

© Е.В. Новичков, 2006
УДКТ616-006.6 : 616-002.155(045)

ЗНАЧЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ОПУХОЛИ В ПРОГНОЗЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ СЕРОЗНОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ

Е.В. Новичков

Кировская государственная медицинская академия

Наиболее частой патологией среди злокачественных опухолей яичников является серозный рак, макроскопические особенности роста и клиническое поведение которого и являются для широкой врачебной аудитории своего рода прообразом рака яичника. При гистологической диагностике бросается в глаза сложность строения серозных раков. Эпителий характеризуется многослойностью, многоядерностью, увеличением числа митозов и появлением многоядерных клеток. В процессе роста, который бывает мультицентрическим и неодномоментным, раковый эпителий образует самые разнообразные структуры - солидные, сосочковые, полиаденоматозные, трабекулярные, анапластические и другие [5, 4, 8]. Поэтому большая часть серозных аденокарцином может быть обозначена как мультиформная карцинома, хотя более всего типичной следует считать медуллярную, солидную структуру [2].

По данным А.И. Карселадзе [3], серозные опухоли могут содержать до 14 типов структур, включая базалиоидные, веретёноклеточные, цилиндроматозные, гепатоидные и др.

Выявление клинического значения некоторых морфологических признаков, характеризующих особенности отдельных форм первичного рака яичников, а также сочетание этих признаков представляет не только теоретический интерес, но может оказаться полезным для дифференциальной диагностики первичных овариальных карцином с метастатическими раками и для более правильной оценки прогноза злокачественных эпителиальных новообразований женских гонад.

В последние годы внимание исследователей привлекает прогностическое значение морфометрии таких клеточных параметров, как размеры и

форма ядра, клетки, ядерно-клеточное соотношение, клеточный атипизм, митотический режим и плотность ядра. Причем это стало возможно благодаря широкому внедрению в медицинскую практику всевозможных автоматических анализаторов изображения, что позволило производить учет оптимального количества клеток в гистологическом препарате опухоли.

На современном этапе вряд ли возможно осуществлять адекватное лечение больных злокачественными опухолями яичников, не располагая детальной информацией о характере их метастазирования, от которого зависят клиническое течение, выбор методов лечения, особенности организации диспансерного наблюдения и прогноз заболевания [1,7].

Целью настоящего исследования явилось изучение морфометрических параметров опухоли, учитывая закономерности метастазирования рака яичников.

Материал и методы. Материалом настоящего исследования послужили гистологические препараты операционно-биопсийного материала 222 больных злокачественными серозными новообразованиями яичника. Больным с первичными карциномами женских гонад проводилась экстирпация матки с придатками и резекцией сальника. У всех наблюдаемых пациенток отсутствовала противораковая предоперационная терапия. Послеоперационное лечение представляло собой химиотерапию в сочетании с гормонотерапией по известной онкологической схеме. Для морфометрической характеристики опухолевых клеток во всех 222 наблюдениях использовались системы анализа цифрового изображения Quantimet 500 C + QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998). Цифровое изображение для анализа получали с микроскопа Leica REICHERT POLIVAR 2 с план-объективом FI APO 40x/0,30, совмещённого

с цифровой видеокамерой JVC разрешением 800 x 600 pixel. Вычислялись следующие морфометрические показатели: площадь, периметр и коэффициент формы раковых клеток; площадь, периметр, коэффициент овальности и эквивалентный диаметр их ядер; ядерно-клеточное отношение. С целью обеспечения высокой точности измерений в каждом наблюдении исследовалось по 100 клеток с гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином.

Результаты и обсуждение. Для установления морфологических особенностей, характерных для новообразований склонных к опухолевой прогрессии (метастазированию), все 222 случая карцином яичников были поделены на 2 группы:

1) неоплазмы без метастазов (74 случая);

2) рак яичника с наличием опухолевых депозитов в других органах и тканях (148 наблюдений).

В дальнейшем все гистологические препараты были подвергнуты морфометрическому анализу с помощью анализатора цифрового изображения Quantimed 500 C + .

При анализе цито- и кариометрических параметров серозного гистологического варианта овариальной карциномы установлено, что в новообразованиях без метастатических отсеков в другие органы и ткани площадь раковой клетки большая ($64,4 \pm 13,52$ мкм², $p = 0,47$), а площадь ядра неопластической клетки констатировалась статистически незначимо меньше ($30,8 \pm 7,89$ мкм², $p = 0,38$). Одновременно с этим, величина ядерно-клеточного соотношения была достоверно выше в злокачественных эпителиальных новообразованиях яичников с наличием метастазов ($0,55 \pm 0,06$, $p = 0,05$). При сопоставлении величины коэффициента формы (КФ) неопластической клетки было выяснено, что КФ выше в опухолях яичников, давших раковые отсеки в различные органы и ткани, чем в опухолевых узлах без метастазов ($0,71 \pm 0,048$ против $0,68 \pm 0,035$, $p = 0,048$). То есть для метастазирующих серозных карцином придатков матки характерны клетки кубической формы, в то время как неметастазирующие овариальные карциномы отличаются призматической формой ракового эпителия. Одним из самых значимых в прогнозе метастазирования серозного рака яичников, по нашим данным, является количество неопластических клеток в поле зрения (клеточность), которое в группе овариальных карцином без метастазирования составило $21,1 \pm 3,51$, а в злокачественных эпителиальных новообразованиях с раковыми депозитами было значительно больше ($26,0 \pm 5,66$, $p = 0,024$).

Для более точного установления роли квантитетрических критериев в прогнозе метастатического процесса мы уточнили цито- и кариометрические особенности ракового эпителия серозной карциномы женских гонад в соответствии со степенью гистологической дифференцировки по А.С. Broders [6].

При изучении факторов, относящихся к квантитетрическим особенностям раковой клетки и ее

ядра высокодифференцированных серозных эпителиальных новообразований яичников, выяснилось, что наибольшие площадь и периметр неопластической клетки выявляются в опухолях без метастатических отсеков в другие органы и ткани ($55,7 \pm 7,02$ мкм², $p = 0,452$ и $55,7 \pm 7,02$ мкм, $p = 0,663$ соответственно), однако различия оказались статистически недостоверными. Напротив, площадь ядра высокодифференцированной серозной овариальной карциномы была больше в неоплазмах с наличием раковых депозитов в серозные оболочки и паренхиматозные органы ($28,7 \pm 8,50$ мкм², $p = 0,663$). Одновременно с этим величина ядерно-клеточного соотношения определялась выше в злокачественных эпителиальных новообразованиях яичников с наличием метастазов ($0,55 \pm 0,143$, $p = 0,662$) и крайне низкой средней продолжительностью жизни больных ($22,7 \pm 11,28$ мес, $p = 0,036$). Одним из самых показательных в прогнозе метастазирования серозного рака яичников, по нашим данным, является количество неопластических клеток в поле зрения (клеточность), которое в группе овариальных карцином без метастазирования составило $21,1 \pm 3,01$, а в злокачественных эпителиальных новообразованиях высокой степени гистологической зрелости с раковыми депозитами было значительно больше ($25,9 \pm 4,02$, $p = 0,072$).

В свою очередь умеренно дифференцированные опухоли яичников серозного происхождения, характеризующиеся более высокими площадью и периметром раковой клетки, отличаются низким метастатическим потенциалом ($64,8 \pm 12,97$ мкм², $p = 0,452$ и $31,1 \pm 3,29$ мкм, $p = 0,421$). У больных, неопластические клетки которых имеют более крупное ядро (площадь - $31,1 \pm 10,62$ мкм², периметр - $22,8 \pm 4,11$ мкм) и как следствие обладают высоким ядерно-клеточным отношением ($0,52 \pm 0,120$), констатируются региональные и отдаленные метастазы. Все отличия были статистически недостоверными. Подсчет количества неопластических клеток в поле зрения показал статистически значимое увеличение их числа в карциномах придатков матки с метастатическим поражением брюшины, большого сальника, плевры, пупка и печени, по сравнению с неметастазирующими опухолями ($26,5 \pm 2,60$ и $19,8 \pm 2,67$, $p = 0,027$ соответственно). Несмотря на минимальные отличия цито- и кариометрических параметров в эпителиальных опухолях женских гонад серозного происхождения средней степени гистологической злокачественности, их совокупность обуславливает развитие метастазов и достоверно снижает продолжительность жизни больных. Так, средняя продолжительность жизни пациенток с серозной умеренно дифференцированной карциномой яичника без раковых отсеков в органы и ткани равна $46,0 \pm 19,17$ месяцев против $20,1 \pm 8,15$ месяцев ($p = 0,016$) в группе метастазирующих новообразований.

У больных низкодифференцированным серозным раком яичника, имеющих метастатические отсеки в органы и ткани, средняя площадь

($64,6 \pm 16,47 \text{ мкм}^2$, $p = 0,306$) и периметр ($32,5 \pm 4,91 \text{ мкм}$, $p = 0,422$) опухолевой клетки, средняя площадь ($34,6 \pm 9,97 \text{ мкм}^2$, $p = 0,782$) и периметр ($24,1 \pm 4,44 \text{ мкм}$, $p = 0,422$) ядра были меньше, а ядерно-клеточное отношение выше ($0,56 \pm 0,127$, $p = 0,489$), чем при злокачественных овариальных неоплазмах с отсутствием метастазов.

Важно отметить, что у пациенток с распространенным раковым процессом отмечалось возрастание количества эпителиальных клеток на единицу площади опухолевой паренхимы ($25,9 \pm 4,93$ клеток, $p = 0,382$).

Опираясь на общеизвестный факт, что наличие метастатических отсеков в лимфатических узлах (паховых, малого таза, парааортальных) не оказывает влияние на течение онкологического заболевания у женщин, страдающих раком яичников, мы проанализировали морфометрические характеристики злокачественных серозных новообразований яичников с метастазами в брюшину, большой сальник, плевру и печень. Результаты приведены в таблице.

Оказалось, что морфометрические параметры первичной опухоли отличаются в соответствии с локализацией метастатических очагов (табл.). Так, наименьшие значения площади и периметра клет-

ки, площади и периметра ядра, ядерно-клеточного отношения определялись в карциномах, распространяющихся только по брюшине. Одновременно эти неоплазмы характеризовались самыми высокими показателями коэффициента формы клетки и овальности ядра, а также имели лучший прогноз заболевания среди всех метастазирующих опухолей. У этих пациенток средняя продолжительность жизни составила $24,0 \pm 11,31$ мес. При метастатическом поражении плевры, нами констатированы наибольшие значения ядерно-клеточного отношения ($0,72 \pm 0,145$, $p = 0,184$) при наименьшей продолжительности жизни ($13,7 \pm 9,61$ мес, $p = 0,627$) больных. Следует отметить, что указанные различия не имели статистической достоверности.

Что касается возможности прогнозирования ранних имплантационных метастазов по брюшине, необходимо отметить достоверно меньший размер раковой клетки по сравнению с непрогрессирующими неоплазмами (площадь клетки $47,6 \pm 12,25 \text{ мкм}^2$ против $64,4 \pm 13,52 \text{ мкм}^2$, $p = 0,034$; периметр клетки $21,7 \pm 3,11$ против $32,7 \pm 3,16$, $p = 0,019$). Такие опухоли характеризуются более высоким уровнем клеточного атипизма (ядерно-клеточное отношение $0,57 \pm 0,048$ против $0,49 \pm 0,029$, $p = 0,048$).

Таблица

Кардио- и цитометрическая характеристика метастазирующих овариальных карцином в зависимости от локализации раковых депозитов

Локализация метастазов	Площадь клетки, мкм^2	Площадь ядра, мкм^2	Я КО	Периметр клетки, мкм	Периметр ядра, мкм	КФ	Овальность ядра	Клеточн.	ПЖ, мес
1. Брюшина	$47,6 \pm 12,25$	$27,6 \pm 10,12$	$0,57 \pm 0,048$	$21,7 \pm 3,11$	$19,8 \pm 3,25$	$0,73 \pm 0,083$	$1,77 \pm 0,069$	$26,2 \pm 4,48$	$24,0 \pm 11,31$
2. Большой сальник	$63,0 \pm 15,41$	$38,4 \pm 9,78$	$0,65 \pm 0,058$	$32,2 \pm 5,44$	$25,3 \pm 4,85$	$0,70 \pm 0,056$	$1,71 \pm 0,105$	$25,8 \pm 2,96$	$21,6 \pm 18,01$
3. Плевра	$57,2 \pm 13,52$	$36,5 \pm 9,38$	$0,72 \pm 0,145$	$30,6 \pm 4,45$	$24,5 \pm 4,68$	$0,71 \pm 0,042$	$1,74 \pm 0,156$	$25,1 \pm 4,51$	$13,7 \pm 9,61$
4. Печень	$59,1 \pm 18,52$	$36,1 \pm 10,94$	$0,67 \pm 0,118$	$32,2 \pm 6,42$	$25,5 \pm 5,24$	$0,70 \pm 0,090$	$1,72 \pm 0,125$	$29,3 \pm 9,65$	$16,8 \pm 10,75$
5. Без метастазов	$64,4 \pm 13,52$	$30,8 \pm 7,89$	$0,49 \pm 0,029$	$32,7 \pm 3,16$	$22,6 \pm 2,46$	$0,68 \pm 0,650$	$1,67 \pm 0,099$	$21,1 \pm 3,51$	$48,6 \pm 16,22$
Достоверность, p 1-5	0,217	0,388	$< 0,001$	0,249	0,254	0,937	0,802	0,356	0,140
Достоверность, p 1-4	0,471	0,440	0,184	0,519	0,281	0,967	0,831	0,780	0,627
Достоверность, p 1,2	0,166	0,079	0,033	0,229	0,079	0,644	0,166	0,711	0,768
Достоверность, p 1,3	0,305	0,138	0,087	0,305	0,087	0,909	0,732	0,909	0,180
Достоверность, p 1,5	0,034	0,316	0,048	0,019	0,069	0,527	0,237	0,128	0,296
Достоверность, p 2,5	0,520	0,166	0,001	0,861	0,319	0,711	0,595	0,086	0,092
Достоверность, p 3,5	0,138	0,327	0,001	0,164	0,732	0,569	0,495	0,379	0,033
Достоверность, p 4,5	0,484	0,516	0,004	0,920	0,250	0,617	0,664	0,174	0,089

ЯКО - ядерно-клеточное отношение;

КФ - коэффициент формы клетки, отношение наименьшего размера к наибольшему;

Овальность ядра - отношение наибольшего размера исследуемого ядра к наименьшему;

Клеточн. - клеточность, количество эпителиальных клеток в поле зрения (план-объектив $\times 40$);

ПЖ - продолжительность жизни.

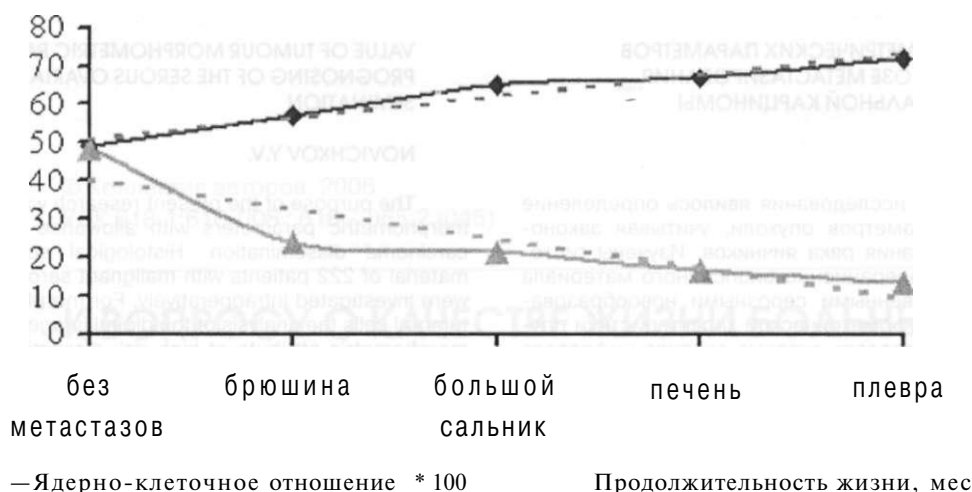


Рис. Динамика изменений ядерно-клеточного отношения и продолжительности жизни в зависимости от распространенности метастатического процесса.

Дальнейшее распространение имплантационных метастазов, а также формирование внутриорганных раковых депозитов сопряжено с закономерным, статистически значимым ($p = 0,001$) нарастанием ядерно-клеточного отношения. Так, в новообразованиях с поражением большого сальника и плевры этот показатель составил $0,65 \pm 0,058$ и $0,72 \pm 0,145$ соответственно. Карциномы с наличием очагов отсева в печени показывали значения ядерно-клеточного отношения в пределах $0,67 \pm 0,118$ ($p = 0,004$).

Резюмируя приведенные сведения, можно заключить, что ядерно-клеточное отношение может рассматриваться не только как самостоятельный фактор при прогнозе метастазирования злокачественных серозных новообразований женских гонад, но и являться достоверным критерием оценки этапа опухолевой прогрессии как по брюшине, так и в паренхиматозные органы. Особенно четко такая тенденция прослеживается при распространении неопластического процесса на большой сальник. Различия между значениями ядерно-клеточного отношения в группах больных с изолированным имплантационным поражением брюшины и с переходом на большой сальник были достоверны ($0,57 \pm 0,048$ против $0,65 \pm 0,058$, $p = 0,033$).

Установлена взаимосвязь значения ядерно-клеточного отношения и продолжительности жизни от локализации опухолевых отсеков (рис.).

Оказалось, что по мере распространения метастатического процесса закономерно возрастает ядерно-клеточное отношение в клетках первичной опухоли (коэффициент корреляции $r = 0,669$, $p < 0,001$) и уменьшается средняя продолжительность жизни женщин с серозным овариальным раком ($r = -0,504$, $p = 0,007$).

Выводы

1./ Морфометрическими признаками высокого риска метастазирования серозного рака яичников являются уменьшение площади опухолевой клетки

с одновременным увеличением ядерно-клеточного соотношения.

2. Для метастазирующих серозных карцином придатков матки характерны клетки кубической формы, а количество неопластических клеток в поле зрения (клеточность) должно превышать $26,0 \pm 5,66$, в то время как неметастазирующие овариальные карциномы отличаются призматической формой ракового эпителия и меньшей клеточностью.

3. Возможно прогнозировать ранние имплантационные метастазы по брюшине по малому размеру раковой клетки при высоком уровне катаплазии (нарастание ядерно-клеточного соотношения). Дальнейшее распространение имплантационных метастазов, а также формирование внутриорганных раковых депозитов сопряжено с закономерным, статистически значимым нарастанием ядерно-клеточного отношения.

4. Средняя продолжительность жизни женщин с наличием метастазов обратно пропорциональна величине ядерно-клеточного соотношения.

Литература

1. Винокуров, В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В.Л. Винокуров. - СПб, 2004. - 336 с.
2. Глазунов, М.Ф. Опухоли яичников / М.Ф. Глазунов. - Л.: Медгиз, 1961. - 336 с.
3. Карсладзе, А.И. Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников / А.И. Карсладзе // Практическая онкология. - 2000. - №4. - С. 14-18.
4. Колосов, А.Е. Опухоли яичников и прогноз для больных / А.Е. Колосов. - Киров, 1996. - 240 с.
5. Хмельницкий, О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний / О.К. Хмельницкий. - СПб.: «СОТИС», 1994. - С. 372-376.
6. Broders, A.C. Carcinoma: Grading and practical application / A.C. Broders // Arch. Pathol. - 1926. - Vol. 2. - P. 376-380.
7. Coukos, G. Surgical management of epithelial ovarian cancer / G. Coukos, S. Rubin // Oncol. Spectr. - 2001. - Vol. 2., №5. - P. 350-360.
8. Seidman, J.D. Pathology of ovarian carcinoma / J.D. Seidman, R.J. Kurman // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. - 2003. - Vol. 17, № 4. - P. 909-925.

**ЗНАЧЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
ОПУХОЛИ В ПРОГНОЗЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ
СЕРОЗНОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ**

Е.В. НОВИЧКОВ

Целью настоящего исследования явилось определение морфометрических параметров опухоли, учитывая закономерности метастазирования рака яичников. Изучены гистологические препараты операционно-биопсийного материала 222 больных злокачественными серозными новообразованиями яичника. Для морфометрической характеристики опухолевых клеток использовалась система анализа цифрового изображения. Морфометрическими признаками высокого риска метастазирования серозного рака яичников являются уменьшение площади опухолевой клетки с одновременным увеличением ядерно-клеточного соотношения. Для метастазирующих серозных карцином придатков матки характерны клетки кубической формы, а количество неопластических клеток в поле зрения должно превышать $26,0 \pm 5,66$. Возможно прогнозировать ранние имплантационные метастазы по брюшине по малому размеру раковой клетки при высоком уровне катаплазии (нарастание ядерно-клеточного отношения).

Ключевые слова: овариальная карцинома, закономерности метастазирования, морфометрическая характеристика, прогнозирование метастазов

**VALUE OF TUMOUR MORPHOMETRIC PARAMETERS FOR
PROGNOSING OF THE SEROUS OVARIAL CARCINOMA DIS-
SEMINATION**

NOVICHKOVY.V.

The purpose of the present research was to study the tumor morphometric parameters with allowance for laws of ovarian carcinoma dissemination. Histological specimens of biopsy material of 222 patients with malignant serous ovarian neoplasm were investigated intraoperatively. For morphometric definition of tumoral cells the analysis of the digital image was carried out. The morphometric attribute of high risk dissemination of the serous ovarian carcinoma appeared to be reduction of a tumoral cell area with simultaneous increase of the nuclear-cellular ratio. For disseminating serous ovarian carcinomas cells of the cubic form are peculiar, and the amount of neoplastic cells in the field of vision should exceed $26,0 \pm 5,66$. It is possible to predict early implanted peritoneal metastasises relying on the small size of cancer cells combined with the high cataplasia level (increase of the nuclear-cellular ratio).

Keywords: serous ovarian carcinoma, morphometric parameters, early metastasises