

Доцент Е.В. Новичков, А.А. Вотинцев
**ОБОСНОВАНИЕ БЛАГОПРИЯТНОГО
ПРОГНОЗА СЕРОЗНОГО ОВАРИАЛЬНОГО
РАКА У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО
ВОЗРАСТА**

Кировская государственная медицинская академия

Анализ публикаций о возрасте пациентов при раке разных органов показывает, что у молодых больных в возрасте до 45 лет прогноз более благоприятный, чем у пожилых. Это положение подтверждается при раке печени, у больных раком шейки матки и при раке молочной железы [7].

В литературе не систематизирована информация о карциномах половых желез у молодых пациенток, хотя этот контингент отличается от больных, находящихся в пре- и постменопаузе, по гормональному профилю, методам медицинского пособия и прогнозу.

Что касается сведений о выживаемости больных раком яичников старших возрастов и молодых, то они весьма противоречивы. Так, И.Д. Нечаева [3] в своей монографии "Опухоли яичников" сообщает, что наилучшие отдаленные результаты лечения рака яичников у старших женщин. Другие авторы отстаивают противоположное мнение [1]. Они считают, что лучшие результаты лечения у лиц молодого возраста. По данным авторов, больные в возрасте до 29 лет живут 5 лет и более в 46,9% случаев. С увеличением возраста выживаемость больных злокачественными опухолями яичников снижается.

При планировании лечения больных эпителиальными опухолями яичников в репродуктивном периоде и при желании сохранить детородную функцию, с учетом комплекса положительных прогностических факторов, чаще склоняются к производству берегательных хирургических операций с односторонним удалением придатков. А у женщин в пре- и постменопаузе преимущественно выполняется экстирпация матки с придатками с обеих сторон и оментэктомия. Эта проблема постоянно обсуждается гинекологами и онкогинекологами. Гинекологи, обследующие молодых женщин, подвергшихся органосохраняющему лечению, у которых позднее выявляется прогрессия рака яичников, всегда выражают сожаление, что своевременно не был удален пораженный орган [9, 10].

Имеются основания полагать, что разные отдаленные результаты лечения рака яичников у молодых и старых женщин обусловлены их гормональным ба-

лансом. У молодых женщин обильный эндокринный профиль, он обеспечивается взаимоотношениями между гипоталамо-гипофизарной системой и половыми гормонами, которые вырабатываются фолликулами (эстроген), желтыми телами (прогестерон) и текальной яичника (эстроген). Активизация функции яичника осуществляется в основном гонадотропными гормонами передней доли гипофиза. Причем содержание гонадотропина в гипофизе достигает максимума в 30 лет.

Исследования, проводимые до настоящего времени, показывают достоверную взаимосвязь экспрессии различных опухолевых маркеров с гормональным профилем у женщины и сохранностью детородной функции [5]. Вместе с тем сравнительный клинкоморфологический анализ серозного рака яичников у женщин разного возраста в литературе не представлен.

Все изложенное подчеркивает актуальность и целесообразность изучения особенностей морфологии рака яичников в зависимости от возраста больных с применением современных морфологических методов исследования, что будет способствовать адекватному лечению и повышению выживаемости больных.

Целью настоящей научной работы явилось выявление клинических и патогистологических прогностически значимых параметров овариального рака у женщин в с сохраненной фертильностью и в климактерическом периоде, менопаузе.

Материалы и методы

Материалом настоящего исследования послужили гистологические препараты операционно-биопсийного материала 222 больных серозными злокачественными новообразованиями яичника Ic-IV клинических стадий (FIGO, 1976). Использовались амбулаторные карты, операционные журналы, клинические истории болезни и парафиновые блоки патоморфологических лабораторий.

Все женщины с первичными карциномами женских гонад подвергались хирургическому лечению (экстирпация матки с придатками и резекцией сальника). У всех пациенток отсутствовала противораковая предоперационная терапия. Послеоперационное лечение представляло собой химиотерапию в сочетании с гормонотерапией по известной онкологической схеме. В нашей работе методы лечения первичного рака яичника не учитывались.

Клиническая стадия опухоли у больных определялась по Международным классификациям TNM (1997) и FIGO (1976). Степень гистологической дифференцировки опухоли устанавливалась по критериям А.С. Broders (1926) [6].

Для морфометрической характеристики опухолевых клеток использовались системы анализа цифрового изображения Quantimet 500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998) и AxioVision 3.0 (Carl Zeiss GmbH, 2001). Цифровое изображение для анализа получали с микроскопа Leica REICHERT POLIVAR 2

с план-объективом FI APO 40x/0,30, совмещенного с цифровой видеокамерой JVC разрешением 800 x 600 pixel. Были определены площадь раковых клеток, площадь их ядер, ядерно-клеточное соотношение. С целью обеспечения высокой точности измерений в каждом наблюдении исследовалось по 100 клеток. Измерение гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, выполняли в 5 произвольных полях зрения.

Полученные в ходе исследования результаты подвергнуты автоматизированной обработке с помощью специализированных статистических пакетов SPSS 10.0 с функциональными приложениями. Зависимость между признаками оценивали по коэффициенту корреляции (r), его ошибке (m) и уровню значимости (p), которые высчитывались с помощью метода непараметрической корреляции Спирмена. Применялись непараметрические методы изучения достоверности разницы величин Краскала-Уоллиса и Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Серозную злокачественную неоплазму яичника достоверно отличают такие цито- и кариометрические параметры: площадь клетки - $63,2 \pm 15,51 \text{ мкм}^2$ ($p < 0,001$); периметр клетки - $32,2 \pm 4,50 \text{ мкм}$ ($p < 0,001$); коэффициент формы раковой клетки (отношение наименьшего размера клетки к наибольшему) - $0,79 \pm 0,719$ ($p < 0,001$); площадь ядра - $32,4 \pm 9,49 \text{ мкм}^2$ ($p < 0,001$); периметр ядра - $22,9 \pm 4,20 \text{ мкм}$ ($p < 0,001$); ядерно-клеточное отношение - $0,53 \pm 0,114$ ($p < 0,001$). В то же время выявлены недостоверные отличия по коэффициенту овальности ядра неопластической клетки (отношение наибольшего размера ядра к наименьшему) - $1,72 \pm 0,127$ ($p = 0,305$). Количество паренхиматозных раковых клеток на площадь опухолевой паренхимы составило $24,6 \pm 5,74$ клеток ($p = 0,005$) в поле зрения на план-объективе $\times 40$. Таким образом, серозную овариальную карциному можно дифференцировать от неоплазм других гистологических типов по меньшим значениям площади и периметра как ядра, так и опухолевой клетки, кубичностью ракового эпителия.

С целью определения параметров, характеризующих размеры и форму клеток и ядер карцином придатков матки у женщин разного возраста, нами проведен квантиметрический анализ 222 гистологических препаратов опухолей. 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. 1).

Оценив морфометрические параметры (табл. 1) неопластической клетки карцином яичников различных групп, статистически достоверно большие размеры установлены в новообразованиях у женщин старше 55 лет в сравнении с раковыми клетками в группе молодых пациенток ($66,1 \pm 8,17 \text{ мкм}^2$ против $59,0 \pm 7,49 \text{ мкм}^2$, $p = 0,045$). Подобная закономерность зафиксирована при сопоставлении периметров кле-

ток неоплазм исследуемых групп ($32,8 \pm 4,18$ мкм и $31,3 \pm 4,24$ мкм соответственно, $p=0,175$), однако различия были статистически недостоверными. Одновременно с этим нами выявлено значимое увеличение коэффициента формы клеток опухоли у женщин в климактерическом периоде и менопаузе ($0,71 \pm 0,027$, $p=0,05$), что указывает на уплотнение ракового эпителия в исследуемых неоплазмах.

О злокачественном течении новообразования при больших размерах ядер указывается в работах [4, 8]. Ученые утверждают, что при увеличении площади ядра значительно снижается продолжительность жизни больных. Они также отмечают связь между увеличением размеров ядер опухолевых клеток и степенью

дифференцировки овариальной карциномы, то есть с возрастанием площади ядра повышается и злокачественность рака яичников. В дальнейшем, детализируя собственные квантиметрические параметры, мы констатировали вышеописанные закономерности в овариальных карциномах любой степени гистологической дифференцировки. На основании этого можно утверждать, что цито-кариометрические параметры опухоли у женщин разных возрастных групп, болеющих серозным раком яичников, являются крайне ценными и должны учитываться при определении индивидуального прогноза.

Для полной характеристики кариометрических

Таблица 1

Цитоморфометрические характеристики серозной овариальной карциномы у женщин разных возрастных групп ($M \pm m$)

Изучаемый параметр	Возраст пациенток, лет		Достоверность, p
	до 55	старше 55	
Площадь клетки, мкм ²	$59,0 \pm 7,49$	$66,1 \pm 8,17$	0,045
Периметр клетки, мкм	$31,3 \pm 4,24$	$32,8 \pm 4,18$	0,175
Площадь ядра, мкм ²	$30,8 \pm 8,92$	$33,5 \pm 9,65$	0,149
Периметр ядра, мкм	$22,5 \pm 3,50$	$23,5 \pm 3,95$	0,263
ЯКО ¹	$0,55 \pm 0,126$	$0,52 \pm 0,109$	0,313
КФ ²	$0,69 \pm 0,034$	$0,71 \pm 0,027$	0,05
Клеточность ³	$25,3 \pm 6,48$	$23,9 \pm 3,23$	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 х40.

Таблица 2

Квантиметрические параметры опухолевых клеток и их ядер у женщин с серозным раком яичника разного возраста с учётом степени гистологической дифференцировки

Степень диффер.	Возраст пациенток, лет	Площадь клетки, мкм ²	Периметр клетки, мкм	Площадь ядра, мкм ²	Периметр ядра, мкм	ЯКО ¹	КФ ²	Клеточность ³
Высокая	до 55 включительно	$49,5 \pm 11,29$	$28,7 \pm 4,14$	$25,5 \pm 7,29$	$20,1 \pm 2,56$	$0,56 \pm 0,148$	$0,65 \pm 0,084$	$24,0 \pm 9,04$
	56 и старше	$59,4 \pm 10,24$	$31,3 \pm 2,52$	$31,8 \pm 8,83$	$22,1 \pm 2,21$	$0,53 \pm 0,122$	$0,69 \pm 0,039$	$24,0 \pm 1,73$
Достоверность, p=		0,105	0,181	0,057	0,057	0,573	0,324	0,317
Умеренная	до 55 включительно	$61,1 \pm 13,54$	$31,7 \pm 3,61$	$29,8 \pm 8,65$	$21,9 \pm 3,10$	$0,51 \pm 0,171$	$0,65 \pm 0,050$	$25,2 \pm 1,65$
	56 и старше	$65,3 \pm 13,72$	$33,2 \pm 3,65$	$30,9 \pm 8,06$	$22,6 \pm 2,99$	$0,48 \pm 0,079$	$0,69 \pm 0,072$	$22,1 \pm 6,06$
Достоверность, p=		0,61	0,37	0,91	0,734	0,776	0,079	0,643
Низкая	до 55 включительно	$59,2 \pm 14,41$	$31,2 \pm 4,16$	$33,5 \pm 9,43$	$23,6 \pm 3,80$	$0,59 \pm 0,129$	$0,72 \pm 0,039$	$26,8 \pm 5,31$
	56 и старше	$70,1 \pm 16,17$	$33,8 \pm 4,65$	$35,4 \pm 10,06$	$24,5 \pm 4,42$	$0,52 \pm 0,106$	$0,73 \pm 0,048$	$23,6 \pm 3,63$
Достоверность, p=		0,039	0,090	0,590	0,505	0,060	0,127	0,169

¹ЯКО - ядерно-клеточное отношение;

²КФ - отношение наименьшего размера клетки к наибольшему;

³ Клеточность - количество паренхиматозных раковых клеток на площадь опухолевой паренхимы

особенностей овариального рака мы дополнительно определили вышеуказанные клеточные, ядерные показатели в опухолевом узле и их взаимоотношения у пациенток различных возрастных групп с учетом степени гистологической дифференцировки опухоли (табл. 2).

При сопоставлении полученных результатов (табл.2) замечено, что площади клеток и ядер, их периметры, а также коэффициент формы раковой клетки у пациенток в возрасте до 55 лет включительно незначимо меньше, чем у больных старше 55 лет. Такая закономерность отмечалась при неоплазмах яичников как высокой, так умеренной и низкой степени гистологической дифференцировки. Необходимо заметить и факт, указывающий на резкое увеличение размеров раковой клетки при высокозлокачественных овариальных карциномах в группе пожилых женщин, при этом $p = 0,039$. Наряду с этим показатели ядерно-клеточного отношения и клеточности опухолевого узла наоборот преобладали у пострадавших фертильного возраста, но статистически достоверной разницы установлено не было.

Учитывая многолетние исследования профессора В.Л. Винокурова [2], очевидно то, что развитие у женщины, страдающей раком яичников, рецидива заболевания должно однозначно расцениваться как признак плохого прогноза. В связи с этим мы изучили цито-кариометрические параметры ракового узла у женщин разного возраста в зависимости от возобновления опухолевого роста (табл. 3).

Оценив сведения таблицы 3, установили, что неопластические клетки различных групп карцином яичников пациенток моложе 56 лет статистически недостоверно больше в новообразованиях без возобновления опухолевого роста в сравнении с рецидивирующим раком ($61,5 \pm 11,55$ мкм² против $59,0 \pm 16,57$ мкм², $p = 0,930$). Подобная закономерность зафиксирована и во второй группе больных (старше 55 лет) ($67,3 \pm 15,49$ и $59,1 \pm 12,87$ мкм² соответственно, $p = 0,215$). В то же время нами не выявлено различий в форме клеток опухоли. Ядерно-клеточное отношение также резко возросло с увеличением риска разви-

тия рецидива как у женщин фертильного возраста, так и в климактерическом периоде и менопаузе. На наш взгляд, необходимо акцентировать внимание на более резком увеличении ЯКО в группе молодых пациенток, в связи с чем этот фактор может рассматриваться как критерий неблагоприятного прогноза, особенно у респонденток моложе 56 лет. Неоднозначные результаты были получены нами при анализе размера ядер и клеточности неопластического узла, что еще раз подтверждает неоднородность злокачественных эпителиальных новообразований женских гонад и убеждает в отличии критериев оценки прогноза у онкогинекологических больных.

При анализе динамики изменений квантиметрических характеристик неопластических клеток серозного рака яичников установлено, что площадь опухолевой клетки закономерно нарастает с увеличением возраста заболевших женщин (коэффициент корреляции $r = 0,304$, $p = 0,003$), что, по нашему мнению, соответствует снижению степени гистологической дифференцировки в старшей возрастной группе и обуславливает худший прогноз.

Для более детального изучения данной зависимости мы оценили морфометрические параметры ракового эпителия у женщин молодого возраста (рис. 1).

На рисунке 1 представлены сведения, характеризующие взаимосвязь между площадью раковой клетки, площадью её ядра и возрастной группой заболевших женщин с сохранённой генеративной функцией. В ходе изучения коэффициента корреляции нами установлено, что в группе овариальных карцином, поражающих фертильных пациенток, прослеживается прямая умеренная зависимость размера опухолевой клетки от возраста пострадавших (коэффициент корреляции $r = 0,432$, $p = 0,002$). Вместе с тем выявлялась положительная корреляция умеренной силы между площадью ядра раковой клетки и возрастом пациенток ($r = 0,486$, $p < 0,001$).

Изменение площади ядра неопластической клетки находилось в умеренной прямой связи с возрастной группой обследуемых (коэффициент корреляции $r = 0,555$, $p = 0,021$).

Таблица 3

Показатели цито- и кариоморфометрии в прогнозе рецидива у женщин с серозным раком яичника разного возраста

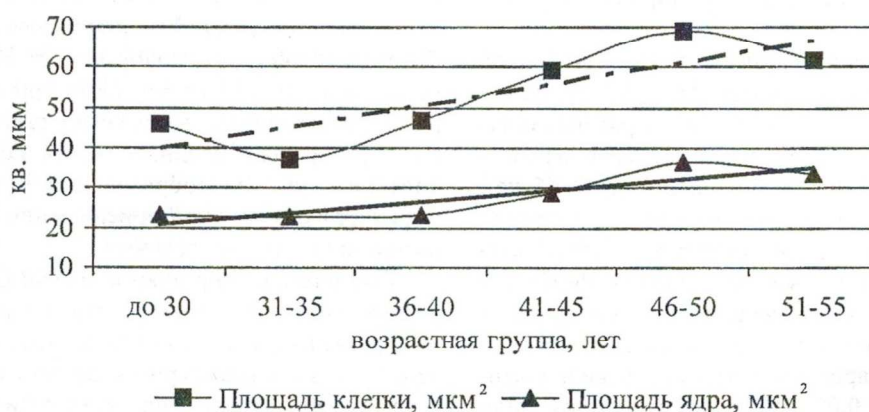
Возраст пациенток, лет	Наличие рецидива	Площадь клетки, мкм ²	Периметр клетки, мкм	Площадь ядра, мкм ²	Периметр ядра, мкм	ЯКО ¹	КФ ²	Клеточность ³
до 55 включительно	Рецидив	$59,0 \pm 16,57$	$31,0 \pm 4,33$	$32,0 \pm 9,14$	$23,2 \pm 3,46$	$0,58 \pm 0,146$	$0,71 \pm 0,050$	$23,4 \pm 5,36$
	Без рецидива	$61,5 \pm 11,55$	$32,3 \pm 3,47$	$31,1 \pm 8,87$	$22,6 \pm 3,44$	$0,51 \pm 0,099$	$0,69 \pm 0,075$	$24,6 \pm 5,81$
Достоверность, $p =$		0,930	0,790	0,526	0,269	0,175	0,341	0,325
56 и старше	Рецидив	$59,1 \pm 12,87$	$31,4 \pm 4,05$	$31,7 \pm 11,42$	$23,3 \pm 4,85$	$0,54 \pm 0,109$	$0,71 \pm 0,086$	$25,3 \pm 3,09$
	Без рецидива	$67,3 \pm 15,49$	$33,1 \pm 4,24$	$34,1 \pm 9,50$	$23,6 \pm 3,88$	$0,52 \pm 0,110$	$0,71 \pm 0,052$	$23,5 \pm 3,31$
Достоверность, $p =$		0,215	0,370	0,473	0,602	0,590	0,948	0,498

¹ЯКО - ядерно-клеточное отношение;

²КФ - отношение наименьшего размера клетки к наибольшему;

³Клеточность - количество паренхиматозных раковых клеток на площадь опухолевой паренхимы.

Рис. 1. Зависимость цито-морфометрических показателей серозного овариального рака от возраста фертильных пациенток



Заключение

На основании изучения морфометрических характеристик серозного рака яичников женских гонад можно констатировать, что серозные карциномы яичника, поражающие женщин репродуктивного возраста, в сопоставлении с неоплазмами этого органа у пациенток в климактерическом периоде и менопаузе отличаются меньшими размерами ракового эпителия (по цифровой квантиметрии 59,0 против 66,1 мкм² соответственно) при вытянутой форме клетки (коэффициент формы 0,69 и 0,71 соответственно), а площадь неопластической клетки и площадь ее ядра находятся в прямой умеренной зависимости от возраста больной (коэффициент корреляции равен $r = 0,432$, $p = 0,002$ и $r = 0,555$, $p = 0,021$ соответственно). Данные сведения должны обязательно учитываться при определении и обосновании индивидуального прогноза у женщин, страдающих овариальным раком, как детородного возраста, так и у пациенток с утраченной фертильностью.

Список литературы

1. Али-Заде В.А. Клинико-прогностические факторы при раке яичников / В.А. Али-Заде, А.Р. Атакишев // Вопросы онкологии. - 1990. - Т.36, №8. - С. 1005-1006.
2. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В.Л. Винокуров. - СПб: ООО "Издательство ФОЛИАНТ", 2004. - 336 с.: ил.
3. Нечаева И.Д. 10-летний опыт деятельности Международного Кооперативного Центра ВОЗ по клиническому изучению опухолей яичников / И.Д. Нечаева, М.М. Буслаева, В.Л. Винокуров и др. // Вопросы онкологии. - 1981. - №2. - С. 70-73.
4. Baak J.P. The prognostic value of morphometrical features and cellular DNA content in cis-platin treated late ovarian cancer patients / J.P. Baak, N.W. Schipper, E.C. Wisse-Brekemans et al. // Br. J. Cancer. - 1988. - Vol.57 (5). - P.503-508.

5. Baekelandt M. Expression of apoptosis-related proteins is an independent determinant of patient prognosis in advanced ovarian cancer / M. Baekelandt, R.Holm, J.M. Nesland et al. // J. Clin. Oncol. - 2000. - Vol. 18 (22). - P.3775-3781.

6. Broders A.C. Carcinoma: Grading and practical application / A.C. Broders // Arch. Pathol. - 1926. - Vol.2 (1). - P. 376-380.

7. Lukanova A. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses / A. Lukanova, R. Kaaks // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. - 2005. - Vol.14 (1). - P. 98-107.

8. Mogensen O. Nuclear volume and prognosis in ovarian cancer / O.Mogensen, F.B. Sorensen, P. Bichel, A. Jakobsen // Int. J. Gynecol. Cancer. - 1992. - Vol.2 (3). - P. 141-146.

9. Polverino G. Survival and prognostic factors of women with advanced ovarian cancer and complete response after a carboplatin-paclitaxel chemotherapy / G. Polverino, F. Parazzini, G. Stellano et al. // Gynecol. Oncol. - 2005. - Vol.99 (2). - P.343-347.

10. Sardi J.E. Favorable clinical behavior in young ovarian carcinoma patients: a rationale for conservative surgery / J.E. Sardi, P. Anchezar, A. Bermudez // Int. J. Gynecol. Cancer. - 2005. - Vol.15 (5). - P.762-769.

Summary

E.V. Novichkov, A.A. Votintsev

THE SUBSTANTIATION OF FAVORABLE PROGNOSIS AT THE YOUNG WOMEN WITH SEROUS OVARIAN CARCINOMA

Kirov state medical academy

The aim of current study was to detect clinical and morphological parameters having significance in prognosis of ovarian cancer in patients with saved reproductive function and in old women. The operative biopsy materials from 222 patients with serous ovarian

cancer Ic-IV clinical stage (FIGO) were examined. Morphometrical measurements were performed with systems of analysis Quantimet 500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998) and AxioVision 3.0 (Carl Zeiss GmbH, 2001). Serous ovarian carcinoma in young women as compared with patients in menopause and postmenopausal periods is remarkable for smaller size of tumor epithelial cells and elongated cell form. The nuclear and cell sizes correlate with patient age. The obtained data can be used in definition and substantiation of prognosis at different age women with serous ovarian cancer.