

СРАВИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ СЕРОЗНЫХ И ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КАРЦИНОМ ЯИЧНИКОВ

Н.М. ХМЕЛЬНИЦКАЯ¹, З.Ю. МЕЛИЕВА¹, В.А. ЛИПОВА¹, Ф.Ю. МЕЛИЕВА¹

¹Кафедра патологической анатомии, Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: выявление морфологических признаков для дифференциальной диагностики серозных и эндометриоидных карцином яичников с низкой степенью дифференцировки.

Материал и методы: проанализированы результаты морфологической диагностики 100 пациенток разных возрастных групп, страдающих раком яичников.

Результаты: определены специфические гистологические и клеточные особенности элементов рака, помогающие отличить низкодифференцированную серозную карциному от эндометриоидного рака яичников со сниженной дифференцировкой.

Заключение: выполненные исследования позволяют установить гистогенетический морфологический диагноз на основании анализа операционного материала, рационально составить план лечения больной и определить прогноз заболевания. Необходимо проводить макро- и микроскопическое исследования операционного материала с использованием традиционных методик окрашивания, а также с применением иммуногистохимии.

Ключевые слова: низкодифференцированные карциномы яичников, клинические стадии распространения опухоли, морфология, иммуногистохимия.

COMPARATIVE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF POORLY DIFFERENTIATED SEROUS AND ENDOMETRIOID OVARIAN CARCINOMAS

N.M. KHMELNITSKAYA¹, Z.YU. MELIEVA¹, V.A. LIPOVA¹, F.YU. MELIEVA¹

¹ Department of Pathological Anatomy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Objective: Detection of the morphological symptoms for differential diagnostic of the serous and endometrioid ovarian carcinomas with a low degree of differentiation.

Methods: The results of morphological diagnostics of 100 patients of different age groups suffering from ovarian cancer were analyzed.

Results: Determination of specific histological and cellular features of cancer cells, helping to distinguish poorly differentiated serous carcinoma from endometrioid ovarian cancer with reduced differentiation.

Conclusions: The carried out studies allows to establish a histogenetic morphological diagnosis on the basis of the analysis of the operating material, rationally drawing up a plan for treating the patient and determining the prognosis of the disease. It is necessary to carry out a macro- and microscopic examination of the operating material using the traditional methods of staining, as well as with the use of immunohistochemistry.

Keywords: Poorly differentiated ovarian carcinomas, clinical stages of tumour spread, morphology, immunohistochemistry.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время карциномы низкой степени дифференцировки отнесены к опухолям яичников II типа (высокой степени злокачественности, G3), отличающимся морфологическими, молекулярно-биологическими, генетическими особенностями, разной чувствительностью к химиотерапевтическим препаратам [1-5]. Установление гистогенеза опухоли имеет чрезвычайно большое значение для составления плана лечения и определения прогноза заболевания [6-8]. Низкодифференцированные злокачественные опухоли характеризуются тем, что большая часть опухолевой ткани состоит из клеток без выраженных признаков специализации, способствующих определению гистогенеза [9, 10]. Кроме того, многие клеточные клоны обладают разнонаправленной дифференцировкой, часто с явлениями катаплазии, парадоксальным усилением функциональных особенностей (ослизиение, резкая вакуолизация, отложение пигмента и др.) [11]. При этом гистологическая картина становится резко полиморфной. Низкодифференцированные карциномы яичников являются чрезвычайно злокачественными, с высокой степенью агрессии G3 [12, 13]. Тем не менее, опухоли разного гистогенеза обладают различным прогнозом и нуждаются в проведении индивидуального лечения [14, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение макро- и микроскопических характеристик низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином яичников с учётом клинической стадии распространения, размеров, степени пролиферативной и гормональной активности клеток опухоли.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены 100 низкодифференцированных карцином яичников, удалённых у женщин в ходе оперативного лечения в Санкт-Петербургском ГУЗ ГКОД с 2000 по 2011 г.г., и пересмотрены с учётом новой классификации ВОЗ (Лион, 2014):

I группа – 50 низкодифференцированных серозных карцином яичников (НСКЯ);

II группа – 50 низкодифференцированных эндометриоидных карцином яичников (НЭКЯ).

В работе использованы клинический, морфологический, иммуногистохимический и статистический методы исследования. Полученные в процессе исследования данные обрабатывались с использованием системы STATISTICA for Windows (версия

5.5 Лиц. № АХХR402С29502 ЗФА). Использовалась вариационная статистика с вычислением процентных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота выявления низкодифференцированных карцином яичников у женщин изученных групп в различные возрастные декады оказалась примерно одинаковой, однако чаще они встречались в перименопаузальном периоде (45-54 лет).

Макроскопический анализ. Анализированы следующие признаки опухолевого роста: локализация, размер и состояние капсулы опухоли, вид на разрезе, характеристика внутренней поверхности кист и содержимого кистозных камер. Двухстороннее поражение при НСКЯ наблюдалось в 66%, а при НЭКЯ – в 60% случаев. Опухоли размерами от 2 до 5 см обнаружены в 20% случаев НСКЯ, в 16% случаев НЭКЯ; от 6 до 10 см – в 46% и 48% случаев соответственно. На разрезе опухоли яичников разного гистогенеза были преимущественно солидными. Капсулы прорашены у равного числа больных обеих исследованных групп (26%). Наружная поверхность опухолей в этих группах была бугристой в 97,9% и 93,7% случаев соответственно. В большинстве наблюдений сосочковые разрастания частично или полностью замещали просвет кист или переходили в очаги солидизации. Некрозы опухолевой ткани имели место в I группе в 32%, во II – в 28% случаев. У всех больных к моменту хирургического вмешательства определены ранние стадии опухолевого роста IA, IB, IC, IIA (I группа – 44%, II группа – 44%).

Микроскопический анализ. При низкой степени дифференцировки опухолей клеточные элементы утрачивают многие черты сходства с исходной тканью. Между опухолями появляется больше морфологического сходства, чем различий, так как в каждом гистотипе преобладают индифферентные, иногда полиморфные и уродливые клетки. При анализе, в первую очередь, обращали внимание на гистологические структуры: наличие очагов солидизации; железистых образований; ложных и истинных сосочков; соединительно-тканного стержня; папиллярных структур, формирующих аркады; псевдостратификации.

Основным критерием для диагностики НСКЯ являлись преобладание ветвящихся сосочковых структур большой протяжённости и особенности морфологии клеток. Эпителий, покрывавший сосочки, был преимущественно кубическим с округлыми полиморфными ядрами, а местами – высоким цилиндрическим. На этом фоне изредка встречались единичные реснитчатые клетки, выскальзывающие, штифтиковые. В других полях зрения имелись солидные и тубулярные структуры. При изучении НСКЯ все варианты клеток характеризовались клеточным и ядерным полиморфизмом и большим числом патологических митозов, на отдельных участках имелись признаки трубной дифференцировки.

Низкодифференцированные эндометриоидные карциномы яичников характеризовались преобладанием солидных железистых образований. Папиллярные структуры в небольшом количестве были маловетвящимися с грубоволокнистой стромой. Внутри желёз и на поверхности сосочков располагались опухолевые клетки с относительно крупными овальными ядрами, расположенными перпендикулярно к базальной мембране в несколько рядов на разных уровнях (псевдостратификация). В единичных клетках определялись цитоплазматические вакуоли в базальной части или перинуклеарно наподобие эндометриального эпителия раннего секреторного типа. В подобных вакуолях муцин не определялся. Встречались скопления макрофагов

с гемосидерином и пласты полигональных клеток с обильной цитоплазмой и мелкими центрально расположенными ядрами. Наличие островков клеток с плоскоклеточной дифференцировкой наблюдалось исключительно при НЭКЯ (84% случаев), псаммомные тельца не встречались.

За счёт пролиферации эпителия изучаемых опухолевых структур формировались истинные и ложные сосочки, аркады, железистоподобные, крибозные и солидные структуры, встречались многоядерные клетки как в низкодифференцированных серозных, так в эндометриоидных опухолях.

Очаги инвазии как в капсуле, так и в строме сосочка были представлены мелкими комплексами опухолевых клеток, которые в очагах инвазии, как правило, не имели резко выраженного полиморфизма и были довольно монотипными с относительно крупными ядрами и скудной цитоплазмой, по всей вероятности стволовые опухолевые клетки. Псаммомные тельца наблюдались преимущественно в опухолях I группы (НСКЯ – 28%). Очаги некроза и кровоизлияний в строме опухоли имелись в обеих группах.

Иммуногистохимический анализ выявил 4 различных рецепторных фенотипа среди низкодифференцированных серозных и эндометриоидных опухолей яичников: I фенотип – наличие положительных рецепторов к эстрогену, II фенотип – наличие двух рецепторов стероидных гормонов, III фенотип – наличие положительных рецепторов к прогестерону, IV фенотип – отсутствие двух рецепторов стероидных гормонов.

В 50% случаев НСКЯ характеризовались I фенотипом с наличием положительных рецепторов к эстрогену «ER+/PR–», в 30% случаев опухолевые клетки проявили экспрессию как эстрогена, так прогестерона «ER+/PR+», в 10% случаев опухоль имела положительные рецепторы только к прогестерону «ER–/PR+» и в 10% случаев опухоль имела отрицательный фенотип «ER–/PR–».

При НЭКЯ I фенотип «ER+/PR–» отмечен в 40% случаев, II «ER+/PR+» – в 30%, III фенотип «ER–/PR+» – также в 30%, а IV фенотип «ER–/PR–» полностью отсутствовал.

Пролиферативная активность опухолевых клеток Ki-67 в изучаемых группах определялась с низкой (0 до 9%), умеренной (от 10 до 30%) и высокой (более 30%) экспрессией Ki-67. Умеренная экспрессия Ki-67 выявлена при НСКЯ в 20% случаев, высокая – в 80% случаев, при НЭКЯ этот показатель был распределён поровну.

Размеры опухолей (от 2 до 5 см) встречались в обеих группах больных (I – 10 наблюдений, II – 8 наблюдений), размеры от 6 до 10 см – отмечены в 23 случаях в первой группе и в 24 – во второй.

Во всех наблюдениях образования на разрезе имели кистозное и кистозно-солидное строение. Капсула была сохранной и прорастала опухолевой тканью в 26% случаев в той и другой группах. Внутренняя поверхность камер чаще всего имела папиллярное разрастание с частичным или полным заполнением просвета камер, а также участки солидизации и очаги некроза.

Результаты микроскопического исследования показали, что между НСКЯ и НЭКЯ существует большое сходство. Дифференциально-диагностическими признаками можно считать преобладание в ткани НСКЯ папиллярных ветвящихся структур большой протяжённости, с соединительнотканым стержнем, многорядным эпителием полиморфных клеток. Единичные или в составе небольших групп встречались опухолевые клетки с признаками трубного эпителия (наличие ресничек на апикальных концах, резкая вакуолизация цитоплазмы).

НЭЯ по микроскопическому строению весьма имеет сходство с аденокарциномой эндометрия, она представлена трубчатыми и железистоподобными структурами разного диаметра и неправильной формы, которые образованы клетками, преимущественно, с овальными гиперхромными ядрами, длинник их расположен перпендикулярно к базальной мембране. В единичных клетках имелись вкрапления с вакуолизацией цитоплазмы. Такие клетки похожи на эпителий эндометрия раннего секреторного типа. Также встречались клетки округлые, цилиндрические, кубические, с относительно скудной цитоплазмой, с тесным прилеганием друг к другу.

Плоскоклеточные пласты в НЭЯ имеют прямую связь с железистыми структурами и непосредственно переходят друг в друга. Отличительным свойством плоскоклеточных структур служит их высокая дифференцировка: отсутствие клеточного и ядерного полиморфизма. Ядра клеток – мелкие мономорфные, без нарушения структуры хроматина. Форма клеток – многоугольная, овальная, удлинённо веретеновидная, иногда напоминающая мезенхимальную ткань. Плоскоклеточный компонент прогностического значения не имеет, но такие очаги являются дифференциально-диагностическим критерием эндометриодной опухоли с характерными скоплениями гемосидерина и сидерофагов.

В обеих наблюдаемых группах отмечалось большое количество, преимущественно, патологических митозов. Результаты иммуногистохимического исследования позволили сделать вывод, что при НСКЯ выявлены умеренная и высокая экспрессия рецепторов к стероидным гормонам в 90% случаев, в то время как при НЭЯ экспрессия к гормонам отмечена во всех наблюдениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В процессе макроскопического исследования яичника, поражённого опухолью, материал для микроскопического исследования необходимо брать из различных отделов опухолевого узла, в том числе из внешне неизменённых участков, а также из краёв резекции для определения адекватности объёма операции.

2. Среди низкодифференцированных серозных и эндометриодных карцином в 44% наблюдений отмечались ранние стадии распространения опухолевого роста (I-II стадии) в сочетании с минимальными размерами узлов (2-10 см), что может свидетельствовать о низкой степени дифференцировки опухоли с начала её возникновения.

3. В 56% случаев установлены поздние стадии распространения опухолевого роста (III-IV стадии) с наличием метастазов в брюшную полость, паховые лимфатические узлы, мочевого пузыря и печень.

4. Все низкодифференцированные эндометриодные карциномы яичников (50 наблюдений) локализовались только в пределах последних без опухолевых разрастаний в полость матки, что свидетельствует о первичном их поражении.

5. Все изучаемые низкодифференцированные карциномы яичников давали положительную реакцию на рецепторы эстрогена и прогестерона, однако в 10% случаев они оказались гормононегативными как к рецепторам эстрогена, так и прогестерона.

6. При минимальных размерах опухоли с наличием чёткой капсулы и отсутствии распространения опухоли на другие ткани малого таза, при планировании органосохраняющих хирургических вмешательств, в том числе с использованием адъювантной химиотерапии, следует учитывать выраженную пролиферативную активность клеток опухоли по индексу Ki 67 и низкий уровень дифференцировки (G3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Асатурова АВ. Современные представления о ранних этапах патогенеза рака яичников: [Электронный научный журнал. Эл. № ФС77-34132]. *Проблемы науки и образования*. 2015;5.
2. Жордания КИ, Паяниди ЮГ, Калиничева ЕВ. Новая парадигма в этиологии серозного рака яичников. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014;13(2):95-102.
3. Жордания КИ, Паяниди ЮГ, Калиничева ЕВ. Два пути развития серозного рака яичников. *Онкогинекология*. 2014;2:42-8.
4. Карапетян ВП. Прогностическое значение экспрессии белка Ki 67 в ткани опухоли больных раком яичников I-II. *Российский биотерапевтический журнал*. 2010;9(3):31-5.
5. Григорук ОГ, Богатырёв ВН, Лазарев АФ. Цитологическая и иммуноцитохимическая диагностика злокачественных опухолей яичника. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;1:42-54.
6. Аксель ЕМ. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. *Онкогинекология*. 2012;1:18-24.
7. Урманчеева АФ, Кутушева ГФ, Ульрих ЕА. *Опухоли яичников (клиника, диагностика и лечение)*. Санкт-Петербург, РФ: «Издательство Н-Л»; 2012. 68 с.
8. Чибнер БЭ, Линч ТД, Лонго ДЛ. *Руководство по онкологии. Пер. с англ.* Москва, РФ: МЕДпресс-информ; 2011. 656 с.
9. Нейштадт ЭЛ, Ожиганова ИН. Эпителиальные опухоли яичников. *Библиотека патологоанатома*. 2010;116:3-84.

REFERENCES

1. Asaturova AV. Sovremennye predstavleniya o rannikh etapakh patogeneza raka yaichnikov [Elektronnyy nauchnyy zhurnal] El. № FS77-34132 [Modern ideas about the early stages of the pathogenesis of ovarian cancer]. *Problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;5.
2. Zhordania KI, Payanidi YuG, Kalinicheva EV. Novaya paradigma v etiologii seroznogo raka yaichnikov [A new paradigm in the etiology of serous ovarian cancer]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2014;13(2):95-102.
3. Zhordania KI, Payanidi YuG, Kalinicheva EV. Dva puti razvitiya seroznogo raka yaichnikov [Two ways of developing serous ovarian cancer]. *Onkoginekologiya*. 2014;2:42-8.
4. Karapetyan VP. Prognosticheskoe znachenie ekspressii belka Ki 67 v tkani opukholi bol'nykh rakom yaichnikov I-II [Prognostic value of expression of Ki 67 protein in tumor tissue of patients with ovarian cancer I-II]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2010;9(3):31-5.
5. Grigoruk OG, Bogatyryov VN, Lazarev AF. Tsitologicheskaya i immunotsitokhimicheskaya diagnostika zlokachestvennykh opukholey yaichnika [Cytological and immunocytochemical diagnosis of malignant ovarian tumors]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;1:42-54.
6. Aksel EM. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskoy polovoy sfery [Statistics of malignant neoplasms of the female sexual sphere]. *Onkoginekologiya*. 2012;1:18-24.
7. Urmanceeva AF, Kutusheva GF, Ulrikh EA. *Opukholi yaichnikov (klinika, diagnostika i lechenie)* [Tumors of the ovaries (clinic, diagnosis and treatment)]. St. Petersburg, RF: «Izdatel'stvo N-L»; 2012. 68 p.
8. Chebner BE, Linch TD, Longo DL. *Rukovodstvo po onkologii. Per. s angl.* [Guide to oncology]. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2011. 656 p.
9. Neyshadt EL, Ozhiganova IN. Epitelial'nye opukholi yaichnikov [Epithelial tumors of the ovaries]. *Biblioteka patologoanatora*. 2010;116:3-84.

10. Нейштадт ЭЛ, Ожиганова ИН. *Опухоли яичника*. Санкт-Петербург, РФ: ООО «Издательство ФОЛИАНТ»; 2014. 352 с.
11. Хмельницкая НМ, Мелиева ЗЮ, Мелиева ФЮ. Макроскопические особенности аденокарцином яичников. *Вестник Авиценны*. 2010;2:52-7.
12. Ожиганова ИН. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года. *Практическая онкология*. 2014;15(4):143-52.
13. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition*. Lyon: IARC Press; 2014. 307 p.
14. Гранов АМ, Винокуров ВЛ. *Практическая онкология. Руководство для врачей*. Санкт-Петербург, РФ: ООО «Издательство ФОЛИАНТ»; 2012. 320 с.
15. Мелиева ФЮ, Мелиева ЗЮ, Липова ВА. Морфологическая характеристика рака молочной железы у женского населения г. Санкт-Петербург. *Вестник Авиценны*. 2010;1:93-7.
10. Neyshtadt EL, Ozhiganova IN. *Opukholi yaichnika [Tumors of the ovary]*. St. Petersburg, RF: «Izdatel'stvo FOLIANT»; 2014. 352 p.
11. Khmel'nitskaya NM, Melieva ZYu, Melieva FYu. Makroskopicheskie osobennosti adenokartsinom yaichnikov [Macroscopic features of ovarian adenocarcinoma]. *Avicenna Bulletin [Vestnik Avitsenny]*. 2010;2:52-7.
12. Ozhiganova IN. Morfologiya raka yaichnikov v klassifikatsii VOZ 2013 goda [Morphology of ovarian cancer in the WHO classification 2013]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2014;15(4):143-52.
13. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition*. Lyon: IARC Press; 2014. 307 p.
14. Granov AM, Vinokurov VL. *Prakticheskaya onkologiya. Rukovodstvo dlya vrachey [Practical oncology. A guide for doctors]*. St. Petersburg, RF: «Izdatel'stvo FOLIANT»; 2012. 320 p.
15. Melieva FYu, Melieva ZYu, Lipova VA. Morfologicheskaya kharakteristika raka molochnoy zhelezy u zhenskogo naseleniya g. Sankt-Peterburg [Morphological characteristics of breast cancer in the female population of St. Petersburg]. *Avicenna Bulletin [Vestnik Avitsenny]*. 2010;1:93-7.

❗ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хмельницкая Наталия Михайловна, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Мелиева Зухра Юсуфджановна, ассистент кафедры патологической анатомии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Липова Валентина Александровна, к.б.н., доцент кафедры патологической анатомии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Мелиева Фотима Юсуфджановна, к.м.н. ассистент кафедры патологической анатомии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили.

Конфликт интересов: отсутствует.

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мелиева Зухра Юсуфджановна
ассистент кафедры патологической анатомии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

191015 Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41
Тел.: (+7) 812 303 5000 (доб. 8323); (+7) 952 237 3120
E-mail: melievazukhra@rambler.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ХНМ, ЛВА
Сбор материала: МЗЮ, МФЮ
Статистическая обработка данных: МЗЮ
Анализ полученных данных: ХНМ, ЛВА
Подготовка текста: ХНМ, МЗЮ
Редактирование: ХНМ, ЛВА
Общая ответственность: ХНМ

Поступила 24.02.2017
Принята в печать 05.07.2017

❗ AUTHOR INFORMATION

Khmel'nitskaya Natalia Mikhaylovna, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathological Anatomy, NWSMU named after I.I. Mechnikov

Melieva Zukhra Yusufdzhanovna, Assistant of the Department of Pathological Anatomy of the NWSMU named after I.I. Mechnikov

Lipova Valentina Aleksandrovna, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, NWSMU named after I.I. Mechnikov

Melieva Fotima Yusufdzhanovna, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pathological Anatomy, NWSMU named after I.I. Mechnikov

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Melieva Zukhra Yusufdzhanovna
Assistant of the Department of Pathological Anatomy
NWSMU after I.I. Mechnikov

191015 Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya Str. 41
Tel: (+7) 812 303 5000 (ext. 8323); (+7) 952 237 3120
E-mail: melievazukhra@rambler.ru

Received 24.02.2017
Accepted 05.07.2017