

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Материалы

Республиканской научно-практической конференции

30 сентября - 1 октября 2010 года



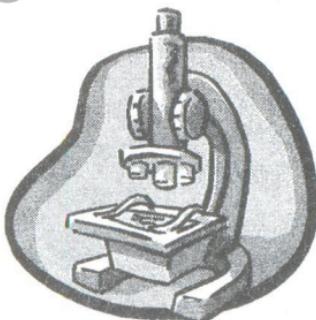
ВИТЕБСК, 2010

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Материалы Республиканской
научно-практической конференции

30 сентября - 1 октября 2010 года



ВИТЕБСК, 2010

УДК 616-07:572.7:061.3-03
ББК 53.4 я 431 + 52.51 я 431
А 43

Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний. Материалы Республиканской научно-практической конференции.- Витебск: ВГМУ, 2010.- 330 с.

ISBN 978-985-466-446-0

Редакционная коллегия: В.П. Дейкало (председатель), С.А. Сушков, И.В.Самсонова.

В сборнике представлены материалы докладов, прочитанных на научно-практической конференции морфологов.

Сборник посвящен актуальным вопросам морфологической диагностики опухолевых и предопухолевых заболеваний человека, клинико-морфологической дифференциальной диагностики инфекционных заболеваний, а также использованию иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов в морфологии.

Сборник предназначен для врачей-патологоанатомов, судебных экспертов, онкологов, инфекционистов, невропатологов, терапевтов и врачей других специальностей, а также студентов медицинских университетов.

УДК 616-07:572.7:061.3-03
ББК 53.4 я 431 + 52.51 я 431
А 43

ISBN 978-985-466-446-0

© Издательство УО «Витебский государственный медицинский университет», 2010

верхность опухоли в 41-ом наблюдении была гладкая, в 12-ти - бугристая, в 34-х наблюдениях обнаружено прорастание капсулы опухолью.

Структура опухоли на разрезе при двухстороннем поражение (38 набл.): чаще - солидно-кистозная (21-м набл.) и солидная (12 набл.), реже - кистозно-многокамерная (4 набл.) или кистозно-однокамерная (1 набл.). При одностороннем поражение (15 набл.): чаще - солидно-кистозная (6 набл.) или солидная (5 набл.), реже - кистозно-однокамерная (2 набл.) и кистозно-многокамерная (2 набл.). Очаги некроза обнаружены в 13 наблюдениях в основном в участках солидизации серозной НДА яичника.

При характеристике внутренней поверхности камер кист яичников чаще наблюдалось наличие нежно-сосочковых разрастаний с частичным или полным выполнением ими просвета кист и участков солидизации опухолевого роста (32 набл.).

Обсуждение. Таким образом, серозные НДА яичников, чаще встречались при двухсторонним поражением яичников у женщин в возрасте от 55 до 64 лет. Размеры кистозных образований колебались от 10 до 15 см. Наибольший размер узла составил 24 см. В большинстве наблюдений НДА яичников имели солидно-кистозное строение. Внутренняя поверхность кист, как правило, имела нежно-сосочковую структуру с частичным или полным выполнением просвета кист. В участках солидизации опухолевого роста отмечено наличие очагов некроза и в единичных случаях отмечались участки отложение известии.

Выводы. 1. Морфологическая диагностика в онкологии начинается с макроскопического исследования новообразования, дающего много ценной информации. Во многих случаях оно позволяет отличить злокачественную опухоль от доброкачественной и ориентировочно определить тип рака яичников.

2. Макроскопическое обследование органа, пораженного опухолью, имеет большое клиническое значение, является обязательной предпосылкой для полноценного микроскопического изучения опухоли: необходимо взять кусочки из различных ее отделов в том числе внешне неизмененных участков для выявления фоновых изменений, и краев резекции для того, чтобы доказать или отвергнуть адекватность объема операции.

Литература:

1. Баринов, В.В. Рак яичников / В.В. Баринов [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы / под. ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина, В.В. Кузнецова. – М.: ООО Медицинское информационное агентство», 2007. – С. 254-263.
2. Серия «Зарубежные практические руководства по медицине» 12 Онкология (злокачественные опухоли женских половых органов): пер. с англ. / под ред. Д. Касчиато. – М., 2008. – С. 384-391. – Практика.
3. Трофимова, И.Н. Рак яичников: Морфогенез, патогенез, экспериментальное воспроизведение / И.Н. Трофимова, А.Ю. Никитин // Вопросы онкологии. – 2004. – Т.50, №4. – С.387-395.

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ РАКА ЯИЧНИКА

Ляликов С.А. , Шульга А.В. , Басинский В.А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь

К настоящему времени накоплено большое количество данных о морфологических и иммуногистохимических особенностях рака яичников (РЯ), однако, в большинстве работ, отсутствует комплексный подход оценки биологической агрессивности опухоли [1, 2].

Целью исследования стало проведение комплексного анализа значимости клинико-морфологических и иммуногистохимических характеристик рака яичника при прогнозировании длительности безрецидивного течения и 5-летней выживаемости с помощью методов математического моделирования.

Материалом для исследования стали опухоли 69 больных, оперированных по поводу РЯ в 1999-2002 гг. Анализ гистологической структуры проведен согласно классификации ВОЗ. ИГХ исследование проведено с использованием антител фирмы DakoCytomation к молекулам клеточной адгезии (E-кадхерину, β-катенину), циклинам B1, D1, мутантному типу p53 (mt p53), c-erbB-2, рецепторам прогестерона (РП) и эстрогена (РЭ). Статистическая обработка проведена с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Комплексная оценка влияния клинико-морфологических и ИГХ факторов на продолжительность безрецидивного периода и показатель 5-летней выживаемости у пациентов с РЯ проводилась с помощью регрессионного и дискриминантного анализов. Исходно, в качестве независимых переменных использованы 17 факторов: степень дифференцировки рака (G), клиническая стадия, процент положительно окрашенных клеток и интенсивность реакции с At к РП, РЭ, E-кадхерину, β-катенину, интенсивность экспрессии циклинов B1 и D1 в ядре и цитоплазме, процент положительно окрашенных клеток и интенсивность реакции с At к mt p53 и интенсивность экспрессии c-erbB-2. Исследование связи между ожидаемой продолжительностью

безрецидивного периода у больных РЯ и независимыми переменными проводился с помощью множественного регрессионного анализа (метод Backward stepwise). В результате было установлено, что 9 факторов, приведенных в таблице 1, описывают 60% дисперсии зависимой переменной (ожидаемой продолжительности безрецидивного периода болезни). Полученная регрессионная модель характеризуется следующими показателями: множественный коэффициент корреляции равен 0,77 ($R^2=0,60$), $F=9,76$, $p=6 \cdot 10^{-9}$, стандартная ошибка оценки равна 20,36.

Таблица 1. Статистическая характеристика независимых переменных, включенных в регрессионную модель прогноза продолжительности безрецидивного периода заболевания

Независимые переменные	B	Std.Err.	T	P
Константа	69,59	13,18	5,28	$2 \cdot 10^{-6}$
Клиническая стадия (FIGO)	-19,95	3,69	-5,40	$1 \cdot 10^{-6}$
Интенсивность экспрессии циклина B1 в цитоплазме	24,11	8,44	2,85	0,005
Процент клеток, экспрессирующих РП	6,66	2,56	2,59	0,01
Интенсивность экспрессии циклина D1 в ядре	-4,27	3,66	-1,16	0,2
Интенсивность экспрессии c-erbB-2	-5,47	2,83	-1,93	0,05
Интенсивность экспрессии mt p53	3,46	2,67	1,29	0,2
Интенсивность экспрессии циклина D1 в цитоплазме	-3,56	2,80	-1,26	0,2
Наличие β -катенина в ядре	16,01	11,83	1,35	0,1
Процент клеток, экспрессирующих Е-кадхерин	-3,01	2,84	-1,06	0,2

Для расчета ожидаемой продолжительности безрецидивного периода у больных РЯ необходимо перемножить показатели, приведенные в графе «независимые переменные» на соответственные коэффициенты из графы «В» и сложить полученные произведения. Модель демонстрирует, какие факторы наиболее тесно связаны с продолжительностью жизни больных РЯ. Величина коэффициента говорит о том, на сколько месяцев изменится продолжительность безрецидивного периода при изменении фактора на 1 единицу, знак перед коэффициентом показывает, в каком направлении произойдет изменение. Оценка 5-летней выживаемости производилась с помощью дискриминантного анализа. Метод Backward stepwise позволил выделить из исходных факторов 10 наиболее значимых (таблица 2).

Таблица 2. Переменные, включенные в дискриминантную модель прогноза 5-летней выживаемости.

Независимые переменные	G0	G1
Клиническая стадия (FIGO)	9,7797	4,3004
Интенсивность экспрессии циклина B1 в цитоплазме	0,1806	1,2533
Интенсивность экспрессии циклина D1 в цитоплазме	1,3870	-0,1422
Интенсивность экспрессии β -катенина в цитоплазме	-0,1639	2,6291
Процент клеток, экспрессирующих β -катенин	1,9632	-0,4690
Наличие β -катенина в ядре	1,6317	14,5931
Процент клеток, экспрессирующих РП	-0,4446	0,7495
Интенсивность экспрессии mt p53	-0,6034	1,9925
Процент клеток, экспрессирующих mt p53	0,0195	-0,0344
Интенсивность экспрессии c-erbB-2	1,1140	-0,2656
Константа	18,5181	11,7985

Для расчета 5-летней выживаемости больных РЯ необходимо перемножить показатели, приведенные в графе «независимые переменные» на соответственные коэффициенты из граф «G0» и «G1», а затем сложить полученные произведения. Окончательное заключениедается на основании сравнения вычисленных показателей: если $G0 > G1$, то вероятность прожить 5 лет у больного минимальная, а если $G0 \leq G1$ – с высокой надежностью можно прогнозировать, что продолжительность жизни пациента превысит пятилетний срок. Чем больше различия $G0$ и $G1$, тем выше достоверность прогноза.

Данная модель визуализирует вклад каждого из факторов в показатель 5-летней выживаемости: если коэффициент, стоящий перед переменной в графе «G1» больше, чем коэффициент этой же переменной в графе «G0», значит, этот фактор способствует выживаемости, чем больше различие между коэффициентами, тем сильнее влияние фактора на продолжительность жизни.

При оценке качества модели методами доказательной медицины было установлено, что наиболее точный прогноз получается в случае, если РЯ имеет серозное гистологическое строение, при муцинозном и светлоклеточном вариантах надежность прогноза низкая (таблица 3).

Таблица 3. Результат оценки качества дискриминантной модели

Гистологический вариант опухоли	Чувствительность	Специфичность	ПЦОР (умер)	ПЦП (жив)
Серозный	100,0	91,67	100,0	91,96
Муцинозный	67,66	50,0	67,66	50,0
Эндометриоидный	67,66	100,0	100,0	83,33

Светлоклеточный	71,43	-	100,0	0,0
-----------------	-------	---	-------	-----

Примечание: ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата.

Таким образом, математические модели, построенные для прогнозирования длительности безрецидивного периода и 5-летней выживаемости больных РЯ на основании клинико-морфологических параметров и уровня экспрессии изученных ИГХ маркеров, позволяют с высокой точностью предсказать ожидаемую продолжительность безрецидивного течения заболевания, а также дают возможность оценить роль отдельных факторов, в патогенезе опухолевого роста.

Литература:

1. Bast, R.J. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation / R.J. Bast, B. Hennessy, G. Mills // Nat. Rev. Cancer. – 2009. – Vol. 9, № 6. – P. 415–426.
2. Histological grading in a large series of advanced stage ovarian carcinomas by three widely used grading systems: consistent lack of prognostic significance / S. Kommooss [et al.] // Virchows Arch. – 2009. – Vol. 454, № 3. – P. 249–256.

BREAST CANCER IN GEORGIA - 1997-2006.

STATISTICS, CLINICAL AND PATHOLOGICAL FEATURES

¹Gordadze N.G. , ²Dgebuadze M.A. , ¹Kakabadze M.SH. , ¹Gabunia U.A. ,
¹Kavtiashvili Q.G. , ¹Kordzaia D.J.

¹Department of Clinical Anatomy of Alexandre Natishvili Institute of Morphology, Tbilisi;

²Tbilisi State Medical University

Breast cancer is the commonest malignancy in women and comprises 18% of all female cancers; it causes about 1/4 of cancer mortality [1, 2, 3]. Unenviable situation in this point is in Georgia. If in 1998 there were 34,5 breast cancers per 100 000 women, in 2002 this number increased up to 44,6 and in 2005 reached 50,0.

In 2006-2008 the Institute of Morphology conducted the comprehensive research on breast cancer morpho-epidemiology in Georgia. Several correlations were revealed among the histology of tumors and different clinical features and conditions of cancer patients.

In the presented study we analyze the relations between the morphological characteristics of breast cancer (histological type, grade, localization, nodal status, metastases) with reproductive function, number of abortions, terms of primary diagnostics and heredity in the investigated population.

Material & Methods. The retrospective study of 3550 breast cancer cases was realized. Sectoral or total mastectomies were conducted and histological diagnoses of cancer were established in all cases. All data - age, marital status, pregnancy, childbirth, breastfeeding, abortions, tumor localization, size, stage, nodal status, metastases spread and hereditary characteristics of cancer patients were undergone to digitalization and mapping in the specially prepared tables. All histological slides were digitalized, revised and classified. The data collected by the survey "Women reproductive health care in Georgia" based on the investigation of 6000 recruits, served as a control [4].

Results & Discussion. Prevalence of histological types of breast cancer was as follows: 47, 6 % - invasive ductal carcinoma, 30,4% - medullary-cribriform carcinoma, 16, 5% - invasive lobular carcinoma and in 2% - ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma). Paget Disease was revealed in 1, 5 %. The remained 2% of cases represented rarely set diagnoses, such as: colloid carcinoma, microcarcinoma, sarcoma phyllodes, angiosarcoma and others. This group wasn't included in statistical analysis

It appeared that more than 50 % of women with breast cancer visited their physicians/oncologists later than 6 months after the first discovery of mass (lesion) in the breast. The tardiness of visits are especially often registered in patients with Paget Disease . It can be explained by essence of this pathology: Paget Disease reveals as eczema of nipple areola for a long time.

Intraductal carcinoma is diagnosed earlier than other types of Tumor. It is caused by high frequency of bleeding from the nipple that is typical for this malignancy.

The majority of patients independently from histological types of breast cancer are postmenopausal. Although, 39% of patients with medullary-cribriform carcinoma have the preserved menstrual function.

So, we can include, that remaining reproductive function in premenopausal age, or, otherwise, late premenopause can be discussed as a higher risk-factor for medullary-cribriform type of breast cancer.

It is appeared that for invasive ductal carcinoma and medullary-cribriform carcinoma the metastases occur more frequently in axillary than in sub-clavicular lymph nodes. But invasive lobular carcinoma is characterized by equal frequency of metastasing in both above-mentioned groups of lymph nodes. In Paget Disease metastasing begin later, but further the metastases in different organs occur more frequently (Table 1).