

АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Винник Ю.А., Ключко Е.А., Гаргин В.В.*

Харьковская медицинская академия последипломного образования

*Харьковский национальный медицинский университет

Одним из важных последствий определения пролиферативной активности опухоли является достоверная информация, отражающая состояние опухолевых клеток, что необходимо онкологам для оценки особенностей течения, исхода онкологического заболевания, его чувствительности к проводимой терапии. Одним из наиболее распространенных маркеров пролиферативного состояния, связанного с неопластической трансформацией, является белок Ki-67 (универсальный маркер для оценки клеточного цикла) [1-3]. Пролиферативный индекс, при различных локализациях опухоли, служит независимым прогностическим показателем возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, а также является предсказательным фактором для определения чувствительности к лучевой терапии (ЛТ) или химиолучевой терапии ХЛТ [3,4].

Целью нашего исследования явился анализ влияния предоперационной терапии (ЛТ или ХЛТ) на пролиферативную активность плоскоклеточного рака шейки матки (ШМ).

Материал и методы исследования. Материалом для исследования послужила ткань ШМ с гистологически подтвержденным раком ШМ (РШМ). В работе использовали классификации РШМ по стадиям (FIGO, 2009г.) и распространенности опухолевого процесса (TNM, 2010 г.), в соответствии с которыми отобраны случаи относились к Па-Пб (FIGO), T2a-T2b (TNM). В каждом случае ткань представлена состоянием до начала лечения (биопсийный материал, диатермоэлектроэксцизия) и после лечения (операционный материал, проведение расширенной экстирпации матки с придатками по Вертгейму). В первую группу вошло 19 пациентов, получавших до операции ЛТ (дистанционная лучевая терапия, 30 Гр). Во вторую группу вошло 19 пациентов, получавших до операции ХЛТ (паклитаксел 260 мг и карбоплатин 450 мг, дистанционная лучевая терапия 30 Гр). Для диагностики поражений ШМ использовали критерии гистологической классификации опухолей женской половой системы [5]. Возраст

женщин обеих групп составил от 26 до 62 лет и в среднем составил 33,7 года.

Ставили иммунопероксидазную [6,7] реакцию с Ki-67 фирмы Thermo scientific. Реакция визуализировалась с помощью набора UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo scientific). По экспрессии Ki-67 определяли индекс пролиферативной активности (ИПА) путем подсчета общего числа опухолевых клеток (не менее 1000) и количества иммунопозитивных клеток к Ki-67 с последующим вычислением их процентного соотношения. Микропрепараты изучали под микроскопом "Olympus BX-41" с последующей обработкой программой "Olympus DP-soft version 3.2", с помощью которой проводилось морфометрическое исследование.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования обнаружено, что перед началом проводимой терапии экспрессия Ki-67 выявлялась у всех больных, а ИПА колебался от 7,31 до 93,4 %, составив в среднем 47,4%. Следует отметить, что и в пластах околоопухолевой ткани выявлялись диспластически измененные клетки с ядрами, положительно реагирующими на Ki-67 во всех, преимущественно наружных, слоях эпителия, интенсивность реакции была умеренной и высокой. В некоторых случаях клетки базального слоя были Ki-67-отрицательными. При этом, по мере перехода эпителия в опухоль клетки с положительной ядерной реакцией к Ki-67 преимущественно высокой интенсивности выявлялись во всех слоях эпителиального пласта ШМ. В зонах, подозрительных на наличие микроинвазии, почти все ядра клеток были Ki-67-положительными с высокой интенсивностью реакции, что соответствует литературным данным [8,9].

Локализация и интенсивность ИГХ реакции к Ki-67 в участках инвазивного роста варьирует в зависимости от степени дифференцировки. Так, в неороговевающем раке положительная ядерная реакция к Ki-67 выявлялась в большинстве клеток без определенной закономерности, тогда как в ороговевающем раке, в центральных отделах

ороговевания Ki-67-положительные клетки чередовались с Ki-67-отрицательными.

Снижение пролиферативной активности в процессе облучения (первая группа) статистически достоверно вне зависимости от гистологического типа опухоли. Средний показатель ИПА составил 40,31%. При этом снижение пролиферативной активности по ходу лечения было статистически достоверным ($p < 0,01$). При попытке анализа ответа опухоли в зависимости от возраста больных при местно-распространенном РШМ достоверных отличий выявлено не было ($p > 0,05$).

Еще более выраженное снижение пролиферативной активности опухоли выявлено в группе ХЛТ. При этом показатель ИПА составил 24,72% и статистически достоверно отличался не только от исходного уровня, но и от группы ЛТ ($p < 0,05$). В этой группе также не было выявлено достоверных отличий при попытке анализа ответа опухоли в зависимости от возраста ($p > 0,05$). В обеих группах индекс пролиферации Ki-67 коррелировал с непосредственным эффектом ЛТ или ХЛТ. У больных с первичным клиническим излечением индекс

пролиферации был достоверно ниже, чем у пациенток, где непосредственный эффект лечения оценивался как улучшение или без эффекта ($p < 0,01$).

Активность пролиферативных процессов в опухоли также оказывала влияние на продолжительность безрецидивного периода у больных РШМ. Средняя продолжительность безрецидивного периода составила в первой группе $14,8 \pm 2,9$ месяца, во второй группе $24,6 \pm 3,4$ мес.

Показатели безрецидивной выживаемости были выше во второй группе больных. Частота рецидивов в первой группе была достоверно выше, чем в группе женщин получивших ХЛТ ($p < 0,01$).

Выводы. Таким образом, в нашем исследовании при изучении показателей пролиферативного потенциала по уровню экспрессии Ki-67 было установлено его снижение в ходе проводимой терапии. В группе больных получавших только лучевую терапию индекс пролиферативной активности снизился с 47,4% до 40,31%, в группе больных получавших химиолучевую терапию данный показатель снизился до 24,72%.

Литература

1. Дорохова О.В. Діагностичне та прогностичне значення експресії маркерів при диспластичних та непластичних процесах шийки матки (імуноморфологічні аспекти): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук.: спец. 14.03.02. «Патологічна анатомія» / О.В. Дорохова. – Дніпропетровськ, 2007. – 20с.
2. Agoff S.N. p16^{INK4a} expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types / S.N. Agoff, P. Lin, J. Morihara [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2003. – Vol.16. – P. 665-673.
3. Brown D.C. Ki-67 protein: the immaculate deception? / D.C. Brown, K.C. Gatter // *Histopathology.* – 2002. – Vol.40. – P.2-11.
4. Sahebali S. Ki-67 immunocytochemistry in liquid based cervical cytology: useful as an adjunctive tool? / S. Sahebali, C.E. Depuydt, K. Segers [et al.] // *Journal of Clinical Pathology.* – 2003. – Vol.56. – P. 681-686.
5. Международная гистологическая классификация опухолей. Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта. – Женева, 1994.
6. Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Петров, Н.Т. Райхлин. – Казань, 2004. – 288 с.
7. Dabbs D.J. *Diagnostic immunohistochemistry* / Dabbs D.J. – Churchill Livingstone, 2006. – 828 p.
8. Dunton C.J. Ki-67 antigen staining as an adjunct to identifying cervical intraepithelial neoplasia / C.J. Dunton, K.H. Van Hoesen, A.J. Kovatich [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1997. – Vol.64. – P. 451-455.
9. Panjkovic M. Ki-67 expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix / M. Panjkovic, T. Ivkovic-Kapiclj // *Arch. Oncol.* – 2006. – Vol.14. – P. 23-25.