

УДК: 618.11-006.6-003.217-092(470.34)

Д.Е. МИЛЬЧАКОВ, Е.В. НОВИЧКОВ, А.А. ВОТИНЦЕВ

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРОЗНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ В РАЙОНАХ КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Опухоли яичников относятся к одному из наиболее сложных разделов современной онкоморфологии. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев рака яичников и более 100 тыс. женщин умирают от злокачественных опухолей яичников [10]. В настоящее время отечественные и зарубежные исследователи отмечают тенденцию выхода заболеваемости раком яичников на 1-е место в структуре онкогинекологии [2, 11].

Многие авторы утверждают, что такая высокая смертность при раке яичников среди всех гинекологических опухолей связана с поздней диагностикой заболевания и развитием рецидивов [1, 4].

Основным методом лечения рака яичников является хирургический в объеме экстирпации или ампутации матки с придатками и удалением большого сальника. Однако В.Г. Черенков и соавт. отмечают, что более чем у 40% больных имеется неадекватный выбор тактики лечения и объем операции, способствующий развитию рецидивов в $\frac{1}{3}$ случаев и прогрессированию онкологического заболевания [9].

Злокачественными новообразованиями в Приволжском федеральном округе (ПФО) болеет почти полтора процента населения. На учете с тем или иным видом злокачественного процесса состоят 418,7 тыс. человек, или каждый 76-й житель округа. Следовательно, сегодня приматом организации онкологической помощи населению должны стать раннее выявление и адекватное лечение с учетом индивидуальной морфологической характеристики серозной карциномы яичников. Тем более, что стоимость лечения пациентов, выявленных на начальных стадиях заболевания, в 1,5-2 раза ниже стоимости лечения больных с запущенными опухолевыми процессами.

Среди 14 субъектов федерации в Приволжском округе Кировская область по онкологической заболеваемости занимает третью строчку после Чувашии и Мордовии (стандартизированный показатель на 100 000 населения – 5,27, 7,86, и 8,36 соответственно). При сравнении Чувашской Республики и Кировской области в отношении пятилетней выживаемости в обоих регионах она довольно низкая по сравнению с российскими показателями.

Целью настоящего исследования являются выявление клинико-морфологических особенностей и оценка выживаемости больных серозным овариальным раком в районах Кировской области.

Материалы и методы. Для исследования использовали операционно-биопсийный материал 126 больных злокачественными серозными опухолями яичников, первично леченных в Кировском областном клиническом онкологическом диспансере с 1987 по 2002 г. Использовались амбулаторные карты, операционные журналы, клинические истории болезни и сведения об отдалённых результатах лечения больных раком яичников. Гистологическая форма неоплазм определялась в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей яичников №9 (Женева, 1977) [7], степень гистологической дифференцировки опухоли устанавливалась по критериям А.С. Broders. Во всех наблюдениях предпринято морфометрическое исследование операционного и биопсийного материала на базе ЦПАО АНО МСЧ Администрации г. Магнитогорска и ОАО «ММК». Цифровое изображение для анализа получали с микроскопа Leica REICHERT POLIVAR 2 с план-объективом F1 APO 40x/0,30, совмещенного с цифровой видеокамерой JVC разрешением 800 x 600 pixel. При этом в микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, обследовалось по 100 клеток в 5 произвольных полях зрения и получены объективные сведения о площади, периметре и форме карциноматозных элементов и их ядер, а также ядерно-клеточное соотношение. Лечение всех пациенток было идентичным и заключалось в сочетании операции (экстирпация или ампутация матки с придатками и резекцией сальника), химиотерапии по известной онкологической схеме. Предоперационное лечение у всех обследуемых отсутствовало.

Результаты и обсуждение. В группу наблюдения вошли больные в возрасте от 24 до 72 лет. Пик заболеваемости установлен у шести- и семидесятилетних женщин. При погодовой оценке среднего возраста заболевших нами отмечена тенденция к некоторому омоложению онкопатологии яичников (рис. 1).

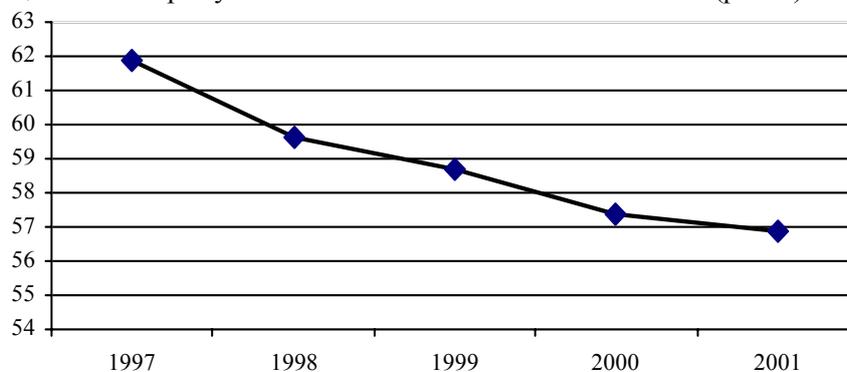


Рис. 1. Средний возраст заболевших раком яичников в Кировской области в период с 1997 по 2001 г.

Так, в 1997 г. средний возраст заболевших составил 61,9 +/- 12,6 лет; а в 2001 г. — 56,9 +/- 13,8 лет (рис. 1).

А.Ф. Урманчеева и соавт. также указывают на рост повозрастной заболеваемости в группе более молодых женщин [8].

Анализируя стадии развития рака яичников, на которых было диагностировано заболевание, получены следующие результаты: I стадия выявляется у 12,2% больных; II стадия – у 10,5%; III стадия – у 42,1% больных; IV стадия – в 32,3% случаев. Неустановленной осталась стадия у 2,9% больных (рис. 2).

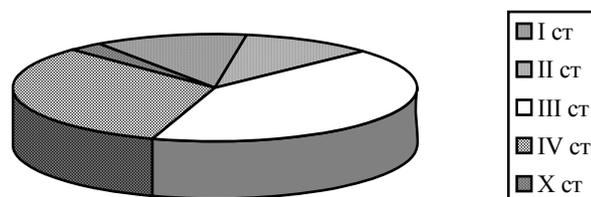


Рис. 2. Распределение заболевших серозным овариальным раком в Кировской области по стадиям

Эти результаты согласуются со сведениями В.М. Мерабишвили и соавт., которые отмечают, что при диагностике рака яичников устанавливаются преимущественно III и IV стадии опухолевого процесса [4].

При сопоставлении продолжительности жизни пациентов со стадией злокачественного процесса в яичниках получены показатели одно-, трех- и пятилетней выживаемости (табл. 1).

Результаты исследований (табл. 1) свидетельствуют о том, что 5-летняя выживаемость больных всех клинических стадий развития рака яичников в Кировской области и Чувашской Республике ниже среднестатистической. Так, В.С. Свинцицкий и соавт. приводят высокие показатели пятилетней выживаемости больных: I стадия – 66,9%; II – 40,3%; III – 29,1%; IV – 14,7% [6].

Таблица 1

Выживаемость больных раком яичников с различной стадией опухолевого процесса

Стадия	Выживаемость больных в различные сроки, %		
	12 мес.	36 мес.	60 мес.
I	95,4	68,0	41,0
II	88,6	66,7	39,4
III	57,9	34,2	12
IV	3 +/- 2,3 мес.		

С целью более детальной морфологической характеристики серозного овариального рака были проанализированы особенности карцином в различных районах Кировской области. При этом мы выделили 2 группы наблюдения на основании сведений организационно-методического отдела онкологического диспансера. Первая группа объединила наблюдения серозной овариальной карциномы в 4 наиболее эпидемиологически неблагоприятных районах Кировской области (Арбажский, Санчурский, Унинский, Оричевский), где заболеваемость раком яичников была наибольшей. Во 2-ю группу вошли наблюдения из Афанасьевского, Верхошижемского, Нагорского и Малмыжского районов Кировской области, отличающихся наиболее благоприятной эпидемиологической обстановкой (табл. 2).

Таблица 2

Заболееваемость раком яичников в районах Кировской области

Эпидемиологически неблагоприятные районы (группа 1)	Заболееваемость	Эпидемиологически благоприятные районы (группа 2)	Заболееваемость
Арбажский	402,1	Афанасьевский	219,5
Санчурский	368,7	Верхошижемский	228,0
Унинский	371,9	Нагорский	200,0
Оричевский	356,0	Малмыжский	225,6

На собственном материале нами изучено гистологическое строение первичных раков яичников I-IV клинических стадий.

Среди злокачественных овариальных новообразований серозного строения в эпидемиологически благоприятных районах Кировской области высокая степень гистологической дифференцировки встречался в 12 (24,5%) случаев, умеренная – 16 (32,7%), а низкая – в 21 (42,8%).

Злокачественные высокодифференцированные новообразования яичников у пациенток в экологически благоприятных районах отличались преобладанием сосочковых структур. Эпителий, выстилающий ворсины, варьировал по форме от узкого (с вытянутыми ядрами средней величины) до крупного с хорошо выраженной гомогенной цитоплазмой и овальными ядрами, лежащими то базально, то апикально и, нередко располагающимися своим длинником, поперечно к оси клетки. Митозы регистрировались достаточно часто. Строма представлена в основном тонкостенными сосудами капиллярного типа с небольшим количеством соединительнотканых волокон, количество свободных клеток стромы увеличивалось, в основном за счет лимфоцитов. Встречались очаги обызвествления и псаммоматозные тельца.

Карциномы яичников средней степени гистологической дифференцировки в этой группе характеризовались многоядным полиморфным эпителием. Относительно крупные пузырьковидные или гиперхромные ядра с мелкими неправильной формы ядрышками. Иногда наблюдались гигантские многоядерные клетки, выстилающие железистые структуры, нередко содержащие в просвете слизь. Строма достаточно хорошо выражена, содержит значительное количество капилляров, малоклеточная. Отчетливо прослеживаются некротические изменения. Псаммоматозные тельца редки.

Низкодифференцированные новообразования женских гонад у пациенток 2 группы представлены в основном опухолями солидного строения, сформированными полями неопластических клеток, среди которых встречаются единичные железы. Сосочковые структуры в таких неоплазмах практически не выявляются. Клеточный и ядерный полиморфизм умеренно выражен. Ядра небольших размеров, умеренно гиперхромные. Количество стромы колебалось от случая к случаю в разных участках опухоли. Среди волокнистых структур определяются лимфо-плазмочитарные инфильтраты, выраженность которых также варьирует. Наблюдаются крупные очаги некрозов.

Среди карцином яичников серозного гистогенеза у пациенток из экологически неблагоприятных районов (77 наблюдений) высокая степень гистологической дифференцировки встречалась в 16 (20,8%) случаев, умеренная – 16 (20,8%), а низкая – в 45 (58,4%).

Гистологически в овариальных карциномах низкой степени злокачественности в группе женщин, проживающих в эпидемиологически неблагоприятных районах Кировской области, сосочковые структуры преобладали и сочетались с единичными железами. Ворсины покрыты уплощенным эпителием с умеренно выраженным полиморфизмом. Отчётливо видны явления пролиферации с формированием многорядного многослойного пласта в виде микрососочков чисто эпителиального состава (без стромы). Многорядный эпителий с крупными овальными ядрами, наслаивающимися друг на друга, и узким ободком цитоплазмы. Хорошо заметны ядрышки, митозы редки. Стромальный компонент характеризовался узкими соединительнотканными тяжами, содержащими сосуды капиллярного типа и незначительное количество крупных клеток.

Умереннодифференцированный рак яичников у пациенток 1-й группы отличался преобладанием тубулярных структур, сформированных опухолевыми клетками, варьирующими по размерам и форме от мелких уплощённых с вытянутыми ядрами, часто создающими участки солидизации, до крупных цилиндрических с гомогенной розовой цитоплазмой и резко увеличенными овальными ядрами, наползающими друг на друга, расположенными преимущественно базально. Железистые структуры разделены тонковолокнистой малоклеточной стромой. Некротические очаги в опухолевом узле единичны.

Рак яичников низкой степени гистологической дифференцировки у больных в этой группе имел солидное строение и не обнаруживал гистологической однородности. Так в одних случаях карциномы микроскопически состоят из тяжёлых мелких клеток с круглыми гиперхромными ядрами, выполняющими почти всё тело клетки. Строма опухоли вырисовывается слабо в виде редких соединительнотканых волокон с отдельными свободными клетками. В других – характеризовались многослойными эпителиальными пластами резким клеточным и ядерным полиморфизмом. Отмечались увеличение размеров и гиперхромность ядер, дистрофия опухолевых клеток с наличием большого количества дегенеративных форм, дисконфлексация опухолевого эпителия с образованием комплексов клеток, располагающихся в железисто-кистозных полостях, и инвазией стромы единичными опухолевыми клетками или их небольшими группами. Стромальный компонент с небольшим количеством клеток типа фибробластов и фиброцитов, лимфоциты редки, нарастают явления фиброза и гиалиноза.

С целью определения параметров, характеризующих размеры и форму клеток и ядер карцином придатков матки у женщин разного возраста, нами проведен квантитативный анализ 126 гистологических препаратов опухо-

лей. Учитывались площадь, периметр и коэффициент формы раковой клетки, площадь и периметр ядра, ядерно-клеточное соотношение. Также определялось количество эпителиальных клеток в поле зрения микроскопа (клеточность) (табл. 3).

Таблица 3

Цитоморфометрические характеристики серозной овариальной карциномы у женщин разных возрастных групп (M±m)

Параметр	Исследуемая группа в районах		Достоверность, p
	эпидемиологически благоприятных	эпидемиологически неблагоприятных	
Площадь клетки, мкм ²	59,0±7,49	66,1±8,17	0,045
Периметр клетки, мкм	31,3±4,24	32,8±4,18	0,175
Площадь ядра, мкм ²	30,8±8,92	33,5±9,65	0,149
Периметр ядра, мкм	22,5±3,50	23,5±3,95	0,263
ЯКО ¹	0,55±0,126	0,52±0,109	0,313
КФ ²	0,69±0,034	0,71±0,027	0,05
Клеточность ³	25,3±6,48	23,9±3,23	0,861

¹ЯКО – ядерно-клеточное отношение; ²КФ – коэффициент формы, отношение наименьшего размера клетки к наибольшему; ³Клеточность – количество паренхиматозных раковых клеток в поле зрения на план-объективе x40.

При оценке морфометрических параметров (табл. 3) неопластической клетки карцином яичников различных групп статистически достоверно большие размеры установлены в новообразованиях у женщин, проживающих в эпидемиологически неблагоприятных районах Кировской области, в сравнении с раковыми клетками во 2-й группе исследуемых (66,1±8,17 мкм² против 59,0±7,49 мкм², p = 0,045). Подобная закономерность зафиксирована при сопоставлении периметров клеток неоплазм исследуемых групп (32,8±4,18 мкм и 31,3±4,24 мкм соответственно, p=0,175), однако различия были статистически недостоверными. Одновременно с этим нами выявлено значимое увеличение коэффициента формы клеток опухоли у женщин 1-й группы (0,71±0,027, p = 0,05), что указывает на уплощение ракового эпителия в исследуемых неоплазмах и снижение его дифференцировки.

Заключение. Таким образом, в Кировской области отмечается более низкая выживаемость пациенток с серозным овариальным раком относительно средней пятилетней выживаемости в России, что, на наш взгляд, объясняется закономерным омоложением больных, страдающих раком яичников, и более поздней диагностики (выявление на III и IV стадии на 3% больше, чем по России).

Эпидемиологическое благополучие в некоторых районах Кировской области закономерно сочетается со слабо выраженными проявлениями опухолевой прогрессии и низкой злокачественностью неоплазмы. Напротив, при запущенных случаях овариальной карциномы регистрируется резкая катаплазия с дедифференцировкой опухолевых элементов.

В клинической практике гинекологов должна учитываться как высокая частота развития злокачественных опухолей яичников, так и значительное увеличение числа запущенных карцином женской гонады среди неблагоприятных районов области.

Литература

1. *Жордания К.И.* Злокачественные эпителиальные опухоли яичников // Современная онкология. 2002. Т. 2, № 2. С. 28-34.
2. Злокачественные новообразования в России в 2000 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М.: Медицина, 2002. 264 с.
3. *Колосов А.Е.* Опухоли яичников и прогноз для больных: Руководство для врачей. Киров, 1996. 240 с.
4. *Мерабишвили В.М., Урманчеева А.Ф., Протасов Д.А. и др.* Комплексная оценка онкологической помощи больным злокачественными новообразованиями яичников по данным популяционного ракового регистра // Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников: Мат. науч.-практ. конф. СПб., 2001. С. 74.
5. *Нечаева И.Д.* Опухоли яичников. Л.: Медицина. 1966. 176 с.
6. *Свиницкий В.С., Воробьева Л.И., Лигирда Н.Ф., Проскурня Л.А.* Выживаемость больных раком яичников в зависимости от варианта первичного лечения, стадии заболевания и гистологического типа опухоли // Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников: Мат. науч.-практ. конф. СПб., 2001. С. 75.
7. *Серов С.Ф., Скалли Р.Е., Собин Л.Г.* Гистологическая классификация опухолей яичников. М: Медицина, 1977.
8. *Урманчеева А.Ф., Мешкова И.Е.* Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников // Практическая онкология. 2000. № 4. С. 7-13.
9. *Черенков В.Г., Байдо С.В., Иванченко В.В., Субботина О.Ю.* Хирургические аспекты лечения злокачественных опухолей яичников // Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников: Мат. науч.-практ. конф. СПб., 2001. С. 112.
10. *Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. et al.* Cancer Incidence in Five Continents// IARC Sci Publ. Lyon, 1997. V. 7. С. 143.
11. *Survival of Cancer Patients in Europe: Eurocare 2 Study// IARC Sci Publ. Lyon, 1999. V. 7. С. 151.*

МИЛЬЧАКОВ ДМИТРИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ родился в 1958 г. Окончил Пермский государственный медицинский институт. Заведующий урогинекологическим отделением Кировского областного клинического онкологического диспансера. Основное направление работы: онкогинекология. Автор 8 опубликованных работ.

НОВИЧКОВ ЕВГЕНИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ родился в 1973 г. Окончил медицинский факультет Чувашского государственного медицинского университета. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом «Кировская ГМА». Основное направление работы: морфология опухолей. Автор 55 опубликованных работ и 3 патентов на изобретение.

ВОТИНЦЕВ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ родился в 1979 г. Окончил Кировскую государственную медицинскую академию. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии с секционным курсом «Кировская ГМА». Основное направление работы: морфология опухолей. Автор 24 опубликованных работ, из них 1 патент на изобретение.
