

УДК 618.11-006.6-005.155

ББК Р569.715.2

Е.В. НОВИЧКОВ

## МОРФО- И ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СТРОМЫ СЕРОЗНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ ПРИ ПРОГНОЗЕ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

**Ключевые слова:** рак яичников, метастазирование, прогноз.

*Целью настоящей работы явилось установление роли морфометрических факторов, характеризующих строму первичной опухоли в отношении возможности последующего развития метастазов злокачественного новообразования. Для исследования использовался операционно-биопсийный материал от 92 больных раком яичников. Квантиметрия осуществлялась на микроскопе Leica REICHERT POLIVAR 2 при помощи системы анализа цифрового изображения Quantimet 500 C (Leica). Метастазирующие серозные карциномы яичников характеризуются обширными участками некроза и паренхимы. Увеличение риска развития опухолевых депозитов сопряжено с уменьшением площади поперечного сечения новообразованных сосудов. Увеличение удельной доли высокофракционированного отёка стромы значимо повышает вероятность имплантационного метастазирования. Коллагеновые волокна стромы метастазирующих карцином женских гонад характеризуются меньшей зрелостью и достоверно значимой гомогенностью.*

**E. NOVICHKOV**

### MORPHOLOGICAL AND DENSITOMETRIC PARAMETERS OF OVARIAN TUMOR STROMA IN PREDICTING TUMOR PROGRESSION IN CASE OF SEROUS OVARIAN CARCINOMA

**Key words:** ovarian cancer, metastasis, prognosis.

*The aim of this work is to determine the role of morphometric characteristics of the primary tumor stroma in the possibility of subsequent development of malignant tumor metastases. The investigation is based on the surgical biopsy material taken from 92 patients with ovarian cancer. Quantimetrix was carried out on Leica REICHERT POLIVAR 2 microscope with the use of Quantimet 500 C (Leica) digital image analysis system. Metastatic serous ovarian carcinomas are characterized by extensive areas of necrosis and parenchyma. An increased risk of developing tumor deposits is conjugated with the decreasing cross-sectional area of newly formed vessels. The growth of highly fractionated edema of the stroma significantly increases the likelihood of implantation metastasis. The collagen fibers of the stroma of the female gonads metastatic carcinoma are less mature and, definitely, significantly homogeneous.*

Без преувеличения можно сказать, что самым тяжелым и коварным заболеванием у женщин остается рак яичников. По данным мировой литературы, ежегодно регистрируется 165 тыс. злокачественных новообразований яичников и 101 тысяча смертей от них [1, 3]. Результаты лечения карцином придатков матки неудовлетворительны, что связано, по нашему мнению, с высокой частотой запущенных случаев, когда диагностируются вторичные очаги опухолевого поражения. Согласно данным регистров, пятилетняя выживаемость в России варьирует от 12 до 42%. Современное понимание причин возникновения рака далеко не исчерпывает проблему [6]. Необычайная мозаичность микроскопической структуры карцином женской гонады, многообразие их сочетаний, нечёткие отличия между опухолями разной степени гистологической зрелости – всё это существенно осложняет диагностику и планирование лечения больных. Краеугольным камнем представляются обнаружение и оценка патогистологических прогностических факторов, характеризующих биологические особенности опухоли. Сведения о целесообразности учёта при прогнозировании гистологической структуры и степени злокачественности рака яичников малочисленны и противоречивы [2]. Вместе с тем отсутствует унифицированная система прогноза прогрессии злокачественного новообразования придатков матки в виде метастазирования, основанная на использовании современных высокоточных методов диагностики. Ряд исследователей придают большое значение

стромально-паренхиматозным взаимоотношениям в злокачественных эпителиальных новообразованиях яичников, но не указывают прогностическую роль отдельных компонентов стромы опухоли [4]. Оценка стромального компонента в большинстве случаев проводится на субъективном уровне без использования современных высокоточных методик, что не позволяет использовать их при определении индивидуального прогноза [7].

**Цель исследования** – установление роли морфометрических факторов, характеризующих строму первичной опухоли в отношении возможности последующего развития метастазов злокачественного новообразования.

**Материал и методы исследования.** Изучен операционно-биопсийный материал 92 больных раком яичников серозного гистологического типа. В 40,2% случаев (37 пациенток) отмечались признаки имплантационного метастазирования неоплазмы, представленные у 14 больных изолированным карциноматозом брюшины, в 18 наблюдениях карциноматозом в сочетании с гистологически подтверждёнными метастазами в большой сальник, а у 5 женщин были выявлены очаги метастатического роста в дугласовом пространстве и матке. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином (по методу Ван Гизона). Устанавливались гистологический тип опухоли [5] и степень дифференцировки по А.С. Broders. Квантиметрия составляющих стромы осуществлялась в 10 произвольных полях зрения на микроскопе Leica REICHERT POLIVAR 2 с план-объективом FI APO 10x/0,30 при помощи системы анализа цифрового изображения Quantimet 500 C (Leica). В автоматическом режиме были измерены количество, площадь и коэффициент округлости сосудов микроциркуляторного русла, удельная доля отёка и его равномерность, степень зрелости и деградации коллагена. Полученные в ходе исследования результаты были подвергнуты компьютерной обработке с помощью статистического пакета SPSS 10.0. Применяли непараметрические статистические методы. Для определения значимости различий между двумя группами использовали U-критерий Манна – Уитни, между несколькими группами – H-критерий Крускала – Уоллиса.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Среди исследуемых новообразований в 26 случаях была установлена высокая степень гистологической дифференцировки, у 36 пациенток выявлялись умереннодифференцированные карциномы, у 30 – низкодифференцированные. Отмечено, что частота метастазирования выше в группе низкодифференцированных неоплазм (43,3%), в то время как высокодифференцированные опухоли метастазируют по серозным оболочкам только в 23,1% случаев.

Подтверждено, что прогноз для жизни у больных с метастатическими депозитами рака яичников достоверно хуже, чем у пациентов без метастазов, средняя продолжительность жизни составила 11,9 мес. и 61,5 мес., соответственно,  $p = 0,025$ ).

При исследовании стромально-паренхиматозных взаимоотношений в опухолевом узле метастазирующих и неметастазирующих карцином яичников были получены результаты, представленные в табл. 1.

Как видно из табл. 1, метастазирующий рак отличается большим объёмом паренхимы и некрозов в опухолевом узле, в то время как в неоплазме, не имеющей метастатических очагов, диагностируются увеличение объёмной доли стромы и небольшое количество некротизированных тканей.

Анализ морфометрической характеристики микроциркуляторного русла не установил достоверных различий в плотности васкуляризации опухоли в сравниваемых группах, однако отмечена тенденция к уменьшению средней площади сосудов микроциркуляторного русла в метастазирующих злокачественных

эпителиальных образованиях яичников в сравнении с неметастазирующими ( $100,5 \pm 32,9$  мкм<sup>2</sup> против  $121,7 \pm 49,4$  мкм<sup>2</sup>, соответственно) при большем их количестве на единицу площади стромы (рис. 1).

Таблица 1

**Объёмные доли стромы, паренхимы и некроза  
в опухолевом узле метастазирующих  
и неметастазирующих новообразований женских гонад**

Группа	Паренхима, %	Строма, %	Некроз, %
Метастазирующие	70,0±13,89	24,0±14,05	6,0±4,72
Неметастазирующие	67,3±12,87	29,2±14,52	3,5±2,72
Достоверность, <i>p</i>	0,037	0,014	0,04

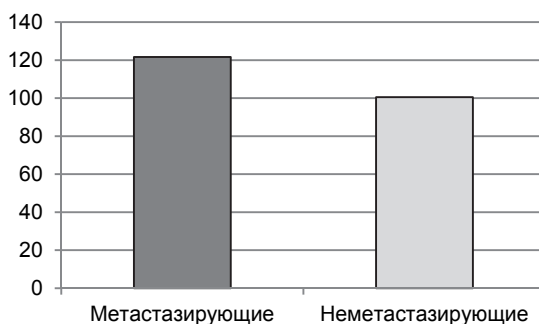


Рис. 1. Средняя площадь поперечного сечения сосудов микроциркуляторного русла в метастазирующем и неметастазирующем раке яичников

Это позволяет косвенно судить об увеличении скорости неоангиогенеза в серозных карциномах, склонных к генерализации, и рассматривать этот показатель при комплексной оценке злокачественного потенциала опухоли. На наш взгляд, такие явления обусловлены активацией фибробластов, подвергшихся контактному воздействию раковой паренхимы. Этот факт находит свое отражение в теории «аппозиционного роста» опухоли. С нашей гипотезой согласны и некоторые зарубежные исследователи, которыми были получены аналогичные результаты в экспериментальной модели рака эндометрия у лабораторных животных. Так, P.S. Tanwar и соавт. пришли к заключению о том, что скорость образования новых кровеносных сосудов и увеличение их количества наблюдается по мере роста злокачественного новообразования [9].

Исходя из общепринятого мнения о том, что ангиогенез в злокачественных опухолях несовершенен и сопровождается развитием сосудов, имеющих прерывистую базальную мембрану с нарушенной эндотелиальной выстилкой, мы оценили выраженность отёка стромы в опухолях исследуемых групп. Так, в карциномах без имплантационных метастазов площадь отёка равнялась  $14,6 \pm 5,51\%$  от объёма стромы неоплазмы, а в метастазирующих злокачественных эпителиальных новообразованиях яичника этот показатель составил  $20,1 \pm 6,41\%$  ( $p = 0,006$ ) (рис. 2). Сочетание несовершенного ангиогенеза с плохим прогнозом установили иностранные коллеги А. Kawahara и соавторы. В их научной работе [8] проиллюстрировано укорочение продолжительности жизни больных с незрелой эпителиальной опухолью желудка железистого гистологического строения. Одновременно с этим неоангиогенез в новообразованиях скirrosного гистологического варианта не коррелировал с прогно-

зом заболевания. В связи с этим мы полагаем, что характер волокнистого компонента опухолевой стромы в карциномах рыхлый и обладает большей гидрофильностью. Сей факт сопровождается отеком стромального компонента, влекущим за собой усиление лимфатического дренажа (лимфогенное метастазирование) и дренажа тканевой жидкости посредством серозных оболочек (имплантационное метастазирование).

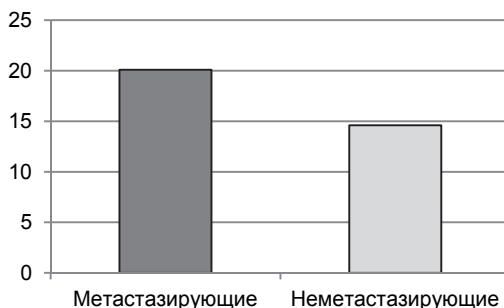


Рис. 2. Удельная доля (%) отёка стромы метастазирующих и неметастазирующих карцином придатков матки

Одновременно с этим при изучении равномерности распределения отёка выявлено, что коэффициент фракционирования зоны отёка достоверно ( $p = 0,01$ ) выше в группе неоплазм с метастазами ( $\text{AreaFract} = 0,20 \pm 0,054$ ), в то время как неметастазирующие карциномы характеризуются большей гомогенностью отёчных тканей ( $\text{AreaFract} = 0,14 \pm 0,057$ ). Полученные данные позволяют косвенно судить о том, что скорость неоангиогенеза выше в метастазирующем раке женских гонад.

Немаловажен, на наш взгляд, анализ степени зрелости и степени дезорганизации коллагеновых волокон стромы злокачественных эпителиальных неоплазм яичников с разным прогнозом. В связи с этим были измерены плотность коллагеновых волокон по серому и разница уровней серого в исследуемой области. Полученные сведения приведены в табл. 2.

Таблица 2

**Показатели зрелости и дезорганизации коллагеновых структур стромы рака яичников**

Исследуемая группа	Уровень интенсивности по серому, грей	Разница уровней серого, грей
Метастазирующие	149,0±15,20	22,3±6,60
Неметастазирующие	155,3±14,31	30,9±7,98
Достоверность, $p =$	0,079	0,008

Очевидно, что качественный состав коллагенового компонента в строме опухолей обеих групп одинаков, так как не выявляется отличий в интенсивности окраски волокон (149,0 и 155,3 грей). Вместе с тем неравномерность окраски коллагена более ярко выражена в карциномах, которые в последующем не дают метастазов, на что указывает разница в уровнях серого (30,9 и 22,3, соответственно,  $p = 0,008$ ).

**Выводы.** 1. Метастазирующие серозные карциномы яичников характеризуются обширными участками некроза и паренхимы (более  $6,0 \pm 4,72\%$  и  $70,0 \pm 13,89\%$ , соответственно).

2. Увеличение риска развития опухолевых депозитов сопряжено с уменьшением площади поперечного сечения новообразованных сосудов ( $100,5 \pm 32,9 \text{ мкм}^2$ ).

3. Увеличение удельной доли высокофракционированного отёка стромы значительно повышает вероятность имплантационного метастазирования ( $p = 0,006$ ).
4. Коллагеновые волокна стромы метастазирующих карцином женских гонад характеризуются меньшей зрелостью и достоверно значимой гомогенностью ( $p = 0,08$ ).

### Литература

1. Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Лалианци Э.И., Урманчиева А.Ф., Красильников И.А. Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60, № 3. С. 288–297.
2. Мойсей А.В., Крутилина Н.И. Распространенные формы рака яичников: клинико-морфологические прогностические факторы, молекулярно-биологические маркеры химиорезистентности и некоторые аспекты химиотерапии // Онкологический журнал. 2007. Т. 1, № 4 (4). С. 122–140.
3. Новичков Е.В., Новичкова О.Н. Патоморфологическая характеристика и критерии прогноза рецидивирования муцинозного рака яичников // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2009. № 3. С. 16–21.
4. Оганян М.Р., Казанцева М.В., Давиденко И.С., Порханова Н.В. Роль блокаторов ангиогенеза в терапии метастатического рака яичника // Современная онкология. 2013. Т. 15, № 4. С. 47–49.
5. Серов С.Ф., Скалли Р.Е., Собин Л.Г. Гистологическая классификация опухолей яичников. М.: Медицина, 1977.
6. Сулейманова Н.Д. Факторы риска злокачественных новообразований женских половых органов // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 1. С. 115–121.
7. Чернобай А.В. Рак яичника: патогенез, диагностика, современные аспекты лечения // Вестник проблем биологии и медицины. 2013. Т. 1, № 2. С. 33–38.
8. Kawahara A., Nakashima K., Taira T. et al. Infiltration of thymidine phosphorylase-positive macrophages is closely associated with tumor angiogenesis and survival in intestinal type gastric cancer. *Oncology Reports*, 2010, vol. 24, no. 2, pp. 405–415.
9. Tanwar P.S., Zhang L., Teixeira J.M., Roberts D.J. Stromal deletion of the apc tumor suppressor in mice triggers development of endometrial cancer. *Cancer research*, 2011, vol. 71, no. 5, pp. 1584–1596.

### References

1. Merabishvili V.M., Bakhidze E.V., Laliantsi E.I., Urmancheeva A.F., Krasil'nikov I.A. *Rasprostranennost' ginekologicheskogo raka i vyzhivaemost' bol'nykh* [The prevalence of gynaecological cancer and the survival of patients]. *Voprosy onkologii* [Oncology], 2014, vol. 60, no. 3, pp. 288–297.
2. Moisei A.V., Krutilina N.I. *Rasprostranennye formy raka yaichnikov: kliniko-morfologicheskie prognosticheskie faktory, molekulyarno-biologicheskie markery khimiorезистентности i nekotorye aspekty khimioterapii* [Common forms of ovarian cancer: clinical and morphological prognostic factors, molecular-biological markers of chemoresistance and some aspects of chemotherapy]. *Onkologicheskii zhurnal* [Cancer journal], 2007, vol. 1, no. 4, pp. 122–140.
3. Novichkov E.V., Novichkova O.N. *Patomorfologicheskaya kharakteristika i kriterii prognoza retsivirovaniya mutsinoznogo raka yaichnikov* [Pathomorphological characteristics and criteria for prediction of recurrent mucinous ovarian cancer]. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova* [Russian medical-biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov], 2009, no. 3, pp. 16–21.
4. Oganyan M.R., Kazantseva M.V., Davidenko I.S., Porkhanova N.V. *Rol' blokatorov angiogeneza v terapii metastaticheskogo raka yaichnika* [The role of angiogenesis blockers in the treatment of metastatic ovarian cancer]. *Sovremennaya onkologiya* [Contemporary Oncology], 2013, vol. 15, no. 4, pp. 47–49.
5. Serov S.F., Skalli R.E., Sobin L.G. *Gistologicheskaya klassifikatsiya opukholei yaichnikov* [Histological classification of ovarian tumors]. Moscow, Meditsina Publ., 1977.
6. Suleimanova N.D. *Faktory riska zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskikh polovykh organov* [Risk factors for malignant neoplasms of female genital organs]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii* [Bulletin of new medical technologies], 2014, vol. 21, no. 1, pp. 115–121.
7. Chernobai A.V. *Rak yaichnika: patogenez, diagnostika, sovremennye aspekty lecheniya* [Ovarian cancer: pathogenesis, diagnosis, modern aspects of treatment]. *Vestnik problem biologii i meditsiny* [Journal of biology and medicine], 2013. vol. 1, no. 2, pp. 33–38.

---

**НОВИЧКОВ ЕВГЕНИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, патологической анатомии с клинической патологической анатомией и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (novichkovjenya@mail.ru).

**NOVICHKOV EVGENY** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Pathoanatomy with Clinical Pathoanatomy and Forensic Medicine, Chuvash State University, Cheboksary, Russia.

---