

Доцент Е.В.Новичков
**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ
БОЛЬНЫХ СЕРОЗНОЙ
РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ
КАРЦИНОМой ЯИЧНИКОВ**

Кировская государственная медицинская академия

Злокачественные новообразования в настоящее время являются одними из наиболее распространенных заболеваний, занимая второе место в структуре инвалидности и смертности, уступая только патологии сердечно-сосудистой системы. Темпы роста числа больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования в несколько раз превышают темпы роста населения страны, регистрируемые в последние годы, а увеличение контингента больных, состоящих на учете в онкологических учреждениях превышает этот показатель в 4 раза.

За последнее десятилетие рост заболеваемости раком яичников в России составил 8,5% [5]. В ряде регионов России заболеваемость злокачественными новообразованиями яичников опередило рак шейки матки [4]. По данным долгосрочного прогнозирования, в двухтысячные годы подобная тенденция заболеваемости будет сохраняться, соответственно возрастут и показатели смертности, поэтому указанная проблема приобретает также большое социальное значение [3].

Цель исследования. Целью настоящей научно-исследовательской работы явилось выявление прогностически значимых патоморфологических, морфометрических характеристик первичной опухоли у женщин страдающих рецидивирующей карциномой яичников с последующей разработкой алгоритма определения продолжительности жизни после радикального лечения.

Материалы и методы

Материалом настоящего исследования послужили гистологические препараты операционно-биопсийного материала 60 больных серозными новообразованиями яичника Iс, II и III клинических стадий (FIGO, 1976) с рецидивом новообразования. Использовались амбулаторные карты, операционные журналы, клинические истории болезни и парафиновые блоки патоморфологических лабораторий.

Женщины с первичными карциномами женских гонад подвергались хирургическому лечению (экстирпация матки с придатками и резекцией сальника). У всех пациенток отсутствовала противоопухолевая 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 дифференци-

ровки опухоли устанавливалась по критериям А.С.Бродерс (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.

Митотический режим опухолевых клеток у 60 больных первичным раком яичника был проанализирован в гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, а также по Фельгену. Митотическая активность (индекс) определялась путем подсчета 1000 опухолевых клеток при увеличении микрообъекта в 900 раз. Долю различных форм патологии митоза вычисляли в процентах к общему числу митозов [1]: отставание хромосом в мета-анателофазе, мосты, рассеивание хромосом и их фрагментов, многополюсные митозы, полые метафазы. Трехгрупповые метафазы, моноцентричные, а также асимметричные митозы были объединены в группу „прочие” патологические митозы. В каждом наблюдении исследовалось общее количество митозов и общее количество патологических митозов. В дальнейшем при рассмотрении различных видов патологических митозов с целью изучения клеточного атипизма мы объединили наиболее часто встречающиеся типы патологических митозов в 2 категории: митозы, обуславливающие анеуплоидию опухолевых клеток (отставание хромосом в мета-, ана- и телофазе, многополюсные и асимметричные митозы, трёхгрупповая метафаза) и «летальные» - приводящие к гибели клетки (рассеивание хромосом в метафазе, мосты, полая метафаза, К-митоз).

Для изучения прогностического значения составляющих стромы осуществлена квантиметрия гистологических срезов толщиной 5 мкм, окрашенных пикрофуксином по методу ван Гизон, 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 опухолевых сосудов и количество свободных клеток стромы.

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 Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни.

В своей работе мы использовали многопараметрическую линейную регрессионную модель. Доверительный интервал полученной модели определяли по значению R^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее достоверными прогностически значимыми критериями у женщин с рецидивирующей овариальной карциномой были признаны: степень дифференцировки карциномы, площадь ядра опухолевой клетки, митотический индекс, удельная доля «летальных» форм митозов, количество свободных клеток стромы и общее количество сосудов микроциркуляторного русла на единицу площади стромы неоплазмы.

На основании математического анализа полученной информационной матрицы была разработана кибернетическая модель, позволяющая с высокой точностью рассчитывать продолжительность жизни данной категории онкологических больных.

Наиболее близкий способ описан в [2]. Он заключается в том, что прогноз выставляется по бальной оценке некоторых факторов: возраст, метод лечения опухоли, степень дифференцировки карциномы, сопутствующие заболевания. И далее прогноз в зависимости от суммы баллов делится на благоприятный, относительно благоприятный, сомнительный и неблагоприятный.

Недостатками способа являются большое число параметров при вычислении прогноза, а также субъективность используемых критериев.

Сущность способа заключается в том, продолжительность жизни в месяцах вычисляется по формуле, представляющей собой линейную комбинацию нескольких переменных. Переменными являются морфологические параметры первичной опухоли.

Техническим результатом изобретения является повышение точности определения продолжительности жизни, уменьшение количества вычисляемых переменных и возможность использования его при планировании тактики ведения больных, а также в выборе метода лечения.

Способ реализуется следующим образом: определяются такие параметры первичной опухоли как степень дифференцировки карциномы, площадь ядра опухолевой клетки, митотический индекс, удельная доля «летальных» форм митозов, количество свободных клеток стромы и общее количество сосудов микроциркуляторного русла на единицу площади стромы неоплазмы.

Степень дифференцировки карциномы устанавливается в соответствии с критериями А.С.

Broders и учитывается в баллах: низкая степень дифференцировки 1 балл; умеренная – 2 балла; высокая – 3 балла.

Площадь ядра раковой клетки измеряется окуляром-микрометром или анализатором телевизионного изображения в мкм^2 .

Митотический индекс определяется путём подсчёта общего количества фигур деления на 1000 опухолевых клеток и выражается в промиллях (‰).

Удельная доля «летальных» для клетки форм митозов выражается в процентах (%) от общего количества фигур деления.

Количество свободных клеток подсчитывается на 10000 мкм^2 площади стромы с использованием анализатора телевизионного изображения.

Количество сосудов микроциркуляторного русла подсчитывается анализатором телевизионного изображения на 10000 мкм^2 площади стромы опухоли.

Далее вычисляется продолжительность жизни в месяцах по формуле:

$$\text{ПЖ (мес)} = (-95,6) + 42,51 \cdot x_1 + 3,37 \cdot x_2 + 4,02 \cdot x_3 + 0,72 \cdot x_4 - 19,03 \cdot x_5 + 13,97 \cdot x_6,$$

где x_1 – степень дифференцировки опухоли (1 – низкая, 3 – высокая);

x_2 – площадь ядра раковой клетки (мкм^2);

x_3 – митотический индекс (‰);

x_4 – удельная доля «летальных» митозов от общего количества (%);

x_5 – количество свободных клеток на 10000 мкм^2 площади стромы;

x_6 – количество сосудов микроциркуляторного русла на 10000 мкм^2 площади стромы (мкм^2).

Достоинствами способа являются небольшое количество используемых морфологических критериев, простота и небольшая стоимость реактивов для получения необходимых параметров, возможность использования в рутинной патоморфологической практике и медицинской науке.

Примеры использования:

1. Больная Ц., 58 лет, рабочая, № истории болезни 114, поступила в Республиканский клинический онкологический диспансер гор. Чебоксары 27 августа 1997 г. с жалобами на тянущие боли внизу живота, слабость. В акушерском анамнезе 2 беременности, менопауза 5 лет. Объективно: состояние пациентки удовлетворительное, кожные покровы физиологической окраски, гемодинамические показатели в пределах нормы, в легких везикулярное дыхание. При пальпации живот увеличен, мягкий, умеренно болезненный в левой и правой подвздошных областях. Определяется свободная жидкость в брюшной полости. При влагалищном исследовании диагностируются бугристые опухолевые узлы в малом тазу размером до 5 см. Во влагалище скудные кровянистые выделения. При пункции Дугласова пространства в брюшинной жидкости выявлены атипичные клетки. Иных изменений в лабораторных показателях не установлено. При лапаротомии диагностировано опухолевое поражение

обоих яичников кистозно-солидного характера с метастатическим поражением сальника. Произведена экстирпация матки с придатками и резекцией сальника с последующими 4 курсами химио- и гормонотерапии по стандартной схеме. Клинический диагноз: Рак обоих яичников, клиническая стадия III (FIGO), $T_3N_0M_0$, асцит. Рецидив злокачественного новообразования развился через 3 месяца от начала радикального лечения.

При гистологическом исследовании первичной опухоли был выявлен серозный гистологический тип карциномы яичника умеренной степени гистологической дифференцировки (2 балла). После проведения цитоморфометрического исследования установлено, что средняя площадь ядра опухолевой клетки равна 23,0 $\mu\text{м}^2$. Митотический индекс составил 4,5 %, удельная доля «летальных» для клетки форм митоза – 29,0%. При морфометрическом исследовании стромального компонента количество свободных клеток на 10000 $\mu\text{м}^2$ площади стромы равнялось 6,05, а количество сосудов микроциркуляции – 1,3 на 10000 $\mu\text{м}^2$ площади стромы.

Таким образом, вычисляем продолжительность жизни:

$$\text{ПЖ} = (-95,6) + 42,51 \cdot 2 + 3,37 \cdot 23,0 + 4,02 \cdot 4,5 + 0,72 \cdot 29 - 19,03 \cdot 6,05 + 13,97 \cdot 1,3 = 8,92 \text{ месяца.}$$

По данным диспансерного наблюдения за больной, полученным из онкологического диспансера установлено, что больная Ц. прожила 9 месяцев с момента постановки диагноза.

2. Больная Л., пенсионерка, 62 лет, № истории болезни 1525, поступила в Республиканский клинический онкологический диспансер гор. Чебоксары 25 октября 1998 г. с жалобами на тянущие боли внизу живота, увеличение живота, слабость. В акушерском анамнезе 10 беременностей. Менопауза более 10 лет. Объективно: состояние пациентки удовлетворительное, кожные покровы бледно-розовые, гемодинамические показатели в пределах нормы, в легких везикулярное дыхание. При пальпации живот увеличен, мягкий, безболезненный, при глубокой пальпации по Образцову определялась свободная жидкость в брюшной полости. При влагалищном исследовании выявлено опухолевидное образование в малом тазу размером до 15 см. Патологических выделений из влагалища нет. При цитологическом исследовании асцитической жидкости выявлены атипичные клетки. Иных изменений в лабораторных показателях не установлено. При лапаротомии диагностировано опухолевое поражение обоих яичников кистозного строения, метастатическое поражение большого сальника. Произведена экстирпация матки с придатками и резекцией сальника с последующими 8 курсами химио- и гормонотерапии по стандартной схеме. Клинический диагноз: Рак обоих яичников, клиническая стадия III (FIGO), $T_3N_xM_0$, метастаз в сальник, асцит. Рецидив злокачественного новообразования развился через 20 месяцев после радикального лечения.

При гистологическом исследовании первичной опухоли был выявлен серозный гистологический тип карциномы яичника высокой степени гистологической дифференцировки (3 балла). После проведения цитоморфометрического исследования установлено, что средняя площадь ядра опухолевой клетки равна 22,7 $\mu\text{м}^2$. Митотический индекс составил 3,7 %, удельная доля «летальных» для клетки форм митоза – 29%. При морфометрическом исследовании стромального компонента количество свободных клеток на 10000 $\mu\text{м}^2$ площади стромы равнялось 8,84, а количество сосудов микроциркуляции – 5,09 на 10000 $\mu\text{м}^2$ площади стромы.

Таким образом, вычисляем продолжительность жизни:

$$\text{ПЖ} = (-95,6) + 42,51 \cdot 3 + 3,37 \cdot 22,7 + 4,02 \cdot 3,7 + 0,72 \cdot 29 - 19,03 \cdot 8,84 + 13,97 \cdot 5,09 = 47,07 \text{ месяца.}$$

По данным диспансерного наблюдения за больной, полученным из онкологического диспансера установлено, что больная Л. прожила 47 месяцев с момента постановки диагноза.

Список литературы:

1. Алов А.И. Морфологические и прикладные аспекты патологии митоза. // Архив патологии. – 1975. – № 12. – С. 3 – 14.
2. Бохман Я.В. Миома матки в сочетании эндометриозом – факторы высокого риска развития злокачественных опухолей / Я.В. Бохман, А.Т. Волкова, А.Е. Колосов, И.Л. Юдковская, А.С. Вишневский // Миома матки: Сб. науч. тр. / Под ред. проф. Л.Н. Василевской. – М., 1979. – с. 47-50.
3. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В.Л. Винокуров. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. – 336 с.
4. Мерабишвили В.М. Комплексная оценка онкологической помощи больным злокачественными новообразованиями яичников по данным популяционного ракового регистра / В.М. Мерабишвили, А.Ф. Урманчеева, Д.А. Протасов и др. // Мат. научно-практ. конф. «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников». – Великий Новгород – Санкт-Петербург. – 2001. – С.74.
5. Злокачественные новообразования в России в 1998 году (заболеваемость и смертность) / Под. ред. акад. В. И. Чиссова, проф. В.В. Старинского, к.м.н. Л.В. Ременник. М., 2000. – 284 с.
6. Broders A.C. Carcinoma: Grading and practical application // Arch. Pathol. – 1926. – Vol.2 (1). – P. 376-380.