

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.11-006.66-037-076.1-091.8

**Шульга
Андрей Васильевич**

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОГНОЗА РАКА
ЯИЧНИКОВ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.15 – патологическая анатомия

Минск, 2010

Работа выполнена в УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель:

Басинский Виктор Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты:

Недзьведь Михаил Константинович

доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии УО

«Белорусский государственный медицинский университет»

Крылов Юрий Васильевич

доктор медицинских наук, профессор, начальник УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро»



Оппонирующая организация: УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится «21» мая 2010 г. в 14⁰⁰ часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83. Телефон ученого секретаря: 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «19» апреля 2010 г.

Ученый секретарь совета

по защите диссертаций,

кандидат медицинских наук, доцент

А.И. Герасимович

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные эпителиальные опухоли яичников занимают особое место в структуре онкологических заболеваний. Трудность ранней диагностики, быстрое метастазирование, неудовлетворительные результаты лечения дают основание считать рак яичников (РЯ) наиболее агрессивной опухолью женских гениталий с крайне неблагоприятным прогнозом [Ozols R.F., 2005; Berrino F. et al., 2007]. РЯ занимает шестое место по частоте возникновения среди злокачественных новообразований у женщин и составляет 4-6% от их общего объема [Boyle P. et al., 2008]. В Республике Беларусь карциномы яичников находятся на пятом месте в структуре смертности от рака у женщин [Залуцкий И.В. и соавт., 2006]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, во многих странах отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости РЯ и «омоложению» контингента больных [Сидорова, И.С., 2004; Антонеева И.И., 2007]. Несмотря на успехи в диагностике, большинство случаев распознается на поздних стадиях, когда эффективность лечения снижена [Redaniel M.T. et al., 2009].

Расширение исследований в области биологии опухолевого роста позволит выявить факторы, имеющие значение для понимания не только механизмов развития, но и прогрессирования РЯ, а также явится теоретическим обоснованием для введения новых подходов к диагностике и лечению заболевания [Oei A.L. et al., 2008; Bast R.J. et al., 2009]. При определении клинического прогноза помимо общегистологической характеристики РЯ наибольший интерес представляют данные иммуногистохимического (ИГХ) исследования новообразования. Адгезивные молекулы, онкопротеины p53 и c-erbB-2, рецепторы к прогестерону (РП) и эстрогенам (РЭ), а также регуляторы клеточного цикла, в частности, циклины В1 и D1, могут служить прогностическими факторами при различных карциномах, однако сведения об их значимости и направленности связи с клинико-морфологическими характеристиками РЯ весьма противоречивы.

Следует согласиться с тем, что с учетом гетерогенности РЯ для прогнозирования течения заболевания необходимо, по всей видимости, принимать во внимание значение не одного, а комплекса прогностических факторов [Gilks S.V., Prat J., 2009]. Поиск наиболее значимых морфологических компонентов данного комплекса определяет актуальность каждого предпринятого в этом направлении исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Работа выполнена в рамках темы: «Патогенез, клиника, лечение и профилактика экзозависимой патологии в современных условиях» Гродненского госу-

дарственного медицинского университета, № государственной регистрации 200114824 от 2006 г., сроки выполнения программы с 2006 по 2010 гг.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: определить значение особенностей гистологической структуры, а также некоторых иммуногистохимических маркеров (адгезивных молекул, p53 и c-erbB-2 онкопротеинов, гормональных рецепторов и белков, принимающих участие в клеточном цикле) при оценке биологического потенциала рака яичников.

Задачи исследования:

1. Дать морфологическую характеристику стромального и паренхиматозного компонентов рака яичников различной степени дифференцировки и выявить значение гистологических особенностей первичной опухоли в оценке прогноза новообразования.

2. Провести комплексный анализ экспрессии E-кадгерина и β -катенина в раке яичников различного гистологического строения и установить их прогностическую значимость.

3. Установить особенности экспрессии циклинов B1 и D1, а также p53 и c-erbB-2 онкопротеинов в раке яичников разной степени дифференцировки и метастатического потенциала.

4. Определить связь между характером экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в клетках первичной опухоли и прогнозом рака яичников различного гистологического строения.

5. С помощью прогностических моделей определить значимость изученных клиничко-морфологических особенностей новообразования в оценке метастатического потенциала опухоли и выживаемости пациентов.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования был операционный материал рака яичников. Предметом исследования стали морфологическая структура и биомолекулярные маркеры овариальной карциномы.

Положения, выносимые на защиту

1. Прогностическое значение гистологического варианта и степени морфологической дифференцировки овариальной карциномы находится в тесной зависимости от клинической стадии новообразования.

2. Для опухолей с высоким метастатическим потенциалом характерен низкий уровень экспрессии E-кадгерина и β -катенина. При этом наличие в клетках серозной карциномы пониженного уровня суммарной экспрессии E-кадгерина отражает неблагоприятный клинический прогноз новообразования и характеризуется снижением общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

3. Повышение уровня цитоплазматической экспрессии циклина D1 в клетках серозного рака яичников отражает прогрессирование новообразования, а наличие ядерной гиперэкспрессии выявляется при снижении общей выживаемости больных. Отсутствие или низкий уровень экспрессии рецепторов к прогестерону в серозной карциноме свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и характеризуется снижением общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

4. Гиперэкспрессия c-erbB-2 онкопротеина отражает неблагоприятный прогноз новообразования и проявляется снижением общей и безрецидивной выживаемости пациентов с серозным вариантом карцином. Гиперэкспрессия мутантного типа p53 характерна для серозного рака яичников с высоким метастатическим потенциалом и неблагоприятным клиническим прогнозом у больных.

5. Прогностические модели риска развития метастазов и выживаемости больных раком яичников, построенные на основании комплекса клинических и морфологических параметров, позволяют объективизировать анализ биологического потенциала новообразования.

Личный вклад соискателя

Формулировка целей и задач исследования, положений, выносимых на защиту, проведены совместно с научным руководителем. Лично автором выполнены анализ научной литературы и медицинской документации, исследование микропрепаратов с использованием светового микроскопа, морфометрия, иммуногистохимическое окрашивание с предварительной отработкой методики, оценка и статистический анализ полученных данных, а также изложение результатов в виде диссертационного материала и внедрение полученных данных в практику, учебный процесс.

Апробация результатов диссертации

Материалы диссертации доложены на Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний» (Витебск, 2008), конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора В.Ч. Бржеского (Гродно, 2008), отчетных собраниях УЗ «Гродненское областное патологоанатомическое бюро» (2008 и 2009), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2009), конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора И.И. Аринчина (Гродно, 2009), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии», посвященной памяти профессора О.А. Голубева (Гомель, 2009), Всероссийской конференции с меж-

дународным участием «100-летие Российского общества патологоанатомов» (Санкт-Петербург, 2009), Российско-белорусской научно-практической конференции «Роль коммуникационных систем в развитии опухолевых процессов» (Смоленск, 2009), научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2009).

Опубликованность результатов

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, в которых изложены главные результаты исследования (общий объем составил 2,0 авторских листа), 4 статьи в сборниках материалов республиканских научно-практических конференций и 7 тезисов докладов (общий объем составил 1,6 авторских листа).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, включающей обзор литературы, материал и методы исследований, три главы результатов собственных исследований, заключение, списки использованных источников и публикаций автора, приложения. Работа выполнена на 134 страницах печатного текста и содержит 23 таблицы, 59 рисунков. Список литературы включает 41 русскоязычный и 326 иностранных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на архивном операционном материале 126 случаев РЯ, выявленных у женщин Гродненской области в 1999 – 2002 гг. Клинические данные о больных получены из медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты) и канцер-регистра Гродненского областного онкологического диспансера. Распространенность опухолевого процесса оценивали в соответствии с классификацией FIGO (1989). Критериями включения в исследование были стандартные объемы операций и схем химиотерапии больным РЯ, согласно имеющимся протоколам лечения.

Для морфологической характеристики РЯ из архивных парафиновых блоков делались серийные срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван Гизону. Оценка морфологических параметров проводилась с использованием светового оптического микроскопа «Carl Zeiss» AxioImager A1, совмещенного с цифровой фотокамерой AxioCam MRc5. На основании критериев Международной гистологической классификации опухолей яичников (ВОЗ, 2003) в 96 случаях реклассифицирован серозный РЯ, в 12 – эндометриоидный, в 10 – муцинозный и в 8 – светлоклеточ-

ная карцинома. Кроме гистологической структуры и степени дифференцировки (G) овариальных карцином, учитывали соотношение паренхиматозного и стромального компонентов, наличие псаммомных телец, площадь спонтанных некрозов и кровоизлияний, выраженность и локализацию лимфоплазмоцитарной инфильтрации, плотность микрососудистого компонента, инвазию в кровеносные сосуды и наличие опухолевых эмболов, площадь ядер опухолевых клеток. Степень выраженности лимфоплазмоцитарной инфильтрации, площадь спонтанных некрозов, кровоизлияний, плотность микрососудистого компонента и наличие псаммомных телец оценивались полуколичественно в баллах (от 0 до 3-х). Ядерная морфометрия проводилась с использованием цифрового изображения, полученного с микроскопа с план-объективом А 40×/0,65, совмещенного с цифровой фотокамерой с разрешением 1292×968 пикселей. Анализировалось не менее 100 клеток с оценкой изображения в ручном режиме. Оценка стромального компонента проводилась количественно в процентах на срезах, окрашенных пикрофуксином, по модифицированному методу, предложенному Т.Л. Flotte с соавторами (1989). Для морфометрического исследования микропрепараты фотографировали в 6 полях зрения (объектив 10). Подсчет вышеуказанных параметров производили с использованием анализатора изображений WCIF ImageJ 1.37с.

Для ИГХ исследования было отобрано 69 парафиновых блоков карцином яичников у пациентов с максимально приближенными стандартными схемами оперативного и адьювантного лечения. В 14 наблюдениях степень дифференцировки рака была отнесена к G1, в 35 – к G2, а в 20 – к G3. Первая стадия, согласно классификации FIGO, была установлена у 15 женщин, вторая – у 12, а генерализация процесса наблюдалась в 42 случаях (третья стадия – 37, четвертая – 5). Проведено ИГХ окрашивание с коммерческими антителами (Ат) фирмы DakoCytomation к Е-кадгерину (NCH-38), β-катенину (β-Catenin-1, 1:200), циклину D1 (DCS-6, 1:40), циклину B1 (v152, 1:50), p53 (D0-7, 1:100), c-erbB-2 (A 0485, 1:300), P11 (PgR 636) и PЭ (1D5). В качестве детекционной системы применялась EnVision, а хромогена – 3-диаминобензидина тетрагидрохлорид (DAB). Во всех случаях использован положительный и отрицательный контроль ИГХ реакции.

Оценка мембранной экспрессии Е-кадгерина и β-катенина проводилась в 6 случайных полях зрения при увеличении 400 по модифицированному методу, предложенному С. Gamallo с соавторами (1999). Результаты ИГХ реакций оценивали, исходя из процента и интенсивности положительно окрашенных опухолевых клеток. Процент положительно окрашенных клеток отражал степень экспрессии маркера, выраженную в баллах (от 0 до 4-х). Критерии балльной оценки степени интенсивности окрашивания: 0 баллов – негативное окрашивание, 1 балл – слабая интенсивность, 2 балла – умеренная интенсивность, 3 балла – вы-

раженная. При этом после суммирования величин показателей степени экспрессии и интенсивности окрашивания было выделено две категории: 1 – с выраженной экспрессией E-кадгерина (при наличии 5-7 баллов), 2 – с редуцированной или отсутствием экспрессии (от 0 до 4 баллов). Кроме того, при учете реакций с Ат к β -катенину отдельно оценивался ядерный тип окрашивания (при наличии окрашенных ядер более чем в 5% клеток).

Подсчет мембранной экспрессии c-erbB-2 проводили согласно общепринятой балльной системе Herceptest™ (0, 1+, 2+, 3+) при увеличении 100. При этом цитоплазматическая реакция расценивалась как неспецифическая и не учитывалась при подсчете.

Для оценки ядерной экспрессии p53 использовали индекс метки (ИМ), высчитывая процент опухолевых клеток с позитивно окрашенными ядрами от общего количества в зонах с наибольшим их содержанием. Анализ экспрессии проводился при увеличении микроскопа 400. В процессе исследования в поле зрения микроскопа изучалось до 300 клеток. Позитивной считали реакцию при коричневой окраске более 10% ядер опухолевых клеток.

Оценка цитоплазматической экспрессии циклинов B1 и D1 проводилась полуколичественно в 6 случайных полях зрения при увеличении 200 по модифицированному методу, предложенному B.V. Kallakury с соавторами (1997), исходя из распространенности и интенсивности ИГХ реакции. При этом слабая очаговая окраска оценивалась как 1 балл, слабая диффузная окраска – 2 балла, очаговое умеренно выраженное окрашивание – 3 балла, диффузное умеренно выраженное окрашивание – 4 балла, сильное очаговое окрашивание – 5 баллов, сильное диффузное окрашивание – 6 баллов. Слабое очаговое и диффузное окрашивание с Ат расценивалось как негативное. Оценка ядерной экспрессии проводилась в 6 случайных полях зрения при увеличении 400, исходя из процента окрашенных клеток (от 0 до 4-х). Ядерная гиперэкспрессия указанных маркеров считалась при окраске более 10% опухолевых клеток.

Анализ экспрессии половых гормонов проводился с помощью модифицированного метода, предложенного W. Remelle с соавторами (1987). Оценивались процент положительно окрашенных клеток (от 0 до 4-х баллов) и интенсивность окрашивания (от 0 до 3-х баллов). Результаты оценки количества положительно окрашенных клеток и интенсивности реакции с Ат перемножались, в итоге получали интегральную характеристику экспрессии рецепторов. При этом реакция считалась положительной при наличии 1 и более баллов. Анализ экспрессии проводился при увеличении микроскопа 400. В процессе исследования в поле зрения микроскопа изучалось до 300 клеток.

Для оценки степени окрашивания со всеми Ат использовалась программа Aperio Image Scope v9.1.19.1567, автоматически измеряющая интенсивность коричневой окраски (продуктов реакции DAB – хромогена). При оценке коли-

чества клеток в опухоли, экспрессирующих маркер, использовались программа WCIF ImageJ или ручной подсчет.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Stat Soft, 2001r). Если исходные данные не соответствовали нормальному распределению, для анализа использовались непараметрические методы: сравнение двух независимых выборок – U-критерий Манна-Уитни, сравнение трех и более независимых выборок – H-критерий Краскела-Уоллиса. Взаимосвязь между показателями определялась методом непараметрического корреляционного анализа с определением коэффициента Спирмена (r_s). При представлении данных были использованы значения медианы, 25- и 75-го перцентилей. Для оценки выживаемости использовалась регрессионная модель Каплана-Мейера. Для комплексной оценки влияния анализируемых факторов применяли регрессионный и дискриминантный анализ. За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Гистологическая и морфометрическая характеристика рака яичников

В ходе исследования выявлена значительная морфологическая гетерогенность карцином яичника, включающая различие гистологических вариантов, степени дифференцировки, стромально-паренхиматозных взаимоотношений, выраженности лимфоплазмочитарной инфильтрации, некрозов, кровоизлияний, морфометрических параметров ядер опухолевых клеток. К наиболее важным особенностям гистологической структуры в практическом плане следует отнести то, что серозный РЯ низкой степени дифференцировки в III–IV клинических стадиях характеризуется уменьшением площади, занимаемой стромой, по сравнению с высокодифференцированными новообразованиями ($p < 0,05$). Обнаружена прямая корреляционная связь между наличием некрозов в первичной серозной опухоли и возрастом больных на момент постановки диагноза при III–IV стадиях процесса ($p < 0,01$). При эндометриоидной карциноме площадь некрозов в первичной опухоли была больше во II–III клинических стадиях по сравнению с I ($p < 0,05$), а также при наличии метастазов ($p < 0,05$). При низкой степени дифференцировки светлоклеточного РЯ площадь ядер опухолевых клеток была больше, чем при умеренной ($p < 0,05$).

Оценка прогностического значения морфологических параметров показала, что практическое их применение ограничено определенным гистологическим вариантом, клинической стадией и другими признаками овариальных карцином. В частности, при I–II клинических стадиях наибольший процент больных, проживших более 5-ти лет, был в группе с эндометриоидным и муцинозным вариантами карцином яичников, а наименьший – при светлоклеточном

гистологическом строении новообразований ($\text{Chi}^2=11,8$, $p<0,01$). При I–II клинических стадиях серозного РЯ меньшая площадь стромы в первичной опухоли сопровождалась снижением 5-летней выживаемости больных ($Z=-2,0$, $p<0,05$). Степень дифференцировки новообразования имела несомненное прогностическое значение только при I–II клинических стадиях серозного РЯ ($\text{Chi}^2=7,1$, $p<0,05$, рисунок 1).

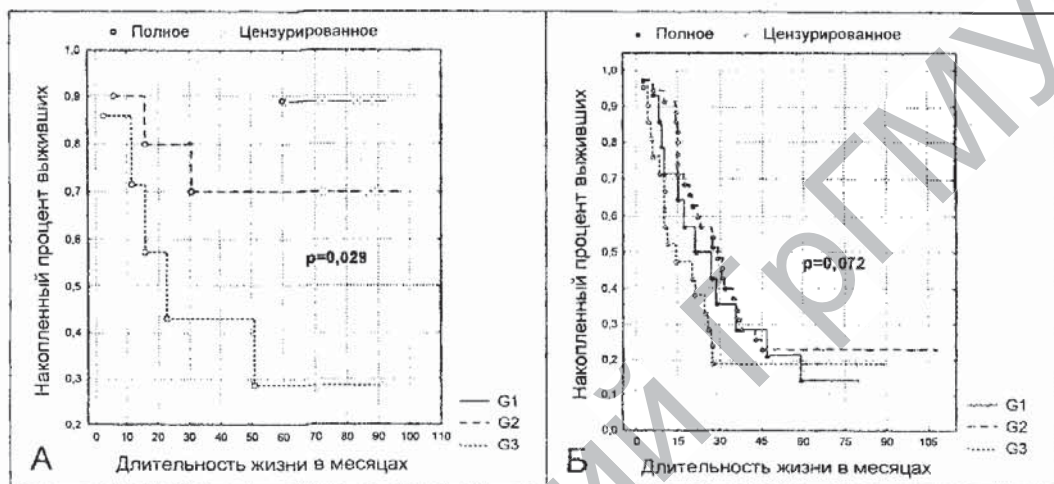


Рисунок 1 – Зависимость 5-летней выживаемости от степени дифференцировки серозного РЯ при I–II (А) и III–IV (Б) стадиях

Гетерогенность выявленных гистологических изменений в опухолях разного биологического потенциала и ограниченность их применения с прогностической целью свидетельствовали о необходимости ИГХ оценки новообразований.

Иммуногистохимическая характеристика рака яичников

Ключевую роль во взаимодействии клеток друг с другом играют адгерентные контакты, которые формируются прежде всего E-кадхерином и β -катенином. Анализ данных ИГХ исследований показал схожесть экспрессии E-кадгерина, β -катенина с учетом как интенсивности, так и распространенности реакции с Ат, подчеркивая взаимосвязь изучаемых молекул клеточной адгезии. Положительная реакция с данными маркерами выявлялась в 63 случаях РЯ, при этом выраженная (5-7 баллов) реакция с Ат к E-кадхерину отмечалась в 16 наблюдениях, а к β -катенину – в 14 опухолях. В большинстве случаев доминировало умеренно выраженное окрашивание от 5 до 25% клеточных мембран. Установлено, что при серозном РЯ выраженность суммарной экспрессии (в том числе распространенности и интенсивности реакции) E-кадгерина достоверно зависит

от степени дифференцировки ($p < 0,05$), клинической стадии ($p < 0,01$), наличия метастазов опухоли ($p < 0,001$). При наличии эндометриоидной карциномы обоих яичников суммарная экспрессия E-кадгерина в опухоли ниже, чем при одностороннем процессе, что не исключает возможность метастатического поражения второго придатка ($p < 0,05$). Статистически значимые различия в выраженности экспрессии β -катенина были получены в группе серозных карцином в зависимости от наличия метастазов ($p < 0,05$), а при светлоклеточном РЯ – от степени дифференцировки ($p < 0,05$). Ядерный β -катенин был обнаружен в 3 высокодифференцированных и 1 умеренно дифференцированной эндометриоидной аденокарциноме, в 2-х случаях реакция была распространенной и обнаруживалась в более чем 50% ядер опухолевых клеток, в остальных случаях реакция была очаговая и регистрировалась в 15 % клеток, причем в этих же наблюдениях присутствовали очаги плоскоклеточной метаплазии. На момент проведения анализа все больные РЯ, в клетках опухолей которых был обнаружен ядерный β -катенин, были живы, а среднее время наблюдения в данной группе составило 82,7 мес.

При исследовании 5-летней общей и безрецидивной выживаемости больных серозным РЯ с помощью метода Каплана-Мейера было установлено, что в группе пациентов с выраженной экспрессией E-кадгерина (5-7 баллов) в клетках первичной опухоли течение заболевания более благоприятное, чем в группе с отсутствием или редуцированной реакцией с Ат ($p < 0,001$). При выраженной экспрессии β -катенина клетками серозного рака отмечена только тенденция к увеличению общей 5-летней выживаемости ($p = 0,07$).

Среди семейства регуляторных белков, контролирующих клеточный цикл, наибольший интерес представляют особенности экспрессии циклина D1, контролирующего вход в синтетическую фазу клеточного цикла, а также циклина V1, ответственного за переход к митозу. Положительная реакция с Ат к циклину V1 выявлена в 59 случаях РЯ и локализовалась преимущественно в цитоплазме опухолевых клеток, реже определялось дополнительное ядерное окрашивание. Распространенность реакции характеризовалась гетерогенностью, с участками диффузного или очагового окрашивания даже в пределах одной опухоли. При этом в 36 наблюдениях отмечалась только цитоплазматическая экспрессия циклина V1, в 23 новообразованиях обнаружено сочетание цитоплазматического и ядерного окрашивания. Наличие положительной реакции с Ат к циклину D1 выявлено в 45 случаях РЯ, в 49% карцином наблюдалось сочетание цитоплазматического и ядерного окрашивания опухолевых клеток. При использовании теста Краскела-Уоллиса не было найдено зависимости экспрессии циклина V1 и D1 от гистологического типа овариальной карциномы ($p > 0,05$). При анализе вариантов соотношения уровня экспрессии данных биомолекулярных маркеров в цитоплазме раковых клеток оказалось, что независимо от гистологического

типа значительно чаще (59,4% случаев) отмечалось превалирование экспрессии циклина В1 по сравнению с D1. В 29% наблюдений РЯ она была одинаковой и только в 11,6% случаев преобладала экспрессия циклина D1. Установлено, что при серозном РЯ выраженность цитоплазматической экспрессии циклина D1 достоверно зависит от клинической стадии ($U=113,5$, $p=0,012$). Уровень экспрессии циклина В1 в цитоплазме отражает степень морфологической дифференцировки РЯ и в высокодифференцированных серозных опухолях III–IV клинических стадий он достоверно выше, чем в низкодифференцированных ($H=5,8$, $p=0,049$).

Исследование общей 5-летней выживаемости больных РЯ с помощью метода Каплана-Мейера показало, что в группе пациентов с ядерной гиперэкспрессией циклина D1 течение заболевания менее благоприятное, чем в группе с ее отсутствием, хотя достоверные различия в величине выживаемости наблюдались только в группе серозных раков III–IV клинических стадий ($Z=2,3$, $p=0,023$).

Высокая частота поломок гена p53, выявляемая при онкологических заболеваниях, предопределяет повышенный интерес к данной проблеме и в настоящее время. Экспрессия mt p53 была обнаружена в 43 случаях РЯ. Следует отметить, что гиперэкспрессия mt p53 чаще наблюдалась при серозных опухолях, а отсутствие данного маркера – при эндометриоидных карциномах, но статистически достоверной зависимости экспрессии mt p53 от гистологического типа найдено не было ($H=4,6$, $p=0,21$). Повышение уровня экспрессии mt p53 характерно для РЯ с высоким метастатическим потенциалом и неблагоприятным клиническим прогнозом. Гиперэкспрессия mt p53 чаще выявлялась при наличии метастазов карциномы ($U=49,5$, $p=0,046$) и сочеталась со снижением общей 5-летней выживаемости у больных серозным РЯ ($Z=2,2$, $p=0,027$). Зависимость гиперэкспрессии mt p53 от степени дифференцировки серозного РЯ была статистически несущественной ($p>0,05$).

c-erbB-2 онкопротени играют важную роль в пролиферации, апоптозе и дифференцировке клеток, а также в работе ряда сигнальных каскадов. Положительная реакция с Ат к c-erbB-2 была выявлена в 24 случаях карцином яичников и проявлялась мембранным и цитоплазматическим окрашиванием различной степени интенсивности, при этом выраженная реакция была более характерна для папиллярных структур, чем для солидного компонента опухоли. Оценивалась только мембранная локализация продуктов реакции: в 10 наблюдениях отмечалась экспрессия 1+, в 11 новообразованиях – 2+, а 3+ регистрировалась только в 3 опухолях. Таким образом, гиперэкспрессия (2/3+) указанного маркера была выявлена в 20,3% случаев. Относительно большее количество опухолей с наличием гиперэкспрессии c-erbB-2 выявлено при светлоклеточном гистологическом строении. При эндометриоидном варианте овариальной

карциномы реакция с Ат к данному онкопротеину в опухолевых клетках отсутствовала, а в одном случае проявлялась очаговым мембранным окрашиванием слабой интенсивности – 1 балл. При серозном гистологическом типе РЯ выраженность экспрессии c-erbB-2 онкопротеина не была статистически значимо связана со степенью дифференцировки ($N=4,3$, $p=0,11$), клинической стадией ($N=4,1$, $p=0,26$), наличием метастазов на момент постановки диагноза ($U=67,5$, $p=0,16$). Статистически значимые различия в выраженности экспрессии c-erbB-2 онкопротеина были получены в группе светлоклеточных карцином в зависимости от степени дифференцировки ($N=4,7$, $p=0,03$). Гиперэкспрессия c-erbB-2 отражает неблагоприятный прогноз новообразования и при ее наличии выявляется снижение как общей, так и безрецидивной 5-летней выживаемости пациентов с серозным вариантом РЯ ($Z=2,2$, $p=0,026$; $Z=2,19$, $p=0,029$, соответственно). Следует отметить меньшую прогностическую значимость онкопротеина при I–II клинических стадиях овариальных карцином ($Z=1,9$, $p=0,046$).

Морфологическая характеристика новообразований женской репродуктивной системы невозможна без оценки характера экспрессии РП и РЭ, принадлежащих к большому семейству ядерных рецепторов и обуславливающих действие соответствующих гормонов. Анализ данных ИГХ исследований показал, что положительная реакция с Ат к РП была выявлена в 29 случаях РЯ и проявлялась ядерным окрашиванием опухолевых клеток различной степени интенсивности. Кроме этого, в 5 новообразованиях наблюдалась выраженная реакция в стромальных клетках (в 3 случаях при наличии окрашивания с Ат в опухолевых клетках, а в 2-х – самостоятельно). Реакция с Ат к РЭ проявлялась также ядерным окрашиванием различной степени интенсивности, но была зарегистрирована только в 20 случаях РЯ, при этом реакции в стромальных клетках не наблюдалось. В целом реакция с Ат к РЭ была менее выраженной как по интенсивности, так и по распространенности.

Экспрессия РП чаще наблюдается в клетках эндометриоидного РЯ ($N=8,0$, $p=0,046$). С помощью корреляционного анализа было установлено наличие статистически значимой связи между экспрессией РЭ при эндометриоидной карциноме и возрастом больных на момент постановки диагноза ($r_s=-0,76$, $p=0,027$). При серозном РЯ такая закономерность обнаружена при исключении низкодифференцированных опухолей ($r_s=-0,37$, $p=0,029$; $r_s=-0,42$, $p=0,015$, соответственно, для РП и РЭ). При светлоклеточном варианте овариальной карциномы реакция с Ат к РП и РЭ в опухолевых клетках отсутствовала или была представлена в менее чем 5% ядер. Отсутствие или низкий уровень экспрессии РП в опухоли свидетельствует о неблагоприятном прогнозе при серозном варианте РЯ и характеризуется снижением общей и безрецидивной выживаемости ($Z=-2,0$, $p=0,044$; $Z=-1,97$, $p=0,049$, соответственно). Следует отметить, что прогностическая значимость экспрессии РП повышается при III–IV клинических стадиях серозного

РЯ. При наличии РП в первичной опухоли больше общая ($Z=-2,49$, $p=0,013$) и безрецидивная выживаемость больных ($Z=-2,66$, $p=0,008$).

Оценка прогностической значимости клинико-морфологических показателей при раке яичников

Комплексная оценка значимости влияния изученных клинико-морфологических и ИГХ факторов на показатели выживаемости и метастатический потенциал проводилась с помощью регрессионного и дискриминантного анализа. Исследование связи между ожидаемой продолжительностью жизни, безрецидивного периода у больных РЯ и независимыми переменными производилось с помощью множественного регрессионного анализа (метод Backward stepwise). В результате установлено, что 9 факторов, приведенных в таблице 1, отображают 60% дисперсии зависимой переменной (ожидаемой продолжительности безрецидивного периода заболевания).

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 – 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	$1 \cdot 10^{-6}$
<i>Интенсивность экспрессии циклина B1 в цитоплазме</i>	24,11	8,44	2,85	0,005
<i>Процент клеток, экспрессирующих РП</i>	6,66	2,56	2,59	0,01
Интенсивность экспрессии циклина D1 в ядре	-4,27	3,66	-1,16	0,2
<i>Интенсивность экспрессии c-erbB-2</i>	-5,47	2,83	-1,93	0,05
Интенсивность экспрессии ml 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 E-кадгерин	-3,01	2,84	-1,06	0,2

При исследовании связи между ожидаемой продолжительностью жизни у больных РЯ после операции и независимыми переменными было установлено, что 6 факторов, приведенных в таблице 2, описывают 61% дисперсии зависимой переменной (ожидаемой продолжительности жизни), т.е. являются наиболее значимыми.

Полученная регрессионная модель характеризуется следующими показателями: множественный коэффициент корреляции равен 0,78 ($R^2=0,61$), $F=15,91$, $p=6 \cdot 10^{-11}$, стандартная ошибка оценки – 19,73.

Таблица 2 – Статистическая характеристика независимых переменных, включенных в регрессионную модель прогноза ожидаемой продолжительности жизни больных РЯ

Независимые переменные	B	Std.Err.	t	p
Константа	77,47	11,09	6,98	2*10 ⁻⁹
Клиническая стадия (FIGO)	-19,55	2,93	-6,67	8*10 ⁻⁹
<i>Интенсивность экспрессии циклина В1 в цитоплазме</i>	2,85	2,02	1,41	0,16
Интенсивность экспрессии циклина D1 в ядре	-9,68	3,13	-3,09	0,003
Процент клеток, экспрессирующих β-катенин	2,92	2,43	1,2	0,23
<i>Процент клеток, экспрессирующих РП</i>	4,72	2,32	2,03	0,04
<i>Интенсивность экспрессии c-erbB-2</i>	-6,01	2,73	-2,19	0,03

Чтобы рассчитать ожидаемую продолжительность жизни и безрецидивного периода у больных РЯ, необходимо перемножить величины показателей, приведенные в графе «независимые переменные», на соответственные коэффициенты из графы «B» и сложить полученные произведения. Приведенные модели наглядно демонстрируют, какие факторы наиболее тесно связаны с продолжительностью жизни и безрецидивного периода у больных РЯ. Величина коэффициента говорит о том, на сколько месяцев изменится продолжительность жизни и безрецидивный период при изменении фактора на 1 единицу, знак же перед коэффициентом показывает, в каком направлении произойдет изменение (минус – уменьшение, плюс – увеличение).

Оценка метастатического потенциала производилась с помощью дискриминантного анализа. Метод Backward stepwise позволил выделить из исходных факторов 11 наиболее значимых (таблица 3).

Таблица 3 – Переменные, включенные в дискриминантную модель прогноза развития метастазов

Независимые переменные	Y ₁	Y ₂
Интенсивность экспрессии циклина В1 в ядре	-1,48	-0,89
<i>Интенсивность экспрессии циклина В1 в цитоплазме</i>	1,94	2,31
Интенсивность экспрессии циклина D1 в ядре	1,36	0,53
Интенсивность экспрессии циклина D1 в цитоплазме	0,28	0,95
Процент клеток, экспрессирующих E-кадгерин	4,37	0,98
Интенсивность реакции с Ат к РП	0,19	0,92
<i>Процент клеток, экспрессирующих РП</i>	0,70	-0,62
Интенсивность реакции с Ат к РЭ	-1,02	-1,52
Процент клеток, экспрессирующих РЭ	0,32	-1,32
Интенсивность экспрессии mt p53	1,28	2,04
<i>Интенсивность экспрессии c-erbB-2</i>	0,55	1,55
Константа	-13,35	-8,82

Примечание: курсивом выделены факторы, принимающие участие во всех моделях

Для расчета риска развития метастазов овариальной карциномы необходимо перемножить величины показателей, приведенные в графе «независимые переменные» на соответствующие коэффициенты из граф « y_1 » и « y_2 », а затем сложить полученные произведения. Окончательное заключение дается на основании сравнения вычисленных показателей y_1 и y_2 : если $y_1 > y_2$, то риск возникновения метастазов минимальный, а если $y_1 \leq y_2$ – риск возникновения метастазов высокий. Чем больше различие y_1 и y_2 , тем выше достоверность прогноза.

Результаты испытания данной модели для прогнозирования риска возникновения метастазов у больных овариальной карциномой представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты испытания разработанной модели

Данные катанеза	Положительный прогноз	Отрицательный прогноз	Всего
Метастазы образовались	55	1	56
Метастазы отсутствовали	1	12	13
Всего	56	13	69

При оценке качества модели методами доказательной медицины было установлено, что ее чувствительность составляет 98,21%, специфичность – 92,31%, прогностическая ценность положительного результата – 98,21%, прогностическая ценность отрицательного результата – 92,31%, отношение правдоподобия – 12,77.

Данная модель хорошо визуализирует вклад каждого из отобранной совокупности значимых факторов в метастатический потенциал опухоли: если коэффициент, стоящий перед переменной во 2-м уравнении, больше, чем коэффициент этой же переменной в 1-м уравнении, значит, данный фактор способствует метастазированию, и чем больше различие, тем сильнее связь.

Таким образом, применение методов регрессионного и дискриминантного анализа позволяет изучить значимость каждого из клинических и морфологических показателей для объективизации прогнозирования вероятности развития метастазов, оценки возможной длительности безрецидивного течения и 5-летней выживаемости больных овариальной карциномой после операции.

Основные научные результаты диссертации

1. Гистологический вариант овариальной карциномы и степень морфологической дифференцировки серозного рака яичников имеют прогностическое значение при I–II клинических стадиях новообразования. Наибольший процент больных, проживших более 5-ти лет, отмечается в группе с эндометриоидным и муцинозным вариантами карцином, а наименьший – при светлоклеточном гистологическом строении новообразований ($\chi^2=11,8$, $p=0,008$). Низкая степень дифференцировки серозного рака при данных клинических стадиях характеризуется снижением 5-летней выживаемости больных ($\chi^2=7,1$, $p=0,029$) [6, 10, 11, 12, 14].

2. Снижение суммарной экспрессии, интенсивности и распространенности реакции с антителами к E-кадгерину характерно для серозных опухолей низкой степени дифференцировки по сравнению с высокодифференцированными карциномами ($H=10,9$, $p=0,044$; $H=6,3$, $p=0,043$; $H=10,3$, $p=0,006$, соответственно). Низкая экспрессия как E-кадгерина, так и β -катенина характерна для опухолей с повышенным метастатическим потенциалом, и чаще выявляется у пациентов с серозным раком яичников при наличии метастазов ($U=2,0$, $p<0,001$; $U=44,0$, $p=0,029$, соответственно). Наличие в карциномах пониженного уровня суммарной экспрессии E-кадгерина отражает неблагоприятный клинический прогноз и характеризуется снижением общей и безрецидивной выживаемости у больных серозным раком яичников ($Z=-3,4$, $p<0,001$; $Z=-3,5$, $p<0,001$, соответственно) [1, 3, 7, 13, 15].

3. Повышение экспрессии циклина D1 в клетках серозного рака яичников отражает прогрессирование новообразования. Уровень экспрессии циклина D1 в цитоплазме клеток серозного рака III–IV клинических стадий достоверно выше, чем в I–II клинических стадиях ($U=113,5$, $p=0,012$). У пациентов с III–IV клиническими стадиями серозной карциномы наличие ядерной гиперэкспрессии циклина D1 сочеталось с низкой общей выживаемостью ($Z=2,3$, $p=0,023$). Уровень экспрессии циклина B1 отражает степень морфологической дифференцировки овариальных карцином, и в высокодифференцированных серозных раках III–IV клинических стадий он достоверно выше, чем в низкодифференцированных ($H=5,8$, $p<0,05$) [4, 8, 16].

4. Гиперэкспрессия онкопротеина c-erbB-2 в опухоли выявляется при снижении как общей, так и безрецидивной выживаемости пациентов с серозным вариантом рака яичников ($Z=2,2$, $p=0,026$; $Z=2,19$, $p=0,029$, соответственно). Гиперэкспрессия мутантного типа p53 характерна для овариальных карцином с высоким метастатическим потенциалом и неблагоприятным клиническим прогнозом. Повышение уровня экспрессии мутантного типа p53 чаще обнару-

живалось при наличии метастазов карциномы ($U=49,5$, $p=0,046$) и сочеталось со снижением общей выживаемости у больных серозным раком яичников ($Z=2,2$, $p=0,027$). Отсутствие зависимости уровня экспрессии *serbB-2* от степени дифференцировки и клинической стадии серозной карциномы ($H=4,3$, $p=0,11$; $H=4,1$, $p=0,26$, соответственно) свидетельствует о самостоятельном прогностическом значении данного маркера [2].

5. Отсутствие или низкий уровень экспрессии рецепторов к прогестерону в опухоли свидетельствует о неблагоприятном прогнозе при серозном варианте карцином яичников и характеризуется снижением общей и безрецидивной выживаемости больных ($Z=-2,0$, $p=0,044$; $Z=-1,97$, $p=0,049$, соответственно). Экспрессия рецепторов к прогестерону чаще наблюдается в клетках эндометриального рака яичников ($H=8,0$, $p=0,046$), где также достоверно уменьшается экспрессия рецепторов к эстрогенам в старших возрастных группах ($r_s=-0,76$, $p=0,027$) [9].

6. Прогностические модели, построенные на основании комплекса клинических, гистологических и иммуногистохимических особенностей рака яичников, объективизируют анализ его биологического потенциала, позволяя с высокой надежностью оценить продолжительность общей и безрецидивной выживаемости (соответственно, $R^2=0,61$, $p=6*10^{-11}$ и $R^2=0,60$, $p=6*10^{-9}$), а также риск метастазирования карцином (чувствительность – 98,21%, специфичность – 92,31%) [5].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Иммуногистохимические маркеры, отражающие характер клеточной адгезии, особенности экспрессии гормональных рецепторов и белков, регулирующих клеточный цикл, целесообразно включать в обязательную расширенную иммуногистохимическую панель исследования рака яичника.

2. Особенности экспрессии изученных маркеров должны использоваться для прогнозирования течения рака яичников различного гистологического строения и степени дифференцировки. Методы оценки морфологических параметров новообразования рекомендуются для использования в натоморфологических лабораториях, в том числе и при характеристике опухолей других локализаций.

3. Предложенные схемы прогностических моделей позволяют формировать группы пациентов в зависимости от риска прогрессирования заболевания с развитием метастазов или рецидива опухоли и стать основой для разработки индивидуальных программ лечения рака яичников.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах

1. Иммуногистохимическая оценка уровня экспрессии E-кадгерина при раке яичников / А.В. Шульга, В.А. Басинский, С.А. Ляликов, С.Э. Савицкий // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 1. – С. 58–61.

2. Шульга, А.В. Прогностическое значение экспрессии p53 и c-erbB-2 онкопротейнов при раке яичников / А.В. Шульга, В.А. Басинский, С.Э. Савицкий // Вестник Витеб. гос. мед. ун-та. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 107–112.

3. Прогностическое значение уровня экспрессии β -катенина при раке яичников / А.В. Шульга, В.А. Басинский, С.Э. Савицкий, О.Е. Кузнецов // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2009. – № 3. – С. 32–34.

4. Шульга, А.В. Прогностическое значение уровня экспрессии циклинов B1 и D1 при раке яичников / А.В. Шульга, В.А. Басинский, С.Э. Савицкий // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 3. – С. 57–61.

5. Шульга, А.В. Комплексная оценка и математическое моделирование прогноза рака яичников / А.В. Шульга, С.А. Ляликов, В.А. Басинский // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2010. – № 1. – С. 98–100.

Статьи в сборниках научных трудов

6. Шульга, А.В. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика рака яичников / А.В. Шульга, О.Е. Кузнецов // Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний : материалы Респ. науч.-практ. конф., Витебск, 18-19 апр. 2008 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; ред. кол.: В.П. Дейкало, А.П. Солодков, И.В. Самсонова. – Витебск, 2008. – С. 76–79.

7. Шульга, А.В. Роль E-кадгерин- β -катенинового комплекса при раке яичников / А.В. Шульга, В.А. Басинский, А.К. Гриб // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 18-й итоговой науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 26-27 февр. 2009 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; ред. кол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2009. – Т. 4. – С. 157–161.

8. Шульга, А.В. Прогностическое значение экспрессии циклинов B1 и D1 при серозном раке яичников / А.В. Шульга, В.А. Басинский // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием памяти проф. О.А. Голубева, Гомель, 4-5 мая 2009 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; ред. кол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2009. – С. 146–149.

9. Шульга, А.В. Зависимость прогноза серозного рака яичников от экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрогенам / А.В. Шульга // Актуальные проблемы медицины : материалы конф. УО «ГрГМУ», Гродно, 17 дек. 2009 г. /

Тезисы докладов

10. Шульга, А.В. Клинико-морфологическая характеристика рака яичников по данным операционного материала / А.В. Шульга, Е.В. Балицкая // Тезисы докладов конф. студентов и молодых ученых, посвящ. памяти проф. В.Ч. Бржеского, Гродно, 10-11 апр. 2008 г. : в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2008. – Ч. 2 – С. 218–219.

11. Шульга, А.В. Клинико-морфологическая оценка прогноза рака яичников / А.В. Шульга // Тезисы докладов конф. студентов и молодых ученых, посвящ. памяти проф. В.Ч. Бржеского, Гродно, 10-11 апр. 2008 г. : в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2008. – Ч. 2 – С. 222–223.

12. Шульга, А.В. Клинико-морфологическая характеристика и оценка прогноза рака яичников : материалы V междунар. мед.-фарм. конф. студентов и молодых ученых, Черновцы, 2008 / А.В. Шульга // ХИСТ : Всеукраинский мед. журн. молодых ученых. – 2008. – № 10. – С. 188.

13. Шульга, А.В. Роль молекул межклеточной адгезии при раке яичников / Шульга А.В. // Актуальные вопросы медицины : материалы, посвящ. 50-летию УО «ГрГМУ». / Гродн. гос. мед. ун-т ; ред. кол. П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2008. – С. 390–391.

14. Шульга, А.В. Морфометрическая характеристика опухолевых клеток в раке яичников разной степени дифференцировки / А.В. Шульга, Е.В. Балицкая // Материалы конф. студентов и молодых ученых, посвящ. памяти проф. Н.И. Аринчина, Гродно, 16-17 апр. 2009 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2009. – С. 353.

15. Басинский, В.А. Прогностическое значение уровня экспрессии Е-кадгерина в раке яичников / В.А. Басинский, А.В. Шульга, С.Э. Савицкий // 100-летие Российского общества патологоанатомов : материалы Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. памяти член-корр. РАМН, з.д.н. РФ, проф. О.К. Хмельницкого, С.-Петерб., 9-10 окт. 2009 г. / Мед. акад. последипломного образования ; ред. кол.: Н.М. Хмельницкая [и др.]. – СПб., 2009. – С. 65–67.

16. Шульга, А.В. Оценка прогностической роли уровня экспрессии циклинов В1 и D1 в раке яичников / А.В. Шульга, В.А. Басинский, С.Э. Савицкий // 100-летие Российского общества патологоанатомов : материалы Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. памяти член-корр. РАМН, з.д.н. РФ, проф. О.К. Хмельницкого, С.-Петерб., 9-10 окт. 2009 г. / Мед. акад. последипломного образования ; ред. кол.: Н.М. Хмельницкая [и др.]. – СПб., 2009. – С. 352–354.

РЭЗІЮМЭ

Шульга Андрэй Васільевіч

Марфалагічная ацэнка прагнозу раку яечнікаў

Ключавыя словы: рак яечнікаў, імунагістахімія, E-кадхерын, β -катэнін, цыклін D1, p53 і c-erbB-2 онкапратэіны, рэцэптары да прагестэрону і эстрагенаў.

Мэта даследавання: вызначыць значэнне асаблівасцей гісталагічнай структуры, а таксама некаторых імунагістахімічных маркераў (адгезійных малекул, p53 і c-erbB-2 онкапратэінаў, гарманальных рэцэптараў і бялкоў, якія прымаюць удзел у клеткавым цыкле) пры ацэнцы біялагічнага патэнцыялу рака яечнікаў.

Метады даследавання: светавая мікраскапія, морфаметрыя, імунагістахімічная афарбоўка, статыстычны аналіз.

Атрыманыя вынікі і іх навізна:

Выяўлена, што гісталагічны варыянт аварыяльнай карцыномы, а таксама дыферэнцыроўка серознага раку маюць прагнастычнае значэнне толькі ў I–II клінічных стадыях. Для пухлін з высокім метастатычным патэнцыялам характэрны зніжэнне экспрэсіі E-кадхерыну, β -катэніну, гіперэкспрэсія мутантнага тыпу p53 і павышэнне экспрэсіі цыкліну D1. Наяўнасць у клетках серознай карцыномы паніжанага ўзроўню экспрэсіі E-кадхерыну, гіперэкспрэсіі p53, c-erbB-2 онкапратэінаў, ядзернай гіперэкспрэсіі цыкліну D1, нізкі ўзровень экспрэсіі рэцэптараў да прагестэрону выяўляюцца пры неспрыяльным клінічным прагнозе раку. Прагнастычныя мадэлі выжывальнасці пацыентаў і рызыкі развіцця метастазаў, пабудаваныя на аснове клінічных паказальнікаў і экспрэсіі шэрагу імунагістахімічных маркераў, дазваляюць аб'ектывізаваць аналіз біялагічнага патэнцыялу новаўтварэння.

Ступень выкарыстання атрыманых вынікаў: марфалагічнае заключэнне наконт раку яечнікаў павінна ўключаць ацэнку адгезійных якасцяў пухлінных клетак, стан бялкоў, якія прымаюць удзел у клеткавым цыкле, гарманальных рэцэптараў, якія адлюстроўваюць біялагічны патэнцыял раку. Распрацаваныя метады ацэнкі марфалагічных параметраў новаўтварэння і схемы прагнастычных мадэляў рэкамендуюцца для выкарыстання ў патамарфалагічных лабараторыях пры характарыстыцы як раку яечнікаў, так і пухлін іншых лакалізацый.

Галіна выкарыстання: паталагічная анатомія, анкалогія.

Шульга Андрей Васильевич

Морфологическая оценка прогноза рака яичников

Ключевые слова: рак яичников, иммуногистохимия, E-кадхерин, β -катенин, циклин B1, циклин D1, p53 и c-erbB-2 онкопротеины, рецепторы к прогестерону и эстрогенам.

Цель исследования: определить значение особенностей гистологической структуры, а также некоторых иммуногистохимических маркеров (адгезивных молекул, p53 и c-erbB-2 онкопротеинов, гормональных рецепторов и белков, принимающих участие в клеточном цикле) при оценке биологического потенциала рака яичников.

Методы исследования: световая микроскопия, морфометрия, иммуногистохимическое окрашивание, статистический анализ.

Полученные результаты и их новизна:

Установлено, что гистологический вариант овариальной карциномы, а также дифференцировка серозного рака имеют прогностическое значение только в I и II клинических стадиях. Для опухолей с высоким метастатическим потенциалом характерны снижение экспрессии E-кадхерина, β -катенина, гиперэкспрессия мутантного типа p53 и повышение экспрессии циклина D1. Наличие в клетках серозной карциномы пониженного уровня экспрессии E-кадхерина, гиперэкспрессии p53, c-erbB-2 онкопротеинов, ядерной гиперэкспрессии циклина D1, низкий уровень экспрессии рецепторов к прогестерону выявляются при неблагоприятном клиническом прогнозе рака. Прогностические модели выживаемости пациентов и риска развития метастазов, построенные на основе клинических показателей и экспрессии ряда иммуногистохимических маркеров, позволяют объективизировать анализ биологического потенциала новообразования.

Степень использования полученных результатов: обязательная иммуногистохимическая панель исследования рака яичников должна быть расширена за счет оценки адгезивных свойств опухолевых клеток, уровня экспрессии мутантного типа p53, онкопротеина c-erbB-2, циклинов B1, D1 и гормональных рецепторов. Методы оценки морфологических параметров новообразования и схемы прогностических моделей рекомендуются для использования в морфологических лабораториях при характеристике рака яичников и опухолей других локализаций.

Область применения: патологическая анатомия, онкология.

SUMMARY

Shulha Andrei Vasilyevich

Morphological assessment of the ovarian cancer prognosis

Key words: ovarian cancer, immunohistochemistry, E-cadherin, β -catenin, cyclin B1, cyclin D1, p53 and c-erbB-2 oncoproteins, progesterone and estrogen receptors.

The purpose of the present research: to determine the importance of histological structure particularities and of some immunohistochemical markers (adhesive molecules, p53 and c-erbB-2 oncoproteins, hormonal receptors and proteins participating in the cell cycle) when evaluating biological potential of ovarian cancer.

Methods of research: light microscopy, morphometry, immunohistochemical staining, statistical analysis.

Obtained results and their novelty:

The histological variation of ovarian carcinoma and the differentiation of serous cancer have been found to have prognostic value only in clinical stages I and II. Tumours with high metastatic potential are characterized by the decrease in E-cadherin and β -catenin expression; hyperexpression of p53 mutation type and the increase in cyclin D1 expression. The presence in the serous carcinoma cells of the decreased level of E-cadherin expression, hyperexpression of p53, c-erbB-2 oncoproteins, nuclear hyperexpression of cyclin D1 and low level of progesterone receptors expression are revealed in poor clinical prognosis for cancer. The prognostic models of survival and metastatic risk elaborated on the basis of clinical values and the expression of several immunohistochemical markers give the possibility to make the objective analysis of biological potential of neoplasms.

The degree of the obtained results application: the standard immunohistochemical panel of the ovarian cancer investigation should be expanded by means of the assessment of cancer cells adhesive properties, the level of p53 mutation type, c-erbB-2 oncoprotein, cyclin B1 and D1, and hormonal receptors. The methods of morphological neoplasms parameters and the patterns of prognostic models are recommended for application in morphological laboratories for describing ovarian cancer and tumours of other localizations.

Area of application: pathological anatomy, oncology.