



Значение лазерной проточной ДНК-цитофлуорометрии при лучевой терапии рака шейки матки

Д.м.н. О.А. КРАВЕЦ, д.м.н., проф. В.Н. БОГАТЫРЕВ

Изучены количественные показатели клеток местнораспространенного рака шейки матки (РШМ) на фоне лучевой терапии. Показано, что применение лазерной проточной ДНК-цитофлуорометрии целесообразно в качестве дополнительного метода для определения прогностических количественных показателей при РШМ (плоидность, индекс пролиферации с одновременной оценкой пропорции клеток в $G_{1/0}$, S , $G_2 + M$ фазах клеточного цикла).

Введение

Лечение рака шейки матки (РШМ) имеет большое социальное значение. Это обусловлено сохраняющейся тенденцией роста заболеваемости первичным РШМ, высокой частотой рецидивов и неизлеченности, ведущими к летальному исходу даже после специализированного лечения. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике РШМ, в настоящее время в России до 40% больных РШМ обращаются за медицинской помощью уже с распространенной III–IV стадией этого заболевания [1, 17].

Одним из основных факторов, с которым связана заболеваемость РШМ, является возраст пациента. Однако в последнее время отмечено увеличение частоты выявления различных форм РШМ у женщин молодого возраста – 15–39 лет, что занимает 1-е ранговое место среди онкозаболеваний (21,9% по данным на 2009 г.). РШМ является основной причиной смерти онкобольных в

этой возрастной категории. В возрастной категории 40–54 лет заболеваемость РШМ составляет 9,3%, занимая 2-е место после рака молочной железы [1].

Клиническая практика показывает, что злокачественные опухоли одного и того же морфологического типа, размера и локализации не одинаково реагируют на лучевую терапию у пациентов, что проявляется разной степенью их регрессии – от полного излечения до прогрессирования во время лечения. Очевидно, это зависит от индивидуальной радиочувствительности. В последние годы выявление факторов прогноза неуклонно интегрируется в диагностический процесс, и характеристика опухоли становится неотъемлемой частью клинического диагноза. Среди учитываемых в настоящее время факторов прогноза РШМ наиболее часто используются степень распространения опухолевого процесса, поражение регионарных лимфатических узлов, сте-

пень дифференцировки опухоли, а также сопутствующие изменения периферической крови в сочетании с нарушениями функции органов мочевыделительной системы, возраст, продолжительность курса лечения [2–8]. Анализ этих показателей, безусловно, важен для планирования лечения, однако он не всегда дает возможность предсказать течение заболевания с необходимой точностью.

Применение в клинической практике количественных методик стало возможно благодаря внедрению метода лазерной проточной ДНК-цитофлуорометрии. Определяемые с его помощью плоидность клетки опухоли и соотношение клеток в различных фазах клеточного цикла исключают субъективизм исследования и позволяют выявить особенности пролиферации и аномальное содержание ДНК в ядрах клеток при проведении лучевой терапии у больных РШМ [9–12]. Это дает основание полагать, что с помощью метода лазерной проточной ДНК-цитофлуорометрии возможно объективизировать цитологические критерии, провести количественную оценку изменений в клетках опухоли, происходящих в результате лучевой терапии, и получить надежные прогностические количественные показатели. Проведение такого исследования представляется современным и актуальным.



Целью настоящего исследования явилось изучение количественных показателей клеток местнораспространенного рака шейки матки на фоне лучевой терапии (плоидность, распределение клеток по фазам клеточного цикла), а также взаимосвязи данных показателей с клиническими факторами прогноза.

Материалы и методы исследования

Материалом для настоящего проспективного исследования послужили клинические наблюдения за 121 больной РШМ II, III, IV стадий, которым проводился курс сочетанной лучевой терапии с 2000 по 2008 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Изучался биопсийный материал шейки матки, который забирался до начала курса лучевой терапии (ЛТ), после 1-го этапа ЛТ на суммарной очаговой дозе (СОД) 50–40 Гр и после окончания всего курса лечения на СОД в точке А 76–80 Гр, в точке В – 60 Гр.

Проведенное исследование у 121 больной с местнораспространенным РШМ показало, что диплоидные опухоли выявлены у 38 (31,4%) больных, анеуплоидные опухоли – у 75 (62%), многоклоновые – у 7 (5,8%) и у 1 (0,8%) больной обнаружена гиперанеуплоидная опухоль.

В группе диплоидных опухолей средний возраст пациенток составил $50,8 \pm 2,1$ лет (от 26 до 71 года), среди них 16 (42,1%) больных были моложе 49 лет и 22 (57,9%) – старше 49 лет.

В группе анеуплоидных опухолей средний возраст больных составил $52,1 \pm 1,3$ лет (от 25 до 74 лет), среди них 28 (37,3%) больных были моложе 49 лет и 47 (62,6%) – старше 49 лет.

Средний возраст больных с многоклоновыми опухолями составил $47,4 \pm 2,7$ лет (от 37 до 58 лет), среди них 4 (57,1%) были моложе 49 лет и 3 (42,8%) старше 49 лет.

У 1 больной в возрасте 41 год была выявлена гиперанеуплоидная опухоль.

Распределение больных РШМ по возрасту в зависимости от плоидности клеток опухоли представлено на рисунке 1.

Отмечено, что у больных старше 49 лет чаще встречались анеуплоидные опухоли.

Для характеристики степени анеуплоидии вычисляли индекс ДНК (ИДНК) клеток опухоли. Распределение больных в зависимости от ИДНК опухоли представлено на рисунке 2.

По результатам исследования, у 38 больных РШМ выявлены диплоидные опухоли (ИДНК = 1). У 27 (22,3%) больных значение ИДНК при РШМ составило от 0,6 до 0,8, то есть наблюдалась анеуплоидия клеток опухоли с потерей генетического материала. У 48 (39,7%) больных отмечалась анеуплоидия в пределах митотического цикла (ИДНК – 1,1–1,84). Многоклоновые опухоли, имеющие три клона, характеризовались по значению ИДНК, который составил у 2 пациенток в пределах 1,85–2,15, у 1 – более 2,15, а у 4 больных – 1,1–1,84, то есть в пределах митотического цикла. Гиперанеуплоидная опухоль у 1 больной имела ИДНК более 2,15.

Распределение больных в зависимости от стадии заболевания представлено в таблице 1. В большинстве случаев выявлен плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. В группе анеуплоидного плоскоклеточного рака чаще встречался плоскоклеточный неороговевающий рак – у 14 (18,6%) больных и низкодифференцированная форма рака – у 15 (20,0%) больных. Диагноз «аденокарцинома» установлен у 3 (4,0%) больных. В группе диплоидных опухолей в большинстве наблюдений верифицирован плоскоклеточный ороговевающий рак (у 12 (31,6%) пациенток) и низкодифференцированная форма плоскоклеточного рака (у 8 (21%) пациенток). Аденокарцинома выявлена у 1 (2,6%) пациентки.

Многоклоновые опухоли в основном были представлены плоскоклеточным раком без дифференцировки (у 3 (42,8%) пациенток) и плоскоклеточным ороговевающим раком (также у 3 (42,8%) пациенток). В целом можно отметить, что анеуплоидные опухоли представлены прогностически более неблагоприятными по сравнению с диплоид-

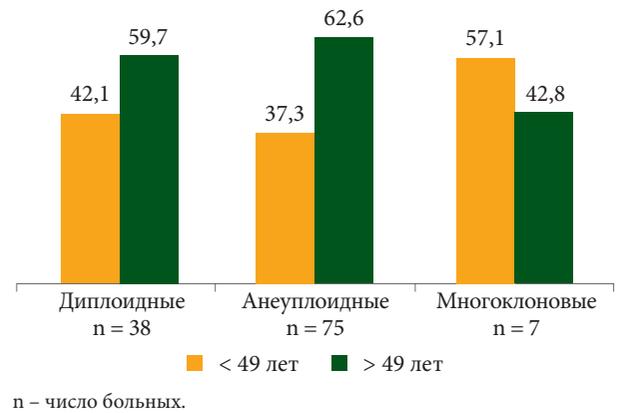


Рис. 1. Распределение (%) больных РШМ по возрасту в зависимости от плоидности опухоли

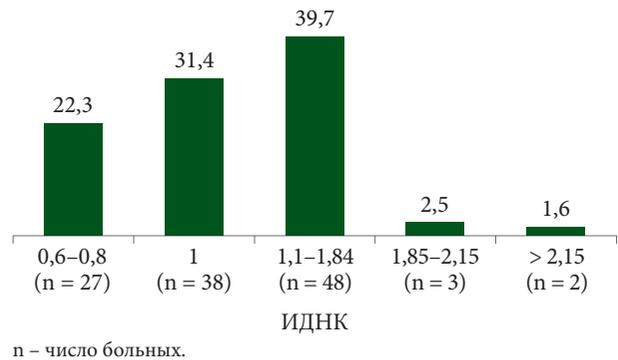


Рис. 2. Распределение (%) больных РШМ в зависимости от ИДНК опухоли

ными и многоклоновыми опухолями формами плоскоклеточного рака – плоскоклеточным неороговевающим (18,6%) и низкодифференцированной формой рака (20%), а также аденокарциномой (4,0%).

Для оценки прогностически значимых признаков РШМ с учетом данных, в соответствии с плоидностью и пролиферативной активностью клеток, каждый тип ДНК-гистограм делили на подтипы, представленные в таблице 2 [10].

При анализе полученных данных установлено, что диплоидные опухоли характеризовались низкими темпами деления клеток, что подтверждается низкими значениями числа клеток в фазе клеточного цикла $G_{0/1}$. Число клеток в фазе $G_{0/1}$ составило более 80% – в 94,8 ± 8,1% случаев, в S-фазе < 7% – в 78,9 ± 6,6% случаев, в фазе $G_2 + M < 10%$ – в 97,4 ± 2,6% опухолей. Индекс пролиферации (ИП) < 15% наблюдался в 92,1 ± 4,4% случаев новообразований.



Таблица 1. Распределение больных РШМ по стадиям в зависимости от плоидности опухоли

Стадия РШМ		Анеуплоидные (n = 75)		Диплоидные (n = 38)		Многочлоновые (n = 7)		Гиперанеуплоидные (n = 1)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
II	T _{2b} N ₀ M ₀	16	21,3	8	21,0	0	0	0	0
III	T _{1b} N ₁ M ₀	0	0	1	2,6	0	0	0	0
	T _{2b} N ₁ M ₀	1	1,3	4	10,5	2	28,6	0	0
	T _{3a} N ₀ M ₀	0	0	1	2,6	0	0	0	0
	T _{3b} N ₀ M ₀	26	34,6	14	36,8	2	28,6	0	0
	T _{3b} N ₁ M ₀	19	25,3	6	15,8	2	28,6	0	0
IV	T _{2b} N ₁ M ₁	3	4,0	1	2,6	0	0	0	0
	T _{3b} N ₀ M ₁	3	4,0	0	0	0	0	0	0
	T _{3b} N ₁ M ₁	7	9,3	3	7,9	1	14,3	1	100

n – число больных.

Таблица 2. Распределение клеток в фазах клеточного цикла и индекс пролиферации в зависимости от плоидности опухоли и подтипа ДНК-гистогрaмм

Количество клеток РШМ, %		Диплоидные (n = 38)		Анеуплоидные (n = 75)		Многочлоновые (n = 7)	
		n	%	n	%	n	%
G _{0/1}	< 80	2	5,2 ± 3,6	12	16,0 ± 4,2	1	14,3 ± 14,3
	80–90	18	47,4 ± 8,1	46	61,3 ± 5,6	4	57,1 ± 20,2
	> 90	18	47,4 ± 8,1	17	22,7 ± 4,8	2	28,6 ± 18,4
S	< 7	30	78,9 ± 6,6	39	52,0 ± 5,8	4	57,1 ± 20,2
	7 – < 14	7	18,4 ± 6,3	33	44,0 ± 5,7	3	42,8 ± 20,2
	≥ 14	1	2,6 ± 2,6	3	4,0 ± 2,3	0	0
G ₂ + M	< 10	37	97,4 ± 2,6	62	82,6 ± 4,4	6	85,7 ± 14,3
	> 10	1	2,6 ± 2,6	13	17,3 ± 4,4	1	14,3 ± 14,3
Индекс пролиферации	< 15	35	92,1 ± 4,4	46	61,3 ± 5,6	5	71,4 ± 18,4
	15–20	1	2,6 ± 2,6	17	22,6 ± 4,8	1	14,3 ± 14,3
	> 20	2	5,2 ± 3,6	12	16,0 ± 4,2	1	14,3 ± 14,3
Число анеуплоидных клеток в опухоли	< 20	0	0	11	14,6 ± 4,1	1	14,3 ± 14,3
	20–40	0	0	18	24,0 ± 4,9	2	28,5 ± 18,4
	> 40	0	0	52	69,3 ± 5,3	4	57,1 ± 20,2

n – число больных.

Анеуплоидные опухоли характеризовались более высокой пролиферативной активностью по сравнению с диплоидными. Число клеток в фазе G_{0/1} было в большинстве случаев в пределах 80–90% (в 61,3 ± 5,6% случаев) и более 90% – в 22,7 ± 4,8% случаев, а менее 80% – в 16,0 ± 4,2%. Количество клеток в S-фазе < 7% наблюдалось в 52 ± 5,8% случаев, а число клеток в S-фазе в пределах от 7 до 14% было в 44 ± 5,7% опухолей, число клеток в S-фазе ≥ 14% – в 4,0 ± 2,3% новообразований. Количество клеток в фазе G₂ + M в 82,6 ± 4,4% случаев было менее 10%, а в 17,3 ± 4,4% случаев – более 10%.

Индекс пролиферации клеток опухоли в большинстве случаев (61,3 ± 5,6%) составил менее 15%, в 22,6 ± 4,8% опухолей он был в пределах от 15 до 20% и более 20% – в 16,0 ± 4,2% новообразований. Количество

анеуплоидных клеток в опухоли в 69,3 ± 5,3% случаев было более 40%, а в 24,0 ± 4,9% новообразований – в пределах от 20 до 40% и в 14,6 ± 4,1% случаев – менее 20%, что свидетельствует о гетерогенности клеточного состава опухоли.

Гиперанеуплоидная опухоль (1 случай) характеризовалась высокой пролиферативной активностью в пределах 15–20% при динамическом наблюдении на фоне курса лучевой терапии, а также высокими показателями числа клеток в S-фазе в пределах от 7 до 14%. При дальнейшем наблюдении за больной выявлено быстрое прогрессирование заболевания за счет отдаленного метастазирования РШМ.

Группа с многочисленными опухолями была немногочисленна (n = 7), в результате исследования в ряде новообразований выявлено 3 клона

клеток опухоли, для статистического анализа использовались параметры клеточного цикла популяции с наибольшим значением ИДНК. В целом распределение количества клеток в фазах клеточного цикла многочисленной опухоли мало отличалось от показателей диплоидных опухолей. Значения G_{0/1} более 80% выявлены у 85,5 ± 14,3% (n = 6) больных. Количество клеток S-фазы < 7% установлено у 57,1 ± 20,2% (n = 4) пациенток, большее количество случаев составило значение S в пределах от 7 до 14% – в 42,8 ± 20,2% (n = 3) случаев. Число клеток в фазе G₂ + M менее 10% выявлено у 85,7 ± 14,3% (n = 6) больных. Индекс пролиферации в большинстве случаев был менее 15% – в 71,4% (n = 5). Количество анеуплоидных клеток в опухоли составило более 40% в 57,1 ± 20,2% случаев РШМ (n = 4), в 28,5 ± 18,4% (n = 2) опухолей значение этого показателя было в интервале 20–40%, в 14,3 ± 14,3% опухолей (n = 1) – менее 20%.

Результаты исследования

Полученные методом лазерной проточной цитофлуорометрии данные можно использовать в качестве отдельных дополнительных прогностических критериев течения РШМ. Точность прогноза важна для выбора тактики ведения больных.

Анализ общей и безрецидивной выживаемости у больных РШМ в зависимости от плоидности клеток опухоли без учета стадии заболевания подтвердил: диплоидные опухоли имеют более доброкачественное течение по сравнению с анеуплоидными, что подтверждено результатами выживаемости (рис. 3 и 4). Так, общая 5-летняя выживаемость у пациенток с диплоидными опухолями была выше (68,4 ± 9,6%) по сравнению с больными с анеуплоидными опухолями (45,4 ± 8,4%), p < 0,05, а в группе с многочисленными опухолями статистически значимо не отличалась – 66,7 ± 19,2% (p = 0,6). Аналогичная тенденция прослежена при изучении результатов безрецидивной выживаемости у больных РШМ: в группе диплоидных опухолей к пятилетнему сроку наблюдения результаты оказались выше



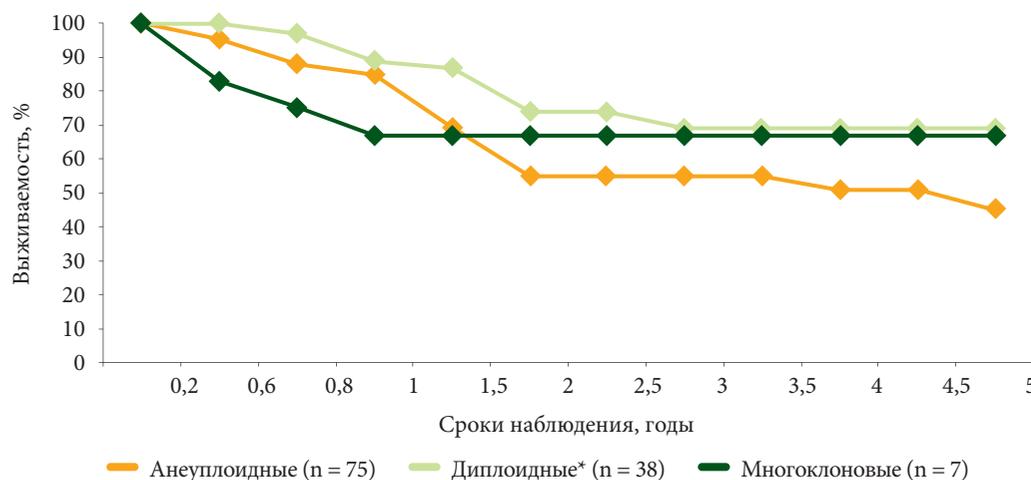
(45,1 ± 11,0%), чем в группе анеуплоидных опухолей (32,7 ± 7,2%), $p < 0,05$. В группе с многокловновыми опухолями показатели безрецидивной выживаемости статистически значимо не отличались ($p = 0,3$) от первых двух групп, безрецидивная выживаемость в течение пяти лет составила 57,1 ± 18,7%. Медиана выживаемости в группе анеуплоидных опухолей составила 14,1 мес., в группе диплоидных – 39,7 мес., в группе многокловновых опухолей – 51,9 мес. При анализе результатов выживаемости у больных РШМ в зависимости от возраста выявлено, что в группе анеуплоидных опухолей выживаемость зависела от возрастной категории больных (табл. 3 и 4).

При анализе результатов выживаемости у больных РШМ в зависимости от возраста выявлено, что в группе анеуплоидных опухолей как общая, так и безрецидивная выживаемость пациенток младше 49 лет составила в течение пяти лет 43,4 ± 8,4% и 32,7 ± 7,2% соответственно, что хуже по сравнению с данными по старшей возрастной категории (> 49 лет): 68,4 ± 9,6% и 45,1 ± 11,0% ($p < 0,05$) соответственно. В группе диплоидных опухолей статистически значимых результатов выживаемости по возрастным категориям не получено. Группа с многокловновыми опухолями с учетом возраста не анализировалась из-за ее малочисленности ($n = 7$).

Отмечено, что при анеуплоидном РШМ частота рецидивов у больных выше, чем при диплоидном раке: 24,0% по сравнению с 2,6% ($p < 0,05$) соответственно. В группе с многокловновыми опухолями рецидивы не выявлены.

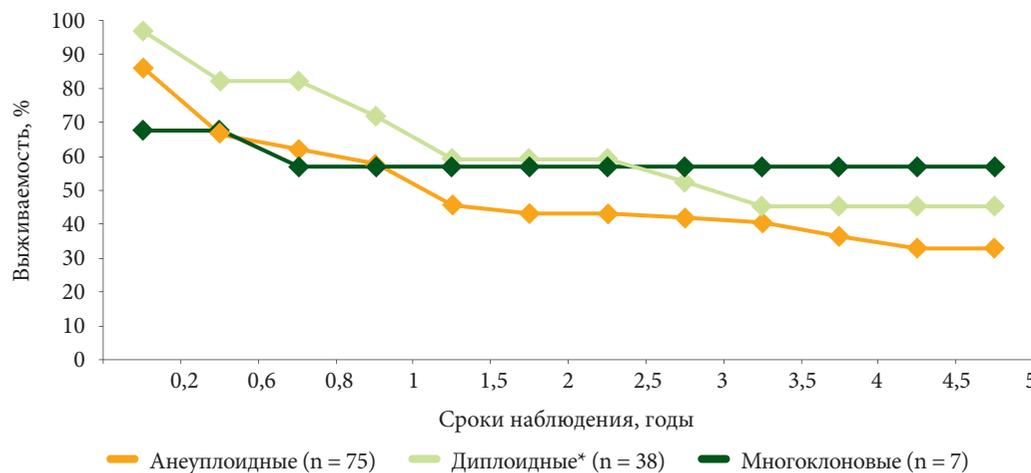
Частота выявления отдаленных метастазов практически одинакова в группах с диплоидными и анеуплоидными опухолями – 28,9% и 25,3% соответственно. В группе с многокловновым РШМ отдаленные метастазы выявлены в 71,4% случаев. Наличие одновременно рецидива и метастазов при диплоидном РШМ выявлено у 5,3% пациенток, а при анеуплоидном – 8%.

Анализ результатов выживаемости в зависимости от показателей ИДНК оказался хуже ($p < 0,05$)



* $p < 0,05$ по сравнению с анеуплоидными опухолями и $p > 0,05$ по сравнению с многокловновыми.
n – число больных.

Рис. 3. Общая выживаемость больных РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом ploидности опухоли



* $p < 0,05$ по сравнению с анеуплоидными опухолями и $p > 0,05$ по сравнению с многокловновыми.
n – число больных.

Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом ploидности опухоли

только по результатам общей выживаемости. При значениях ИДНК в пределах 0,6–0,8, то есть при анеуплоидии с потерей генетического материала, результаты общей выживаемости в течение пяти лет составили 37,8 ± 10,7% по сравнению с 47,3 ± 15,3% в группе больных с ИДНК в пределах 1,1–1,84. Результаты безрецидивной выживаемости в этих категориях оказались статистически не значимы.

Отмечено, что при увеличении стадии РШМ у пациенток с анеуплоид-

ными опухолями ($n = 75$) увеличивалась и доля клеток опухоли, находящаяся в S-фазе клеточного цикла: так, при II стадии РШМ число клеток в S-фазе в большинстве случаев было от 7 до 16%, тогда как при III стадии $S < 7\%$ выявлено у 30,6% больных, в пределах от 7 до 14% – у 28% и $\geq 14\%$ – у 2,6%. Похожая тенденция выявлена и при диплоидных опухолях.

В группе анеуплоидных опухолей у больных старше 49 лет наибольшее число клеток в S-фазе клеточного



Таблица 3. Общая выживаемость больных РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом плоидности опухоли и возраста пациентки

Срок наблюдения, годы	Общая выживаемость больных РШМ, %			
	Диплоидные опухоли (n = 38)		Анеуплоидные опухоли (n = 75)	
	Пациентки младше 49 лет (n = 16)	Пациентки старше 49 лет (n = 22)	Пациентки младше 49 лет (n = 28)	Пациентки старше 49 лет (n = 47)
1	75,5 ± 12,3	94,4 ± 5,4	85,5 ± 4,3*	86,8 ± 6,1
3	66,1 ± 13,9	71,1 ± 12,5	54,9 ± 6,7*	68,4 ± 9,6
5	66,1 ± 13,9	71,1 ± 12,5	43,4 ± 8,4*	68,4 ± 9,6

* p < 0,05 по сравнению с группой анеуплоидных опухолей (пациентки старше 49 лет).

n – число больных.

Таблица 4. Безрецидивная выживаемость больных РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом плоидности опухоли и возраста

Срок наблюдения, годы	Безрецидивная выживаемость больных РШМ, %			
	Диплоидные опухоли (n = 38)		Анеуплоидные опухоли (n = 75)	
	Пациентки младше 49 лет (n = 16)	Пациентки старше 49 лет (n = 22)	Пациентки младше 49 лет (n = 28)	Пациентки старше 49 лет (n = 47)
1	51,6 ± 13,5	86,6 ± 7,9	57,6 ± 6,0*	73,9 ± 7,6
3	39,7 ± 13,6	58,1 ± 15,5	41,9 ± 6,4*	55,8 ± 9,1
5	39,7 ± 13,6	43,6 ± 17,1	32,7 ± 7,2*	45,1 ± 11,0

* p < 0,05 по сравнению с группой анеуплоидных опухолей (пациентки старше 49 лет).

n – число больных.

цикла было выше и составило от 7 до 36%, в пределах от 7 до 14% – у 24%, а ≥ 14% – у 2,6% больных по сравнению с пациентками в возрастной категории до 49 лет, у которых оно составило 17,3%, 18,6% и 1,3% соответственно.

Отмечено, что при увеличении количества клеток опухоли в S-фазе до начала курса лучевой терапии результаты выживаемости больных РШМ ухудшаются (рис. 5 и 6). Так, при числе клеток опухоли в S-фазе < 7% общая и безрецидивная выживаемость в течение пяти лет была наиболее высокой и составила 57,2 ± 13,1% и 45,6 ± 11,3%, а при S от 7 до 14% – 32,3 ± 10,3% и 18,2 ± 8,5% (p = 0,03 и p = 0,0006) соответственно. При значениях S ≥ 14% все больные умерли в течение первого года наблюдения от прогрессирования заболевания. Возраст больных в данном случае не показал статистически значимых различий в результатах выживаемости.

Сроки прогрессирования РШМ после проведенного курса лучевой терапии зависели от исходного количества клеток в S-фазе. Чем выше исходное число клеток в S-фазе, тем

лучше ответ опухоли на лучевую терапию, что характеризовалось уменьшением их количества в опухоли после проведенного курса лучевой терапии.

При исходных значениях количества клеток опухоли в S-фазе до 7% поведение опухолевого процесса было менее агрессивным, прогрессирование отмечалось в среднем через 34,1 ± 7,4 мес. после окончания курса ЛТ, при значениях исходного количества клеток опухоли в S-фазе в пределах от 7 до 14% прогрессирование выявлялось через 10,8 ± 4,5 мес., а при S ≥ 14% – через 7,0 ± 2,0 мес.

Аналогично в группе диплоидных опухолей безрецидивная выживаемость выше (p = 0,002) при низком содержании числа клеток в S-фазе: пять лет живы 74,7 ± 10,1% больных. При содержании клеток в S-фазе 7% и более все больные умерли в течение трех лет от прогрессирования заболевания.

Поведение злокачественной опухоли связано не только с морфологическими характеристиками клеток, но и с их пролиферативной активностью и плоидностью. Оценка

этих двух критериев вместе делает прогноз еще более достоверным.

Отмечено, что при увеличении стадии РШМ увеличивалась и пролиферативная активность опухоли среди анеуплоидных опухолей, что характеризует агрессивность течения заболевания. Безрецидивная выживаемость оказалась статистически значимо хуже с увеличением исходных показателей ИП (p = 0,01). При значениях ИП менее 15% в течение пяти лет живы 40,9 ± 9,8% пациенток; при ИП от 15 до 20% – 29,2 ± 14,5% соответственно. При ИП более 20% в течение года прожили только 25,0 ± 12,5% больных.

У женщин до 49 лет показатели выживаемости при ИП 15–20% оказались хуже: все пациентки умерли до истечения трехлетнего срока наблюдения, тогда как общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость у больных старше 49 лет составила 58,9 ± 16,2% и 38,9 ± 18,5% соответственно (p = 0,01). При ИП клеток более 20% все пациентки умерли от прогрессирования заболевания независимо от возрастной категории в течение 5 лет.

В процессе лучевой терапии регрессия опухоли сопровождалась снижением уровня пролиферативной активности, причем чем выше был индекс пролиферации, тем большее его снижение наблюдалось в процессе облучения у большинства больных. Этот факт известен из литературных данных: опухоли с высокой пролиферативной активностью лучше отвечают на лучевое лечение [13–16]. Анализ отдаленных результатов показал, что исходно высокие значения ИП (более 20%) до начала лечения приводят к быстрому прогрессированию РШМ (через 11,4 ± 4,6 мес.) по сравнению с ИП < 15% (20,8 ± 5,7 мес.) и ИП 15–20% (17,9 ± 7,1 мес.) (p < 0,05).

В 92,1% случаев показатели ИП в группе больных с диплоидными опухолями оказались менее 15% и, следовательно, выживаемость больных сопоставима с результатами выживаемости всей группы.

Важным прогностическим фактором РШМ является дифференцировка клеток опухоли при наибо-

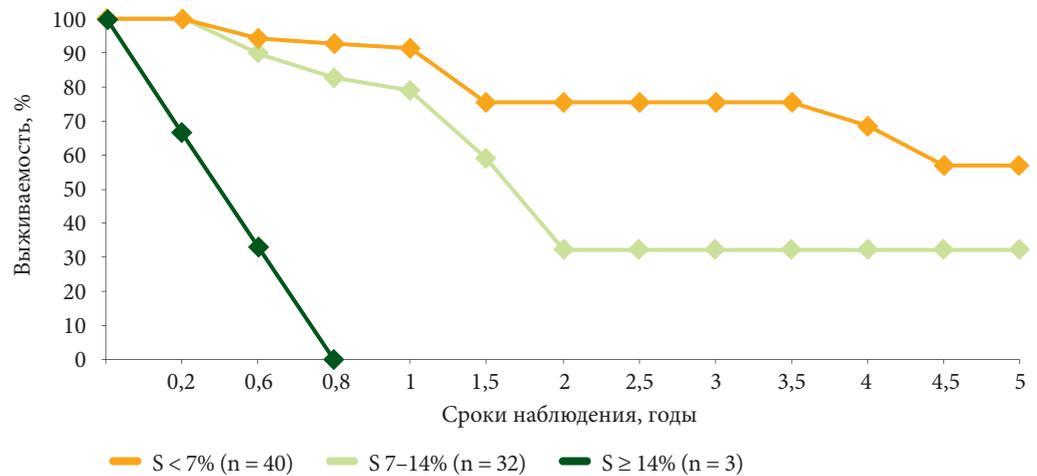


лее часто встречающемся плоскоклеточном раке. Выявлено, что в группе анеуплоидных опухолей с вероятностью 98% ($t = 1,8$; $p = 0,08$) понижение степени дифференцировки опухоли приводит к быстрому прогрессированию. Так, при плоскоклеточном ороговевающем раке прогрессирование в среднем наступало через $29,5 \pm 8,1$ мес. после окончания курса лучевой терапии, при умереннодифференцированном – через $17,2 \pm 5,9$ мес., при низкодифференцированном – через $16,6 \pm 4,5$ мес., а при неороговевающем – через $13,2 \pm 4,2$ мес. Индекс пролиферации (ИП) клеток опухоли при умеренной дифференцировке составил $12,3 \pm 1,4\%$, низкой степени – $14,4 \pm 1,3\%$, что коррелирует с агрессивным поведением опухоли. В группе диплоидных опухолей выявлена статистически значимая ($t = 2,7$; $p = 0,05$) зависимость прогрессирования РШМ от степени дифференцировки клеток плоскоклеточного рака. Средние сроки прогрессирования при плоскоклеточном ороговевающем раке составили $25,9 \pm 5,6$ мес., при умереннодифференцированном – $22,2 \pm 8,9$ мес., при низкодифференцированном – $15,9 \pm 3,2$ мес., а при неороговевающем – $7,8 \pm 1,4$ мес.

В ходе многофакторного регрессионного анализа выявлено, что на агрессивное поведение опухолевого процесса при РШМ III и IV стадий у женщин в возрастной категории до 49 лет статистически значимо оказывают влияние такие морфологические признаки, как низкодифференцированная форма плоскоклеточного рака, высокая пролиферативная активность опухоли (при ИП 15–20%), а также значение ИДНК в пределах 1,1–1,84 и более.

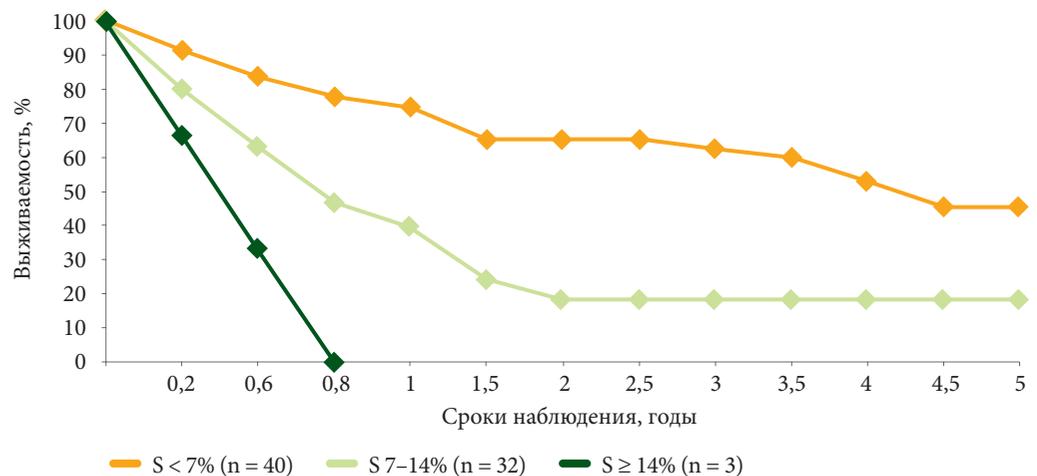
У пациенток старше 49 лет с РШМ III и IV стадий наиболее прогностически значимыми факторами являются ИП более 20% и ИДНК 0,6–0,8.

Такие независимые факторы прогноза, как плоидность и количество клеток опухоли в S-фазе клеточного цикла, следует рассматривать как прогностические у больных при II стадии РШМ.



$p = 0,03$ для всех сравнений; n – число больных.

Рис. 5. Общая выживаемость больных при анеуплоидном РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом количества клеток опухоли в S-фазе



$p = 0,0006$ для всех сравнений; n – число больных.

Рис. 6. Безрецидивная выживаемость больных анеуплоидным РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом количества клеток опухоли в S-фазе клеточного цикла

Заключение

Применение лазерной проточной ДНК-цитофлуориметрии целесообразно в качестве дополнительного метода для определения прогностических количественных показателей при раке шейки матки, особенно таких, как плоидность, индекс пролиферации с одновременной оценкой пропорции клеток в $G_{1/0}$, S , $G_2 + M$ фазах клеточного цикла.

У больных раком шейки матки при III–IV стадии в возрастной категории до 49 лет основными прогностическими факторами являются: низкодифференцированный плос-

коклеточный рак, высокая пролиферативная активность опухоли (при ИП от 15 до 20%), ИДНК в пределах 1,1–1,84 и более. У пациенток старше 49 лет – пролиферативная активность более 20% и ИДНК 0,6–0,8. У данной категории пациенток целесообразно проведение химиолучевой терапии.

Такие независимые факторы прогноза, как плоидность и количество клеток в S-фазе клеточного цикла, следует рассматривать как независимые прогностические критерии у больных при II стадии рака шейки матки. 🍌

Литература
→ С. 60