr. Lymph node evaluation in colorectal cancer / T. Jr., Pereira, R. A. Torres, A. M. Nogueira // Arq.Gastroenterol. — 2006. — Vol. 43(2). — P. 89–93.
9. Prognostic importance of isolated peritumoral lymphangiogenesis carcinomatosa in lymph-node-negative colorectal carcinoma / W. Meyer [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. — 2001. — Vol. 326(2). — P. 124–131.
10. Choi, H. J. Incidence and prognostic implications of isolated tumor cells in lymph nodes from patients with Dukes B colorectal carcinoma / H. J. Choi, Y. Y. Choi, S. H. Hong // Dis. Colon Rectum. — 2002. — Vol. 45(6). — P. 750–756.
11. Jass, J. R. Reporting colorectal cancer / J. R. Jass, B. C. Morson // J. Clin. Pathol. — 1987. — Vol. 40. — P. 1016–1023.
12. Seifart, W. Prognostic significance of cellular stromal reaction at the tumor margin and the reaction in the regional lymph nodes in rectal adenocarcinoma. Patient follow-up studies after curative abdominoperineal rectal amputation / W. Seifart, G. P. Wildner // Arch. Geschwulstforsch. — 1983. — Vol. 53(6). — P. 579–588.
13. Change in location of colorectal cancer in Hungarian patients between 1993–2004 / P. Fuszek [et al.] // Orv. Hetil. — 2006. — Vol. 147(16). — P. 741–746.
14. Relation between stage, grade, proliferation, and expression of p53 and CD 44 in adenomas and carcinomas of the colorectum / P. A. Jackson [et al.] // J. Clin. Pathol. — 1995. — Vol. 48. — P. 1098–1101.
15. Thomschke, D. Local recurrence and survival rate after rectal cancer operations and multimodal therapy / D. Thomschke, B. Kyau-Ummen, H. J. Halbfass // Chirurg. — 2002. — Vol. 73(3). — P. 245–254.

Поступила 01.06.2007

УДК 618.3-071.1]:616.98:578.828НIV

### ПРЕГНАВИДАРНЫЙ И КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС У БЕРЕМЕННЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ

О. А. Теслова, Е. И. Барановская, С. В. Жаворонок,  
Е. И. Козорез, Е. П. Казначеева

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельская областная инфекционная клиническая больница

В статье приведены данные оригинального исследования, посвященного изучению социального, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, статуса при клинико-иммунологическом обследовании ВИЧ-инфицированных беременных, проживающих в Гомельской области.

Ключевые слова: беременность, ВИЧ-инфекция.

### PRE-PREGNANCY, CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL STATUS IN HIV-INFECTED WOMEN

O. A. Teslova, A. I. Baranouskaja, S. V. Zhavoronok,  
E. I. Kozorez, E. P. Kaznacheeva

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Infectious Clinical Hospital

The article represents the data of the original research devoted to study of social, somatic, obstetric and gynecologic anamnesis, status at clinical and immunological examination of HIV-infected women residing in the Gomel region.

Key words: pregnancy, HIV-infection.