

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

**И.В. Паниченко, В.Н. Богатырёв, К.И. Жордания,
И.А. Масляева, М.Д. Ахмедова**

*Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН,
хирургическое отделение онкогинекологии,
лаборатория клинической цитологии*

Методом лазерной проточной цитометрии изучено содержание ДНК в опухолевых клетках у 77 больных раком яичников I-IV стадии. У 81,8% пациенток выявлен анеуплоидный тип опухоли, которые в зависимости от числа анеуплоидных клеток разделены на 4 группы. Установлено, что количество анеуплоидных клеток и характер анеуплоидии имеют второстепенное значение для определения прогноза заболевания. Двухлетняя выживаемость достоверно выше в группе больных с диплоидным типом рака яичников.

Biological factors of prognosis in patients with ovarian cancer I.V. Panichenko, V.N. Bogatyryev, K.I. Zhordania, I.A. Maslyayeva, M.D. Akhmedova

N.N. Blokhin Oncology Research Center, Surgical Department of Oncogynecology, Laboratory of Clinical Cytology The content of DNA in tumor cells of 77 patients with I-IV-stage ovarian cancer was studied by the method of laser flow cytometry. Aneuploid type of the tumor was found in 81.8% of patients. The amount of aneuploid cells was found to have a minor effect on the disease prognosis. Two-year survival was significantly higher in the group of patients with diploid type of ovarian cancer.

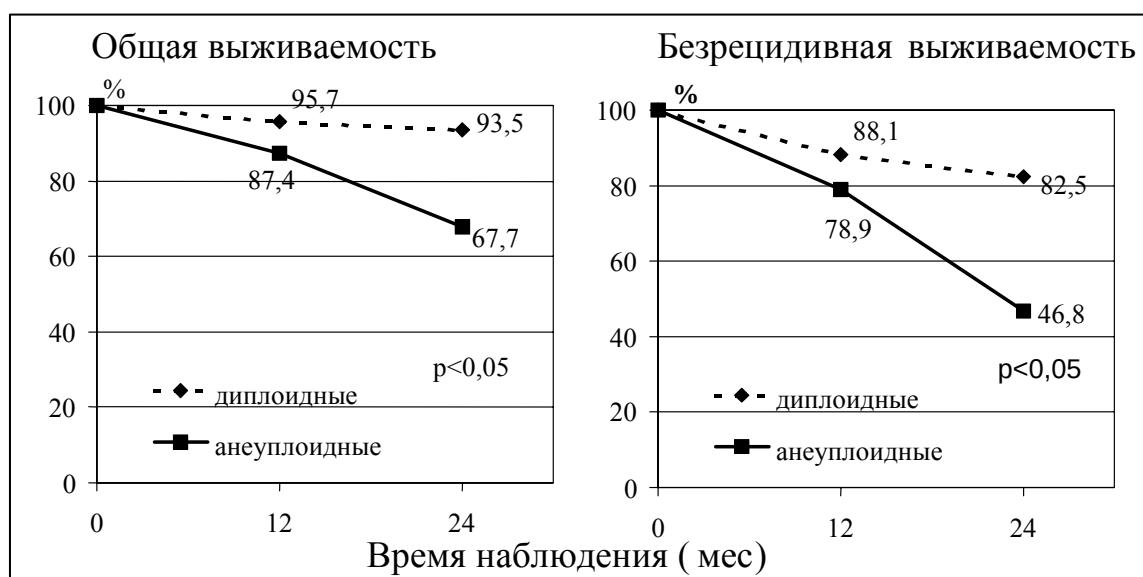
Своеобразие клинического течения и трудности в определении прогноза у больных раком яичников заставляют вести поиск объективных биологических критериев, которые помогли бы клиницисту в выработке индивидуальной тактики ведения больной. В этой связи не случайными кажутся исследования, которые стали возможны благодаря внедрению метода лазерной ДНК-проточной цитометрии [1].

Материалы и методы

Содержание ДНК опухолевых клеток было изучено у 77 больных раком яичников I-IV стадий заболевания по классификации FIGO, 1988 г., контрольную группу составили 10 пациенток с доброкачественными эпителиальными новообразованиями. Материалом для исследования служил биоптат ткани, полученный при оперативном вмешательстве. Все гистологические микропрепараты были пересмотрены в соответствии с принятой для данной локализации опухоли Международной гистологической классификацией (ВОЗ, Женева, 1977).

Исследования ДНК в клеточной популяции производили на лазерном проточном цитофлуорометре FACScan (Becton Dickinson, США). В основе этого прибора лежит метод проточной цитометрии, впервые описанный Кросландом - Тейлором и позволяющий получать ламинарный поток образца [4]. Это даёт возможность измерять на нужной длине флуоресценцию красителя, количественно связанного с ДНК клетки [2,3]. Полученные данные записывались на дискеты, а затем были проанализированы при помощи программы «Multicycle», используемой для анализа плоидности и числа опухолевых клеток в каждой фазе клеточного цикла (Phoenix Flow Systems, США, 1994).

Содержание клеток по фазам клеточного цикла выражалось в процентах. В качестве диплоидного стандарта использовали лимфоциты крови доноров. Определение количественных параметров клеток проводилось параллельно с цитологическим и гистологическим исследованиями.



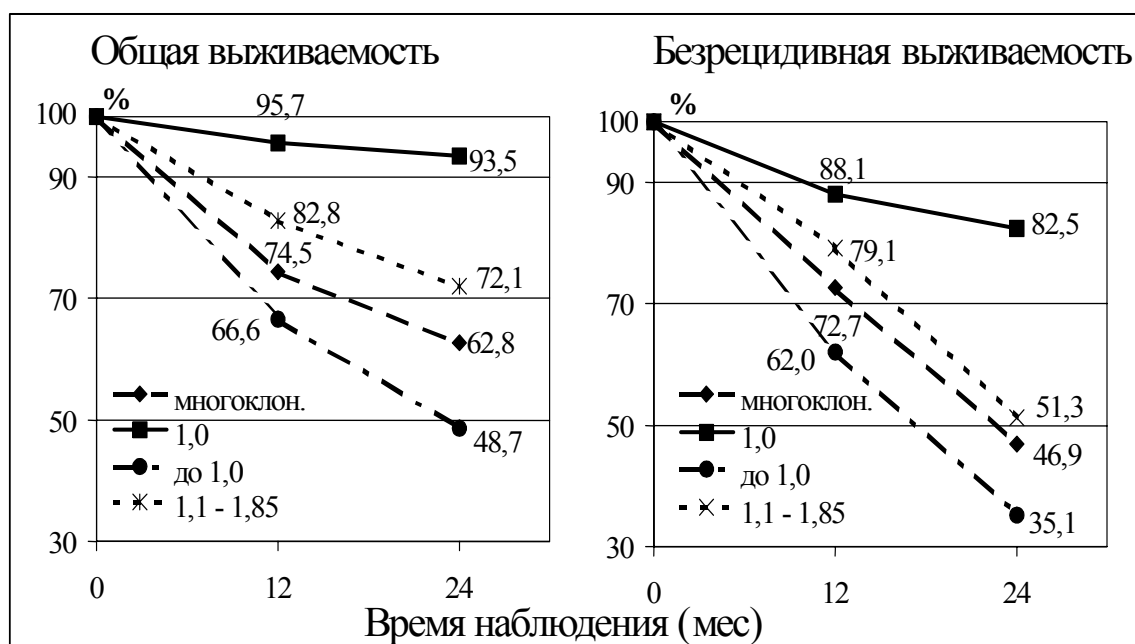
Результаты и обсуждение

Содержание ДНК в опухолевых клетках было изучено у 77 больных раком яичников, из них только у 14 (18,2%) выявлен диплоидный тип опухоли и у 63 (81,8%) - анеуплоидный. Опухоли у 60,3% больных раком яичников содержали большое количество (более 40%) анеуплоидных клеток, у 28,6% пациенток они составили от 20 до 40% и у 11,1% не превышали 20%. У 6 пациенток (7,8%) в опухоли отмечена анеуплоидия с потерей хромосом (индекс ДНК < 1,0), у 42 (54,5%) - анеуплоидия в пределах митотического цикла (ИДНК = 1,1 - 1,84), у 2 (2,6%) - тетраплоидные опухоли (ИДНК = 1,85 - 2,15), у 13 (16,9%) - многокლოновые опухоли и у 14 (18,2%) - диплоидный тип опухоли (ИДНК = 1,0). Оценку отдаленных результатов лечения проводили по критериям продолжительности жизни, общей и безрецидивной выживаемости больных. Двухлетняя выживаемость больных диплоидными опухолями (n=14) составила 93,5±7,9%, в то время как у пациенток с анеуплоидными новообразованиями (n=63) - 67,7±7,4%. Полученные различия статистически достоверны ($p < 0,05$). В течение двух лет без признаков рецидива заболевания находилось 82,5±8,1% больных 1-й группы и 46,8±7,4% пациенток 2-й группы (рис.1). Полученные различия также статистически достоверны ($p < 0,05$).

На следующем этапе исследования была изучена корреляция числа анеуплоидных клеток в

опухоли и выживаемости больных раком яичников. В 1-ю группу были включены больные, у которых количество анеуплоидных клеток не превышало 20% (n=7), во 2-ю - пациентки с количеством анеуплоидных клеток от 20 до 40% (n=18) и в 3-ю - с числом анеуплоидных клеток в опухоли, превышающим 40% (n=38). В течение двух лет были живы 62,5±15,2% больных из 1-й группы, 76,1±7,2% - из 2-й группы и 65,2±8,5% - из 3-й группы. Следовательно, пациентки с числом анеуплоидных клеток от 20 до 40% имели тенденцию к наиболее высокой выживаемости. Безрецидивная выживаемость для больных 1-й группы составила 49,5±8,9%, во 2-й - 54,4±10,9% и в 3-й - 42,9±9,7%, ($p > 0,05$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что число анеуплоидных клеток в опухоли не влияет на течение заболевания у больных раком яичников.

Следует отметить, что больные раком яичников с анеуплоидным типом опухоли являются неоднородной группой по ИДНК. Так, у 6 пациенток (9,5%) отмечена анеуплоидия с потерей хромосом (ИДНК < 1,0), у 42 (66,7%) - анеуплоидия в пределах митотического цикла (ИДНК = 1,1 - 1,84), у 2 (3,2%) - тетраплоидные опухоли (ИДНК = 1,85 - 2,15), у 13 (20,6%) - многокლოновые опухоли. Первую группу в анализе общей и безрецидивной выживаемости больных в зависимости от показателя ИДНК составили больные с многокლოновыми опухолями, 2-ю - больные с диплоидными опухолями



(ИДНК=1,0), 3-ю - больные с ИДНК<1,0 и, наконец, 4-ю - больные с ИДНК=1,1-1,84. Пациентки с тетраплоидными опухолями не вошли в данный анализ из-за немногочисленности группы. Общая выживаемость составила для пациенток 1-й группы $62,8 \pm 8,5\%$, 2-й группы - $93,5 \pm 7,2\%$, 3-й - $48,7 \pm 9,5\%$ и 4-й - $72,1 \pm 10,3\%$. При этом достоверны различия при сравнении 2-й группы со всеми остальными ($p < 0,05$). Сравнение выживаемости в группах больных с анеуплоидными опухолями между собой достоверных различий не выявило ($p > 0,05$). Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила в этих же группах больных соответственно $46,9 \pm 9,3$; $82,5 \pm 7,9$; $35,1 \pm 10,7$ и $51,3 \pm 8,8\%$. Таким образом, повторяется та же тенденция - достоверны различия только при сравнении 2-й группы со всеми остальными ($p < 0,05$), сравнение групп больных с анеуплоидными опухолями между собой достоверных различий не показало ($p > 0,05$) (рис. 2). Данный анализ ещё раз подтвердил, что для больных раком яичников большее значение для прогноза имеет плоидность опухоли, а характер анеуплоидии играет при этом второстепенную роль.

Из приведённых в этом разделе материалов следует, что наибольшее значение в прогнозе заболевания у больных раком яичников среди ДНК-протоцитометрических характеристик опухоли играет определение её плоидности, т.е.

обладает ли данное новообразование диплоидным набором хромосом или же является анеуплоидным. Соответственно двухлетняя общая безрецидивная выживаемость больных с диплоидным типом опухоли достоверно выше, чем у больных с анеуплоидным типом. При этом количество анеуплоидных клеток и характер анеуплоидии имеют меньшее значение для определения прогноза заболевания.

В заключение хотелось бы отметить, что с развитием исследований в области онкологии появляется всё больше новых данных, свидетельствующих о чрезвычайно сложном механизме возникновения и развития злокачественных опухолей. Метод лазерной ДНК-протоцитометрии, безусловно, не является конечным пунктом в решении всей проблемы, но даёт существенные сведения для определения объективного прогноза при исследовании цитологического материала.

Литература

1. Богатырев В.Н., Козаченко В.П., Паниченко И.В. и др. Значение биологических факторов прогноза у больных эпителиальными опухолями яичников // Новости клин. цитол. России. 2002. С.4-8.
2. Koss L.G., Czerniak B., Herz E, Wersto R.T. Flow cytometric measurements of DNA and other cell components in human tumors: A critical appraisal // Human. Pathol. 1989. Vol. 20, № 20. P.S28-548.
3. Laerum O.D., Weiss H. Übersicht Zytometrie praemaligner Zustände // Arch. Geschwulstforsch. 1987. Vol. 57, №2. P.151-171.
4. Norman A. Flow cytometry // Med. Phys. 1980. Vol. 7, Xs 6. P.609-615.

Поступила 11.11.02