

УДК: 616.3451.351-006.6:611.018

В.І. РУСИН, А.В. СОЧКА

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра хірургічних хвороб; Закарпатський обласний клінічний онкологічний диспансер, Ужгород***МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗЛОЯКІСНИХ КОЛОРЕКТАЛЬНИХ ПУХЛИН**

У статті наведені результати аналізу 4323 первинних колоноскопій. Доброякісні передракові захворювання кишки виявлялися доволі часто: в 263 (6,1 %) із 4323 пацієнтів. Серед різних типів передракових захворювань основну групу склали колоректальні поліпи – 230 (87,5 %). Окремо проаналізовані післяопераційні гістологічні результати 695 пацієнтів з діагнозом злоякісної пухлини прямої та ободової кишок. Встановлено, що рівень діагностики злоякісних пухлин на ранніх стадіях є незадовільним – 1,7 %. Гістологічно переважала аденокарцинома – 651 (93,7 %). У 117 (16,8 %) із 695 пацієнтів аденокарцинома розвинулась внаслідок злоякісної трансформації доброякісних захворювань, переважну більшість із яких становили малігнізовані аденоми – 109 (93,1 %). Отримані результати підтверджують важливість своєчасної діагностики та лікування доброякісної передракової патології для профілактики колоректального раку.

**Ключові слова:** колоректальний рак, аденокарцинома, поліп, аденома

**Вступ.** На сьогодні колоректальний рак (КРР) – це одне з найпоширеніших онкологічних захворювань, яке постійно утримує провідні позиції по захворюваності й смертності. Згідно з даними World gastroenterology organisation, за 2010 рік у світі зареєстровано 610,000 вперше діагностованих випадків раку кишки [3, 7].

Захворюваність в Україні є помірно високою: виявляють в середньому 36,5 нових випадків КРР на 100 тисяч населення на рік. В українських чоловіків і жінок колоректальний рак займає п'яте місце в структурі онкологічної захворюваності. Згідно з інформацією Національного канцер-реєстру, за 2011 рік в області виявили 341 новий випадок колоректального раку, з них 175 – прямої, 166 – ободової кишки [1].

Висвітлюючи аспекти діагностики та лікування КРР в Україні, можна констатувати той факт, що проблема набуває катастрофічного масштабу. Незважаючи на те, що Закарпатська область має один із найнижчих показників у країні, характерною є висока занедбаність патології: в 2011 р. на момент встановлення діагнозу відповідно з міжнародною класифікацією TNM (tumor, nodus, metastasis) 45,1 % пацієнтів мали I–II стадії захворювання, 54,9 % – III–IV стадії захворювання з наявністю регіонарних і віддалених метастазів. Відповідно, зберігаються високі рівні дорічної летальності хворих на КРР: ободова кишка – 30,8 %, пряма – 33,3 % [1].

За даними річних звітів (2005–2011 рр.) хірургічного відділення Закарпатського обласного клінічного онкологічного диспансеру (ЗОКОД), щороку виконували 30–40 симптоматичних операцій у хворих із занедбаним колоректальним раком. У 2012 р. спостерігали негативну тенденцію: кількість симптоматичних операцій (накладання колостом, обхідних анастомозів) збільшилась до 67. Такі цифри ще раз підкреслюють високий відсоток виявлення КРР у неоперабельних стадіях.

Серед численних факторів ризику розвитку КРР важливе місце займають передракові захворювання товстої кишки. У першу чергу це поліпи, рідше – запальні захворювання кишківника (виразковий коліт, хвороба Крона), сімейний аденоматозний поліпоз та інші рідкісні спадкові поліпозні синдроми. Колоректальні поліпи належать до розповсюдженої патології: підраховано, що до 16–36 % осіб середнього та похилого віку мають поліпи товстої кишки [2, 6]. Рівень допомоги населенню багато в чому ускладнюється відсутністю будь-яких налагоджених схем щодо їх раннього виявлення та лікування.

**Мета дослідження.**

1. Дослідити морфологічні особливості злоякісних колоректальних пухлин на прикладі пацієнтів ЗОКОД.

2. Проаналізувати розподіл передракових захворювань у пацієнтів ЗОКОД.

3. Визначити зв'язок між КРР і доброякісною передпухлинною патологією.

**Матеріали та методи.** Ми обробили дані 4323 первинних колоноскопій, виконаних у ендоскопічному кабінеті ЗОКОД протягом 2007–2011 рр. і I половини 2012 р., з метою визначення розподілу діагностованих доброякісних передракових захворювань.

Окремо проаналізували гістологічні результати 695 пацієнтів ЗОКОД з морфологічно підтвердженим діагнозом злоякісної пухлини прямої та ободової кишок, відібраних у хронологічному порядку протягом п'яти років (2007–2011 рр.). Досліджувана група хворих – це особи, котрі проходили колоноскопію в ендоскопічному кабінеті, перебували на обстеженні та лікуванні у хірургічному відділенні ЗОКОД. Чоловіків було 375 (54 %), жінок – 320 (46 %). Середній вік чоловіків становив 63,4±8,3 року, а жінок – 62,5±8,9 року. Наймолодшому хворому виповнилось повних 27 років, найстарший пацієнт мав 88 років. Гісто-

логічні заключення набирали з операційних та ендоскопічних журналів. У патоморфологічній лабораторії після макроскопічного опису визначався гістологічний тип пухлини, оцінювався ступінь диференціації клітин та рівень інвазії. Особливо фіксували та аналізували випадки виникнення КРР на фоні передракових захворювань.

**Результати досліджень та їх обговорення.** На базі ЗОКОД у період 2007–2011 рр. і I половини 2012 р. виконали 4323 первинні колоноскопії. Доброякісні передракові захворювання діагностували в 263 (6,1 %) хворих. Із них поліпи виявили в 230 (87,5 %) випадках: 56 були менші 5 мм, а 174 – більше 5 мм у діаметрі. Решта 33 (12,5 %) – це запальні захворювання (виразковий коліт, хвороба Крона) і сімейний аденоматозний поліпоз. Таким чином, колоректальні поліпи виявили в 230 (5,3 %) пацієнтів від загальної кількості виконаних ендоскопічних обстежень.

Макроскопічно під терміном “поліп” розуміють будь-яке утворення, що виступає над поверхнею слизової оболонки й пов’язане з нею ніжною або

широкою основою. Це можуть бути регенераторні, запальні або пухлинні зміни слизової оболонки.

Залежно від здатності до злоякісної трансформації усі поліпи поділяють на дві основні групи:

1. Неопластичні – аденоми (тубулярна, тубулярно-ворсинчата і ворсинчата) та злоякісні поліпи (перероджені аденоми з ділянками інвазивного раку).

2. Неоопластичні (гіперпластичні, запальні, слизові, ювенільні поліпи).

Рідше виявляють неепітеліальні утворення (ліпоми, фіброми, лімфоїдні пухлини тощо).

Серед різних типів поліпів саме аденоми (тубулярна, тубулярно-ворсинчата, ворсинчата) здатні з часом перероджуватися. Гістологічно до 80–90 % від усіх поліпів становлять аденоми. Згідно з даними літератури, від 60 % до 95 % аденокарцином розвивається із доброякісних аденом. Останнім часом вважають, що невелика частина гіперпластичних поліпів також мають неопластичний потенціал [4, 5, 7]. Повноцінно встановити природу поліпа можна лише після повного гістологічного дослідження видаленого утворення.



Рис. 1. Етапи ендоскопічної поліпектомії: а) захоплення поліпа; б) коагуляція ніжки при поступовому закритті петлі; в, г) захоплення і виведення поліпа з кишки.

Поодинокі поліпи розмірами до 1 см у більшості випадків протікають безсимптомно, переважно це діагностичні знахідки під час проведення ендоскопічного дослідження. Клінічні прояви зазвичай

виникають при крупних розмірах утворення або його малігнізації. Доведено, що профілактична

ендоскопічна поліпектомія – це безпечна і ефективна малоінвазивна операція, що забезпечує вторинну профілактику КРР. Окрім цього, сучасні досягнення ендоскопічної та патоморфологічної техніки дають змогу радикально лікувати рак за умови його раннього виявлення. Важливий фактор високої занедбаності КРР в Україні – відсутність профілактичних програм для виявлення та ендоскопічного видалення колоректальних поліпів і КРР на ранніх стадіях (рис. 1).

У групі 695 пацієнтів із морфологічно встановленим діагнозом злоякісної колоректальної пухлини 654 (94,1 %) випадках гістологічну верифікацію проводили в результаті прицільної біопсії пухлини під час колоноскопії. У 41 (5,9 %) випадку хворі готувались на операцію без патоморфологічного підтвердження діагнозу. Це відбувалось з кількох причин: технічна неможливість дійти до пухлини (майже завжди це права половина ободової кишки та сліпа кишка), неодноразові негативні біопсії тканини пухлини, гостра obturaційна кишкова непрохідність, що вимагала ургентного втручання.

Гістологічні типи злоякісних колоректальних пухлин розподілились у такому порядку: аденокарцинома – 651 (93,7 %), слизова аденокарцинома – 23 (3,3 %), недиференційований рак – 10 (1,4 %) плоскоклітинний рак – 7 (1,1 %), неаргентофільний карциноїд – 2 (0,3 %), метастаз меланоми плеча в сліпу кишки – 1 (0,1 %), саркома – 1 (0,1 %).

Аденокарцинома, яка за походженням належить до злоякісних епітеліальних пухлин – це найпоширеніший гістологічний тип злоякісної пухлини. Діагностована в 651 (93,7 %) випадку. Переважала аденокарцинома середнього ступеня диференціації (G2). На другому місці – слизова аденокарцинома, яку виявили в 23 (3,3 %) випадках. Її особливістю є надмірна продукція слизу раковими клітинами. Такий діагноз встановлюють, коли більше 50 % від усієї пухлини складається з "озерець" позаклітинного слизу, між якими розміщуються ацинарні комплекси ракових клітин. Решту гістологічних типів злоякісних пухлин спостерігали набагато рідше (рис. 2).

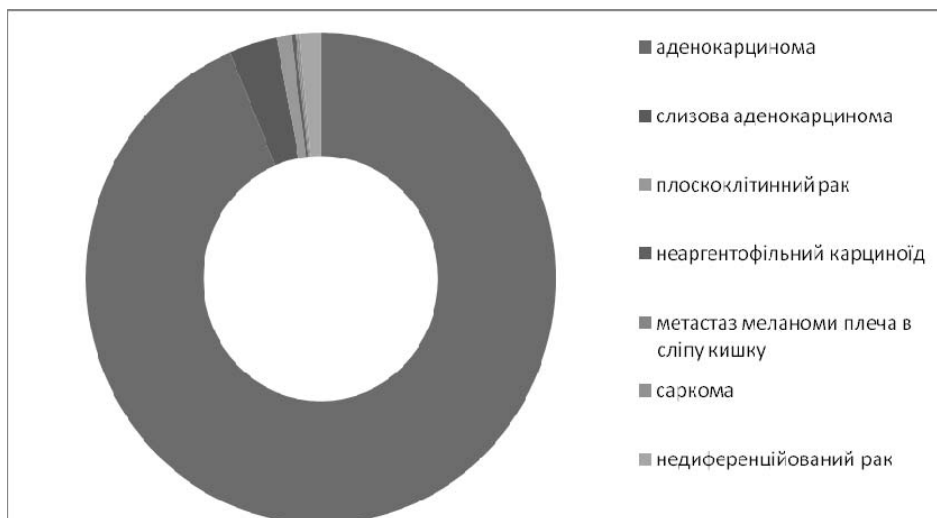


Рис. 2. Гістологічні типи злоякісних пухлин прямої та ободової кишок.

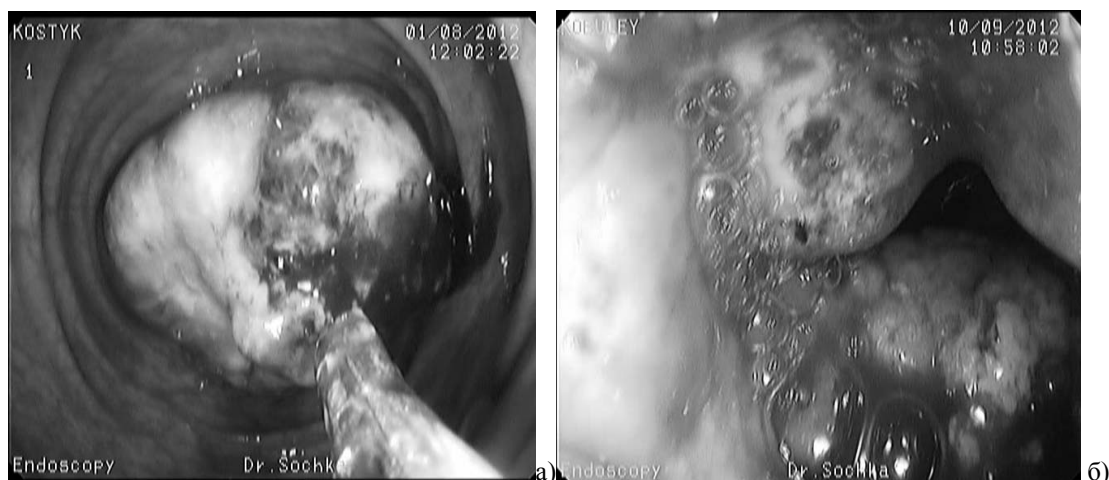


Рис. 3. Злоякісні пухлини поперечної ободової (а) та прямої (б) кишок (гістологічно – аденокарцинома G2).

Таким чином, 93,7 % від усієї кількості проаналізованих нами злоякісних пухлин становила аденокарцинома, а разом із слизовою аденокарциномою (3,3 %), яка, по суті, має те ж саме тканинне походження, цей показник збільшується до 97 % (рис. 3).

Згідно з патоморфологічними висновками, у 117 (16,8 %) із 695 пацієнтів КРР виникав внаслідок злоякісної трансформації доброякісних передпухлинних захворювань. При цьому в 109 (93,1 %) із 117 випадків аденокарцинома була діагностована саме на фоні аденоми (табл. 1).

Таблиця 1

## Колоректальний рак на фоні передпухлинних захворювань

Захворювання	Кількість випадків (%)
Малігнізовані аденоми, з них:	109 (93,1 %)
тубулярна	19 (17,4 %)
тубулярно-ворсинчата	15 (13,8 %)
ворсинчата	62 (56,9 %)
без встановлення типу аденоми	13 (11,9 %)
Усього:	109 (100,0 %)
Виразковий коліт	3 (2,6 %)
Дифузний поліпоз	2 (1,7 %)
Рецидиви після поліпектомії	3 (2,6 %)
Усього	117 (100,0 %)

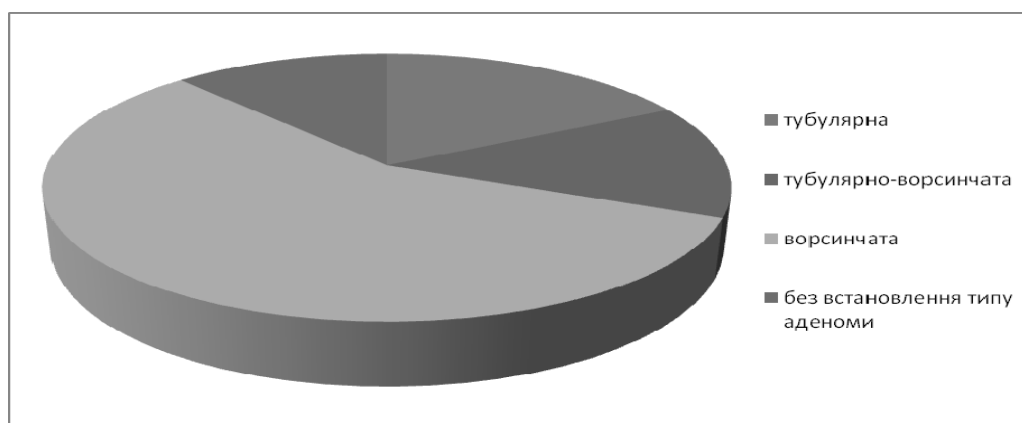


Рис. 4. Розподіл малігнізованих аденом.

Найчастіше малігнізувалися ворсинчаті аденоми (рис. 4). Згідно з нашими результатами, серед загальної кількості зафіксованої передракової патології ворсинчатих аденом було 62. Це 56,9 % від усієї кількості аденом або 52,9 % від усієї кількості передракових захворювань. Малігнізованих тубулярних аденом було 19 (17,4 %), а тубулярно-ворсинчатих – 15 (13,8 %).

Так звана "фонова аденома", залишки котрої виявляють під час післяопераційного морфологічного дослідження видаленої аденокарциноми, також діагностується з різною частотою, що не дає можливість встановити певні чіткі цифри. Вважається, що частота її виявлення певною мірою залежить від стадії пухлинного процесу. Так, при початкових стадіях захворювання фонова аденома трапляється частіше, потім поступово "поглинається" раковою пухлиною. Беручи до уваги той факт, що близько половини хворих мали 3 і 4 стадії захворювання, припускаємо, що початкова кількість була більшою, але це вже неможливо визначити внаслідок занедбаності процесу.

У більшості малігнізованих аденом знаходили дисплазію середнього та важкого ступеня. Д 2 (дисплазію середнього ступеня) знайшли в 19 (17,4 %) аденомах із 109, переважно це були малігнізовані тубулярні аденоми. Д 3 (дисплазію важкого ступеня) – в 46 (42,2 %) аденомах. Важку дисплазію знаходили в усіх трьох підтипах аденом, але більшою мірою в групі малігнізованих ворсинчатих аденом.

Дисплазію важкого ступеня розцінюють як маркер швидкої малігнізації. Часто одночасно в аденомі знаходять і важку дисплазію, і аденокарциному, що ще раз засвідчує справедливість теорії розвитку аденокарциноми при поступовій злоякісній трансформації аденоми з дисплазією. По суті, в основі цього процесу лежить поглиблення проявів дисплазії до її максимальних проявів, коли клітини набувають усіх властивостей, характерних для злоякісної пухлини. Цей факт суттєво впливає на тактику ендоскопічного контролю та лікування в клінічній практиці.

Ступінь диференціації клітин аденокарциноми визначили в 47 (43,1 %) малігнізованих аденомах.

Із них високодиференційована аденокарцинома (G 1) – 26 (55,3 %) випадків, середньої диференціації (G 2) – 18 (38,3 %) випадків, низької (G 3) – три (6,4 %) випадки.

Гістолог у багатьох злоякісних аденомах встановлював аденокарциному G1. Високий ступінь диференціації злоякісних клітин перегукується з теорією багаступінчатого канцерогенезу при поступовому переродженні аденоми. Всі три низькодиференційовані аденокарциноми належали до групи малігнізованих ворсинчатих аденом. Як відомо, саме цей структурний варіант аденоми вирізняється вираженим потенціалом злоякісної трансформації.

Пухлини на стадіях T<sub>is</sub>(tumorinsitu) і T<sub>1</sub> (коли рак обмежувався слизовою оболонкою та підслизовим шаром) був діагностований у 12 новоутвореннях, 11 із яких були аденомами, одне – раннім поліпоподібним раком (I p). Це становить лише 1,7 % від загальної кількості злоякісних новоутворень.

Таким чином, після виконання 4323 первинних колоноскопій доброякісні передракові захворювання товстої та прямої кишок діагностували в 263 (6,1 %) хворих. Згідно з нашими результатами, переважну більшість серед них склали колоректальні поліпи – 230 (87,5 %). Аналіз морфологічно верифікованих злоякісних пухлин засвідчив, що у

117 (16,8 %) із 695 пацієнтів КРР виникав внаслідок злоякісної трансформації доброякісних передпухлинних захворювань. При цьому в 109 (93,1 %) із 117 випадків аденокарцинома була діагностована на фоні аденоми.

Доволі високий рівень виявлення передракових захворювань (6,1 %), із одного боку, та їх очевидний зв'язок із розвитком аденокарциноми (до 20 % аденокарцином виникли на фоні передракової патології), з іншого, без сумніву, вимагають налагодження алгоритмів ранньої діагностики та лікування кишкових хвороб, які можуть спричинити розвиток злоякісної пухлини.

#### Висновки.

1. Серед гістологічних типів злоякісних колоректальних пухлин превалювала аденокарцинома (93,7 %) та слизова аденокарцинома (3,3 %).

2. Майже в 20 % випадків аденокарцинома виникала на фоні переродження доброякісних передракових захворювань, 93,1 % із яких становили малігнізовані аденоми.

3. Виявлення раку на ранніх стадіях (T<sub>is</sub>, T<sub>1</sub>) є дуже низьким і склало лише 1,7 % від загальної кількості діагностованих злоякісних новоутворень.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні, 2010–2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 13 / З.Ф. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.О. Гулак [та ін.] ; під ред. І.Б. Щепотіна. — К.: Національний інститут раку, 2012. — 111 с.
2. Association between dietary fiber and incident cases of colon polyps: the adventist health study / Y.M. Tantamango, S.F. Knutsen, L. Beeson [et al.] // *Gastrointest Cancer*. — 2011. — Vol. 4. — P. 161–167.
3. Hart A.R. Preventing bowel cancer: an insight for clinicians / A.R. Hart, H.J. Kennedy // *Ther Adv Med Oncol*. — 2011. — Vol. 3, № 6. — P. 269–277.
4. Malignant colorectal polyps / L. Bujanda, A. Cosme, I. Gil [et al.] // *World J Gastroenterol*. — 2010. — Vol. 16, № 25. — P. 3103–3111.
5. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis: annotations of colorectal lesions / M. Vieth, P. Quirke, R. Lambert [et al.] // *Virchows Arch*. — 2011. — Vol. 458. — P. 21–30.
6. Risk of advanced colorectal neoplasia according to age and gender / F.T. Kolligs, A. Crispin, A. Munte [et al.] // *PLoS ONE*. — 2011. — Vol. 6, № 5. — P. 1–8.
7. Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: first edition / N. Segnan, J. Patnick, L. Karsa // Luxembourg: Publications office of the European Union, 2010. — 450 p.

V. I. RUSYN, A. V. SOCHKA

*Uzhhorod National University, Medical Faculty, Chair of Surgical Diseases;*

*Transcarpathian Regional Clinical Oncological Hospital, Uzhhorod*

#### MORPHOLOGICAL FEATURES OF MALIGNANT COLORECTAL TUMORS

The results of analysis of 4323 primary colonoscopies are presented in given scientific paper. Benign precancerous colon diseases were found quite often: in 263 (6,1 %) cases of 4323 patients. Among the various types of precancerous diseases majority was represented by colorectal polyps – 230 (87,5 %). Postoperative histological results of 695 patients with diagnose of malignant tumor of rectum and colon were analyzed separately. Unsatisfactory rate (1,7 %) of diagnosis of malignant tumors in the early stages was established. Adenocarcinoma predominated histologically – namely 651 (93,7 %) cases. In 117 (16,8 %) cases of 695 patients adenocarcinoma was developed as a result of benign disease's malignant transformation, the majority of which were malignant adenomas – 109 (93,1 %). These results confirm the importance of early diagnosis and treatment of benign precancerous diseases for prevention of colorectal cancer.

**Key words:** colorectal cancer, adenocarcinoma, polyp, adenoma

Стаття надійшла до редакції: 29.01.2013 р.