

## Морфологическая характеристика и прогноз рецидива эндометриоидного рака яичников

Е. В. Новичков, О. Н. Новичкова

ГОУ ВПО «Кировская ГМА Росздздрава», кафедра патологической анатомии с секционным курсом, г. Киров

### Резюме

*Исследование посвящено выявлению прогностического значения стромально-паренхиматозного взаимоотношения в опухолевом узле для прогноза рецидивирования эндометриоидного оварийного рака. Установлено, что злокачественные новообразования эндометриоидного гистологического типа с высоким риском возобновления ракового роста имеют меньший объем стромы в опухолевом узле ( $p=0,001$ ), отличаются высокой плотностью васкуляризации ( $p=0,045$ ), уровнем неоангиогенеза в опухоли ( $p=0,05$ ) и невыраженной воспалительной инфильтрацией ( $p=0,005$ ).*

**Ключевые слова:** рак яичника, рецидив, прогноз, эндометриоидный.

### Введение

В большинстве индустриальных стран мира треть больных карциномами яичников умирает на первом году после установления диагноза (летальность 35%). По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, 1-летняя выживаемость больных раком яичников составляет 63%, 3-летняя — 41%, 5-летняя — 35% [1]. Термин «рецидив заболевания», используемый в отношении опухолей яичников, — условный, так как, по существу, речь идет не о рецидиве, а о возобновлении прогрессирования первичных очагов и дальнейшем клиническом проявлении роста метастазов, преимущественно имплантационных, не удаленных при первичном лечении или возникших вновь [2]. Всеми признается, что в 2000-е гг. основные усилия должны быть направлены на изучение теоретических, диагностических, клинических, лечебных и прогностических аспектов возобновления опухолевого роста, что особенно актуально в отношении рака яичников [3].

Частота рецидивирования, по мнению [4,5] напрямую зависит от клинической стадии заболевания, составляя 13% при I стадии (FIGO) и достигая 34% при II стадии онкологического процесса.

До настоящего времени не разработана система критериев прогноза развития рецидива злокачественного эпителиального новообразования яичников. В немногочисленных публикациях, касающихся этой проблемы,

затрагиваются в основном клинические аспекты повторного роста. Так, [6, 7] приводит следующую систему критериев оценки риска рецидивирования овариальных карцином: высокий риск возобновления опухолевого роста следует предполагать при стадии заболевания Ic и более поздней, низкой степени дифференцировки первичной опухоли, вовлечении капсулы яичника в опухолевый процесс, наличии опухолевых разрастаний на наружной поверхности яичника, положительном цитологическом результате в биоптатах с брюшины, выявлении асцита. Автор предлагает при присутствии хотя бы одного из приведенных факторов высокого риска повторного роста рассматривать опухолевый процесс, как прогностически неблагоприятный. Кроме того, [8] отмечает, что с неблагоприятным прогнозом в плане развития рецидива ассоциируются серозные аденокарциномы, в то время как эндометриоидные опухоли имеют лучший прогноз, а муцинозные и светлоклеточные занимают в этом отношении промежуточное положение. Подобного же мнения придерживаются [9], выделяя для ранних стадий рака яичников группы с высоким и низким риском развития рецидивов заболевания. В группу низкого риска ими включены: опухоли высокой дифференцировки Ia и Ib стадии. К группе высокого риска отнесены: опухоли с умеренной и низкой дифференцировкой Ia и Ib стадий и светлоклеточного гистологического типа, а также опухоли Ic и IIa стадий всех гистологических вариантов с различной дифференцировкой.

Е. В. Новичков — доцент;

О. Н. Новичкова — ассистент.

Исходя из этого, очевиден высокий процент возобновления опухолевого роста даже на фоне проводимой противораковой медикаментозной терапии. Так, [10, 11] объясняют этот факт резистентностью неоплазмы, обусловленной отсутствием детализированного патологического описания опухоли, в том числе, наличия клеточных рецепторов, через которые осуществляется взаимодействие химиопрепарата с клеткой-мишенью ясно, что недостаток сведений о биологических особенностях опухоли, в свою очередь, не позволяет выбрать правильную схему лечения.

**Цель исследования:** выявить прогностическое значение стромально-паренхиматозного взаимоотношения в опухолевом узле для прогноза рецидивирования эндометриоидного овариального рака.

### Материалы и методы исследования

Материалом настоящего исследования послужили гистологические препараты операционно-биопсийного материала 36 больных злокачественными эндометриоидными новообразованиями яичника. В работе использовались амбулаторные карты, операционные журналы, клинические истории болезни и парафиновые блоки патоморфологических лабораторий. Учитывались сведения об отдаленных результатах лечения, предоставленные организационно-методическими отделами онкологического диспансера, при оценки прогноза заболевания.

Стромально-паренхиматозные отношения опухолевого узла (объемная плотность паренхимы, стромы, некротизированных тканей) изучались на гистологических срезах операционно-биопсийного материала, окрашенных пикрофуксином по ван Гизон и импрегнированных серебром по Футу, посредством комплекса аппаратно-програмной визуализации морфологических препаратов, анализа и регистрации оптических и морфологических воказателей «ВидеоТест». Определи соотношение площадей цветových фаз в пределах поля зрения. Изменение объемных соотношений опухолевой ткани каждого наблюдения проводилось в 10 произвольных полях зрения микроскопа на объективе  $\times 40$ .

Для изучения прогностического значения составляющих стромы осуществлена квантиметрия гистологических срезов толщиной 5 мкм, окрашенных пикрофуксином по методу ван Гизон, а также серебром по методу Фута, в 10 произвольных полях зрения на микроскопе Leica REICHERT POLIVAR 2 с план-объективом FI APO 10x/0,30, совмещенном с цифровой видеокамерой JVC разрешением 800 x 600 pixel, при помощи системы анализа цифрового изображения Quantimet 500 C+ QWin (Leica

Cambridge Ltd., 1998). В автоматическом режиме («Measure Field» и «Measure Feature») были зафиксированы следующие показатели: количество, площадь и коэффициент округлости опухолевых сосудов; удельная доля отека; степень зрелости и деградации коллагена; площадь, периметр, эквивалентный диаметр ядер и количество свободных клеток стромы, площадь и удельную долю ретикулярной стромы.

Применяли пакет статистических программ SPSS 10.0. Для анализа значимости различий между двумя независимыми параметрами использовали U-критерий Манна-Уитни, между несколькими группами — H-критерий Крускала-Уоллиса. Достоверность различий между двумя связанными переменными устанавливали непараметрическим методом Уилкоксона, между несколькими — методом Фридмана.

### Результаты исследования

При изучении влияния указанных факторов на способность карциномы к рецидивированию исследовались 8 новообразований с рецидивами и 28 эндометриоидных неоплазм без рецидива онкологического заболевания. При сравнении выяснено, что объемная доля стромы в злокачественных новообразованиях эндометриоидного гистогенеза яичника с возобновлением опухолевого роста достоверно ниже ( $13,5 \pm 3,68\%$ ), чем в опухолях без рецидива ( $36,3 \pm 4,21\%$ ,  $p=0,001$ ). Объемная плотность паренхиматозного компонента в обеих наблюдаемых группах также различались значимо, этот показатель ниже в группе эндометриоидных карцином женских гонад без возобновления опухолевого роста ( $79,0 \pm 4,45\%$  против  $62,5 \pm 5,24\%$  соответственно,  $p=0,005$ ). Наряду с этим наблюдается значительное уменьшение площади некрозов в новообразованиях без рецидива в сравнении с рецидивирующим эндометриоидным раком яичников (1,2% и 7,5% соответственно).

Для установления роли плотности васкуляризации ракового узла, степени зрелости и деградации коллагена, клеточности стромы первичной опухоли в последующем развитии рецидива онкологического заболевания мы провели компьютерную квантиметрию компонентов стромы опухолевого узла 36 случаев эндометриоидного рака яичников.

Установлено, что в опухолевом узле эндометриоидного овариального рака количество сосудов составляет в среднем  $5,0 \pm 2,12$  шт./10000 мкм<sup>2</sup>, при этом средняя площадь поперечного сечения их равна  $79,6 \pm 42,49$  мкм<sup>2</sup>.

Морфометрическая характеристика микроциркуляторного русла в опухолевом узле карцином исследуемых групп представлена в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что рецидивирующие злокачественные эндометриоидные новообразования яичников в сравнении с безрецидивными отличаются значимо большим количеством сосудов (5,4 против на 4,6 10000 мкм<sup>2</sup> соответственно,  $p=0,05$ ) и повышением плотности васкуляризации опухоли (41,0 мкм<sup>2</sup> против 32,5 мкм<sup>2</sup> на 1000 мкм<sup>2</sup> площади стромы). Одновременно с этим калибр сосудов в сравниваемых группах не имела достоверных различий.

Важное прогностическое значение может иметь доля отека стромального компонента в опухолевом узле. Средний показатель площади отека в неопластическом узле эндометриоидных новообразований составила  $18,9 \pm 10,15\%$  от общей площади стромального компонента. В дальнейшем нами констатировано что, в рецидивирующих карциномах площадь отека равнялась  $23,4 \pm 6,51\%$  от объема стромы неоплазмы, а в нерецидивирующих неоплазмах яичника этот показатель не превышал  $14,4 \pm 2,75\%$ ,  $p=0,02$ .

Полученные данные о проницаемости сосудов и отеках позволяют косвенно судить о более высокой скорости неоангиогенеза в эндометриоидных карциномах, склонных к повторному росту и рассматривать этот показатель при комплексной оценке злокачественного потенциала опухоли.

Оценивая степени зрелости и выраженности процессов дезорганизации коллагеновых волокон стромы злокачественных эндометриоидных неоплазм яичников, мы измерили: среднюю интенсивность окраски коллагеновых волокон в грациях серого цвета и разницу уровней серого в исследуемой области при помощи анализатора цифрового изображения Quantimet 500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998). Установлено, что в эндометриоидных злокачественных овариальных опухолях среднее значение уровня окраски коллагеновых волокон составили  $149,5 \pm 15,17$  Грей, а разница уровней серого —  $19,6 \pm 4,65$  Грей. Очевидно, что качественный состав коллагенового компонента в строме опухолей обеих групп одинаков, так как не засвидетельствовано отличий по уровню интенсивности окраски волокон ( $149,4$  и  $149,7$  Грей). Вместе с тем процессы

дезорганизации гораздо сильнее выражены в эндометриоидных карциномах яичников, которые в последующем рецидивируют, на что указывает разница в интенсивности окраски по серому ( $21,3$  и  $17,8$  Грей соответственно,  $p=0,03$ ).

Важную роль в строомобразовании в опухоли, а также в разрушении экстрацеллюлярного матрикса играют соединительнотканые клетки местного и гематогенного происхождения, формирующие клеточные внутростромальные инфильтраты. Эти клетки способны продуцировать как факторы, стимулирующие образование стромы, так и различные протеолитические ферменты.

Нами предпринята попытка оценить влияние клеточного состава стромы на прогноз развития повторной эндометриоидной опухоли яичников. При проведении квантиметрического изучения ядер клеточных элементов стромы в исследуемых группах не выявлено достоверных отличий показателей площади и формы. Одновременно подсчитывалось общее количество клеточных элементов на единицу площади стромы. В качестве единицы контроля использовались морфометрические характеристики ядра малого лимфоцита. Результаты представлены в табл. 2.

Полученные сведения указывают на различный количественный состав клеточных элементов стромы злокачественных эндометриоидных неоплазм яичников. Замечено достоверно большее ( $p=0,005$ ) количество свободных клеток стромы в группе неоплазм без развития рецидива по сравнению с рецидивирующими злокачественными эндометриоидными овариальными опухолями ( $33,1 \pm 3,55$  против  $12,8 \pm 3,45/10000$  мкм<sup>2</sup> соответственно). Выраженная инфильтрация стромы эндометриоидной карциномы значительно снижает риск развития рецидива.

## Обсуждение полученных результатов

В ходе научного изыскания мы установили, что эндометриоидные овариальные карциномы с высоким риском рецидивирования характеризуются меньшим объемом стромы в опухолевом узле. Этот факт, по нашему мнению, можно объяснить способностью синтези-

Таблица 1. Квантиметрическая характеристика сосудов микроциркуляторного русла эндометриоидных карцином яичников с учетом развития рецидива ( $M \pm m$ )

Исследуемая группа	Кол-во сосудов, шт./10000 мкм <sup>2</sup>	Средняя площадь сосуда, мкм <sup>2</sup>	Плотность васкуляризации, мкм <sup>2</sup> /1000 мкм <sup>2</sup>
Нерецидивирующие	$4,6 \pm 1,33$	$89,7 \pm 30,60$	$32,5 \pm 6,76$
Рецидивирующие	$5,4 \pm 1,28$	$69,5 \pm 29,47$	$41,0 \pm 8,87$
Достоверность, p	0,05	0,084	0,045

Таблица 2. Морфометрические характеристики ядер свободных клеток стромы эндометриоидных карцином яичников исследуемых групп ( $M \pm m$ )

Исследуемая группа	Площадь ядра, $\text{мкм}^2$	Козфф. овальности	Эквивалентный диаметр, $\text{мкм}$	Клеточность, /10000 $\text{мкм}^2$
Рецидивирующие	23,7 $\pm$ 2,53	2,09 $\pm$ 0,15	5,25 $\pm$ 0,85	12,8 $\pm$ 3,45
Нерецидивирующие	26,9 $\pm$ 5,26	1,99 $\pm$ 0,19	4,39 $\pm$ 0,45	33,1 $\pm$ 3,55
Контроль (малый лимфоцит)	18,5 $\pm$ 2,50	1,6 $\pm$ 0,08	4,7 $\pm$ 0,25	-
Достоверность, p	0,087	0,455	0,061	0,005

Примечание. Коэффициент овальности – отношение наибольшего размера ядра к наименьшему; эквивалентный диаметр – диаметр круга имеющего такую же площадь, как исследуемая область.

ровать компоненты экстрацеллюлярного матрикса опухолевыми клетками. В процессе нарастания признаков катаплазии неоплазмы функция строомобразования раковой клетки уменьшается. В мировой литературе мы прямые и косвенные подтверждения наших научных результатов. Например, [12] определили тенденцию к снижению всех типов коллагенов в экстрацеллюлярном матриксе стромы опухолей по мере снижения их уровня дифференцировки.

Клетки злокачественных эпителиальных опухолей так же синтезируют фактор роста фибробластов, который побуждает основные клетки соединительной ткани к делению, что сопровождается увеличением их количества в строме. Мы диагностировали низкие показатели клеточности стромы опухолевого узла в группе рецидивирующих эндометриоидных карцином яичников. Это на наш взгляд объясняется утратой специфических функций опухолевой клеткой при нарастании степени гистологической злокачественности новообразования. Многие онкогинекологии [6, 7, 9] пришли к аналогичному заключению.

Ангиогенез в опухоли происходит на фоне нарушенных межклеточных взаимодействий. Это приводит к развитию неполноценных сосудов преимущественно капиллярного типа, часто имеющих прерывистую базальную мембрану с нарушенной эндотелиальной выстилкой. В нашей работе мы доказали связь между несостоятельностью кровеносных капилляров карциномы и увеличением потенциала эндометриоидного рака женских гонад к рецидивированию. Опухоли с большими площадями васкуляризации и отека склонны к возникновению повторного роста после проведенного радикального лечения.

## Заключение

Таким образом, злокачественные новообразования эндометриоидного гистологического типа с высоким риском возобновления ракового роста имеют меньшие объемы стромы, паренхимы в опухолевом узле и выраженность воспалительного инфильтрата, отличаются высокой плотностью васкуляризации, уровнем неоангиогенеза в опухоли.

## Литература

1. Parkin D. M., Whelan S. L., Ferlay J. Survival of cancer patients in Europe: Euricare 2 study. IARC Sci Publ. 1997; 7: 143.
2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. Л. «Гиппократ», 1989.
3. Ozols R. F. The management of borderline and/or localized ovarian cancer (stage I and stage II FIGO). 10th International Congress on Anti-Cancer Treatment; 2000 Jan. 31 v Feb. 3; Paris; 2000; p. 34-35.
4. Жордания К. И., Порханова Н. Г. Диагностика рецидивов серозного рака яичника. ОНЦ РАМН им. Н. И. Блохина; 2000; По материалам Краснодарского краевого клинического диспансера; 2000.
5. Gutrie D., Davy M., Phillips P. A study of 656 patients with early ovarian cancer. Gynecol. Oncology; 1984; 17: 363-369.
6. Тюляндин С. А. Выбор химиотерапии первой линии у больных распространенным раком яичников. Вопросы онкологии. 1999; 45(4); 350-354.
7. Тюляндин С. А. Рак яичников: вчера, сегодня, завтра. Материалы конференции «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей»; 1997; Москва; 66-70.
8. Козаченко В. П. Лечение больных раком яичников. Русский медицинский журнал; 2003; 11(26); 1458-1464.
9. Урманчеева А. Ф., Мешкова И. Е. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников. Практическая онкология; 2000; 4; 7-13
10. Hacker N. F., Friedlander M. Treatment of recurrent ovarian cancer. Chang. Gung. Med. J. 2004; 27: 570-577.
11. Herzog T. J. Recurrent ovarian cancer: how important is it to treat to disease progression. Clin. Cancer. Res. 2004; 10 (22): 15: 7439-7448.
12. Пальцев М. А., Иванов А. А. Межклеточные взаимодействия. М. «Медицина», 1995.