
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2015

УДК 618.11-006-091

**ОЦЕНКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ
ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ**

А.В. БАРАНИЧ¹, А.С. ШУМОВА¹, И.И. ВИНОГРАДОВ^{1,2}, И.Ю. ВИНОГРАДОВ²

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань (1)
ГБУ РО Областной клинический онкологический диспансер (2)

**EVALUATION OF PROLIFERATIVE ACTIVITY AND DIFFERENTIATION
IN OVARIAN BORDERLINE TUMOURS**

A.V. BARANICH, A.S. SHUMOVA, I.I. VINOGRADOV, I.J. VINOGRADOV

Ryazan State Medical University, Ryazan (1)
GBU RO Regional clinical oncologic dispensary (2)

Пограничные опухоли яичников являются актуальной проблемой современной онкогинекологии в виду высокого удельного веса женщин репродуктивного возраста в структуре их заболеваемости. В настоящей статье проведена оценка пролиферативной активности и степени дифференцировки пограничных опухолей яичников от 42 пациенток в возрасте от 18 до 80 лет.

Ключевые слова: пограничная опухоль яичника, пролиферация, Ki-67, химиотерапия.

Ovarian borderline tumours are an actual problem of modern oncogynecology because of a high specific gravity of women of reproductive age in structure of their morbidity. In the present article have been estimated proliferative activity and differentiation of ovarian borderline tumours from 42 patients at the age from 18 till 80 years .

Keywords: ovarian borderline tumour, proliferation, Ki-67, chemotherapy.

Одним из актуальных направлений в современной онкогинекологии является изучение пограничных опухолей яичника (ПОЯ), которые по своему строению нельзя отнести ни к злокачественным, ни к доброкачественным новообразованиям.

Для пограничных опухолей характерна пролиферация эпителия, клеточная и ядерная атипия, выраженная в большей степени, чем

в их доброкачественных аналогах. Однако отсутствует деструктивная инвазия стромы или солидный рост, что в свою очередь связано с более благоприятным прогнозом ПОЯ по сравнению с раком яичников.

Актуальность изучения данной патологии обусловлена тем, что по возрастным характеристикам пограничные опухоли существенно отличаются от рака яичников,

так как обычно поражают молодых женщин. В структуре овариальных неоплазий доля пограничных опухолей составляет около 10-15%. Средний возраст больных на момент установления диагноза составляет 40 лет, при этом более чем в 30% наблюдений ПОЯ выявляют у пациенток в возрастном интервале 15-29 лет [5, 7, 13]. Общая выживаемость пациенток на ранних стадиях опухолевого процесса, по литературным данным, приближается к 100% [2, 3].

Пограничные опухоли яичника стадияруют по тем же принципам, что и злокачественные опухоли яичника с использованием систем TNM и FIGO. Благодаря своему длительному торпидному течению, ПОЯ в большинстве случаев (60-85%) диагностируют на I стадии болезни, при этом экстраовариальные очаги чаще встречаются при серозных формах, в отличие от муцинозных (35-38% и 10-15% соответственно) [6, 12, 14]. Частота выявления III стадии при ПОЯ составляет 10-35%, в отличие от рака яичников, при котором аналогичный показатель соответствует 60-70%. Случаи обнаружения IV стадии заболевания крайне редки [13].

Стандартным объемом лечения, выполняемого при пограничных опухолях яичников, является экстирпация матки с придатками, оментэктомия, проведение хирургического стадирования и удаление всех видимых опухолевых очагов при распространенных стадиях. Относительно адъювантного лечения определенной концепции в настоящее время не сформулировано в связи с ограниченным количеством исследований, проведенных на малых группах больных. По мнению большинства исследователей, применение адъювантной химиотерапии не влияет на общую выживаемость пациенток [4, 10]. Другие же считают целесообразным применение химиотерапии в случаях экстраовариального распространения или рецидива ПОЯ [11].

Одним из современных путей прогнозирования течения опухолей и выработки лечебной тактики является изучение их молекулярно-биологических свойств. В этом отношении перспективным является изучение процессов пролиферативной активности ПОЯ, поскольку пролиферация эпителия – одна из характерных черт данной патологии. Кроме того, считается, что высокий уровень пролиферативной активности опухоли связан с более агрессивным течением. Одним из наиболее распространенных маркеров для определения уровня пролиферации на сегодняшний день признан протеин Ki-67, являющийся ядерным белковым комплексом с молекулярной массой 345-395 кДа [9]. Реакция с моноклональным антителом к Ki-67 позволяет определить количество пролиферирующих клеток, поскольку уровень этого протеина начинает расти в середине G1 фазы клеточного цикла, постепенно увеличивается при переходе из S в G2 фазу и достигает своего пика в митозе. По окончании M-фазы Ki-67 быстро катаболизируется и, таким образом, отсутствует в G0-фазе [9]. Благодаря этому антиген Ki-67 стал важнейшим клеточным маркером для оценки пролиферативной активности неоплазий.

В некоторых исследованиях показано увеличение степени пролиферативной активности от пограничной опухоли яичников к low-grade карциноме и, затем к high-grade карциноме [8].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение пролиферативной активности ПОЯ и оценка степени их дифференцировки.

Материалы и методы

В исследовании использован архивный материал от 42 пациенток, проходивших лечение в Рязанском областном онкологическом диспансере с диагнозом «пограничная

опухоль яичника» с 2005 по 2015 годы. Возрастной интервал пациенток находился в пределах от 18 до 80 лет. Средний возраст больных составил 51 год. 18 пациенток (42,9%) на момент лечения находились в репродуктивном возрасте. Всем пациенткам была выполнена радикальная операция, включающая экстирпацию матки с придатками и резекцию большого сальника. Рецидивов на момент исследования не отмечено.

Материал фиксировали в 10% забуференном формалине в течение 24 часов, обрабатывали по стандартной методике с использованием ксилола, заливали в парафин. Из блоков изготавливали срезы толщиной 4 мкм, затем окрашивали их гематоксилином и эозином.

Для иммуногистохимического исследования срезы толщиной 4 мкм, наносили на высокоадгезивные стекла и использовали коммерческое моноклональное антитело производства «Dako» (Denmark) к маркеру пролиферативной активности Ki-67 в разведении 1:40. Восстановление антигенной активности проводили в модуле предобработки для автостейнера при температуре 97°C в течение 25 мин. и последующим остыванием до 65 °C в течение 20 мин в цитратном буфере pH 6,0 или в трис-ЭДТА буфере pH 9,0. В качестве детекционной системы применяли систему «EnVision Flex» («Dako»), в качестве хромогена – диаминобензидин. Для получения результатов пригодных для количественной обработки реакции проводили с помощью автоматического иммуногистостейнера «Avtosteiner Dako Link 48». Препараты изучали на световом микроскопе Axioskop «OPTON» со стандартным набором оптики. Оценку экспрессии маркера производили путем подсчета количества окрашенных ядер на 100 клеток препарата в 3 полях зрения (увеличение x40) и выражали полученные результаты в процентах. Анализ результатов проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0,

используя метод Хи-квадрат. Уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

В исследование вошли 28 серозных ПОЯ, 11 – муцинозных и 3 – эндометриоидные. При гистологическом анализе все опухоли характеризовались слабой и умеренной степенью ядерной и клеточной атипии, включающей изменение размеров и формы клеток, увеличение относительных размеров ядер, и, как следствие, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения (рис. 1). Ядра клеток были расположены базально, имели округлую форму. В них выявлялся мелкодисперсный хроматин и едва заметное ядрышко. Митозы были редки, их патологические формы отсутствовали. Тяжелая атипия в виде крупных полиморфных ядер с заметными ядрышками и многочисленными митозами не отмечена. По строению опухоли были более схожи с сосочковой цистаденомой, нежели с классическим серозным раком яичников, отличающимся солидным ростом с крибриформными структурами и стромальной инвазией.

Таким образом, ПОЯ характеризуется слабой и умеренной степенью ядерной и клеточной атипии, высокой степенью дифференцировки, что объясняет благоприятное течение данной патологии.

Иммуногистохимическое исследование проведено на 26 образцах ПОЯ, при этом уровень экспрессии Ki67 варьировал от 3% до 40% (среднее значение 12,8%). Исходя из того, что по литературным данным для ПОЯ характерна экспрессия этого маркера менее 20% [1], пациентки были распределены на 2 группы.

Первая группа: пациентки с уровнем экспрессии Ki-67 менее 20% клеток – 24 человека (92,3%); вторая группа: пациентки с уровнем экспрессии Ki-67 20% клеток и более – 2 человека (7,7%). При анализе методом Хи-

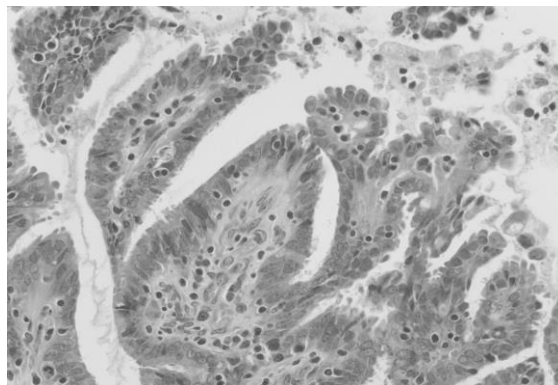


Рис. 1. Увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения в клетках ПОЯ; ядра клеток расположены базально, имеют округлую форму. Умеренная степень атипии. Гематоксилин и эозин, х400

квадрат статистические различия между двумя группами оказались значимыми ($p < 0,05$).

Известно, что при высоком уровне пролиферативной активности опухоль с большей вероятностью ответит на химиотерапию, а при низком уровне – ожидается слабый ответ. Можно предположить, что низкая эффективность адъювантной тера-

пии при ПОЯ обусловлена их невысокой пролиферативной активностью.

Пограничные опухоли яичников характеризовались низкой степенью пролиферации (рис. 2), что объясняет их индолентное поведение, которое косвенно свидетельствует о низком ожидаемом ответе на химиотерапию.

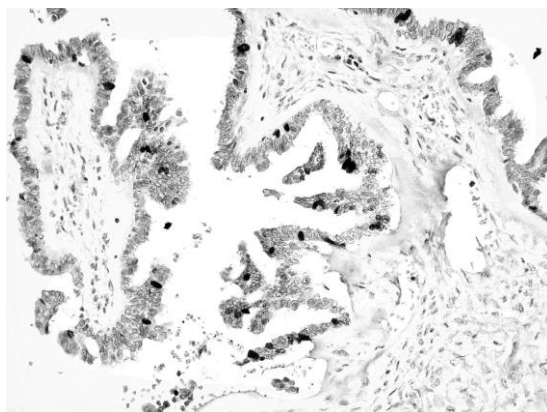


Рис. 2. Экспрессия Ki-67 в ПОЯ. Иммуногистохимическое исследование с антителами к Ki-67, х200

К этому же мнению склоняется большинство мировых исследователей, изучающих данный вопрос, которые говорят о нецелесообразности применения химиотерапии на I стадии опухолевого процесса, поскольку десятилетняя выживаемость пациенток, которым была проведена адъювантная химиотерапия не отличается от таковой

у пациенток, которым было применено лишь оперативное лечение [4, 10]. Имеющиеся сведения об увеличении выживаемости при назначении адъювантной химиотерапии описывают случаи ПОЯ с обширным экстраовариальным распространением, а так же случаи рецидивов болезни [11]. Таким образом, вопрос о назначении химиотерапии

больным ПОЯ следует рассматривать в случае наличия внеяичниковых очагов опухоли, а так же при ее рецидиве.

Выводы

1. Пограничные опухоли яичников характеризуются слабой и умеренной степенью пролиферации эпителия
2. Для пограничных опухолей яичников характерна экспрессия Ki-67 менее чем в 20% опухолевых клеток
3. Данную группу опухолей отличает торпидное благоприятное течение с отсутствием рецидивов после радикальных операций.
4. При пограничных опухолях яичника ожидается низкий ответ на адъювантную химиотерапию.

Литература

1. Значение маркеров пролиферации и апоптоза для пограничных опухолей яичника / И.И. Виноградов [и др.] // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – №3. – С. 130-135.
2. Новичков Е.В. Морфологическая характеристика и критерии прогноза рецидивирования муцинозных карцином яичников / Е.В. Новичков // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2014. – №3. – С.39-48.
3. A nationwide study of serous "borderline" ovarian tumors in Denmark 1978-2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population / C.G. Hannibal [et al.] // Gynecol Oncol. – 2014. – Vol. 134, № 2. – P. 267-273.
4. Borderline epithelial ovarian tumors: a review of 81 cases with an assessment of the impact of treatment / LA. Manchul [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1992. – Vol. 22, №5. – P. 867-874.
5. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at

diagnosis compared to ovarian cancer / I. Skirnisdottir [et al.] // Int. J. Cancer. – 2008. – Vol. 123, № 8. – P. 1897-1901.

6. Borderline tumors of the ovary: clinical course and prognostic factors / N.L. Ewald-Riegler [et al.] // Onkologie. – 2012. – Vol. 35, № 1-2. – P. 28-33.

7. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review / R. Tinelli [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol. 100, № 1. – P. 185-191.

8. Evaluation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 Cip 1 in epithelial ovarian tumors of low malignant potential and adenocarcinomas / I. Vassilopoulos [et al.] // Histol. Histopathol. – 2003. – Vol. 18. – P. 761-770.

9. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67 / J. Gerdes [et al.] // Am J Pathol. – 1991. – Vol. 138. – P. 867-873.

10. Limited efficacy of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors / I. Vasconcelos [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2015. – P. 26-33.

11. Recurrence of borderline ovarian tumors / V.S. Svintsitskiy [et al.] // Exp Oncol. – 2013. – Vol. 35, №2. – P. 118-121.

12. Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives / D.A. Bell [et al.] // Hum Pathol. – 2004. – Vol. 35, № 8. – P. 934-948.

13. Sornsukolrat S. Prognostic factors and survival of borderline ovarian tumors in Rajavithi Hospital between 1979-2006 A.D. / S. Sornsukolrat, S. Tuipae // J Med Assoc Thai. – 2012. – Vol. 95, № 9. – P. 1141-1148.

14. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin / J. Seidman [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2004. – Vol. 23, № 1. – P. 41-44.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Баранич А.В. – студентка лечебного факультета ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: baranich.av@mail.ru

Шумова А.С. – студентка лечебного факультета ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: anastasia_-sergeevna@mail.ru

Виноградов И.И. – ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.
E-mail: vinil1707@yandex.ru

Виноградов И.Ю. – канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением ГБУ РО ОКОД, г. Рязань.
E-mail: vinogradovonc@yandex.ru