

15. Letyagin V.P. Malignant tumors of the breast in women and men. In.: Davydov M.I., Vyshkovskiy G.L., eds. Encyclopedia of Clinical Oncology: A guide for practitioners. Moscow: Register of Medicines; 2005: 384 (in Russian).
16. Perez C.B., Khan S.A. Local Therapy for the Primary Breast Tumor in Women with Metastatic Disease. Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2011; 9 (2): 112—9.
17. Ruterkamp J., Voogd A.C., Bosscha K., Tjan-Heijnen V.C.G., Ernst M.F. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. Breast Cancer Res. Treat. 2010; 120: 9—16.
18. Rapiti E., Verkooijen H.M., Vlastos G., Fioretta G., Neyroud-Caspar I., Sapino A.P. et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol. 2006; 24 (18): 2743—9.
19. Khan S.A. Does resection of an intact breast primary improve survival in metastatic breast cancer? Oncology (Williston Park). 2007; 21 (8): 924—31.
20. Gnerlich J., Jeffe D.B., Deshpande A.D., Beers C., Zander C., Margenthaler J.A. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988—2003 SEER data. Ann. Surg. Oncol. 2007; 14 (8): 2173—4.
21. Babiera G.V., Rao R., Feng L., Meric-Bernstam F., Kuerer H.M., Singletary S.E. et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. Ann. Surg. Oncol. 2006; 13 (6): 776—82.
22. Fields R.C., Jeffe D.B., Trinkaus K., Zhang Q., Arthur C., Aft R. et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. Ann. Surg. Oncol. 2007; 14(12): 3345—51.
23. Le Scodan R., Stevens D., Brain E., Floiras J.L., Cohen-Solal C., De La Lande B. et al. Breast cancer with synchronous metastases: Survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. J. Clin. Oncol. 2009; 27 (9): 1375—81.
24. McGuire K.P., Eisen S., Rodriguez A., Meade T., Cox C.E., Khakpour N. Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients. Am. J. Surg. 2009; 198 (4): 511—5.
25. Leung A.M., Vu H.N., Kim-Anh Nguyen, Thacker L.R., Bear H.D. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. J. Surg. Res. 2010; 161 (1): 83—8.
26. San Antonio Breast Cancer Symposium 2011. Available at: http://sabcs.org/UserPortal/Documents/Abstract_Book_SABCS_20111215.pdf (accessed 17 February 2011).
27. Comen E.A., Norton L., Massague J. Tumor size, nodal involvement and prognosis in breast cancer: biology important anatomy. J. Clin. Oncol. 2011; 5 (4): 185—7 (in Russian).

Поступила 13.02.13

© О.А. КРАВЕЦ, В.Н. БОГАТЫРЕВ, 2013

УДК 618.146-006.04-037-073.537

О.А. Кравец, В.Н. Богатырев**ПОКАЗАТЕЛИ ЛАЗЕРНОЙ ДНК-ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛЮОРОМЕТРИИ В ПРОГНОЗЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина" РАМН, 115478, г.Москва

Цель исследования — изучение количественных показателей клеток рака шейки матки (РШМ) на фоне лучевой терапии: плоидность, распределение их по фазам клеточного цикла, анализ взаимосвязи данных показателей с клиническими факторами прогноза. Материал представлен группой из 121 больной РШМ II, III, IV стадий, которым проводился курс сочетанной лучевой терапии с 2000 по 2008 г. Изучался биопсийный материал в процессе проведения лучевой терапии. Диплоидные опухоли выявлены у 38 (31,4%) больных, анеуплоидные — у 75 (62%), многоклоновые — у 7 (5,8%) и у 1 (0,8%) — гиперанеуплоидная опухоль. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость при диплоидных опухолях была выше (68,4 ± 9,6 и 45,1 ± 11,0%) по сравнению с анеуплоидными (45,4 ± 8,4 и 32,7 ± 7,2%) (p < 0,05). При анеуплоидном РШМ частота рецидивов выше, чем при диплоидном: 24% по сравнению с 2,6%, (p < 0,05) соответственно. При числе клеток опухоли в S-фазе < 7% общая и безрецидивная выживаемость при анеуплоидных опухолях в течение 5 лет 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 1-го года наблюдения от прогрессирования заболевания. Аналогично в группе больных с диплоидными опухолями безрецидивная выживаемость выше (p = 0,002) при низком содержании числа клеток в S-фазе: 5 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. Выявлено, что при увеличении стадии РШМ увеличивалась пролиферативная активность клеток среди анеуплоидных опухолей, что характеризует агрессивность течения заболевания. Безрецидивная выживаемость оказалась хуже с увеличением исходных показателей индекса пролиферации — ИП (p = 0,01). У больных РШМ при III—IV стадиях в возрасте менее 49 лет основными прогностическими факторами являются: низкодифференцированный плоскоклеточный 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 РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, лазерная ДНК-проточная цитофлюорометрия, лучевая терапия, прогноз.

THE DATA OF DNA- FLOW CYTOMETRY IN PROGNOSIS OF CERVIX CANCER

O.A. Kravets, V.N. Bogatyrev

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

The purpose of research - the study of quantitative cell cervical cancer (CC) due to radiation therapy: ploidy and their distribution over the phases of the cell cycle analysis of the relationship of these parameters with clinical prognosis factors. Presents the group of 121 patients with CC II, III, IV stages, where the courses combined radiotherapy were from 2000 to 2008. Biopsy tumor samples were used during the radiotherapy. Diploid tumors were detected in 38 (31.4%) patients, aneuploid - in 75 (62%), tetraploid - in 7 (5.8%) and 1 (0.8%) - hyperaneuploid tumor. Overall and disease free-5-year survival in diploid tumors was higher ($68,4 \pm 9,6\%$ and $45,1 \pm 11,0\%$) compared to the aneuploid ($45,4 \pm 8,4\%$ and $32,7 \pm 7,2\%$), $p < 0.05$. Among aneuploid CC recurrence rate is higher than the diploid: 24.0% versus 2.6% ($p < 0.05$), respectively. Aneuploid CC with S phase fraction $< 7\%$ associated with better overall and disease-free survival within 5 years was $57,2 \pm 13,1\%$ and $45,6 \pm 11,3\%$, than those with S-phase fraction $7\% - > 14\%$ - $32,3 \pm 10,3\%$ and $18,2 \pm 8,5\%$ ($p = 0.03$ and $p = 0.0006$), respectively. For S-phase fraction $\geq 14\%$ of all patients died within the 1st year follow-up of disease progression. Similarly, in a group of diploid tumors disease free-5-year survival ($p = 0.002$) with a low content of cells in S phase was $74,7 \pm 10,1\%$ of patients. When S-phase fraction $> 7\%$, all patients died within 3 years of the progression of the disease. With increasing stage of cervical cancer, increased proliferative activity of aneuploid tumors. Disease-free survival was worse with increasing PI ($p = 0.01$). In patients with cervical cancer stage III - IV at age < 49 years, the main prognostic factors included poor differentiated squamous cancer, PI of 15 to 20%, IDNA within 1.1 - 1.84 and more. In patients > 49 years - PI over 20% and IDNA 0.6 - 0.8. In this category of patients the course of chemo-radiotherapy is appropriate. Both ploidy and number of cells in S phase should be seen as independent prognostic criteria in patients with stage II CC.

Key words: cervical cancer, DNA flow cytometry, radiation therapy, the prognosis.

Для практического здравоохранения России проблема лечения рака шейки матки (РШМ) приобретает социальное значение. Это обусловлено сохраняющейся тенденцией роста заболеваемости первичным РШМ, высокой частотой рецидивов и неизлеченности, ведущих к летальному исходу больных после специализированного лечения.

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике РШМ, в настоящее время в России до 40% женщин обращаются за медицинской помощью уже с распространенной III—IV стадией этого заболевания [1, 2].

Возраст является одним из основных факторов, с которым связана заболеваемость. Отмечено увеличение частоты выявления различных форм РШМ у женщин молодого возраста 15—39 лет, он занимает 1-е ранговое место (21,9%, по данным на 2009 г.) и является основной причиной смерти в этой возрастной категории. Заболеваемость РШМ в возрастной категории 40—54 лет составляет 9,3%, занимая 2-е место после рака молочной железы [1].

Клиническая практика показывает, что у разных пациентов злокачественные опухоли одного морфологического типа, размера и локализации не одинаково реагируют на лучевую терапию, 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 используемых в настоящее время факторов прогноза РШМ наибольшее значение имеют степень распространения опухолевого процесса, поражение регионарных лимфатических узлов, степень дифференцировки опухоли, а также сопутствующие изменения периферической крови в сочетании с нарушениями функции органов мочевыделительной системы, возраст, продолжительность курса лечения [3—9]. Анализ этих показателей, безусловно, важен для планирования лечения, однако часто не дает возможности предсказать течение заболевания с необходимой точностью.

Применение в клинической практике количественных методик стало возможно благодаря внедрению метода лазерной ДНК-проточной цитофлюорометрии.

Для корреспонденции: *Кравец Ольга Александровна* — д-р мед наук, ст. науч. сотр. отд-ния радиохирургии; 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24; e-mail: kravetz_olga@mail.ru

Определяемые с его помощью такие критерии, как ploidy клеток опухоли, их соотношение 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 [10—13].

Это дает основание полагать, что с помощью метода лазерной ДНК-проточной цитофлюорометрии (ДНК-ПЦ) 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 в клетках местнораспространенного РШМ на фоне лучевой терапии: ploidy, распределение их по фазам клеточного цикла, а также анализ взаимосвязи данных показателей с клиническими факторами прогноза.

Материал и методы

Материалом для 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. Исследование является проспективным.

Изучался биопсийный материал шейки матки, который забирался до начала курса лучевой терапии (ЛТ), после 1-го этапа ЛТ на СОД 30—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%), многоклеточные — у 7 (5,8%) и у 1 (0,8%) больной обнаружена гиперанеуплоидная опухоль.

В группе диплоидных опухолей средний возраст пациенток составил $50,8 \pm 2,1$ года (от 26 лет 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 оказался $52,1 \pm 1,3$ года (от 25 до 74 лет), среди них 28 (37,3%) больных были моложе 49 лет и 47 (62,6%) — старше 49 лет.

Среди больных с многоклеточными опухолями средний возраст был $47,4 \pm 2,7$ года (от 37 до 58 лет), среди них 4 (57,1%) были моложе 49 лет и 3 (42,8%) — старше

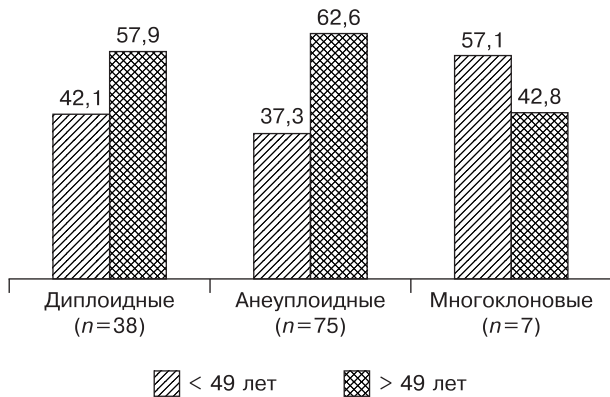


Рис. 1. Распределение больных РШМ (в %) по возрасту в зависимости от плоидности.
n — число больных.

49 лет. У 1 больной в возрасте 41 года была выявлена гиперанеуплоидная опухоль (рис. 1).

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

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

У 38 больных РШМ выявлены диплоидные опухоли (ИДНК 1). У 27 (22,3%) больных значение ИДНК составило от 0,6 до 0,8, т. е. наблюдалась анеуплоидия клеток опухоли с потерей генетического материала. У 48 (39,7%) больных отмечалась анеуплоидия в пределах митотического цикла (ИДНК 1,1—1,84). Многокლოновые 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, т. е. в пределах митотического цикла. Гиперанеуплоидная опухоль у 1 больной имела ИДНК более 2,15.

Распределение больных в зависимости от стадии и плоидности опухоли представлено в табл. 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%) больных. Диагноз аденокарцинома установлен у 3 (4%) больных.

В группе диплоидных опухолей в большинстве наблюдений верифицирован плоскоклеточный ороговевающий рак — у 12 (31,6%), а низкодифференцированная форма плоскоклеточного рака — только у 8 (21%) пациенток. Аденокарцинома выявлена у 1 (2,6%).

Многокლოновые опухоли в основном были представлены как плоскоклеточным раком без дифференцировки — 3 (42,8%), так и плоскоклеточным ороговевающим раком — 3 (42,8%).

В целом можно отметить, что анеуплоидные опухоли представлены прогностически более неблагоприятными формами плоскоклеточного рака — плоскоклеточным неороговевающим (18,6%) и низкодифференцированной формой рака (20%), а также аденокарциномой (4%) по сравнению с диплоидными опухолями.

Для оценки прогностически значимых признаков РШМ с учетом полученных данных в соответствии с плоидностью и пролиферативной активностью клеток каждый тип ДНК-гистограмм делили на подтипы, представленные в табл. 2.

При анализе полученных данных диплоидные опухоли характеризовались низкими темпами деления кле-

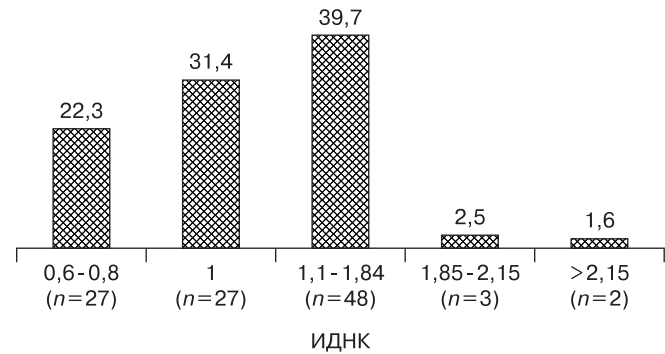


Рис. 2. Распределение больных РШМ в зависимости от ИДНК опухоли.
n — число больных.

ток, что подтверждается низкими значениями содержания числа клеток в G0/1-фазе более 80% составило в $94,8 \pm 8,1\%$ случаев, в S-фазе $< 7\%$ в $78,9 \pm 6,6\%$ случаев, $G2 + M < 10\%$ в $97,4 \pm 2,6\%$ опухолей, индекса пролиферации $< 15\%$ в $92,1 \pm 4,4\%$ новообразований.

Анеуплоидные опухоли характеризовались более высокой пролиферативной активностью по сравнению с диплоидными новообразованиями. Значения G0/1 составили в большинстве случаев в пределах 80—90% в 61,3 % опухолей и более 90% в 22,7%, а менее 80% — в 16%. Значения S $< 7\%$ оказались в 52% опухолей, а число клеток S-фазы в пределах 7—14% — в 44% опухолей и число клеток в S-фазе $\geq 14\%$ в 4% новообразований. Количество клеток в G2 + M в 82,6% опухолей был менее 10%, а в 17,3% — более 10%.

Индекс пролиферации клеток опухоли в большинстве новообразований (61,3%) был менее 15%, в 22,6% опухолей — в пределах 15—20% и в 16% новообразований — более 20%. Количество анеуплоидных клеток в опухоли в 69,3% случаев было более 40%, а в 24% — в пределах 20—40% и в 14,6% случаев — менее 20%, что свидетельствует о гетерогенности клеточного состава опухоли.

Гиперанеуплоидная опухоль (1 случай) характеризовалась высокой пролиферативной активностью в пределах

Таблица 1

Распределение больных РШМ по стадиям в зависимости от плоидности опухоли

Стадия	Анеуплоидные (n = 75)		Диплоидные (n = 38)		Многокლოновые (n = 7)		Гиперанеуплоидные (n = 1)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
II								
T2bN0M0	16	21,3	8	21,0	0	0	0	0
III								
T1bN1M0	0	0	1	2,6	0	0	0	0
T2bN1M0	1	1,3	4	10,5	2	28,6	0	0
T3aN0M0	0	0	1	2,6	0	0	0	0
T3bN0M0	26	34,6	14	36,8	2	28,6	0	0
T3bN1M0	19	25,3	6	15,8	2	28,6	0	0
IV								
T2bN1M1	3	4,0	1	2,6	0	0	0	0
0								
T3bN0M1	3	4,0	0	0	0	0	0	0
T3bN1M1	7	9,3	3	7,9	1	14,3	1	100

Примечание. Здесь и в табл. 2—4 n — число больных.

Таблица 2

Индекс пролиферации и распределение клеток в фазах клеточного цикла в зависимости от плоидности РШМ и подтипа ДНК-гистограмм

Количественные характеристики клеток РШМ	Плоидность опухоли					
	диплоидные (n = 38)		анеуплоидные (n = 75)		многоклоновые (n = 7)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
G0/1						
< 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
G2 + 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

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 многокловыми опухолями была немногочисленна (n = 7). В результате ДНК-ПЦ исследования в ряде новообразований выявлено 3 клон клеток опухоли, для статистического анализа использовались параметры клеточного цикла популяции с наибольшим значением ИДНК. В целом по распределению количества клеток в фазах клеточного цикла многокловная опухоль мало отличалась от диплоидных опухолей. Значениями G0/1 более 80% выявлено у 85,5% (n = 6) больных. Количество клеток S-фазы < 7% у 57,1% (n = 4), большее количество

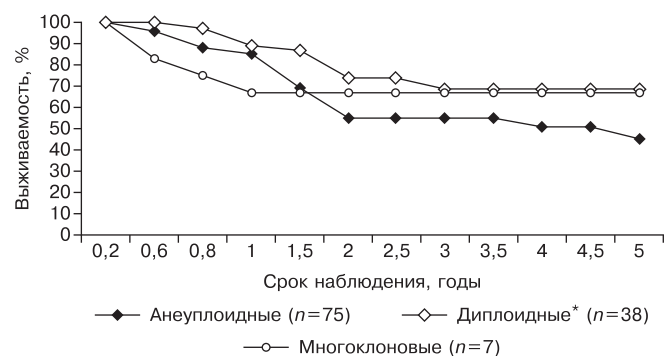


Рис. 3. Общая выживаемость больных РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом плоидности опухоли.

* — Здесь и на рис. 4: $p < 0,05$ по сравнению с анеуплоидными опухолями и $p > 0,05$ по сравнению с многокловыми; n — число больных.

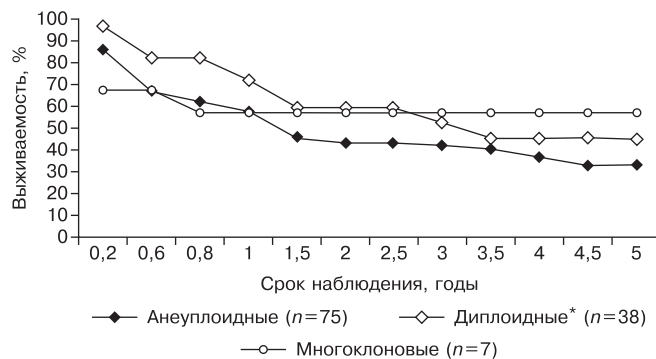


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом плоидности опухоли.

случаев составило значение S в пределах от 7 до <14% — 42,8% (n = 3). Число клеток в G2 + M-фазе менее 10% выявлено в 85,7% (n = 6) случаев. Индекс пролиферации в большинстве случаев был менее 15% в 71,4% (n = 5). Количество анеуплоидных клеток в опухоли составило более 40% в 57,1% случаев РШМ (n = 4), в 28,5% (n = 2) опухолей значения этого показателя было в интервале от 20 до 40%, в 14,3% опухолей (n = 1) — в менее 20%.

Результаты и обсуждение

Как свидетельствуют полученные методом лазерной проточной цитофлюорометрии данные, их можно использовать в качестве отдельных дополнительных прогностических критериев РШМ. Точность прогноза важна для выбора тактики ведения больных.

Анализ общей и безрецидивной выживаемости больных РШМ в зависимости от плоидности без учета стадии заболевания подтвердил, что диплоидные опухоли имеют более доброкачественное течение по сравнению с анеуплоидными, что и подтверждается результатами выживаемости (рис. 3 и 4). Так, общая 5-летняя выживаемость у диплоидных опухолей была выше (68,4%) по сравнению с анеуплоидными (45,4%) ($p < 0,05$), а в группе с многокловыми опухолями статистически значимо не отличалась ($p = 0,6$) — 66,7%. Аналогичная тенденция прослежена при изучении результатов безрецидивной выживаемости у больных РШМ: в группе диплоидных опухолей к пятилетнему сроку наблюдения результаты оказались выше (45,1%), чем в группе анеуплоидных опухолей (32,7%) ($p < 0,05$). В группе с многокловыми опухолями показатели безрецидивной выживаемости статистически значимо не отличались ($p = 0,3$) от первых двух групп и составила в течение пяти лет 57,1%. Медиана выживаемости в группе анеуплоидных опухолей составила 14,1 мес, в группе диплоидных — 39,7 мес, в группе многокловых 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 больных РШМ в зависимости от возраста выявлено, что в группе анеуплоидных опухолей как общая, так и безрецидивная выживаемость хуже у пациенток младше 49 лет и составила в течение пяти лет 43,4 и 32,7% соответственно по сравнению со старшей возрастной группой > 49 лет: 68,4 и 45,1% ($p < 0,05$). В группе диплоидных опухолей статистически значимых результатов выживаемости по возрастным категориям не получено. Группа с многокловыми опухолями с учетом возраста не анализировалась из-за ее малочисленности (n = 7).

Таблица 3

Общая выживаемость больных РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом плоидности опухоли и возраста (в %)

Срок наблюдения, годы	Плоидность опухоли			
	диплоидные (n = 38)		анеуплоидные (n = 75)	
	< 49 лет (n = 16)	> 49 лет (n = 22)	< 49 лет (n = 28)	> 49 лет (n = 47)
	1	75,5 ± 12,3	94,4 ± 5,4	85,5 ± 4,3*
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

Примечание. Здесь и в табл. 4: $p < 0,05$ по сравнению с группой больных с анеуплоидными опухолями старше 49 лет.

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

Частота выявления отдаленных метастазов практически одинакова в группах с диплоидными и анеуплоидными опухолями — 28,9 и 25,3%. В группе с многоклоновым РШМ отдаленные метастазы выявлены в 71,4% случаев. Одновременное выявление рецидива и метастазов при диплоидном РШМ выявлено в 5,3%, а при анеуплоидном — в 8% случаев.

Анализ результатов выживаемости в зависимости от показателей ИДНК оказался хуже ($p < 0,05$) только по результатам общей выживаемости. При значениях ИДНК 0,6—0,8, т.е. при анеуплоидии с потерей генетического материала, результаты общей выживаемости составили в течение пяти лет 37,8% по сравнению с 47,3% в группе больных с ИДНК в пределах 1,1—1,84. Результаты безрецидивной выживаемости в этих категориях оказались статистически незначимы.

Отмечено, что при увеличении стадии РШМ увеличивалась и доля клеток опухоли, находящихся в S-фазе клеточного цикла среди анеуплоидных опухолей ($n = 75$): так при II стадии РШМ число клеток в S-фазе в большинстве случаев было $< 7\%$ у 16% больных. Тогда как при III стадии $S < 7\%$ выявлено уже у 30,6% больных, в пределах 7—14% — у 28% и $\geq 14\%$ — у 2,6%. Похожая тенденция выявлена и при диплоидных опухолях.

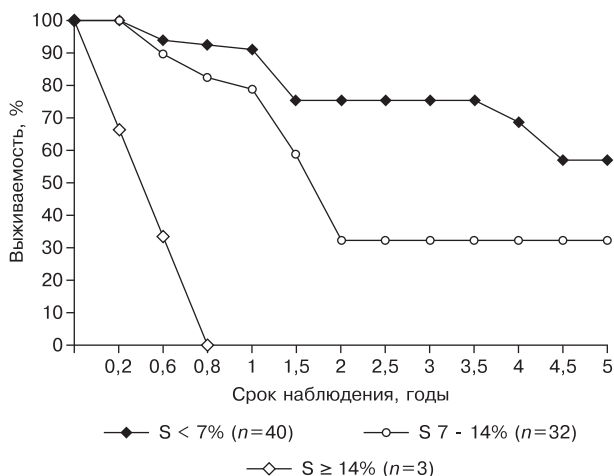


Рис. 5. Общая выживаемость больных при анеуплоидном РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом количества клеток опухоли в S-фазе клеточного цикла. $p = 0,03$ для всех сравнений, n — число больных.

Таблица 4

Безрецидивная выживаемость больных РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом плоидности опухоли и возраста (в %)

Срок наблюдения, годы	Плоидность опухоли			
	диплоидные (n = 38)		анеуплоидные (n = 75)	
	< 49 лет (n = 16)	> 49 лет (n = 22)	< 49 лет (n = 28)	> 49 лет (n = 47)
	1	51,6 ± 13,5	86,6 ± 7,9	57,6 ± 6,0*
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

В группе анеуплоидных опухолей у больных старше 49 лет наибольшее число клеток в S-фазе клеточного цикла было выше и составило $< 7\%$ у 36% больных, в пределах 7—14% — у 24%, $\geq 14\%$ — у 2,6% по сравнению с пациентками в возрастной категории до 49 лет: 17,3, 18,6 и 1,3% соответственно.

Отмечено, что при увеличении количества клеток опухоли в S-фазе до начала курса лучевой терапии ухудшаются результаты выживаемости больных РШМ (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 и 45,6%, а при S от 7 до 14% — 32,3 и 18,2% ($p = 0,03$ и $p = 0,0006$) соответственно. При значениях количества клеток опухоли в S-фазе $\geq 14\%$ 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 клеток опухоли в S-фазе до 7% опухоли характеризовались менее агрессивным поведением и прогрессирование отмечалось в среднем через 34,1 мес после окончания курса ЛТ, а при значениях S 7—14% прогрессирование выявлялось уже через 10,8 мес, а при $S \geq 14\%$ — соответственно через 7,0 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%

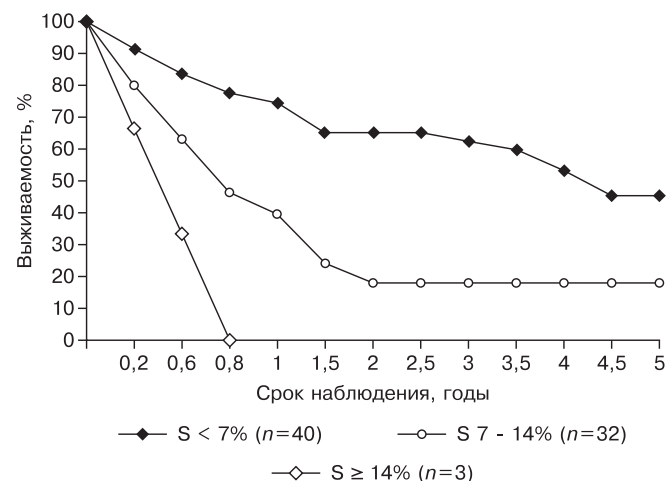


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость больных анеуплоидным РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом количества клеток опухоли в S-фазе клеточного цикла. $p = 0,0006$ для всех сравнений, n — число больных.

больных. При содержании клеток в S-фазе 7% и более все больные умерли в течение трех лет от прогрессирующего 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 новообразований, что характеризует агрессивность течения заболевания. Показатели безрецидивной выживаемости оказались статистически значимо хуже с увеличением исходных показателей ИП ($p = 0,01$). При значениях ИП менее 15% в течение пяти лет живы без рецидивов и метастазов 40,9%; при ИП от 15 до 20% — 29,2% соответственно. При ИП более 20% в течение года прожили только 25,0%.

У женщин до 49 лет показатели выживаемости оказались хуже при ИП 15—20%: все пациентки умерли до трех лет наблюдения, тогда как общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость у больных старше 49 лет составила 58,9 и 38,9% 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 данных литературы: опухоли с высокой пролиферативной активностью лучше отвечают на лучевое лечение [14—17]. Анализ отдаленных результатов показал, что исходно высокие значения ИП (более 20%) до начала лечения приводят к быстрому прогрессированию РШМ (через 11,4 мес), по сравнению с ИП < 15% (20,8 мес) и ИП 15—20% (17,9 мес) ($p < 0,05$).

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

Важным прогностическим фактором РШМ является дифференцировка клеток опухоли при наиболее 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 мес после окончания курса лучевой терапии, при умереннодифференцированном — через 17,2 мес, при низкодифференцированном — через 16,6 мес, а при неороговевающем — через 13,2 мес.

ИП клеток опухоли при умеренной дифференцировке составил 12,3%, низкой степени — 14,4%, 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 мес, при умереннодифференцированном — 22,2 мес, при низкодифференцированном — 15,9 мес, а при неороговевающем — 7,8 мес.

В ходе многофакторного регрессионного анализа выявлено, что статистически значимо оказывают влияние на агрессивное поведение опухолевого процесса при РШМ III и IV стадии у женщин в возрастной категории до 49 лет такие морфологические признаки, как низкодифферен-

цированная форма плоскоклеточного рака, высокая пролиферативная активность опухоли (при ИП 15—20%), а также при ИДНК в пределах 1,1—1,84 и более.

У пациенток старше 49 лет с РШМ III и IV стадии 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.

Выводы

1. Применение метода лазерной проточной ДНК-цитофлуорометрии целесообразно в качестве дополнительного метода для определения прогностических количественных показателей при РШМ, особенно таких как плоидность, ИП с одновременной оценкой пропорции клеток в G0/1, S, G2 + M фазах клеточного цикла.

2. У больных РШМ при III—IV стадии в возрастной категории до 49 лет основными прогностическими факторами являются: низкодифференцированный плоскоклеточный 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.

3. Такие 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

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011; 22 (3): прил. 1.
2. Bogatyrev V.N., Grigoruk O.G., Lazarev A.F., Bazulina L.M. Potentialities of cytological method in diagnostics of HPV-infection of cervix uteri based on cytological screening. 34-th European congress of cytology, 15—18 June 2008, Rovaniemi, Finland. Cytopathology. 2008; 19 (Suppl. 1): 91.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина; 1989.
4. Косенко И.А., Мириленко Л.В. Прогностические критерии результатов лечения неоперабельных больных раком шейки матки. В кн.: Клиническая онкология: Сборник науч. работ. Минск; 1999: 175—80.
5. Chen R.J. Influence of gystologic type and age on survival rates for invasive cervical carcinoma in Taiwan. Academic Press USA. 1999; 73 (2): 184—90.
6. Chen S.W., Liang J.A., Yang S.N. et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. Radiother. Oncol. 2003; 67 (1): 69—76.
7. Kubicky C.D., Yeh B.M., Lessard E. et al. Inverse planning simulated annealing for magnetic resonance imaging-based intracavitary high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. Brachytherapy. 2008; 7 (3): 242—7.
8. Mazon J.J., Scalliet P., Van Limbergen E. et al. Radiobiology of brachytherapy and the dose-rate effect. In: Gerbaulet A., Potter R., Mazon J.-J., Meertens H., Limbergen E. V., eds. The GEC-ESTRO handbook of brachytherapy. Brussels: ESTRO; 2002: P. 95—121.
9. Nag S., Erickson B., Thomadsen B. et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000; 48 (1): 201—11.
10. Меньшиков В.В., ред. Клиническая лабораторная аналитика. Т. 2: Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. М.: Лабинформ-РАМЛД; 1999.

11. Susini T., Olivieri S., Molino C. et al. DNA ploidy is stronger than lymph node metastasis as prognostic factor in cervical cancer: 10-years results of a prospective study. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2011; 21 (4): 678—84.
12. Pinto A.E., Pires A., Silva G. et al. Ploidy and S-phase fraction as predictive markers of response to radiotherapy in cervical cancer. *Pathol. Res. Pract.* 2011; 207 (10): 623—27.
13. Chhavi, Saxena M., Negi M.P., Singh S. et al. DNA content can improve the detection and prognosis of carcinoma of the cervix. *Biosci. Trends*. 2010; 4 (3): 103—9.
14. Kallioniemi O.P. Comparison of fresh and paraffin-embedded tissue as a starting material for DNA-flow cytometry and evaluation of intratumor heterogeneity. *Cytometry*. 1988; 9 (2): 164—9.
15. Chen C.A., Wu C.C., Chen T.M. et al. Cell kinetics and radiosensitivity of cervical squamous cell carcinoma. *Cancer Lett.* 1994; 82 (2): 135—40.
16. Koski A., Domenico D., Irving D. et al. Flow cytometric DNA content analysis of paraffin-embedded tissue derived from cervical carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 30 (4): 839—43.
17. Swyngedaw J. System T.D.F. (Temps—Dose—Fractionnement) et tolerance vis-à-vis irradiations a faible debit et faible fractionnement. *J. Radiol. Electrol.* 1985; 57 (5): 373—7.
6. Chen S.W., Liang J.A., Yang S.N. et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Radioth. Oncol.* 2003; 67 (1): 69—76.
7. Kubicky C.D., Yeh B.M., Lessard E. et al. Inverse planning simulated annealing for magnetic resonance imaging-based intracavitary high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Brachytherapy*. 2008; 7 (3): 242—7.
8. Mazon J.J., Scalliet P., Van Limbergen E. et al. Radiobiology of brachytherapy and the dose-rate effect. The GEC-ESTRO handbook of brachytherapy. Gerbaulet A., Potter R., Mazon J-J., Meertens H., Limbergen E. V. (eds). Brussels: ESTRO. 2002: 95—121.
9. Nag S., Erickson B., Thomadsen B. et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48 (1): 201—11.
10. "Clinical laboratory analyst" / ed. Menshikov V.V., Vol. II: Special analytical technologies in the clinical laboratory. M.: "Labinform"—RAMLD; 1999 (in Russian).
11. Susini T., Olivieri S., Molino C. et al. DNA ploidy is stronger than lymph node metastasis as prognostic factor in cervical cancer: 10-years results of a prospective study. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2011; 21 (4): 678—84.
12. Pinto A.E., Pires A., Silva G. et al. Ploidy and S-phase fraction as predictive markers of response to radiotherapy in cervical cancer. *Pathol. Res. Pract.* 2011; 207 (10): 623—7.
13. Chhavi, Saxena M., Negi M.P., Singh S. et al. DNA content can improve the detection and prognosis of carcinoma of the cervix. *Biosci. Trends*. 2010; 3: 103—9.
14. Kallioniemi O.P. Comparison of fresh and paraffin-embedded tissue as a starting material for DNA-flow cytometry and evaluation of intratumor heterogeneity. *Cytometry*. 1988; 9 (2): 164—9.
15. Chen C.A., Wu C.C., Chen T.M. et al. Cell kinetics and radiosensitivity of cervical squamous cell carcinoma. *Cancer Lett.* 1994; 82 (2): 135—40.
16. Koski A., Domenico D., Irving D. et al. Flow cytometric DNA content analysis of paraffin-embedded tissue derived from cervical carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 30 (4): 839—43.
17. Swyngedaw J. System T.D.F. (Temps—Dose—Fractionnement) et tolerance vis-à-vis irradiations a faible debit et faible fractionnement. *J. Radiol. Electrol.* 1985; 57 (5): 373—7.

REFERENCES

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. Cancer statistics in Russia and the CIS in 2009 // *Vestnik RNC im. N.N. Blohina RAMN*. 2011; 22 (3): suppl. 1 (in Russian).
2. Bogatyrev V.N., Grigoruk O.G., Lazarev A.F., Bazulina L.M. Potentialities of cytological method in diagnostics of HPV-infection of cervix uteri based on cytological screening. 34-th European congress of cytology, 15—18 June 2008, Rovaniemi, Finland. *Cytopathology (Suppl.1)*, 2008; 19: 91.
3. Bohman Ja.V. Guide oncogynecology. L.: Medicina, 1989 (in Russian).
4. Kosenko I.A., Mirilenko L.V. Prognostic criteria of treatment of inoperable cancer of the cervix "Clinical Oncology". Collected Works. Minsk; 1999: 175—80.
5. Chen R.J. Influence of gystologic type and age on survival rates for invasive cervical carcinoma in Taiwan. *Academic Press USA*. 1999; 73 (2): 184—90.

Поступила 25.02.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 618.19-006.04-085849

О.А. Синельникова, Р.А. Керимов, Г.Т. Синюкова, М.П. Баранова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСРЕДСТВОМ СВЧ-РАДИОТЕРМОМЕТРИИ

ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина" РАМН, 115448, г. Москва

СВЧ-радиотермометрия позволяет оценивать тепловые изменения как в ткани молочной железы, так и на ее поверхности. Благодаря простоте исследования, неинвазивности и безвредности СВЧ-радиотермометрия может служить перспективным методом оценки эффективности неoadьювантного лечения рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, радиотермометрия.

ULTRA-HIGH FREQUENCY RADIOTHERMAL MAMMOGRAPHY IN NEOADJUVANT BREAST CANCER THERAPY EFFECT EVALUATION.

O. A. Sinelnikova, R. A. Kerimov, G. T. Sinyukova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

Ultra-high frequency radio thermal mammography permits thermal changes to be estimated both within the breast and onto its surface. Due to its simplicity, non-invasiveness and safety, decametric microwave radio-thermometry may be a promising method for diagnosing breast cancer and evaluating the efficiency of its treatment.

Key words: breast cancer, radio-thermometry.