

УДК 618.11-006.86-047.72

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И ПРОГНОЗ РАКА ЯИЧНИКОВ

**Воробьева О.В., Новичков Е.В.**

*ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,  
Чебоксары, e-mail: olavorobeva@mail.ru*

Научно-практическая проблема, освещенная в нашей работе, направлена на поиск критериев, определяющих течение рака яичников, совершенствование хирургического лечения и активизацию разработки новых лекарственных форм и их комбинаций, изучение эффектов при таргетной терапии. Установлено, что морфометрические параметры карциномы яичника, такие как площадь канцероматозной клетки и её ядра, форма опухолевой клетки, а также объёмная доля паренхимы, стромы и некроза в раковом узле являются достоверными критериями дифференциальной диагностики степени гистологической зрелости рака яичников любого гистогенеза. Степень гистологической дифференцировки карциномы яичников служит абсолютно объективной точкой отсчета при прогнозе продолжительности жизни больных овариальным раком. Применение цито-, кариометрии опухолевых клеток и морфометрии стромально-паренхиматозных особенностей новообразования, безусловно, позволит индивидуально подходить к выбору метода лечения больных и будет способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов с диагнозом рак яичников.

**Ключевые слова:** рак, яичник, эндометриодный, прогноз, степень дифференцировки, лечение

## MORPHOLOGICAL VERIFICATION OF DEGREE OF DIFFERENTIATION AND PROGNOSIS OF OVARIAN CANCER

**Vorobeva O.V., Novichkov E.V.**

*Chuvash state University. n.a. I.N. Ulyanov, Cheboksary, e-mail: olavorobeva@mail.ru*

Scientific-practical problem addressed in our work is aimed at the search criteria for ovarian cancer, the improvement of surgical treatment and enhancing the development of new dosage forms and their combinations, the study of the effects when targeted therapy. It is established that morphometric parameters carcinoma of the ovary, such as square tumoral cell and its nucleus, the shape of the tumor cells, as well as the volume fraction of parenchyma, stroma and necrosis in cancer site are reliable criteria for the differential diagnosis of the degree of histological maturity of ovarian cancer of any gistogenesis. The degree of histological differentiation of carcinoma of the ovary is completely objective point of reference in the prediction of life expectancy of patients with ovarian cancer. The use of cyto-, karyometry cancer cells and morphometrics stromal-parenchymal features of tumors that will certainly allow individual approach to the choice of the method of treatment of patients and will help increase the life expectancy of patients diagnosed with ovarian cancer.

**Keywords:** cancer, ovary, endometrioid, prognosis, degree of differentiation, treatment

Злокачественные новообразования яичников эпителиального происхождения в настоящее время остаются одной из фатальных нозологических форм онкологического профиля у женского населения не только в нашей стране, но и во всем мире. Среди онкологической патологии женщин в России удельный вес этой патологии приближается к 5%. Показатель заболеваемости, рассчитанный на 100 000 женщин, в 1990 году равнялся 9,2, а в 2005 году уже достиг 10,7. Общее увеличение за представленный период составило 5,1%, в том числе это связано и с изменением численности и возраста женского населения и с возросшим риском заболеть [1]. Известен факт, что на момент обращения женщины за специализированной помощью в большинстве случаев диагностируются поздние стадии заболевания. Эта нозологическая форма считается распространенной уже на Іс стадии, а после проведенного лечения по стандартной схеме часто подвергается про-

грессии. Все вышеизложенное ухудшает прогноз этого заболевания. Известно, что метастазирование злокачественной опухоли активно влияет на картину клинического течения, выбор метода лечения и исход заболевания [3, 6]. Большинство авторов сегодня признают особую роль стадии заболевания по FIGO в прогнозе рака яичников. Например, ранний рак женских гонад на стадиях Іа и ІІ характеризуется хорошим прогнозом, а выживаемость больных приближается к 90%. Однако практические онкологи в большинстве случаев сталкиваются с проблемой адекватного стадирования заболевания, даже после проведенной операции. Это в первую очередь связано с невозможностью диагностировать микрометастазы на макроскопическом уровне [7]. Среди патогистологических критериев низкодифференцированные новообразования и светлоклеточный гистологический вариант карциномы рассматриваются в качестве неблагоприятных прогностических

факторов у больных [8]. И здесь имеются объективные трудности с гистологической верификацией неоплазмы. Связано это с многообразием микроскопических вариантов рака яичников, а зачастую и сочетанием опухолевых структур разного гистогенеза в пределах одного опухолевого узла.

**Цель исследования.** С учетом актуальности обозначенной научно-практической проблемы наше исследование направлено на поиск критериев, определяющих течение рака яичников, для совершенствования хирургического лечения и активизацию разработки новых лекарственных форм и их комбинаций, изучения эффектов при таргетной терапии.

#### Материал и методы исследования

В качестве материала мы использовали клинические истории болезни, операционные журналы, амбулаторные карты и сведения об отдаленных результатах наблюдения за больными раком яичников от 103 пациенток, первично леченных в БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ и СО Чувашской республики в период с 2000 по 2010 год. Для микроскопической диагностики получали образцы опухолевой ткани. Гистологические срезы окрашивались пикрофуксином и гематоксилин-эозином. В соответствии с рекомендациями ВОЗ верифицировался гистологический тип рака яичников [5]. Степень тканевой зрелости (дифференцировки) овариальной карциномы диагностировалась по рекомендациям А.С. Broders. Проводилась морфометрия опухолевых клеток и определялось стромально-паренхиматозное взаимоотношение в раковом узле. Цифровые результаты, полученные в ходе научной работы, подвергались статистической обработке. При определении значимости между переменными в двух группах использовали Манна – Уитни, между тремя группами и более – Крускала – Уоллиса. Силу корреляционной связи между параметрами определяли ранговой корреляцией Спирмена.

#### Результаты исследования и их обсуждение

В процессе морфометрического исследования было выявлено, что рак яичников различных гистологических типов имеет характерные, свойственные только этому типу цито-кариометрические параметры ( $p < 0,001$ ). Так, для серозных карцином характерны следующие показатели: площадь ядра –  $29,7 \pm 8,33$  мкм<sup>2</sup>, площадь клетки –  $64,9 \pm 16,10$  мкм<sup>2</sup>. Рак муцинозного строения имеет площадь ядра в пределах  $34,0 \pm 9,89$  мкм<sup>2</sup>, а площадь клетки –  $92,7 \pm 15,09$  мкм<sup>2</sup>. Клетки эндометриоидного рака имеют площадь ядра –  $52,9 \pm 15,06$  мкм<sup>2</sup>, а площадь клетки –  $104,2 \pm 28,96$  мкм<sup>2</sup>. Светлоклеточные карциномы яичников характеризуются размерами ядер  $50,9 \pm 15,06$  мкм<sup>2</sup>, клеток в пределах  $132,7 \pm 38,19$  мкм<sup>2</sup>. Как видно, наибольшая площадь клеток и их ядер харак-

терна для мезонефроидного гистотипа рака яичников, в то время как серозные аденокарциномы имеют наименьший размер клеток.

Изменения морфометрических параметров опухолевых клеток тесно связаны с изменением степени тканевой дифференцировки карциномы. Нами констатировано постепенное возрастание площади опухолевых клеток и клеточных ядер при синхронном снижении степени дифференцировки как в серозных, так в муцинозных, эндометриоидных и светлоклеточных карциномах яичника при достоверном возрастании ядерного и клеточного полиморфизма ( $p < 0,01$ ). Также в качестве значимого отличительного фактора, позволяющего объективизировать диагностику выраженности гистологической зрелости овариального рака, нами представляется форма опухолевых клеток (коэффициент формы). Она вычисляется отношением меньшего размера клетки к большему. В ходе статистического анализа обнаружена корреляционная связь средней силы и обратного направления между коэффициентом формы опухолевых клеток и степенью гистологической дифференцировки новообразования ( $r = -0,579$ ,  $p = 0,03$ ). Кроме того, определяется отрицательная корреляция между коэффициентом формы опухолевых клеток и продолжительностью жизни женщин, страдающих злокачественными эпителиальными опухолями ( $r = -0,505$ ,  $p = 0,049$ ). Схожие результаты получены рядом ученых-врачей [2, 4, 9]. В своих работах исследователи обращают пристальное внимание на торможение процесса апоптоза и ускорение пролиферации в опухолях яичников. Тем самым происходит нарастание клеточного полиморфизма и катаплазии, что в свою очередь характеризует снижение степени гистологической зрелости овариального рака.

При изучении объемных долей паренхимы, стромы и спонтанных некрозов в опухолевом узле установлены достоверные отличия этих показателей в гистологических типах овариального рака разного гистологического происхождения. Наибольшее количество паренхимы диагностировалось при мезонефроидном гистологическом типе аденокарцином яичников, а объем стромы имел наибольшее значение в муцинозном гистотипе рака. Результаты представлены в табл. 1.

Из табл. 1 явствует, что наибольшая продолжительность жизни наблюдается при муцинозном гистологическом типе раковой опухоли, в то время как мезонефроидный гистологический вариант аденокарцином яичника отличается наименьшей выживаемостью больных (46 и 11 мес. соответственно).

**Таблица 1**

Стромально-паренхиматозные взаимоотношения в опухолевом узле при раке яичников в прогностическом аспекте

Гистологический тип	Паренхима, %	Строма, %	Некроз, %	Средняя продолжит. жизни, мес.
Серозный	68,9 ± 14,09	26,0 ± 14,65	4,9 ± 5,58	30
Муцинозный	59,3 ± 14,42	37,2 ± 15,20	3,5 ± 2,91	46
Эндометриоидный	75,6 ± 17,01	21,2 ± 13,36	3,3 ± 3,71	38
Мезонефроидный	81,1 ± 4,79	14,5 ± 4,46	4,4 ± 4,36	11
Достоверность, p	< 0,001	< 0,001	0,74	0,048

**Таблица 2**

Стромально-паренхиматозные взаимоотношения в раке яичников с различной степенью дифференцировки

Гистологич. тип	Степень дифф.	Паренхима, %	Строма, %	Некроз, %
Серозный	высокая	65,8 ± 16,24	31,8 ± 15,88	2,4 ± 2,67
	умеренная	69,9 ± 12,14	26,0 ± 11,92	4,1 ± 3,74
	низкая	70,0 ± 8,13	18,5 ± 8,09	10,5 ± 5,14
Достоверность, p <sub>1-3</sub>		0,008	< 0,001	< 0,001
Муцинозный	высокая	58,7 ± 15,67	39,1 ± 16,41	2,2 ± 2,11
	умеренная	52,7 ± 10,98	42,5 ± 9,44	4,2 ± 2,51
	низкая	73,4 ± 8,46	15,6 ± 7,65	11,0 ± 2,73
Достоверность, p <sub>1-3</sub>		0,001	0,016	0,008
Эндометриоидный	высокая	66,2 ± 11,01	31,6 ± 7,94	2,2 ± 0,64
	умеренная	70,2 ± 11,24	26,3 ± 7,21	3,6 ± 1,10
	низкая	84,9 ± 12,36	11,0 ± 6,61	4,1 ± 1,70
Достоверность, p <sub>1-3</sub>		0,059	0,049	0,031
Мезонефроидный	высокая	76,7 ± 2,65	16,0 ± 7,07	7,23 ± 5,71
	умеренная	81,1 ± 4,79	14,5 ± 4,46	4,3 ± 4,83
	низкая	84,4 ± 2,75	13,4 ± 1,57	2,2 ± 1,81
Достоверность, p <sub>1-3</sub>		0,006	0,126	0,03

Учитывая тот факт, что соотношения относительных объемных долей паренхимы, стромы и некрозов в карциномах яичников могут варьировать в значительном диапазоне в зависимости от степени дифференцировки рака, мы сравнили значения стромально-паренхиматозных элементов в опухолевом узле овариальных злокачественных образований с учетом степени их гистологической зрелости. Полученные измерения сведены в табл. 2.

Объемная доля паренхимы и некрозов закономерно увеличивается при возрастании степени злокачественности опухоли всех гистологических типов рака яичников. При изучении корреляционной связи между объемом стромы, паренхимы и некрозов в опухолевом узле без учета гистологического типа выявлена отрицательная умеренная корреляционная связь между продолжительностью жизни и объемной долей

некроза в раковом узле ( $r = -0,52$ ;  $p = 0,041$ ). Кроме того, в низкодифференцированных карциномах яичника определяется корреляция средней силы между продолжительностью жизни больных и объемной долей паренхимы ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,047$ ), а также отрицательная сильная корреляционная связь между продолжительностью жизни и объемной долей стромы ( $r = -0,76$ ;  $p = 0,033$ ).

**Выводы**

1. На основании полученных данных можно заключить, что морфометрические параметры карциномы яичника, такие как площадь канцероматозной клетки и её ядра, форма опухолевой клетки, а также объемная доля паренхимы, стромы и некроза в раковом узле являются достоверными критериями дифференциальной диагностики степени гистологической зрелости рака яичников любого гистогенеза.

2. Степень гистологической дифференцировки карциномы яичников служит абсолютно объективной точкой отсчета при прогнозе продолжительности жизни больных овариальным раком.

3. Применение цито-, кариометрии опухолевых клеток и морфометрии стромально-паренхиматозных особенностей новообразования безусловно позволит индивидуально подходить к выбору метода лечения больных и будет способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов с диагнозом рак яичников.

#### Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них в странах СНГ в 2005 г. // Вестник Российской академии медицинских наук: ежемесячный научно-теоретический журнал / Российская академия медицинских наук. – 2007. – № 11. – С. 45–49.
2. Мнихович М.В. Межклеточные и клеточно-матричные взаимодействия в опухолях: современное состояние проблемы // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 3. – С. 161–171.
3. Новичков Е.В. Значение морфометрических параметров опухоли в прогнозе метастазирования серозной овариальной карциномы // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2006. – Т. 3, № 3. – С. 16–20.
4. Новичков Е.В., Новичкова О.Н. Морфологическая характеристика и прогноз рецидива эндометриоидного рака яичников // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 75–78.
5. Ожиганова И.Н. Морфология рака яичников в классификации воз 2013 года // Практическая онкология. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 143–152.
6. Рахматуллина И.Р., Хамитова Г.В., Халикова Л.В. Современные реалии и возможности хирургического лечения рака яичников // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 117–123.
7. Шпенкова А.А. Рак яичников: эффективность лечения в зависимости от градаций карциноматоза или нерешенные вопросы стадирования // Вестник Новгородского государственного университета. – 2010. – № 59. – С. 116–120.
8. Hauptmann S., Köbel M. Prognostic factors in ovarian carcinoma // Verh. Dtsch. Ges. Pathol. – 2005. – Vol. 89. – P. 92–100.
9. Veltri R.W., Christudass C.S. Nuclear morphometry, epigenetic changes, and clinical relevance in prostate cancer // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2014. – T. 773. – P. 77–99.

#### References

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. Zabolevaemost' zlokachestvennymi novoobrazovanijami i smertnost' ot nih v stranah SNG v 2005 g. // Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk: ezemesjachnyj nauchno-teoreticheskij zhurnal / Rossijskaja akademija medicinskih nauk. 2007. no. 11. pp. 45–49.
2. Mnihovich M.V. Mezhhkletochnye i kletochno-matrichnye vzaimodejstvija v opuholjah: sovremennoe sostojanie problemy // Ros. mediko-biol. vestn. im. akad. I.P. Pavlova. 2013. no. 3. pp. 161–171.
3. Novichkov E.V. Znachenie morfometricheskikh parametrov opuholi v prognoze metastazirovanija seroznoj ovarialnoj karcinomy // Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2006. T. 3, no. 3. pp. 16–20.
4. Novichkov E.V., Novichkova O.N. Morfoloicheskaia harakteristika i prognoz recidiva jendometrioidnogo raka jaichnikov // Uralskij medicinskij zhurnal. 2008. no. 5. pp. 75–78.
5. Ozhiganova I.N. Morfologija raka jaichnikov v klassifikacii voz 2013 goda // Prakticheskaja onkologija. 2014. T. 15, no. 4. pp. 143–152.
6. Rahmatullina I.R., Hamitova G.V., Halikova L.V. Sovremennye realii i vozmozhnosti hirurgicheskogo lechenija raka jaichnikov // Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2013. T. 8, no. 3. pp. 117–123.
7. Shpenkova A.A. Rak jaichnikov: jeffektivnost lechenija v zavisimosti ot gradacij karcinomatoza ili nereshennye voprosy stadirovanija // Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2010. no. 59. pp. 116–120.
8. Hauptmann S., Köbel M. Prognostic factors in ovarian carcinoma // Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 2005. Vol. 89. pp. 92–100.
9. Veltri R.W., Christudass C.S. Nuclear morphometry, epigenetic changes, and clinical relevance in prostate cancer // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2014. T. 773. pp. 77–99.

#### Рецензенты:

Мальшев И.И., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, патологической анатомии с клинической патологической анатомией и судебной медициной, ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары;

Иванов Л.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, патологической анатомии с клинической патологической анатомией и судебной медициной, ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары.