

В.А. Туманский, А.И. Шевченко, А.П. Колесник, А.В. Евсеев, С.В. Баранчук

Показатели пролиферативной активности опухоли у больных с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, пролиферативная активность.

В связи с высокой заболеваемостью и смертностью, рак легкого в настоящее время является актуальной проблемой онкологии и медицины. Целью работы стало изучение показателей пролиферативной активности в опухоли у больных ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого. Отмечена тенденция к повышению показателей пролиферативной активности при повышении стадии заболевания. Значимо больший процент пролиферирующих клеток выявлен у больных с плоскоклеточным раком легкого, в сравнении с пациентами, у которых определена аденокарцинома. Повышение пролиферативной активности отмечено и при снижении морфологической дифференцировки опухоли.

Показники проліферативної активності пухлин у хворих з ранніми стадіями недрібноклітинного раку легенів

В.О. Туманський, А.І. Шевченко, О.П. Колесник, А.В. Євсєєв, С.В. Баранчук

У зв'язку з високою захворюваністю і смертністю, рак легенів нині є актуальною проблемою онкології та медицини. Метою роботи стало вивчення показників проліферативної активності в пухлинах у хворих з ранніми стадіями недрібноклітинного раку легенів. Відзначено тенденцію до підвищення показників проліферативної активності при підвищенні стадії захворювання. Значно більший відсоток проліферуючих клітин виявлено у хворих з плоскоклітинним раком легенів, у порівнянні з хворими, у яких відмічена аденокарцинома легенів. Підвищення проліферативної активності відзначено і при зниженні морфологічного диференціювання пухлини.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легенів, проліферативна активність.

Патологія. – 2010. – Т.7., №2. – С. 81-84

Proliferative activity of the tumors of patients with early stage non-small cell lung cancer

V.A. Tumansky, A.I. Shevchenko, A.P. Kolesnik, A.V. Evseev, S.V. Baranchuk

At present lung cancer is the actual problem of medicine and oncology. It's closely related to the incidence and mortality from lung cancer. The aim of our work was to study proliferate activity of tumor with early stage of non small cell lung cancer. For study of proliferate activity we use immunohistochemistry method with assessment of expression Ki-67 and than morphometry analysis. There are tendency to increasing of proliferate activity with rising stage of disease. The highest level of proliferate cells was in patients with planocellular cancer in comparison with adenocarcinoma. Also, increasing proliferate activity we saw in patients with reduction of tumor differentiation.

Key words: Non small cell lung cancer; proliferative activity.

Pathologia. 2010; 7(2): 81-84

В связи с высокой заболеваемостью и смертностью, рак легкого в настоящее время является актуальной проблемой онкологии и медицины. Так, в Украине ежегодно регистрируется более 19 тысяч новых случаев заболеваемости раком легкого и более 15 тысяч случаев смертности от данной патологии [2].

Оперативное лечение является основным методом, дающим надежду на выздоровление [12,24]. У 25–60% больных с I-й стадией немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) в течение 2-х лет возникают локальные рецидивы или отдаленные метастазы [15,18].

Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения составляет при стадии IA 60–80%, при стадии IB 47–61%. При IIA стадии соответствующий показатель составляет 39%, при IIB 30–32.9% [6,16,23].

Высокая смертность вследствие прогрессирования заболевания при НМКРЛ даже после «радикальных оперативных вмешательств» происходит из-за клинически не распознанных микрометастазов [25]. В связи с этим, дискутируется вопрос о необходимости лимфаденэктомии у пациентов с I-й стадией НМКРЛ [1,10,17,22]. Так

же в настоящее время спорным является использование неoadъювантной и адъювантной химиотерапии (ХТ) у пациентов с ранними стадиями НМКРЛ. По данным специальной литературы, использование неoadъювантной и адъювантной ХТ у больных с НМКРЛ с I–II стадиями не является стандартом лечения и может рекомендоваться только при проведении клинических исследований [4,7,17,20,21,24].

Ряд авторов указывают на то, что разработка новых видов лечения должна основываться на понимании молекулярной биологии НМКРЛ [5,13]. Молекулярные исследования могут помочь в прогнозировании отдаленных результатов у больных I–II стадией НМКРЛ и возможности проведения у них адъювантной ХТ [9,11,14,19].

Современные технические возможности позволяют определить наиболее важные морфологические свойства опухолевой ткани и, в зависимости от этого, планировать дальнейшее лечение пациента с раком легкого.

Цель работы

Изучение пролиферативной активности в опухолях

больных с ранними стадиями НМКРЛ с помощью определения экспрессии Ki-67.

Материалы и методы исследования

Показатели пролиферативной активности опухолей изучались у 59 больных немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) с I–II стадией заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика больных

Критерии	Всего больных (n=59)		
	Абсолютное число	Проценты	
Возраст (лет):			
<60	32	54,2%	
60–75	25	42,4%	
>75	2	3,4%	
Пол:			
Женский	3	5,1%	
Мужской	56	94,9%	
Морфологическая дифференцировка:			
G1	9	15,3%	
G2	36	61%	
G3	14	23,7%	
Морфологический тип опухоли			
Аденокарцинома	8	13,6%	
Железистосолоидный рак	4	6,8%	
Бронхиолоальвеолярный рак	10	16,9%	
Плоскоклеточный рак	37	62,7%	
Стадии:			
Стадия Ia	T1N0M0	9	15,2%
Стадия Ib	T2N0M0	26	44,1%
Стадия IIb	T2N1M0, T3N0M0	24	40,7%

Пациентам, поступающим в клинику, проводились рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, фибробронхоскопия, электрокардиография, эхокардиоскопия, исследование функции внешнего дыхания, ультразвуковое обследование орга-

нов брюшной полости, клинический и биохимический анализы, а так же, при наличии показаний, другие методы обследования. В послеоперационном периоде, кроме рутинного патоморфологического исследования удаленного препарата, проводили иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности опухоли путем выявления экспрессии антигена Ki-67 непрямым иммунопероксидазным методом с помощью соответствующих моноклональных антител и системы визуализации EnVision+ (все реактивы фирмы DAKO, США). Показатели пролиферативной активности опухоли вычислялись методом компьютерной морфометрии с использованием микроскопа Axioplan 2 (фирмы Carl Zeiss, Германия) и пакета программ KS 200 (фирмы Kontron Elektronik, Германия). С его помощью производили оценку процента пролиферирующих клеток, площадь, периметр, показатель формы и оптическую плотность окрашенных ядер.

Статистическую обработку информации проводили с помощью лицензионной версии программного обеспечения STATISTICA 6.0 for Windows (Statsoft Inc. №АХХR712D833214FAN5).

Результаты и их обсуждение

Проведено изучение показателей пролиферативной активности и связь этого показателя с полом, возрастом пациентов, локализацией опухоли, ее морфологическим типом и дифференцировкой, а так же со стадией заболевания.

При сравнении показателей пролиферативной активности у пациентов мужского и женского пола не отмечено статистически достоверной разницы ни по одному из оцениваемых критериев (табл. 2).

Также не выявлено различий между показателями пролиферативной активности в разных возрастных группах больных, хотя отмечается тенденция к снижению показателей пролиферативной активности с возрастом (табл. 3).

Таблица 2

Показатели пролиферативной активности у мужчин и женщин с ранними стадиями НМКРЛ

Пол	Процент пролиферирующих клеток (M±m)	Площадь окрашенных ядер (M±m)	Периметр окрашенных ядер (M±m)	Показатель формы окрашенных ядер (M±m)	Оптическая плотность (M±m)
Мужской	27,2±3,95	29,9±0,53	20,5±0,18	0,87	129,9±0,48
Женский	12±4,9	26,9±0,73	19,4±0,48	0,88	127,3±1,9

Таблица 3

Показатели пролиферативной активности у больных с ранними стадиями НМКРЛ разных возрастных групп

Возраст	Процент пролиферирующих клеток (M±m)	Площадь окрашенных ядер (M±m)	Периметр окрашенных ядер (M±m)	Показатель формы окрашенных ядер (M±m)	Оптическая плотность (M±m)
<60	27,38±4,3	30,16±0,7	20,52±0,3	0,88	128,89±0,7
60–75	25,80±7,3	29,63±0,7	20,5±0,2	0,9	131,87±0,6
>75	15,50±2,5	25,91±2,02	17,11±2,1	0,89±0,1	125,41±13

При сравнении показателей пролиферативной активности у больных с различными стадиями НМКРЛ отмечено, что при повышении стадии происходит увеличение процента пролиферирующих клеток. Так при Ia стадии – 17,4% (95% ДИ. 6,05–28,8), при Ib – 25,4% (95% ДИ. 16,3–34,4%), при IIb – 43,3% (95% ДИ 23,9–62,7%) (рис. 1). Отсутствие достоверной разницы, возможно, связано с недостаточно большим количеством наблюдений.

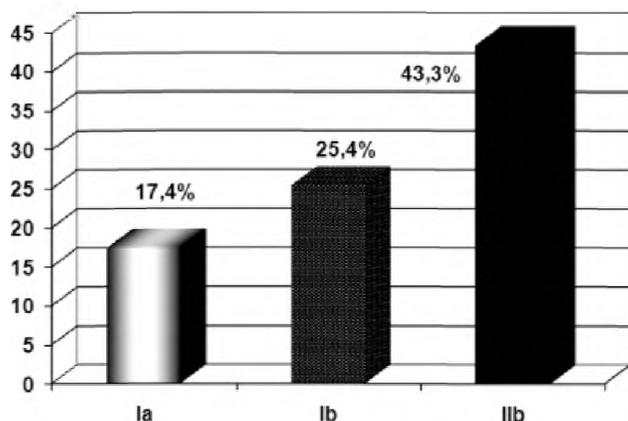


Рис. 1. Процент пролиферирующих клеток у больных с различными стадиями НМКРЛ.

У больных с аденокарциномой и железистосolidным раком процент делящихся клеток значительно ниже, чем у больных с плоскоклеточным и бронхиолоальвеолярным раком.

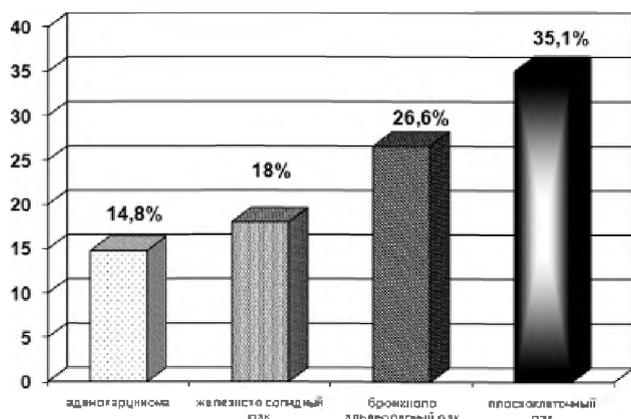


Рис. 2. Процент пролиферирующих клеток у больных с различными гистологическими типами опухоли.

При анализе показателей пролиферативной активности у больных с различными морфологическими типами опухоли выявлено, что у пациентов с аденокарциномой и железистосolidным раком процент делящихся клеток значительно ниже, чем у пациентов с плоскоклеточным и бронхиолоальвеолярным раком (рис. 2). Наиболее высокий уровень пролиферативной активности отмечается у больных плоскоклеточным раком, что может свидетельствовать о высокой агрессивности опухоли.

Выявлено различные уровни пролиферативной активности у больных с различной степенью морфологической дифференцировки опухоли (табл. 4).

При снижении степени морфологической дифференцировки процент пролиферирующих клеток значительно увеличивается.

Выводы

1. Отмечается тенденция к повышению процента пролиферирующих клеток с повышением стадии заболевания.

2. У больных с аденокарциномой и железистосolidным раком процент делящихся клеток значительно ниже, чем у больных с плоскоклеточным раком и бронхиолоальвеолярным раком ($p < 0,05$).

3. При высокой морфологической дифференцировке опухоли отмечено 18,75% пролиферирующих клеток (95% ДИ 5–37,8%), при умеренной дифференцировке – 28,5% (95% ДИ 18,6–38%) и при низкой степени дифференцировки – 41,6% (95% ДИ 7,8–75,5%).

4. Показатели пролиферативной активности могут быть дополнительными критериями для оценки морфологической характеристики опухоли у больных с ранними стадиями НМКРЛ.

Литература

1. Стариков В.И. Повышение эффективности хирургического лечения больных раком легкого / В.И. Стариков, А.С. Ходак // Онкология. – 2007. – Т. 9, №4. – С. 357–360.
2. Рак в Україні. 2005–2006. Бюлетень національного онкологічного реєстру України №8 / [Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горюх Є.Л. та ін.]. – К.: Нац. ін-т раку, 2007. – 94 с.
3. Dimethyl celecoxib as a novel non-cyclooxygenase 2 therapy in the treatment of non-small cell lung cancer / L.M. Backhus, N.A. Petasis, J. Uddin [et al] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2005. – №130. – P. 1406–1412.
4. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer [Електронний ресурс] / S. Burdett, L.A. Stewart, L. Rydzewska // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – №18. – Режим доступу до журналу: <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab006157.html>

Таблица 4

Показатели пролиферативной активности у больных с ранними стадиями НМКРЛ с различной морфологической дифференцировкой опухоли

Морфологическая дифференцировка	Процент пролиферирующих клеток (M±m)	Площадь окрашенных ядер (M±m)	Периметр окрашенных ядер (M±m)	Показатель формы окрашенных ядер (M±m)	Оптическая плотность (M±m)
G1	18,75±6,39	29,10±1,48	21,03±0,53	0,88±0,01	130,89±1,04
G2	28,33±4,76	29,70±0,61	20,15±0,21	0,88	129,61±0,61
G3	49,60±12,9	31,83±1,69	21,23±0,53	0,88±0,01	130,33±1,08

5. Lung cancer and cyclooxygenase-2 / J.E. Castela, R.D. Bart, C.A. Di Perna [et al] // *Ann Thorac Surg.* – 2003. – №76. – P. 1327–1335.
6. Factors predicting poor survival after resection of stage IA non-small cell lung cancer / M.Y. Chang, S.J. Mentzer, Y.L. Colson [et al] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2007. – №134. – P. 850–856.
7. Survey on the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) in England and Wales / A. Crook, A. Duffy, D.J. Girling [et al] // *Eur J Respir.* – 1997. – №10. – P. 1552–1558.
8. Cyclooxygenase-2-Dependent Activation of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 by Interleukin-6 in Non-Small Cell Lung Cancer / H. Dalwadi, K. Krysan, N. Heuze-Vourc'h [et al] // *Clinical Cancer Research.* – 2005. – №11. – P. 7674–7682.
9. D'Amato T.A. Adjuvant chemotherapy and the role of chemotherapy resistance testing for stage I non-small cell lung cancer / T.A. D'Amato // *Thorac Surg Clin.* – 2007. – №17. – P. 287–299.
10. De Giacomo T. Role of lymphadenectomy in the treatment of clinical stage I non-small cell lung cancer / T. De Giacomo, F. Venuta, E.A. Rendina // *Thorac Surg Clin.* – 2007. – №17. – P. 217–221.
11. Fong K.M. Lung cancer 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implications / K.M. Fong, Y. Sekido, A.F. Gazdar, J.D. Minna // *Thorax.* – 2003. – №58. – P. 892–900.
12. Induction and adjuvant therapy for N2 non-small-cell lung cancer / [R.S. Gopal, R.U. Komaki, J. Bradley et al.]. – Reston.: American College of Radiology (ACR), 2006. – 16 p.
13. What happens to patients undergoing lung cancer surgery / J.R. Handy, J.W. Asaph, L. Skokan [et al] // *Chest.* – 2002. – №122. – P. 21–30.
14. Harpole D.H. Prognostic modeling in early stage lung cancer: an evolving process from histopathology to genomics / D.H. Harpole // *Thorac Surg Clin.* – 2007. – № 17. – P. 167–173.
15. Angiogenesis and Molecular Biologic Substaging in Patients With Stage I Non-Small Cell Lung Cancer / D.H. Harpole, W.G. Richards, J.E. Herndon [et al] // *Ann Thorac Surg.* – 1996. – №61. – P. 1470–1476.
16. McCarray R.C. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer / R.C. McCarray, G. Song, P. Rosiers, R. Timmerman // *Chest.* – 2002. – №121. – P. 1155–1158.
17. The diagnosis and treatment of lung cancer / [National Institute for Clinical Excellence]. – London: National Institute for Clinical Excellence, 2005. – 350 p.
18. Olak J. Diagnosis and treatment of early-stage non-small cell lung cancer / J. Olak, N. Arthur // *The oncologist.* – 1996. – №1. – C. 201–209.
19. Pankiewicz W. Immunohistochemical markers of carcinogenesis in the lung / W. Pankiewicz, L. Minarowski, W. Niklińska [et al] // *Folia Histochem Cytobiol.* – 2007. – №45 (2). – P. 65–74.
20. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer / G.V. Scagliotti, R. Fossati, V. Torri [et al.] // *J. of the National Cancer Institute.* – 2003. – №95 (19). – P. 1453–1461.
21. Scott W.J. Treatment of stage II non-small cell lung cancer / W.J. Scott, J. Howington, B. Movsas // *Chest.* – 2003. – №123. – P. 188–201.
22. Management of patients with lung cancer / [Scottish Intercollegiate Guidelines Network]. – Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2005. – 63 p.
23. Silvestri G.A. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer / G.A. Silvestri, L.T. Tanoue, M.L. Margolis // *Chest.* – 2003. – №123. – P. 147–156.
24. Smythe W.R. Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma / W.R. Smythe // *Chest.* – 2003. – №123. – P. 181–187.
25. Spásová I. Adjuvant chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer / I. Spásová // *Cas Lek Cesk.* – 2007. – №146 (4). – P. 329–336.

Сведения об авторах:

Туманский В.А., д. мед. н., профессор, проректор по научной работе, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права, директор Института клинической патологии человека ЗГМУ.

Шевченко А.И., д. мед. н., профессор, зав. каф. онкологии ЗГМУ.

Колесник А.П., к. мед. н., ассистент каф. онкологии ЗГМУ.

Евсеев А.В., к. мед. н., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права, зав. лабораторией молекулярной иммуногистохимии Института клинической патологии человека ЗГМУ.

Баранчук С.В., студентка 5 курса медицинского факультета ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Туманский Валерий Алексеевич. 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26.

E-mail: tumanskiy@zsmu.zp.ua

Тел/факс: (061) 233-50-93.