

УДК 611.651.1-618.11-006.6-055.2-036-091

ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИИ РАКА ЯИЧНИКОВ ЭНДОМЕТРИОИДНОГО ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА У ЖЕНЩИН РАЗНОГО ВОЗРАСТА И ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПРОГНОЗ

Воробьева О.В.¹, Новичков Е.В.¹

¹ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия, olavorobeva@mail.ru

Целью исследования явилась оценка биологической активности злокачественной овариальной неоплазмы у женщин разного возраста и постановка прогноза заболевания. Проведена оценка митотического режима в гистологических препаратах 76 больных эндометриоидной овариальной карциномой, а также выполнено иммуногистохимическое исследование 20 срезов с использованием моноклональных антител к PCNA, ER, PR. Злокачественные эндометриоидные опухоли яичников, возникающие у женщин фертильного возраста, при сопоставлении с карциномами гонад у больных в постменопаузе и климактерическом периоде патоморфологически отличаются более высокими параметрами пролиферативной активности новообразования. Более высокая выживаемость у таких больных обусловлена низкой наличием рецепторов к прогестерону, что придаёт карциноме большую чувствительность к проводимой терапии и факторам противоопухолевой защиты.

Ключевые слова: рак, яичник, эндометриоидный, морфология, прогноз, гормональнозависимый.

FEATURES OF THE MORPHOLOGY OF OVARIAN CANCER, ENDOMETRIOID HISTOLOGICAL TYPE FOR WOMEN OF DIFFERENT AGES AND PERSONAL FORECAST

Vorobeva O.V.¹, Novichkov E.V.¹

¹Chuvash state University. n.a. I.N. Ulyanov, medical faculty, Cheboksary, Russia, Cheboksary, olavorobeva@mail.ru

The aim of this study was to evaluate the biological activity of malignant ovarian neoplasm women of different ages and staging of disease prognosis. Evaluation of mitotic mode in histological preparations of 76 patients with endometrioid ovarian carcinoma, and performed immunohistochemical study of 20 sections using monoclonal antibodies to PCNA, ER, PR. Malignant endometrioid ovarian tumors arising in women of childbearing age, when compared with carcinomas of the body in women in menopause and postmenopause pathomorphological characterized by higher rates of proliferative activity neoplasma. A higher survival rate in these patients due to the low presence of receptors for progesterone, which makes the cancer more sensitive to therapy and factors antitumor protection.

Keywords: cancer, ovary, endometrioid, morphology, prognosis, gormonalnozavisimyh.

Проблема опухолей яичников продолжает оставаться одним из самых важных и трудных направлений в клинической онкологии. Отдалённые результаты лечения больных карциномами яичников, опубликованные в США, Скандинавских странах и большинстве европейских государств, показывают, что результаты лечения и 5-летняя выживаемость за последние два десятилетия принципиально не улучшились. В большинстве стран мира 5-летний рубеж по-прежнему переживают лишь 35% больных овариальной карциномой, а при распространённых формах заболевания не более 20% [3]. Известно, что возникновение и развитие рака яичников непосредственно связано со стимуляцией половыми гормонами в организме женщины [8, 9, 10]. Научные изыскания, которые предпринимались до настоящего времени, отчетливо

иллюстрируют взаимосвязь выявления разных опухолевых параметров с гормональным статусом у пациенток и сохранностью детородной функции как при локализации неоплазмы в яичниках [6] так и в других гормонозависимых органах [1]. Вместе с тем, злокачественные эндометриодные новообразования яичника остаются одним из весьма малоосвещенных гистогенетических вариантов рака яичников вследствие редкой диагностики этой опухоли. До сих пор не совсем понятны морфологические параметры эндометриодной аденокарциномы яичников, которые так или иначе способны влиять на методы лечения и прогноз заболевания [4]. Исходя из этого назрела необходимость в работах, которые посвящены изучению патоморфологических особенностей рака яичников [5], в том числе эндометриодного гистологического типа.

Цель нашего исследования заключалась в изучении патоморфологических параметров опухолевого узла у больных эндометриодным раком женских гонад с учетом возраста, а также анализ прогностической значимости этих параметров.

Материал и методы исследования

Для исследования использовался операционный материал от 76 больных эндометриодной аденокарциномой яичников Ic – IV клинических стадий (FIGO, 2003). Из них в 1 группу вошли 59 (77,6%) пациенток в репродуктивном периоде (возраст от 29 до 55 лет включительно) из них Ic стадия установлена у 14 (23,8%) человек, II стадия – у 12 (20,3%), III – у 23 (39,0%), IV – у 10 (16,9%) больных. Вторую группу составили 17 (22,4%) больных в постменопаузе и климактерическом периоде (старше 55 лет), из них II клиническая стадия заболевания констатировалась в 1 случае (5,9%), в то время как III стадия была выставлена у 10 женщин (58,9%), а I и IV поровну у 3 (17,6%) и 3 (17,6%) больных соответственно. Оценка репродуктивной функции проводилась по анамнестическим данным амбулаторных карт, историй болезни. Лечение всех пациенток было идентичным и заключалось в сочетании операции – экстирпация матки с придатками с обеих сторон и резекцией сальника с несколькими курсами химиотерапии по известной онкологической схеме. Изучали митотический режим новообразования в препаратах, окрашенных по методу Фельгена, подсчитывая фигуры деления в 1000 раковых клеток при увеличении микропрепарата в 900 раз. Вычислялись: митотический индекс (МИ), количество патологических фигур митоза (ПМ) с учетом частоты встречаемости разных патологических митозов. Также был подсчитан и метафазно-профазный индекс (МПИ).

Иммуногистохимическое исследование проводилось на микропрепаратах от 9 пациенток с сохранённой детородной функцией и от 11 женщин, утративших фертильность (всего 20

наблюдений). При изучении скорости деления клеток карциномы яичников мы применяли мышинные моноклональные антитела к антигену ядер пролиферирующих клеток, PCNA клона PC 10, Ig G2 (NCL-PCNA Novocastra) в разведении 1:200 при инкубации 1 час. Далее подсчитывали клетки, в ядрах которых визуализировалась экспрессия антигена PCNA и выражали их количество в %. Для анализа выраженности экспрессии mt p 53 учитывали соотношение раковых клеток с наличием гена mt p 53 и клеток без реакции на ген. Mt p53 диагностировали мышинными моноклональными антителами p53, клон DO-7, IgG2b (M 7001 DakoCytomation) в титре 1:100 при инкубации 1 час. Положительной считали реакцию при наличии ядерной окраски в 10% и более ядер опухолевых клеток.

Визуализация рецепторов к половым гормонам на клетках эндометриоидного рака яичников предпринята с помощью мышинных моноклональных антител к эстрогеновым рецепторам человека, клона 6F1, IgG1 (NCL-L-ER-6F11 Novocastra) в титре 1:80 и антител к прогестероновым рецепторам человека, клон 16, IgG1 (NCL-L-PGR-312 Novocastra) в титре 1:200. Экспозиция длилась в течение 60 мин. Оценка результатов реакции осуществлялась на основании критериев H-score фирмы Dako Cytomation.

Цифровые результаты, полученные в ходе научной работы, подвергались статистической обработке. При определении значимости между переменными в двух группах использовали U-критерий Манна-Уитни, между тремя группами и более – H-критерий Крускала-Уоллиса. Силу корреляционной связи между параметрами определяли ранговой корреляцией Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время определение митотической активности опухолевых клеток является одним из самых популярных и информативных параметров, оцениваемых патологоанатомом в практике при определении биологической активности злокачественного новообразования (скорости пролиферации его клеток), а соответственно и прогноза онкологического заболевания. Полученная в ходе научной работы информация о митотическом режиме эндометриоидной карциномы яичников, в зависимости от возраста женщин, продемонстрирована в табл. 1.

Таблица 1

Митотический режим клеток эндометриоидного рака яичников, учитывая возраст заболевших

Группа	Изучаемый параметр		
	МИ, ‰ (M±m)	Кол-во ПМ, ‰ (M±m)	МПИ, (M±m)
до 55 лет включительно	8,2±2,42	48,3±12,42	1,4±0,102

56 лет и старше	5,7±1,38	36,4±10,74	0,36±0,093
достоверность (p =)	0,01	0,153	0,200

Установлено, что митотическая активность клеток эндометриоидной карциномы яичников у пациенток с сохранённой репродуктивной функцией достоверно выше по сравнению с клетками злокачественных эндометриоидных новообразований яичников, возникающих у пожилых женщин. Вместе с тем, констатируется и большее количество патологических делений раковых клеток в группе молодых респонденток.

Нами не обнаружено зависимости между митотическим индексом неопластической ткани и продолжительностью жизни у молодых пациенток. В противоположность этому прослеживается чёткая обратная связь длительности жизни больных и активностью пролиферации клеток в опухоли у женщин старшей возрастной группы, коэффициент корреляции равен -0,748 (p = 0,001).

В табл. 2 приведена частота патологии митозов в эндометриоидных карциномах женских половых желез.

Таблица 2

Частота диагностики патологических митозов по формам в узле эндометриоидного рака яичников с учётом возрастной группы

Группа	Удельная доля отдельных форм патологических митозов, %				
	отставание хромосом	мосты	многополюсной	полая метафаза	рассеивание хромосом
до 55 лет	46,8	9,7	6,0	5,0	27,1
56 лет и старше	22,8	15,5	17,5	7,4	28,9
достоверность p =	0,03	0,051	0,041	0,05	0,327

Видно, что в эндометриоидных карциномах яичников, возникающих у молодых женщин, такая форма патологического митоза, как отставание хромосом, встречалась достоверно чаще p = 0,03, чем в неоплазмах, встречающихся у исследуемых старше 55 лет, а многополюсной митоз, полая метафаза и рассеивание хромосом, диагностируются гораздо реже, p = 0,08. Становится очевидным тот факт, что в овариальных карциномах эндометриоидного гистологического типа в группе женщин за 55 лет преобладают «летальные» митозы, то есть обеспечивающие вторичные изменения в опухолях в виде некроза и демаркационного воспаления. Такие преобразования в раковом узле обеспечивают активную прогрессию опухоли и как следствие плохой прогноз заболевания.

Полученные сведения позволяют говорить о различной биологической активности и разной степени агрессивности эндометриоидного рака яичников у больных разного возраста. Так, у молодых женщин при быстром делении клеток в опухоли отмечается большая продолжительность жизни, обусловленная, по-видимому, лучшей чувствительностью карциномы к проводимой терапии и факторам противоопухолевой защиты. Напротив, показатель активности пролиферации приобретает ключевое значение при определении продолжительности жизни пациенток в постменопаузе и климактерическом периоде, что позволяет использовать его в качестве важного критерия прогноза у этой группы больных [2, 7].

В результате иммуногистохимического анализа аденокарцином яичников эндометриоидного гистологического типа мы установили, что реакция на PCNA выявляется как диффузная и/или зернистая окраска ядер опухолевых клеток. Положительная реакция с антителами PC-10 к PCNA было визуализировано во всех изученных опухолях. По нашим данным, у больных, вошедших в 1-ую группу индекс пролиферации, был выше и равнялся $79,7 \pm 8,22\%$, между тем во 2-ой группе диагностировался на уровне $59,6 \pm 6,03\%$, $p = 0,05$. Эти сведения подтверждают результаты определения митотического режима карциномы, где была показана более высокая активность деления клеток эндометриоидного овариального рака у молодых женщин. Коэффициент корреляции между частотой экспрессии PCNA в раковых клетках и длительностью жизни больных в возрасте более 55 лет оказался, по нашим расчетам, $-0,884$, $p < 0,001$. Среди молодого контингента подобной тенденции выявлено не было. Таким образом, количество PCNA-положительных раковых клеток можно использовать в качестве прогностического параметра у пожилых пациенток. Подобного мнения придерживаются и ряд ведущих отечественных ученых [7].

Изучая степень злокачественности раковой опухоли и наличие рецепторов к стероидным гормонам в клетках злокачественных эндометриоидных неоплазм яичников доказано, что у женщин с сохранённой репродуктивной функцией доминировали новообразования, в которых выраженность экспрессии на эстрогеновые рецепторы была умеренной и сильной у 55,6% пациенток, в то время как эндометриоидные овариальные карциномы у пожилых женщин в 63,6% случаев показывали слабую и/или отсутствие реакции на эстрогеновые рецепторы. Этот факт позволяет предположить, что высокая скорость деления клеток в злокачественных неоплазмах женских гонад у молодых женщин может быть обусловлена стимулирующим влиянием эстрогена. Однако эндометриоидные карциномы яичников, диагностируемые у фертильных женщин, отличаются выраженной и умеренной иммуногистохимической реакцией на прогестероновые рецепторы в 44,5% наблюдений, тогда как злокачественные неоплазмы

яичников у респонденток старшей возрастной группы содержат эти рецепторы только в 36,4% случаев. Вышесказанное иллюстрирует экспрессию рецепторов к прогестерону как параметр хорошего прогноза у больных злокачественными эндометриоидными опухолями женских гонад. Наше заключение находит подтверждение в работах онкогинекологов и онкоморфологов связывают этот феномен с высокой чувствительностью новообразования к химиотерапии [2, 7].

Выводы:

1. Эндометриоидные карциномы яичников, развивающиеся у женщин репродуктивного возраста, при сравнении с аналогичными новообразованиями у пациенток в постменопаузе и климактерическом периоде гистологически отличаются более высокой скоростью пролиферации клеток, что может быть обусловлено стимуляцией эстрогенами при наличии в клетках опухоли рецепторов к ним.

2. У молодых женщин при показателях активной пролиферации клеток неоплазмы отмечается большая продолжительность жизни, обусловленная наличием рецепторов к прогестерону, что придаёт карциноме большую чувствительность к химиотерапии и факторам противоопухолевой защиты.

Список литературы

1. Кириллина М.П., Лоскутова К.С., Лушников Е.Л. и соавт. Иммуногистохимический анализ эпителиальных клеток молочной железы при опухолевом росте в условиях республики Саха (Якутия) // Якутский медицинский журнал. — 2014. - № 3 (47). — С. 4-8;
2. Колосов А.Е., Новичков Е.В. Морфометрические и иммуногистохимические факторы прогноза у больных серозным и муцинозным раком яичников // Архив патологии. — 2003. — Т. 65, №5. — С. 29-32;
3. Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Лалианци Э.И. и соавт. Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных // Вопросы онкологии. — 2014. - № 3 (60). — С. 288-297;
4. Новичков Е.В., Новичкова О.Н. Морфологическая характеристика и прогноз рецидива эндометриоидного рака яичников // Уральский медицинский журнал. — 2008. - № 5. — С. 75-78;
5. Новичков Е.В., Новичкова О.Н. Патоморфологическая характеристика и критерии прогноза рецидивирования муцинозного рака яичников // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. — 2009. - № 3. — С. 16-22;

6. Халимбекова Д.И., Ульрих Е.А. Мезонефроидный (светлоклеточный) рак женских половых органов (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. — 2012. - № 6 (54). — С. 76-83;
7. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и соавт. Экспрессия белков, ассоциированных с клеточной подвижностью в злокачественных новообразованиях яичника // Сибирский онкологический журнал. — 2012. - № 1. — С. 54-62;
8. Kobayashi H., Yamada Y., Kanayama S. et al. The role of hepatocyte nuclear factor-1beta in the pathogenesis of clear cell carcinoma of the ovary // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2009. — Vol. 19 (3). — P. 471-479;
9. Tangjitgamol S., Manusirivithaya S., Khunnarong J. et al. Expressions of estrogen and progesterone receptors in epithelial ovarian cancer: a clinicopathologic study // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2009. — Vol. 19 (4). — P. 620-627;
10. Yang X.Y., Xi M.R., Yang K.X. et al. Prognostic value of estrogen receptor and progesterone receptor status in young Chinese ovarian carcinoma patients // Gynecol. Oncol. — 2009. — Vol. 113 (1). — P. 99-104.

Рецензенты:

Иванов Л.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии, патологической анатомии с клинической патологией и судебной медициной ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары;

Дмитриев Д.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологии и основ медицинских знаний ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары.