

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МУЦИНОЗНОЙ КАРЦИНОМОЙ ЯИЧНИКОВ

Е.В. Новичков

ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия, г. Киров

Целью настоящей работы явилось выявление прогностически значимых патологоанатомических, морфометрических характеристик первичной опухоли у женщин страдающих муцинозной карциномой яичников с последующей разработкой алгоритма определения продолжительности жизни после радикального лечения. Использовался операционно-биопсийный материал 72 больных муцинозными новообразованиями яичника Ic, II и III клинических стадий (FIGO, 2003) новообразования. Морфометрические изменения проводились при помощи систем анализа MpvBio (Leica GmbH, 1998) и Quantimet 500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998). На основании математического анализа полученной информационной матрицы была разработана кибернетическая модель, позволяющая с высокой точностью рассчитывать продолжительность жизни данной категории онкологических больных.

Ключевые слова: рак яичников, продолжительность жизни

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

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 превышают этот показатель в 4 раза.

За последнее десятилетие рост заболеваемости раком яичников в России составил 8,5% [2] 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 [1].

Материалы и методы

Материалом настоящего исследования послужили гистологические препараты операционно-биопсийного материала 72 больных муцинозными

новообразованиями яичника Ic, II и III клинических стадий (FIGO, 2003). 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 противораковая предоперационная терапия. Послеоперационное лечение представляло собой химиотерапию в сочетании с гормонотерапией по известной онкологической схеме. Клиническая стадия опухоли у больных определялась по Международным классификациям TNM (2003) и FIGO (2003). Степень гистологической дифференцировки опухоли устанавливалась по критериям А.С. Broders (1926) [3].

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. Была определена площадь, раковых клеток. 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.

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, 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: средняя площадь поперечного сечения сосудов опухолевой стромы, количество свободных клеток опухолевой стромы, объёмная доля некроза в опухолевом узле.

Полученные в ходе исследования результаты подвергнуты автоматизированной обработке с помощью специализированных статистических пакетов SPSS 10.0 с функциональными приложениями. 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 и их обсуждение

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

Техническим результатом является повышение точности определения продолжительности жизни больных муцинозной карциномой яичников, 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 злокачественной муцинозной опухоли яичников как средняя площадь опухолевой клетки, средняя площадь поперечного сечения сосудов опухолевой стромы,

количество свободных клеток опухолевой стромы, объёмная доля некроза в опухолевом узле.

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

Площадь поперечного сечения сосудов опухолевой стромы подсчитывается окуляром-микрометром или анализатором телевизионного изображения в мкм^2 .

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

Удельная доля площади некротизированных тканей в опухолевом узле измеряется при помощи морфометрических сеток или анализатором телевизионного изображения и выражается в %.

Далее вычисляется продолжительность жизни в месяцах по формуле:

$$\text{ПЖ}_{(\text{мес.})} = 58,15 - 0,187 * X_1 - 0,108 * X_2 + 0,707 * X_3 - 5,104 * X_4$$

где X_1 – средняя площадь опухолевой клетки, мкм^2 ;

X_2 – средняя площадь поперечного сечения сосудов опухолевой стромы, мкм^2 ;

X_3 – количество свободных клеток опухолевой стромы, шт. на 10000 мкм^2 площади стромы .

X_4 – объёмная доля некроза в опухолевом узле, %

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

Примеры использования:

1. Больная К., 69 лет, № истории болезни 3159, поступила в Республиканский клинический онкологический диспансер гор. Чебоксары 16 июня 2001 г. с жалобами на тянущие боли внизу живота, увеличение живота, слабость. Объективно: состояние пациента средней тяжести, 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 8 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 солидного характера, метастатическое поражение брюшины. Произведена экстирпация матки с придатками и резекцией сальника с последующим I курсом химио- и гормонотерапии по стандартной схеме. Клинический диагноз: Рак обоих яичников, клиническая стадия III (FIGO), T₃N_xM₀, карциноматоз брюшины, асцит.

При гистологическом исследовании был выявлен муцинозный гистологический тип карциномы яичника высокой степени гистологической дифференцировки. После проведения цитоморфометрического исследования установлено, что средняя площадь опухолевой клетки равна 95,77 мкм^2 . Площадь поперечного сечения сосудов опухолевой стромы равнялся 10,71 мкм^2 , количество свободных клеток на 10000 мкм^2 площади стромы 14 штук. Объёмная доля некротизированных тканей в опухолевом узле составила 9,2 %.

Таким образом, вычисляем продолжительность жизни:

ПЖ = 58,15 – 0,187*95,77 – 0,108* 10,71 + 0,707*14 – 5,104*9,2 = 2,03 месяца

По данным диспансерного наблюдения за больной, полученным из онкологического диспансера установлено, что больная К. прожила 2 месяца с момента постановки диагноза.

2. Больная О., 63 лет, № истории болезни 1922, поступила в Республиканский клинический онкологический диспансер гор. Чебоксары 07 апреля 1999 г. с жалобами на тянущие боли внизу живота, слабость, недомогание, скудные кровянистые выделения из влагалища. Объективно: состояние пациента средней тяжести, кожные покровы физиологической окраски, гемодинамические показатели в пределах нормы, в легких везикулярное дыхание. При пальпации живот не увеличен, мягкий, умеренно болезненный в левой и правой подвздошных областях, где определяются опухолевидные образования до 6,5 см. в диаметре. При влагалищном исследовании диагностируются бугристые опухолевые узлы в малом тазу размером до 6,5 см. Во влагалище скудные кровянистые выделения. Фертильность сохранена. При пункции Дугласова пространства в брюшинной жидкости выявлены атипичные клетки. Иных изменений в лабораторных показателях не установлено. При лапаротомии диагностировано опухолевое поражение обоих яичников солидного характера с метастатическим поражением брюшины. 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), T₃N_xM₀, карциноматоз брюшины.

При гистологическом исследовании был выявлен муцинозный гистологический тип карциномы яичника высокой степени гистологической дифференцировки. После проведения цитоморфометрического исследования установлено, что средняя площадь опухолевой клетки равна 38,13 мкм². Площадь поперечного сечения сосудов опухолевой стромы равнялся 42,56 мкм², количество свободных клеток на 10000 мкм² площади стромы 17 штук. Объемная доля некротизированных тканей в опухолевом узле составила 0 %.

Таким образом, вычисляем продолжительность жизни:

ПЖ = 58,15 – 0,187*38,13 – 0,108* 42,56 + 0,707*17 – 5,104*0 = 58 месяцев.

По данным диспансерного наблюдения за больной, полученным из онкологического диспансера установлено, что больная О. снята с диспансерного наблюдения по истечении 5 лет с момента постановки диагноза.

Получен патент на изобретение РФ № 2354303 от 10 мая 2009 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В.Л. Винокуров. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. – 336 с.
2. 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.
3. Broders A.C. Carcinoma: Grading and practical application / A.C. Broders // Arch. Pathol. – 1926. – Vol.2 (1). – P. 376-380.

WAY OF FORECASTING OF LIFE EXPECTANCY OF PATIENTS MUCINOUS OVARIAN CANCER

Ye.V.Novichkov

The purpose of the present research work was revealing significant pathoanatomical, morphometrical characteristics of a primary tumor at women suffering mucinous ovarian cancer with the subsequent development of algorithm of definition of life expectancy after radical treatment. It was used it operational a material of 72 patients mucinous ovarian cancer Ic, II and III clinical stages (FIGO, 2003) with relapse ovarian cancer. Morphometry changes were carried out by means of systems of analysis MpvBio (Leica GmbH, 1998) and Quantimet 500 C + QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998). On the basis of the mathematical analysis of the received information matrix the cybernetic model allowing with high accuracy to expect life expectancy of the given category of oncological patients has been developed.

Key words: Ovarial cancer mucinosa, prognosis, relapsing

Новичков Евгений Владимирович – заведующий кафедрой патологической анатомии с секционным курсом, к.м.н., доцент ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия; novichkovjenya@mail.ru