

ЛИТЕРАТУРА

1. Елисеев, О. М., Ощепкова Е. В. // Терапевтический архив. — 2002. — Т. 72. — № 9. — С. 1—6.
2. Кобалава Ж. Д. // Труды Российского научного форума с международным участием «Кардиология 2000». — М., 2000. — С. 144—154.
3. Маколкин В. И. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — Т. 4. — № 5. — С. 66—70.
4. Шнайдер Н. А., Кононова Л. И., Виноградова Т. Е. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 2. — С. 18—22.

5. Bell D. M., Johus T. E., Lopez L. M. // Ann Pharmacoter. — 1998. — № 32. — P. 459—470.
6. Chalmers, J., MacMahon S., Anderson C., et al. // Second ed. — London, 2000. — 129 p.

Контактная информация

Инжутова Алена Ивановна — аспирант Красноярской государственной медицинской академии, врач-кардиолог МУЗ ГП №14 г.Красноярска, e-mail: ivan@telesputnik.net

УДК 618.11-006.6

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ РИСКА РЕЦИДИВА ОВАРИАЛЬНОГО РАКА ПО ДАННЫМ МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

Е. В. Новичков

Кировская государственная медицинская академия

На материале 120 больных изучена квантиметрическая и иммуногистохимическая характеристика первичных опухолей овариального рака с высоким риском возобновления опухолевого роста в сопоставлении с неоплазмами этой локализации без рецидива. Установлено, что рецидивирующие серозные карциномы яичника при сопоставлении с неоплазмами этого органа без повторного ракового роста имеют меньшие размеры клеток, но большее ядерно-клеточное соотношение. Выявлены морфометрические критерии раннего (до 6 месяцев) и позднего повторного опухолевого роста. Иммуногистохимические параметры (mt p53, PCNA) позволяют достоверно прогнозировать развитие рецидива серозного рака женских гонад.

Ключевые слова: овариальный рак, рецидив опухоли, морфометрия, иммуногистохимическое исследование.

DEFINING RISK DEGREE OF OVARIAN CANCER RECURRENCES USING MORPHOMETRICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL RESEARCH OF A PRIMARY TUMOR

Ye. V. Novichkov

Quantimetrical and immunohistochemical characteristics of ovarian cancer with high risk of relapse compared with ovarian carcinoma without recurrences were studied on operative and biopsy material from 120 patients. It was established that serous ovarian carcinoma with high risk of tumor relapse had a lesser cellular size, but a higher nuclear-cellular ratio. Morphometrical criteria of early cancer relapse (up to 6 months) and late recurrences of tumor growth were detected. Immunohistochemical parameters (mt p53, PCNA) allow a reliable prediction of relapse of serous ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, recurrent tumor, morphometry, immunohistochemical analysis.

Вся сложность проблемы рака яичников заключается в особенностях этиологии и патогенеза опухолей этого органа, в уникальности самой эндокринной природы яичника и его роли в жизнедеятельности женского организма. В структуре заболеваемости раком женских гениталий злокачественные опухоли яичников во многих странах мира стабильно занимают второе место после рака шейки матки и первое — по показателям смертности [3]. Ежегодно в мире регистрируется 166 тысяч злокачественных новообразований яичников и 101 тысяча смертей от них, в России — 11,7 тыс. и 7,3 тыс. соответственно [1]. В клинических рекомендациях по лечению распространен-

ного рака яичников [7] в настоящее время нет факторов, которые могли бы быть однозначно использованы при выборе специфической терапии. По заключению Р. В. Орловой (2000), формирование стандартов лечения карцином яичника представляется крайне затруднительным для клиницистов, поскольку в большинстве случаев формулировка минимальных стандартов лечения проводится с учетом, в основном, клинических факторов прогноза без сопоставления их с биологической особенностью рака этой локализации [4]. Последний факт обуславливает снижение эффекта от проводимой комбинированной терапии и способствует развитию рецидивов. Термин «реци-

див», используемый в отношении опухолей яичников, — условный, так как, по существу, речь идет не о рецидиве, а о возобновлении прогрессирования первичных очагов и дальнейшем клиническом проявлении роста метастазов, преимущественно имплантационных, не удаленных при радикальной операции или возникших вновь [2]. Между тем рецидивирование является наиболее сложным и недостаточно изученным разделом онкогинекологии. Все больше внимание отечественных и зарубежных ученых привлекает использование иммуногистохимии для исследования биологического поведения опухоли и определения ответа неоплазмы на тот или иной вид лечения, а соответственно и предсказания прогноза заболевания [5]. Поэтому всеми признается, что в XXI в. основные усилия должны быть направлены на изучение теоретических, диагностических, клинических, лечебных и прогностических аспектов возобновления опухолевого роста, что особенно актуально в отношении рака.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить морфологические критерии риска развития раннего рецидива рака яичников, маркеры биологического поведения рака и критерии риска возобновления опухолевого роста овариальной карциномы.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом настоящего исследования послужили гистологические препараты операционно-биопсийного материала 120 больных серозными злокачественными новообразованиями яичника Ic, II и III клинических стадий (FIGO, 1976). Больные с первичными карциномами женских гонад подвергались хирургическому лечению (экстирпация матки с придатками и резекцией сальника). Согласно рекомендациям А. Ф. Урманчеевой и соавт. (2002), выделяли ранние рецидивы, развивающиеся в течение 6 месяцев после окончания первичного лечения или на фоне химиотерапии 1-й линии (рефракторные формы). К случаям позднего рецидивирования относили рецидивы, диагностированные через 6—12 и более месяцев с момента окончания первичного лечения [6]. Для квантиметрической характеристики опухолевых клеток во всех 120 наблюдениях использовалась система анализа цифрового изображения Quantimet 500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998). Цифровое изображение для анализа получали с микроскопа Leica REICHERT POLIVAR 2, совмещенного с цифровой видеокамерой JVC разрешением 800 x 600 pixel. Измерение гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, выполняли в 5 произвольных полях зрения. В иммуногистохимической оценке пролиферативной активности рецидивирующего и безрецидивного рака яичников нами использовались мышиные моноклональные антитела к PCNA клона PC 10 (NCL-PCNA Novocastra) в разведении 1:200.

Антиген mt p53 дифференцировался мышиными моноклональными антителами p53, клон DO-7 (M 7001 DakoCytomation) в разведении 1:100. В качестве системы визуализации употребляли набор LSAB+ с пероксидазной меткой фирмы DakoCytomation. Пероксидазу проявляли раствором диаминобензидина с помощью набора Dako Liquid DAB+.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных с рецидивом рака яичников (1-я группа) исследовано 60 пациенток в возрасте от 29 до 68 лет [средний возраст ($53,6 \pm 10,07$) лет]. Почти в половине наблюдений (43,3 %) женщины находились в репродуктивном периоде. Одновременно с этим ранние рецидивы [средний срок наступления ($2,3 \pm 1,12$) месяца] диагностированы у 24 женщин в возрасте от 29 до 67 лет [средний возраст равен ($54,1 \pm 12,04$) лет], а у 36 онкобольных выявлены поздние рецидивы [($24,2 \pm 12,54$) месяца с момента радикального лечения], в то время как средний возраст их составил ($53,3 \pm 8,80$) лет (от 35 до 68 лет).

Группа пациенток, страдающих карциномой яичника без возобновления опухолевого роста (2 группа), представлена 60 женщинами в возрасте от 30 до 79 лет [средний — ($59,0 \pm 12,37$) лет]. В 30,0 % случаев (18 пациенток) больные признаны фертильными.

Анализируя распределение рака яичников по стадиям (FIGO) в обеих группах, получили следующие результаты: у пациенток с рецидивом заболевания Ic и III стадии встречались поровну у 23 человек (38,3 %), II стадия диагностировалась в 14 случаях (23,4 %). Оказалось, что в группе с отсутствием рецидива у большинства женщин констатировалась III клиническая стадия заболевания (66,6 %), в то время как Ic стадия была выставлена у 16 (26,7 %), а II — у 4 (6,6 %) больных.

Предприняв цитоморфометрический анализ 120 наблюдений серозной карциномы придатков матки с помощью автоматического анализатора цифрового изображения, мы выяснили, что площадь клеточного ядра первичных опухолей у больных раком яичников с повторным ростом и без рецидива достоверно не различается ($32,7 \text{ мкм}^2$ и $30,1 \text{ мкм}^2$, $p > 0,05$). В то же время выявлены достоверные отличия площади клетки ($p = 0,05$) и ядерно-клеточного соотношения ($p = 0,006$). Так, рецидивирующие злокачественные серозные новообразования характеризовались малым размером опухолевой клетки ($58,8 \pm 7,09$) мкм^2 и большим ядерно-клеточным соотношением — $0,54 \pm 0,091$, а средняя площадь эпителиальной клетки в безрецидивных опухолях составила ($66,0 \pm 7,98$) мкм^2 при ядерно-клеточном соотношении $0,46 \pm 0,069$.

Для более полной характеристики цитоморфометрических особенностей рецидивирующего овариального рака мы дополнительно определили вы-

шеуказанные ядерные и клеточные показатели в опухолевом узле у пациенток с различным сроком появления рецидива. При сопоставлении полученных результатов замечено, что площадь и диаметр ядра раковой клетки у пациенток с развитием рецидива до 6 месяцев значимо меньше, чем у больных с повторным ростом новообразования на более поздних сроках [(27,9 ± 9,22) мкм² и (6,0 ± 0,700) мкм против (36,2 ± 7,42) мкм² и (6,68 ± 0,306) мкм соответственно, $p = 0,012$; 0,037). Площадь раковой клетки у пациенток с развитием рецидива до 6 месяцев значимо меньше, чем у больных с повторным ростом новообразования через 6 и более месяцев [(54,4 ± 8,89) мкм² против (66,2 ± 8,02) мкм² соответственно, $p = 0,05$).

Для уточнения важности изучения цито-кариоквантиметрических параметров первичных карцином яичников мы сопоставили значения площади опухолевой клетки и ее ядра и ядерно-клеточное отношение в исследуемых группах, учитывая степень гистологической дифференцировки. Данные табл. 1 свидетельствуют, что ядерно-клеточное отношение (ЯКО) наиболее наглядно демонстрирует выраженный уровень катаплазии у пациенток с возобновлением онкологического процесса при любой степени гистологической дифференцировки, тогда как в группе безрецидивных карцином ЯКО имеет наименьшее значение. Это еще раз подчеркивает, что новообразования с высоким ЯКО обладают большей клинической злокачественностью и высоким риском рецидивирования.

Таблица 1

Цито-кариометрическая характеристика овариальных карцином исследуемых групп с учетом степени гистологической дифференцировки

Степень гистол. дифференцировки	Исследуемый параметр	Исследуемая группа			Достоверность, p
		Ранний рецидив (до 6 мес)	Поздний рецидив (позже 6 мес)	Без рецидива	
Высокая	Площадь клетки, мкм ²	-	59,70 ± 4,83	61,40 ± 10,78	0,743
	Площадь ядра, мкм ²	-	33,90 ± 11,13	29,80 ± 6,35	0,371
	ЯКО	-	0,560 ± 0,149	0,490 ± 0,105	0,434
Умеренная	Площадь клетки, мкм ²	55,70 ± 10,02	67,40 ± 7,89	65,70 ± 12,77	0,11
	Площадь ядра, мкм ²	27,20 ± 8,01	33,00 ± 5,17	29,50 ± 7,86	0,05
	ЯКО	0,500 ± 0,086	0,500 ± 0,063	0,440 ± 0,045	0,436
Низкая	Площадь клетки, мкм ²	53,70 ± 6,95	63,10 ± 6,05	69,20 ± 6,28	0,081
	Площадь ядра, мкм ²	28,30 ± 5,44	38,40 ± 8,23	30,80 ± 8,44	0,047
	ЯКО	0,520 ± 0,075	0,62 ± 0,125	0,440 ± 0,049	0,084

В ходе изучения коэффициента корреляции нами установлено, что в группе рецидивирующих овариальных карцином прослеживается прямая сильная зависимость размера опухолевой клетки от срока наступления рецидива (коэффициент корреляции $r = 0,705$, $p = 0,001$). Изменение площади ядра неопластической клетки находилось в умеренной прямой связи с временем рецидивирования (коэффициент корреляции $r = 0,555$, $p = 0,021$).

Изучая связь между степенью риска повторного ракового роста и степенью экспрессии гена-супрессора p53 в клетках злокачественной неоплазмы яичника, мы получили данные, представленные в табл. 2.

Таблица 2

Характер экспрессии p53 в клетках овариальных карцином исследуемых групп (Мср., %)

Группа	Интенсивность реакции			
	Отрицательная	Слабая	Умеренная	Выраженная
Рецидивирующие	11,2	22,2	22,2	44,4
Безрецидивные	63,6	9,1	27,3	0,0

Оценивая результаты из табл. 2, ясно видно, что в группе рецидивирующих карцином преобладали опухоли с интенсивной реакцией на p53 — 44,4 % случаев, в группе без рецидива овариальной карциномы слабая экспрессия p53 и отсутствие ее составили 72,7 % наблюдений.

При иммуногистохимическом анализе злокачественных эпителиальных новообразований женских гонад позитивное окрашивание антителами PC-10 к PCNA констатировано во всех опухолях. При исследовании связи уровня PCNA с риском развития рецидива овариального рака получены результаты, указанные в табл. 3.

Таблица 3

Индекс пролиферации клеток серозных карцином женских гонад с разным прогнозом ($M \pm m$, %)

PCNA	
1. Рецидивирующие	2. Без рецидива
61,00 ± 8,17	52,40 ± 7,63
Достоверность $p < 0,01$	

Из табл. 2 видно, что у больных, вошедших в 1-ю группу, индекс пролиферации был выше и составляет (61,0 ± 8,17) %, в то время как во 2-й группе равнялся (52,4 ± 7,63) % ($p < 0,05$).

Корреляционная связь между уровнем экспрессии PCNA и сроком наступления рецидива рака яичников оказалась, по нашим расчетам, сильной и имела отрицательный знак (коэффициент корреляции равен — 0,884, $p < 0,001$), что позволяет, в качестве прогностического критерия использовать количественную оценку реакции на PCNA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Рецидивирующие серозные карциномы яичника при сопоставлении с неоплазмами этого органа без возобновления ракового роста имеют меньшие размеры клеток (по цифровой квантиметрии 58,8 против 66,0 мкм² соответственно), но большее ядерно-клеточное соотношение (0,54 и 0,46 соответственно).

2. Наиболее информативным морфологическим критерием высокого риска развития раннего (до 6 месяцев) рецидива рака яичников является малый размер клеток первичной опухоли (54,4 мкм²) при ядерно-клеточном соотношении 0,51 и выше. Рецидив серозной карциномы яичников в срок позже 6 месяцев наступает при площади ядра 36,2 мкм² и выше, размере опухолевой клетки 66,2 мкм², ядерно-клеточном соотношении 0,56 и более.

3. Характер и интенсивность мечения p53 производим на рутинном клиническом материале, который служит маркером биологического поведения рака и критерием риска возобновления опухолевого роста овариальной карциномы.

4. В серозных неоплазмах с высоким риском повторного ракового роста регистрируется больший индекс пролиферации и сильная обратная корреляционная связь между сроком наступления рецидива

карциномы и уровнем экспрессии антигена ядер пролиферирующих клеток (PCNA).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М., Давыдов М. И. // Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — М., 2002. — С. 85—106.
2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — Л.: «Гиппократ», 1989. — С. 384—419.
3. Винокуров В. Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. — СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. — 336 с.
4. Орлова Р. В. // Практическая онкология. — 2000. — № 4. — С. 42—44.
5. Пожарисский К. М., Леенман Е. Е. // Архив патологии. — 2000. — Т. 62, № 5. — С. 3—11.
6. Урманчеева А. Ф. // Практическая онкология — 2002. — Т. 3, № 4. — С. 295—304.
7. Berek J. S., Bertelsen K., du Bois A., et al. // Ann. Oncol. — 1999. — № 10 (suppl. 1). — P. 87—92.
8. Ozols R. F. // 10th International Congress on Anti-Cancer Treatment. — Paris, 2000. — P. 34—35.

Контактная информация

Новичков Евгений Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии Кировской государственной медицинской академии, e-mail: novichkovjenya@mail.ru

УДК 616.132-007.271-091-053.31/36

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ АОРТЫ ПРИ КОАРКТАЦИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

С. С. Тодоров

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии

Коарктация аорты у грудных детей сочетается с системными врожденными сердечно-сосудистыми заболеваниями в 67,5 % случаев. Есть морфологические особенности в структуре различных частей аорты с коарктацией.

Ключевые слова: грудные дети, коарктация аорты, патоморфологическая характеристика.

PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF AORTIC CHANGES IN COARCTATION IN INFANTS

S. S. Todorov

Coarctation of aorta in infants combines with systemic congenital cardiac and vascular diseases in 67,5 % of cases. There are morphological peculiarities in the structure of different parts of aorta with coarctation.

Key words: infants, coarctation of aorta, pathomorphological characteristics.

Врожденные пороки сердца (ВПС) и аорты представляют актуальную проблему в детской кардиологии, кардиохирургии, патологии. Это обусловлено увеличением частоты встречаемости ВПС до 30 % всех врожденных пороков развития [1], что в 11 % служит причиной младенческой смертности [2].

В настоящее время появляется возможность раннего оперативного лечения ВПС и аорты. В этой связи возрастает необходимость тщательного морфологического исследования сердца и сосудов при врожденных аномалиях. Особое место среди ВПС и пороков аорты занимает коарктация аорты (КА). До