

На правах рукописи

ШАЙДОРОВ МИХАИЛ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ
РАКОМ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА.**

14. 00. 14 – онкология

14.00.15 – патологическая анатомия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Уфа – 2004

2006-4
3806

На правах рукописи

ШАЙДОРОВ МИХАИЛ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ
РАКОМ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА.**

14. 00. 14 – онкология

14.00.15 – патологическая анатомия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Уфа – 2004

2130370

2

Работа выполнена в Казанском государственном медицинском университете.

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор Семен Венидинович Петров

Научный консультант: доктор медицинских наук,
профессор Ильяз Абдуллович Гатаулин

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор Олег Николаевич Линагов
доктор медицинских наук,
профессор Волкова Лариса Теодоровна

Ведущая организация:

Самарский государственный медицинский университет

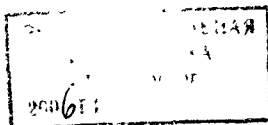
Защита состоится « ____ » _____ 2004 года на заседании диссертационного совета К 208.006.01 в Башкирском государственном медицинском университете МЗ РФ, по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, дом 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Башкирского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2004 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук,



И.Р. Рахматуллина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

АКТУАЛЬНОСТЬ.

Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага - частое клиническое явление. Успехи в диагностике и лечении, достигнутые за последние 10 лет, существенно изменили прогноз у части пациентов с метастазами из невыявленного очага. Выявление курабельных пациентов в пределах этой гетерогенной группы стало возможным с развитием специализированных методов диагностики, которые могут помочь в идентификации опухоли. Поэтому, оптимальное ведение пациентов с метастазами из неизвестного первичного очага требует соответствующей клинической и патоморфологической оценки, способной идентифицировать излечимые подгруппы.

Широко распространенный пессимизм относительно лечения и прогноза этих пациентов отчасти связан с малым количеством исследований в данной области.

Попытки применения системной терапии привели к слабому ответу на лечение и имели незначительное влияние на выживание, таким образом, усиливая аргументы за нигилистический подход к этим пациентам. Разнородность группы больных без выявленного первичного очага также создавала дополнительные сложности в их изучении и лечении.

Диагностика и лечение метастазов злокачественных опухолей без выявленного первичного очага (английская аббревиатура - CUP - cancer of unknown primary site) до настоящего времени является одной из нерешенных проблем в онкологии. Интерес к ней постоянно возрастает, что обусловлено появлением новых диагностических и лечебных возможностей, позволяющих существенно повысить эффективность лечения и продолжительность жизни больных этой группы. Причем исследования носят более глубокий обобщающий характер, основываясь на современных представлениях об

особенностях роста и метастазирования злокачественных опухолей. Оптимизация диагностических мероприятий предполагает снижение количества больных этой категории, однако с течением времени их число остается стабильным.

Несмотря на широкие возможности современной диагностики, эта патология занимает восьмое место по частоте среди всех злокачественных опухолей. Первичная опухоль остается не установленной у 10-15% всех больных злокачественными новообразованиями. По данным других авторов (Nyström J.S. et al., 1977; Frost P. et al., 1989; Guthrie L.H. et al., 1989; Min C., 1995.), больные с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага составляют от 0,5 до 15% лиц, обратившихся за онкологической помощью. Такая большая разница в показателях объясняется разным подходом к определению этой патологической формы.

При этом медиана выживаемости таких больных обычно не превышает 6-10 месяцев, а пятилетняя выживаемость составляет не более 10-15%.

Частота метастазов без выявленной первичной опухоли превышает показатели заболеваемости раком губы, мочевого пузыря, почки, кожи, пищевода, опухолями костей и мягких тканей, меланомой.

Традиционные методы исследования, в том числе морфологический анализ, проведенный при помощи световой микроскопии, не позволяют с точностью указать на локализацию первичной опухоли по выявленным метастазам. Это вынуждает идти на более углубленное комплексное обследование больного с целью выявления первичной опухоли и проведения адекватного лечения.

Проблемы, которые при этом возникают, это высокая стоимость обследования и увеличение длительности диагностического этапа, отрицательно сказывающиеся не только на сроке жизни больного, но и на ее качестве. Альтернативным комплексному обследованию является выявление первичных опухолей чувствительных к химиотерапии (герминогенные опухоли, мелкоклеточный рак легкого, аденокарциномы яичников, молочной

железы, щитовидной железы, предстательной железы, лимфопролиферативные заболевания и, возможно, рак почки).

Выделение поддающихся лечению больных в пределах этой гетерогенной группы стало возможным благодаря внедрению новых методов диагностики, позволяющих уточнить диагноз и предсказать ответ на лечение и химиотерапию в частности. Наиболее приемлемым в клинической практике методом является иммуногистохимическое (ИГХ) исследование.

В последнее время все большее распространение находят иммуноцитохимический и иммуногистохимический методы исследования, которые, по данным некоторых авторов, наряду с определением гистотипа, дифференцировки и иммунофенотипа опухолевых клеток в ряде случаев позволяют выявить первичный опухолевый очаг.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – Улучшение отдаленных результатов лечения больных с метастазами без выявленного первичного очага и уточнение показаний к оптимальному лечению путем определения иммунофенотипа опухолевых клеток.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- 1 Изучить иммуногистохимические особенности эпителиальных, эндокринноклеточных и герминогенных опухолей в метастазах злокачественных опухолей без выявленного первичного очага.
- 2 Оценить спектр биомаркеров опухолевых клеток, необходимый для топической диагностики эпителиальных, эндокринноклеточных и герминогенных опухолей у больных с метастазами без выявленного первичного очага.
- 3 Изучить значимость иммуногистохимических исследований для коррекции первоначального морфологического диагноза у больных с метастазами без выявленного первичного очага.

- 4 Обосновать коррекцию лечебной тактики у больных с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага в зависимости от изменения первичного морфологического диагноза.
- 5 Оценить результаты лечения, скорректированного с учетом иммунофенотипа опухоли у больных с метастазами без выявленного первичного очага.

НАУЧНАЯ ПОВИЗНА.

Впервые на основе иммунофенотипирования опухолевых клеток метастаза без выявленного первичного очага осуществлялось целенаправленное лечебное воздействие на злокачественную опухоль с учетом ее гистологического типа и топической локализации первичного очага, установленного в ходе иммуногистохимического исследования, что позволило провести адекватное лечение и значительно повысить его эффективность.

Результаты, полученные в ходе данной работы, доказывают и научно обосновывают роль иммуногистохимического исследования в выявлении группы пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага с предсказуемым высоким ответом на лечебные мероприятия.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ.

1. Данная работа является первым систематическим исследованием метастатических злокачественных опухолей без выявленного первичного очага, позволяющим на основе иммуногистохимического исследования ткани метастаза выявить гистологический тип и локализацию первичного очага.
2. Внедрение основных положений диссертации позволило улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения

больных с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага за счет оптимизации лечения у больных после уточнения гистологического типа и топической локализации, установленных в ходе иммуногистохимического исследования.

ПОЛОЖЕНИЯ. ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.

1. Проведение иммуногистохимического исследования позволяет уточнить топическую локализацию первичного очага при метастатическом раке.
2. Иммуногистохимическое исследование метастазов является эффективным инструментом для гистологического типирования опухоли
3. Применение иммуногистохимии позволяет выделить среди пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага значительную группу больных с предсказуемым высоким ответом на проводимое лечение
4. Использование иммуногистохимии позволяет проводить адекватное лечение с учетом топической принадлежности и гистологического варианта опухоли и значительно повысить его эффективность.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные положения диссертации были доложены на конференции молодых ученых Казанской государственной медицинской академии (Казань, 2004), совместном заседании кафедры онкологии и хирургии Казанской государственной медицинской академии, кафедры хирургических болезней с курсом онкологии Казанского государственного

медицинского университета, кафедры патологической анатомии Казанского государственного медицинского университета (Казань, 2004).

ПУБЛИКАЦИИ. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ. Диссертация изложена на _____ страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, результатов собственного исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, который содержит 66 работ отечественных авторов и 129 зарубежных. Текст иллюстрирован _____ рисунками и _____ таблицами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Группа наблюдения состояла из 236 пациентов КОД МЗ РТ и МУЗ ГКБ №5 «МедВАЗ» г. Тольятти с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага в возрасте от 15 до 80 лет; женщины - 117, мужчины - 119.

Чаще всего метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага встречались в возрастных группах от 50 до 59 лет (26,7% наблюдений) и от 60 до 69 лет (22,03% наблюдений).

По половому признаку анализируемая группа пациентов распределилась практически поровну: женщины- 49,6%, мужчины- 50,4% наблюдений.

В работе был использован материал, взятый при проведении пункции, биопсии, исследовании плеврального экссудата и асцитической жидкости, а также аутопсии. Локализация исследованных метастазов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Локализация материала, взятого на исследование.

| Материал | Кол-во наблюдений | % от общего количества. |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Брюшина | 17 | 7,2 |
| Кости | 13 | 5,5 |
| Легкое | 11 | 4,7 |
| Лимфатические узлы, из них в % | 129 | 54,7 |
| шейные | 24% | |
| подмышечные | 33% | |
| надключичные | 15% | |
| подключичные | 7% | |
| паховые | 21% | |
| Органы малого таза | 9 | 3,8 |
| Головной мозг | 2 | 0,8 |
| Печень | 12 | 5,1 |
| Плевра | 18 | 7,6 |
| Органы брюшной полости (кроме печени) | 15 | 6,4 |
| Мягкие ткани | 10 | 4,2 |
| ВСЕГО: | 236 | 100% |

Как следует из приведенных данных, чаще всего (54,7%) метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага локализовались в лимфатических узлах. Из них наиболее часто поражались подмышечные (33% случаев поражения лимфатических узлов), шейные (24%) и паховые (21%) лимфатические узлы. Из висцеральных локализаций чаще всего встречались метастазы в плевру (7,6% от общего числа наблюдений), брюшину (7,2%), кости (5,5%), и органы брюшной полости (кроме печени) – 6,4% наблюдений, печень (5,1%), легкие (4,7%). Метастазы в органы малого таза были выявлены у 3,8% больных, в мягкие ткани у 4,2%, в головной мозг – 0,8%.

Во всех случаях было проведено морфологическое исследование метастазов с целью установления их гисто/цитогенетической принадлежности. Результаты морфологического исследования, проведенного при помощи световой микроскопии, представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты первичного морфологического исследования метастазов

| Первичный морфологический диагноз | Итог | % |
|--|------------|--------------|
| Диагноз неясен\ Метастаз анапластической опухоли | 43 | 18,2 |
| Аденокарцинома | 27 | 11,4 |
| Дисгерминома | 3 | 1,3 |
| Карциноид | 9 | 3,8 |
| Лимфома | 20 | 8,5 |
| Медулярный рак щитовидной железы | 16 | 6,8 |
| Мезогелиома | 1 | 0,4 |
| Меланома | 4 | 1,7 |
| Мелкоклеточный рак | 7 | 3,0 |
| Нейросаркома | 1 | 0,4 |
| Низкодифференцированный рак | 24 | 10,2 |
| Плоскоклеточный рак | 18 | 7,6 |
| Рак без дальнейшей детализации | 54 | 22,9 |
| Саркома мягких тканей | 7 | 3,0 |
| Светлоклеточный рак | 2 | 0,8 |
| Общий итог | 236 | 100,0 |

Из данных, представленных в таблице, следует, что различные формы рака составляли основную группу метастатических опухолей (62,7% всех наблюдений).

Диагноз рака без уточнения его гистогенетической принадлежности был поставлен в 22,9% случаев. Одним из практически ценных сведений в данной таблице является то, что диагноз низкодифференцированного рака выставлялся в 10,2% наблюдений. Диагноз "низкодифференцированный рак" подразумевает сложность морфологической верификации ввиду того, что различия между карциномой и другими опухолями, такими как лимфома, меланома и саркома могут быть в данном случае не очевидны. Установление более точного диагноза в этой группе пациентов является очень важным шагом, так как среди них часто встречаются заболевания, поддающиеся лечению.

Лимфомы были выявлены у 8,5% пациентов и находились на втором месте по частоте наблюдений у больных с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага. Саркомы мягких тканей составили 3% всех первичных морфологических диагнозов. Диагноз меланомы был установлен в 1,7% от числа наблюдений. Карциноид наблюдался в 3,8% случаев. Диагноз дисгерминомы был установлен в 1,3% случаев. Заключение о наличии в метастатической опухоли нейрогенной саркомы, мезотелиомы ставился менее чем в одном проценте наблюдений (по 0,4%). Диагноз остался неясен у 18,2% пациентов.

Все больные получали лечение по поводу своей болезни. Проводились следующие виды лечения: симптоматическое, полихимиотерапия, комбинация хирургического и химиотерапевтического метода, комбинированное лучевое, хирургическое и химиотерапевтическое лечение. Данные о проводимом лечении представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Лечение, проводимое больным с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага.

| Вид лечения | Симптоматическое | ПХТ | Хирургическое +ПХТ | ДЛТ+Операция +ПХТ | Итого |
|-----------------------|------------------|-----|--------------------|-------------------|-------|
| Количество наблюдений | 82 | 106 | 31 | 17 | 236 |

Как следует из таблицы, основным методом лечения являлась полихимиотерапия, которая проводилась у 44,9% пациентов. Симптоматическое лечение выполнено у 34,7% больных. Сочетание хирургического метода и полихимиотерапии применялось в 13,14% наблюдений. Комбинированное использование дистанционной лучевой

терапии, оперативного лечения и полихимиотерапии отмечено у 7,2% пациентов.

Для постановки диагноза и выявления основного опухолевого очага при первичном исследовании использовались общепринятые клинические, лабораторные, инструментальные и лучевые методы исследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенологическое исследование органов грудной клетки УЗИ органов брюшной полости, по показаниям проводилось радиоизотопное исследование костей скелета, маммография, компьютерная томография. Во всех случаях первичная опухоль обнаружена не была.

Наряду с рутинной оценкой гистологической структуры метастаза, проводилось иммуногистохимическое исследование с целью определения цито-, орнано-, и тканеспецифических маркеров опухоли. Материалом для иммуногистохимического анализа служил свежий операционный материал, а также архивные блоки. Кристатные срезы высушивали на воздухе и фиксировали 10 минут в абсолютном ацетоне, промывали в буфере и применялись для иммуногистохимии Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм готовились на микротоме Leika (Германия) и использовались для иммуногистохимических реакций. Проводили иммуногистохимические реакции на депарафинированных срезах архивных блоков, фиксированных 10% формалином, которые предварительно подвергались демаскировке кипячением в 0,1M цитратном буфере pH 6,0 в течение 20 минут. В ряде случаев после обработки в ксилоле и спиртах срезы промывали в 0,1M фосфатном буфере (PBS-pH 7,4), и с целью демаскировки антигенов обрабатывали 0,1% раствором трипсина на Tris-буфере (pH 7,6) в течение 30 мин при 37°C во влажной камере. Далее следовала промывка в PBS.

Использовались поли- и моноклональные антитела к виментину, цитокерагинам (ЦКР) №№ 1,5, 7,8,14,19, 20, "пан" цитокерагиновые антитела клона MN116 (выявляет все типы эпителия), а также к эпителиальному мембранному антигену (ЭМА), раково-эмбриональному антигену (РЭА).

эпителиальному антигену BER-EP4, простаг-специфичному белку (PSA), белку онкогена c-erb-B2, эстроеновым и прогестероновым рецепторам, кишечному маркеру виллину, белку S100, антигену меланосом HMB-45, хромогранину, синаптофизину, тиреоглобулину, кальцитонину, мезотелиальному маркеру (клон HMBE-1), десмину, альфа-актину гладких мышц, плацентарной щелочной фосфатазе (PLAP), белку CD99^{mic2}, нейрон-специфичной энолазе (NSE), маркеру макрофагов CD68, общему лейкоцитарному антигену (ОЛА), маркерам В- и Т-лимфоцитов. В качестве систем визуализации использовались наборы фирм DAKOCytomation (LSAB2, EnVision) и Novocastra (Novostain Super ABC Kit). Пероксидазу выявляли раствором диаминобензидина.

Окрашивание завершали 3-5-минутной инкубацией со свежеприготовленным раствором хромогена диаминобензидина (ДАБ) или аминоэтилкарбазола (АЕС).

Заклечение препаратов при окрашивании хромогеном АЕС проводилось при помощи специальной среды Faramount (DakoCytomation, Дания), а при использовании ДАБ, который устойчив в органических растворителях, с помощью канадского бальзама. Просмагивали стекла в микроскопах "Axioscop-Opton" и "Leica DMLB". Оценка иммуногистохимических реакций и определение фенотипа метастазов проводилась по современным схемам и алгоритмам (С.В. Петров, Н.Т. Райхлин, 2000, 2004, Taylor and Cote, 1994, Dabbs, 2002).

Статистическая обработка результатов исследования производилась методом вариационного анализа с вычислением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и критерия достоверности (t). За достоверные принимались различия на уровне значимости 95% при $P < 0,05$. Расчеты проводились на персональном компьютере IBM PC - «Pentium-IV» с использованием статистического раздела электронной таблицы «Microsoft Excel 97 for Windows». Обработка и хранение материалов диссертации

проводились с использованием персонального компьютера IBM PC-«Pentium-IV».

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

В ходе проведенной нами работы были получены следующие результаты:

1. Распределение больных по полу и возрасту.

1.1. Чаще всего метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага встречались в возрастных группах от 50 до 59 лет (26,7% наблюдений) и от 60 до 69 лет (22,03% наблюдений). Аналогичные данные были получены в исследовании РОИЦ им. Н.Н. Блохина, проведенном с 1978 по 1998 г.г. на большем, чем у нас числе наблюдений (899 человек). Этот факт свидетельствует о достаточной репрезентативности изучаемой группы.

1.2. По половому признаку анализируемая группа пациентов распределилась практически поровну: женщины- 49,6%, мужчины- 50,4% наблюдений. Как и в вышеприведенном исследовании, среди больных отмечалось преобладание мужчин.

2. Локализация поражения.

2.1. Нами показано, что чаще всего (54,7%) метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага локализовались в лимфатических узлах. Из них чаще всего поражались подмышечные (33% случаев поражения лимфатических узлов), шейные (24%) и паховые (21%), надключичные (15%), подключичные (7%). Полученные результаты, в целом, соответствовали литературным данным, хотя отмечаемая нами частота поражения подмышечных лимфатических узлов оказалась выше, чем в большинстве исследований (Комаров И.Г. и соавт. 2002; Guarischi A. et al 1987). Однако, как и в перечисленных работах, общее количество случаев поражения шейных и надключичных лимфоузлов (35%) было выше, чем подмышечных. Частота поражения паховых лимфоузлов соответствовала

данным, приводимым большинством авторов (Комаров И.Г. 2002, Perchalski G.E. et al. 1993).

2.2. Из висцеральных поражений чаще всего встречались метастазы в плевру (7,6% от общего числа наблюдений), брюшину (7,2 %), органы брюшной полости (кроме печени) – 6,4% наблюдений. Метастазы в кости были выявлены у 5,5% больных, в печень у 5,1%, в легкие у 4,7%, в мягкие ткани у 4,2%, в органы малого таза у 3,8%, в головной мози у 0,8% пациентов. Эти данные полностью совпадали с литературными сведениями: подобное распределение локализаций метастазов по частоте характерно для подавляющего большинства работ (Комаров И.Г. 2002, Maiche A.G. et al. 1993; Perchalski G.E. et al. 1993).

3. Результаты первичного морфологического исследования, проведенного при помощи световой микроскопии.

3.1. Из результатов морфологического исследования, проведенного в нашем исследовании при помощи световой микроскопии, следовало, что различные формы рака составляли основную группу метастатических опухолей (63,7% всех наблюдений). Диагноз рака без уточнения его гистогенетической принадлежности был выставлен в 22,9% случаев, что в 2 раза чаще, чем по данным масштабного (20 000 наблюдений) исследования Muir (Muir С., 1995). Диагноз низкодифференцированного рака выставлялся в 10,2% наблюдений, то есть значительно меньше тех данных (28%), которые привел в своей работе Maiche A. (1993). Этот диагноз подразумевал сложность морфологической верификации ввиду того, что различия между карциномой и другими опухолями, такими как лимфома, меланома, и саркома могли быть в данном случае не очевидны. Необходимость установления более точного диагноза в этой группе пациентов являлось очень важным этапом, так как среди них часто встречались заболевания, поддающиеся лечению. Одним из аргументов за проведение на следующем этапе работы иммуногистохимического исследования также была

необходимость выявления потенциально курабельных больных. Полученные нами результаты не противоречили вышеприведенным данным Muir и Maiche A, а отражали специфику проведения морфологического исследования исходя из тех задач, которые стояли перед морфологом.

3.2 Нами были исследованы случаи метастазов неэпителиальных опухолей без выявленного первичного очага. По нашим данным, после проведения обзорной световой микроскопии диагноз лимфомы был установлен у 8,5% пациентов, что составляет вторую по частоте группу больных с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага. Карциноид наблюдался в 3,8% случаев. Саркомы мягких тканей составляли 3% от числа наблюдений. Диагноз дисерминомы был установлен в 1,3% случаев. Заключение о наличии в метастатической опухоли нейрогенной саркомы, мезотеломы ставился менее чем в одном проценте наблюдений (по 0,4%). Диагноз остался неясен у 18,2% пациентов. По литературным данным, полученные при световой микроскопии результаты существенно отличаются у разных авторов. Полученное нами распределение морфологических диагнозов по частоте в целом соответствовало результатам других работ (Комаров И.Г. и соавт. 2002; Muir С., 1995).

4 Результаты иммуногистохимического исследования.

4.1 Применение методов иммуногистохимической диагностики у больных с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага позволило уточнить цито-, органо-, и тканеспецифическую принадлежность опухоли.

Таблица 4.

Результаты иммуногистохимического исследования

| ИГХ-диаг поз | Итого | % |
|--|------------|------------|
| Диаг поз неясен/ Метастаз атиплической опухоли | 2 | 0,8 |
| Аденокарцинома | 10 | 4,2 |
| Гонадная стромальная опухоль | 1 | 0,4 |
| Гранулезоклеточная опухоль | 1 | 0,4 |
| Карциноид | 7 | 3 |
| Медулярный рак щитовидной железы | 9 | 3,8 |
| Мелкоклеточный рак | 11 | 4,7 |
| Множительноальный рак | 1 | 0,4 |
| Пейроэндокринный рак | 13 | 5,5 |
| Низкодифференцированный рак | 7 | 3 |
| Опухоль из клеток Гюртия | 1 | 0,4 |
| Папиллярный рак щитовидной железы | 12 | 5,1 |
| Плоскоклеточный рак | 14 | 5,9 |
| Протоковый рак | 2 | 0,8 |
| Рак без дальнейшей детализации | 62 | 26,3 |
| Рак ЖКТ | 16 | 6,8 |
| Рак легкого | 2 | 0,8 |
| Рак надпочечников | 1 | 0,4 |
| Рак носоглотки | 6 | 2,5 |
| Рак поджелудочной железы | 10 | 4,2 |
| Рак почки | 4 | 1,7 |
| Рак простаты | 6 | 2,5 |
| Рак эндометрия | 1 | 0,4 |
| Рак яичников | 12 | 5,1 |
| Рак молочной железы | 12 | 5,1 |
| Семинома | 8 | 3,4 |
| Хорионэпителиома | 1 | 0,4 |
| Эмбриональный рак | 1 | 0,4 |
| Эндокринококлеточный рак легкого | 3 | 1,3 |
| Общий итог | 236 | 100 |

По результатам иммуногистохимического исследования подобная диагностика позволила значительно уменьшить процент неясных диагнозов (с 18,2 до 0,8% наблюдений). Помимо этого, нами отмечалось уменьшение количества больных с диагнозом недифференцированного рака с 10,2% при обычном морфологическом исследовании до 3% после проведения

иммуногистохимического анализа, а также (что являлось одной из основных задач работы) – после проведения иммуногистохимического исследования удалось определить топически часть опухолей, что составило 44.5% от общего числа наблюдений (включая следующие позологии: гонадная стромальная опухоль, гранулезоклеточная опухоль, медуллярный и папиллярный рак щитовидной железы, опухоль из клеток Гюргля, рак ЖКТ, почек, надпочечников, молочной железы, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, эндометрия, семиному, хорионэпителиому, эндокринноклеточный рак легкого). Определение расположения первичной опухоли являлось важной задачей нашего исследования, поскольку позволяло осуществлять целенаправленный поиск очага в конкретном органе и проводить большим комбинированное лечение. В этом заключалось одно из отличий данной работы от всех доступных отечественных и подавляющего большинства зарубежных (Muir С 1995; Maiche A.G. et al. 1993; Perchalski G.L. et al. 1993).

4.2 Другой важной задачей нашего исследования являлось определение гистологического типа метастазов.

В ходе исследования иммуноморфологического статуса метастазов злокачественной опухоли без выявленного первичного очага в исследуемой группе было выявлено 10 наблюдений с доказанным иммуногистохимически диагнозом "аденокарцинома", 2 наблюдения метастазов опухолей стромы полового члена, 10 метастазов герминогенных опухолей (8 наблюдений семиномы, 1 – хорионэпителиома, 1 - эмбриональный рак). В целом, иммунофенотип герминогенных опухолей, выявленных при исследовании метастазов злокачественных опухолей без выявленного первичного очага, соответствовал литературным данным и современным представлениям об их гистогенезе.

В ходе нашей работы обнаружены следующие эндокринноклеточные опухоли: карциноид – 7 наблюдений, мелкоклеточный рак – 11 наблюдений, нейроэндокринный рак – 13 наблюдений. В целом, группа представлена 31

случаем, что составило 13.1% от общего числа наблюдений. Уровень экспрессии хромогранина был наибольшим в клетках карцинома - позитив отмечался практически во всех наблюдениях, при мелкоклеточном раке – в половине наблюдений, а при нейроэндокринном раке – менее чем в половине случаев что свидетельствовало о различной степени дифференцировки опухолевых клеток и хорошо согласуется с ранее приводимыми данными (С.В Петров, И.Т. Райхлин, 2000, 2004). Высокий уровень пролиферации (по индексу мечения PCNA) был обнаружен при мелкоклеточном раке и нейроэндокринном раке, что свидетельствовало об их более выраженном злокачественном потенциале, по сравнению с карциномом. В части наблюдений при метастазах карцинома отмечался позитив по белкам нейрофиламентов и синаптофизину. В клетках нейроэндокринного рака чаще наблюдалась негативная окраска на белки нейрофиламентов.

В результатах исследования была представлена группа метастазов рака различных гистологических вариантов: низкодифференцированные раки (7 наблюдений), плоскоклеточные раки (14 наблюдений), протоковые раки (2 наблюдения). В исследовании была также представлена группа пациентов с верифицированным диагнозом рака без дальнейшей детализации. В данной группе перед морфологом стояла задача: при проведении ИГХ-исследования подтвердить или опровергнуть принадлежность метастазов к опухолям эпителиального происхождения. Количество пациентов с этим диагнозом составило 62 наблюдения или 26.3% от общего числа случаев. В целом, при иммунофенотипировании метастазов были выявлены метастазы различных гистотипов злокачественных опухолей. Их количественное соотношение отличалось от данных, полученных большинством исследователей при помощи обычной обзорной световой микроскопии. Существенно выше оказалось количество обнаруженных герминогенных, эндокринноклеточных опухолей и несколько ниже - количество эпителиальных новообразований.

4.3. В результате проведенного иммуногистохимического исследования фенотипа метастазов совпадение ИГХ-результатов с первичным

морфологическим исследованием составило в целом по массиву только 56%. По ряду позологий оно оказалось значительно ниже. Таким образом, проведение иммуногистохимического исследования позволило провести более точную диагностику и в ряде случаев диагностировать опухоли с хорошим прогнозируемым результатом лечения.

4.4. Применение иммуногистохимических методов в исследовании метастазов злокачественных опухолей без выявленного первичного очага позволило определить не только гистологический тип, но и топическую локализацию первичной опухоли в 105 случаях, что составило 44,5% от общего числа наблюдений. При этом учитывался как иммунофенотип метастаза, так и морфологическая картина в изучаемом препарате. В эту же группу были отнесены наблюдения саркомы, хориоэпителиомы и эмбрионального рака, имеющие известную локализацию и описанные ранее.

Рак щитовидной железы был выявлен в 22 случаях, что составило 9,3% всех наблюдений. При этом папиллярный рак диагностирован у 12 пациентов, медулярный рак - в 9, а опухоль из клеток Гюртля - в 1 случае. В 16 случаях (6,8% всех наблюдений) после проведения ИИХ-исследования был установлен диагноз рака желудочно-кишечного тракта. В эту группу не были включены случаи метастазов рака из поджелудочной железы. В целом, полученные данные соответствовали фенотипу кишечных апапластических аденокарцином, описанному в литературных источниках (С. Taylor et al., 1994 и др.).

В 10 случаях (4,2% от общего числа наблюдений) на основании характерного иммунофенотипа метастаза был установлен диагноз метастатического рака поджелудочной железы. В 2 случаях (0,8% от общего числа наблюдений) после проведения иммуногистохимического исследования метастаза был установлен диагноз рака легкого. В 3 случаях (1,3% от общего числа наблюдений) после проведения иммуногистохимического исследования метастаза был установлен диагноз эндокринноклеточного рака легкого. В 1 случае (0,4% от общего числа

наблюдений) на основании характерного иммунофенотипа метастаза был установлен диагноз метастатического рака надпочечника. В 6 случаях (2,5% от общего числа наблюдений) после проведения иммуногистохимического исследования метастаза был установлен диагноз рака псооложки. В 4 случаях (1,7% от общего числа наблюдений) после проведения иммуногистохимического исследования метастаза был установлен диагноз рака почки. В 9 случаях (3,8% от общего числа наблюдений) после проведения иммуногистохимического исследования метастаза был установлен диагноз рака предстательной железы. В 12 случаях (5,1% от общего числа наблюдений) был установлен диагноз рака молочной железы. В 12 случаях (5,1% от общего числа наблюдений) после проведения иммуногистохимического исследования метастаза был установлен диагноз рака яичников. В 1 случае (0,4% от общего числа наблюдений) был установлен диагноз рака эндометрия.

4.5. Полученные нами данные, в целом, соответствовали литературным сведениям. Однако имелись и существенные отличия. Так, существенно выше оказалось количество больных с эндокринноклеточными опухолями. По нашим данным, их количество составило 31 наблюдение или 13,1% от общего числа наблюдений.

5. Результаты лечения пациентов.

5.1. Во всех случаях больные получали лечение по поводу своего заболевания. Проводились следующие виды лечения: симптоматическое полихимиотерапия, комбинация хирургического и химиотерапевтического метода, комбинированное лучевое, хирургическое и химиотерапевтическое лечение. Основным методом лечения являлась полихимиотерапия, которая проводилась 44,9% пациентов. Симптоматическое лечение проводилось 34,7% больных. Сочетание хирургического метода и полихимиотерапии применялось в 13,1% наблюдений. Комбинированное использование дистанционной лучевой терапии, оперативного лечения и полихимиотерапии

применялось у 7,2% пациентов. Отличием от исследований других авторов является то, что лечение проводилось на основании иммуноморфологического исследования в тех случаях, когда это было возможно. Большинство современных исследователей рекомендуют применение цисплатин- и этопозидсодержащих режимов как наиболее эффективных. При проведении полихимиотерапии больным исследуемой нами группы коррекция схемы проведения полихимиотерапии осуществлялась с учетом фактического гистотипа метастазирующей опухоли, что положительно отразилось на результатах лечения.

5.2. Основным результатом нашей работы являлось выявление больных с предсказуемым выраженным ответом на лечение. В ряде работ последнего десятилетия активно доказывается положение о целесообразности (этической, клинической и экономической) выявления курабельных пациентов из группы больных с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага. В ходе проведенного нами исследования был выявлен 92 пациент (39% от общего числа), проведение лечения которым по поводу установленного заболевания в большинстве случаев дало ожидаемый положительный эффект. В эту группу были включены следующие нозологии: гонадная стромальная опухоль, гранулезоклеточная опухоль, рак яичников, молочной железы, мелкоклеточный рак, нейроэндокринный рак, карциноид, медуллярный и папиллярный рак щитовидной железы, опухоль из клеток Гюртля, эмбриональный рак, семинома, хорионэпителиома, эндокринноклеточный рак легкого.

Вопрос эффективности лечения у пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага остается сложным. В то же время, в процессе проведения работы существовала большая группа больных, ответивших на проведение лечения. Наблюдение продолжалась 36 мес. Проводились следующие виды лечения: симптоматическое, полихимиотерапия, комбинация хирургического и химиотерапевтического метода, комбинированное лучевое, хирургическое и

химиотерапевтическое лечение. Медиана выживаемости при проведении только симптоматического лечения составила, в среднем, 6,5 мес., при проведении адекватной полнхимиотерапии, назначенной с учетом иммуногистохимических фенотипов – 13,86 мес.: включение хирургической помощи (в том числе – удаление первичного очага, выявленного иммуногистохимически) увеличивало этот срок до 17 мес., а в тех случаях, где становилось возможным применение лучевой терапии, оперативного лечения и ПХТ, медиана составила 20,25 мес.

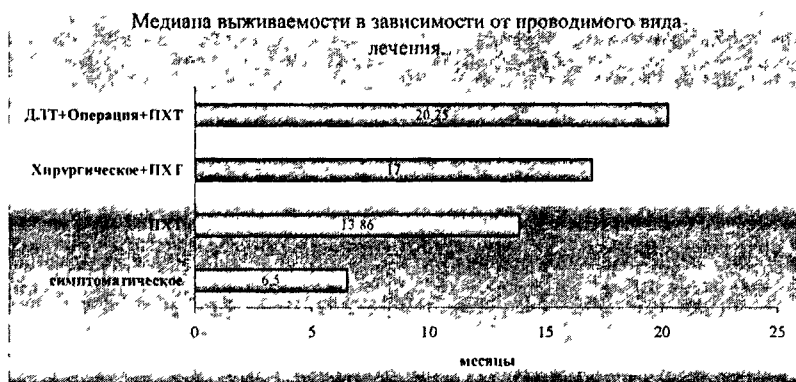


Рисунок №1. Среднее значение медианы выживаемости (срок наблюдения 36 месяцев) в зависимости от вида проведенного лечения.

Данные результаты лечения можно рассматривать как положительные, поскольку в большинстве работ приводятся данные о значительно меньшей продолжительности жизни у таких больных.

Выводы:

1. Проведение иммуногистохимического исследования помогает уточнить топическую локализацию первичного очага у пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага.

- 2 Иммуногистохимическое исследование метастазов является эффективным инструментом для гистологического гниирования опухоли.
- 3 Применение иммуногистохимии позволяет выделить среди пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага значительную группу больных с предсказуемым высоким ответом на проводимое лечение.
- 4 Использование иммуногистохимии позволяет проводить адекватное лечение с учетом топической принадлежности и гистологического варианта опухоли и значительно повысить его эффективность.
- 5 Результаты иммуногистохимического исследования позволяют скорректировать объем оказания помощи пациентам с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага, что способствует рациональному использованию имеющейся материально-технической базы лечебного учреждения.

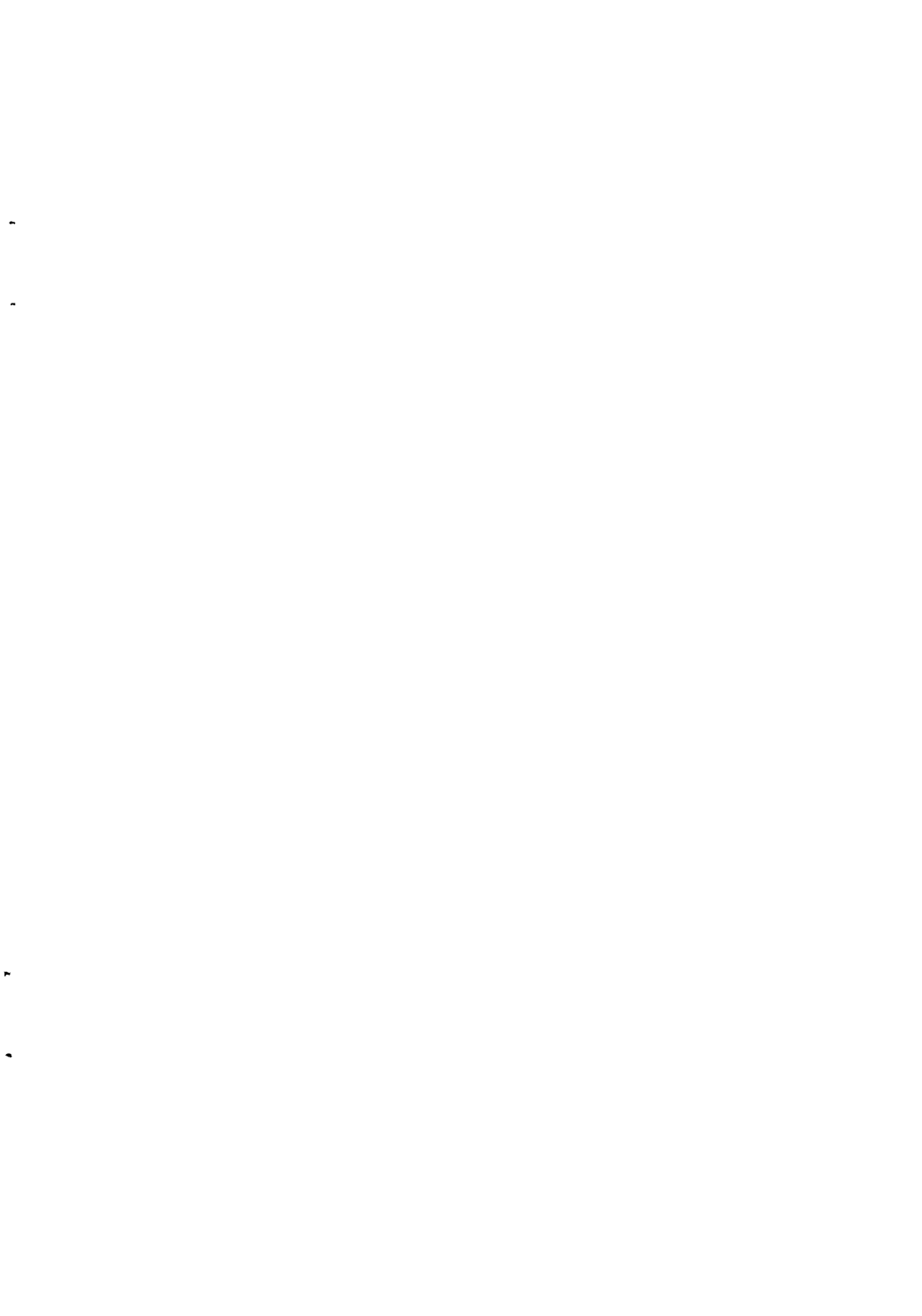
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

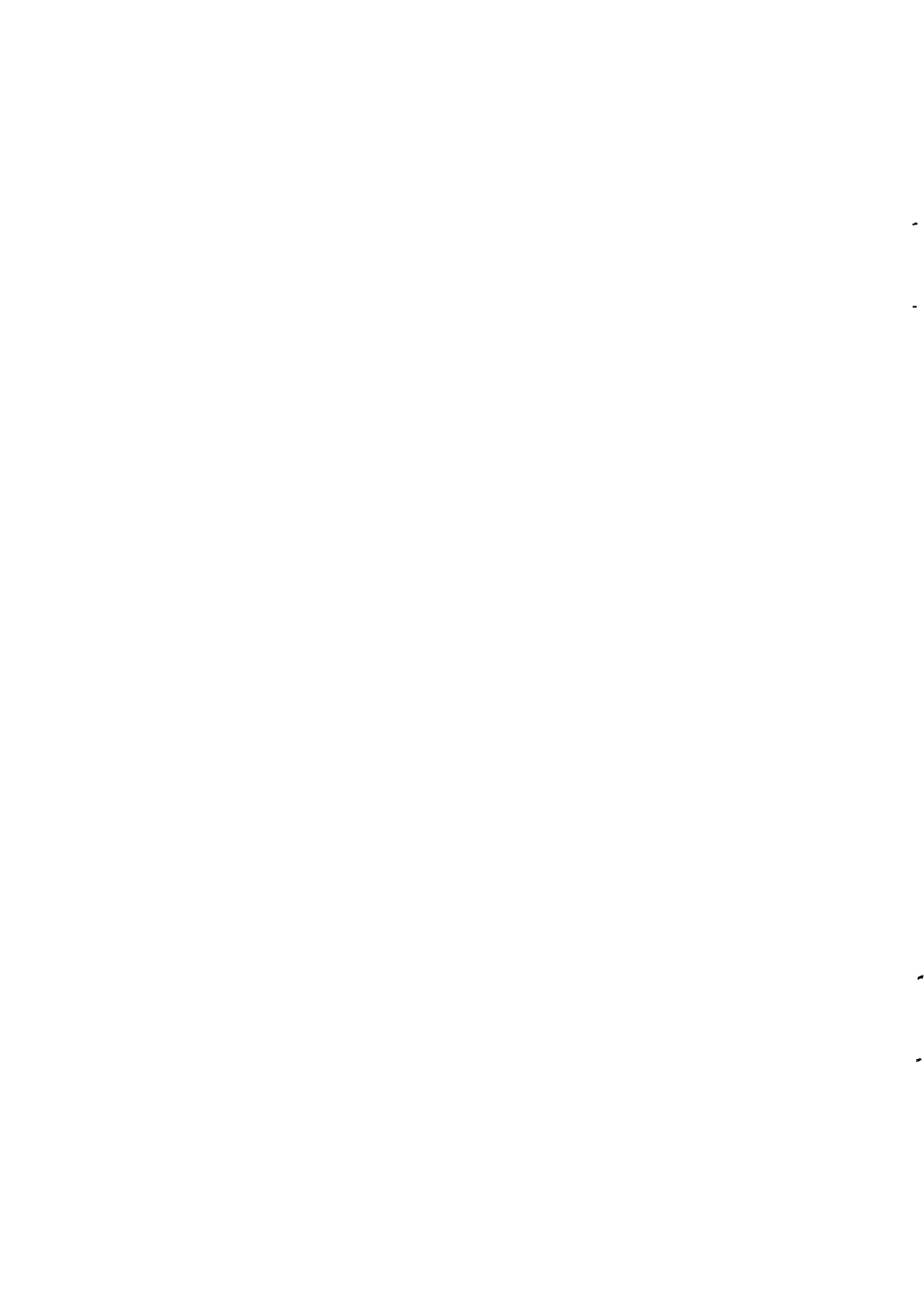
1. Для выделения группы пациентов с высоким предсказуемым ответом на лечение при метастатических опухолях без выявленного о первичного очага необходимо использование иммуногистохимического метода с целью определения гистогенетической принадлежности метастаза и выявления первичного очага.
2. Объем оказания помощи пациентам с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага должен основываться на результатах иммуногистохимического исследования, что позволит рационально использовать имеющуюся материально-техническую базу лечебного учреждения и значительно улучшить результаты лечения

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ИТОГАМ
ДИССЕРТАЦИИ

- 1 Immunohistochemistry in diagnosis and treatment of metastases of malignant tumor without revealed primary site. (соавт. S.V.Petrov, I.G.Gataullin, R.Sh. Khasanov) IX Международный конгресс по клинической патологии. Бангкок, Таиланд, 2004 г., стендовый доклад, материалы конференции. "International Journal on Immunorehabilitation" т.6, №1, 2004, стр. 81-82, реф. 146
- 2 Рак желудка без поражения регионарных ЛУ. Оценка влияния оптимальной совокупности факторов на прогноз. (соавт. В.Е. Ермаков, А.С. Фролов) // Журнал "Практическая медицина". Казань, 2003, №5 С. 31.
- 3 Оценка влияния оптимальной совокупности факторов на прогноз при раке желудка без поражения регионарных лимфатических узлов. (соавт. В.Е. Ермаков, А.С. Фролов) Тезисы III-го съезда онкологов стран СНГ. Минск, 2004 г., стр.47
- 4 Иммуногистохимическое выявление токсичности первичной опухоли у больных с СУР-синдромом. (соавт. В.Е. Ермаков) Тезисы конференции молодых ученых КИМА, 2004 г., стр. 117
- 5 Выделение с помощью иммуногистохимии прогностически благоприятной группы пациентов при метастатических опухолях без выявленного первичного очага. (соавт. В.Е. Ермаков) Тезисы конференции молодых ученых КИМА, 2004 г., стр. 118
- 6 Выделение группы пациентов с метастатическими опухолями без выявленного первичного очага с предсказуемым высоким ответом на противоопухолевое лечение. (соавт. С.В. Петров, И.Г. Гатауллин, И.В. Бадатенко) // Российский биотерапевтический журнал №7, 2004 стр.72-73

- 7 Применение иммуногистохимии для диагностики и лечения метастазов злокачественной опухоли без выявленного первичного очага (соавт. С.В. Петров, И.Г. Гагаулли, И.В. Балащенко, Р.Ш. Хасанов) //Тезисы III-го съезда онкологов стран СНГ, Минск, 2004 г. стр 112.





Подписано в печать 19.05.2004 г. Формат
60x84/16. Печать офсетная. Тираж 100 экз.
Заказ № 457

Тигрография ООО «МНХ». Тольятти,
Южное шоссе, 24

РНБ Русский фонд

2006-4

3806