

УДК 618.14-006-091.8-076

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТЕЛА МАТКИ У ПАЦИЕНТОК
С РАЗЛИЧНЫМИ ИСХОДАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ***Д. А. Зиновкин, Э. А. Надыров***Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель**

Проведено ретроспективное сравнение клинических и морфологических критериев у 60 пациенток с эндометриоидной аденокарциномой тела матки I-III стадии с благоприятным и неблагоприятным исходами. Увеличение стадии по FIGO является независимым прогностическим признаком прогрессии. MELF-паттерн может быть использован как один из патоморфологических предикторов опухолевой прогрессии. Глубина инвазии более 54 % толщины миометрия повышает вероятность рецидива.

Ключевые слова: эндометриоидная аденокарцинома тела матки, FIGO, MELF-паттерн, глубина инвазии миометрия.

**THE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC
OF ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA OF THE UTERINE CORPUS
IN FEMALE PATIENTS WITH DIFFERENT DISEASE OUTCOMES***D. A. Zinovkin, E.A. Nadyrov***Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

The article presents a retrospective comparison of the clinical and morphological criteria in 60 patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus of I-III stages with good and poor outcomes. The increase of the stage according to FIGO is an independent prognostic feature of progression. MELF- pattern may be used as a pathomorphological predictor of tumor progression. The invasion of tumor of more than 54 % of the myometrium increases risks for relapse.

Key words: endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus, FIGO, MELF pattern, depth of myometrial invasion.

Введение

Рак эндометрия, или рак тела матки — одно из наиболее распространенных заболеваний женской половой сферы. В течение последних трех десятилетий во всех экономически развитых странах отмечен неуклонный рост заболеваемости раком эндометрия [1].

По данным Белорусского Канцер-регистра, в 2013 г. стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости раком тела матки в республике составлял 22,6/00000 женщин, при этом стандартизованный по возрасту показатель смертности составил 3,1/00000 женщин. Анализ заболеваемости указывает на повышение количества случаев данной патологии, начиная с возраста 40 лет, при этом пик заболеваемости достигается к 60 годам [2].

Наиболее часто встречающейся локализацией рака тела матки является эндометриоидная аденокарцинома (ЭА), которая выявляется, по мнению разных авторов, в 75–90 % всех случаев рака тела матки [3–5].

В настоящее время используются различные клинико-морфологические критерии, из них наиболее часто используются стадия по TNM-классификации, степень дифференцировки, наличие/глубина инвазии и опухолевых эмбо-

лов, характер роста опухоли, а также ее гистологический вариант. Однако их прогностическая значимость, по мнению различных авторов, неоднозначна [4].

Цель исследования

Изучить клинические и морфологические параметры ЭА для оценки прогноза заболевания.

Материалы и методы

В исследовании использовались данные Белорусского Канцер-регистра и архивный гистологический материал 60 пациенток с патогистологически верифицированным диагнозом ЭА I–III стадии (FIGO, 2009 г.) [6, 7]. Пациентки были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациентки, имевшие рецидивы либо умершие от ЭА в течение 5 лет после постановки диагноза (неблагоприятный исход). Во 2-ю группу вошли пациентки, не имевшие рецидивов в течение 5 лет после постановки диагноза (благоприятный исход). Средний возраст в группе с благоприятным исходом составил $62,7 \pm 10,1$ года; с неблагоприятным — $65,2 \pm 9,6$ года. У пациенток обеих групп при работе с историями болезни определяли стадию FIGO, стадию по TNM.

Для гистологического исследования готовились срезы толщиной 5–7 мкм, которые мон-

тировали на обработанные L-полилизинном предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Степень дифференцировки (G) устанавливали на основании критериев Международной гистологической классификации ВОЗ по патологии и генетике опухолей молочной железы и органов женской репродуктивной системы [6]. Глубину инвазии определяли на обзорной микроскопии при увеличении $\times 12,5$ с использованием морфометрической программы ImageJ. MELF-паттерн десмопластической реакции стромы ЭА выявляли при микроскопии с увеличением $\times 200$ [8]. Подсчитывали среднее количество эмболов в сосудах опухоли в 5 неперекрывающихся полях зрения при увеличении $\times 400$, после чего рассчитывали количество на 1 мм^2 по следующей формуле:

$$A = \frac{1000000 \text{ мкм}^2}{S},$$

где A — количество эмболов в 1 мм^2 ткани опухоли;

n — среднее количество эмболов в 5 полях зрения;

S — площадь поля зрения микроскопа при увеличении $\times 400$ (в данном исследовании площадь поля зрения составила $118952,07 \text{ мкм}^2$).

Для сравнительного анализа качественных показателей использовались таблицы сопряженности 2×2 (критерии Йетса и χ^2). При сравнении исследуемых групп по критериям глубины инвазии и количества эмболов в 1 мм^2

опухоли применялся ROC-анализ. Статистически значимым считался результат при $p < 0,05$. Обработка данных производилась с использованием пакетов программ «Statistica», 8.0 и Medcalc 15.4[9].

Результаты и обсуждение

По мнению ряда авторов, стадия по FIGO, по TNM, G и MELF-паттерн являются наиболее значимыми критериями ЭА тела матки [7]. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с ЭА представлена в таблице 1.

Стадия по FIGO считается одним из прогностически значимых признаков течения заболевания, который коррелирует с исходом ЭА [1, 7]. В нашем исследовании I, II стадия по FIGO наблюдалась у 20 (66,7 %) пациенток I-й группы, III стадия — у 10 (33,3 %). У пациенток 2-й группы I, II стадия определялась в 26 (86,7 %) случаях, III стадия — у 4 (13,3 %) женщин. При сравнении количества случаев I, II стадии с III из групп с различным исходом заболевания была выявлена статистически значимая разница ($p = 0,009$).

На стадиях $T_{1,2}$ ЭА наблюдалась в 22 (73,3 %) случаях у пациенток с неблагоприятным исходом, при этом T_3 отмечался в 8 (26,7 %) случаях. В группе женщин с благоприятным исходом стадии $T_{1,2}$ выявлялись в 26 (86,7 %) случаях, T_3 — в 4 (13,3 %). При сравнении количества случаев $T_{1,2}$ и T_3 из групп с различным исходом заболевания не было выявлено статистически значимой разницы, $p = 0,1004$ (таблица 1).

Таблица 1 — Клинико-морфологическая характеристика пациентов с ЭА

Показатель	Благоприятный исход, n (%)	Неблагоприятный исход, n (%)	p
FIGO			
I, II стадия	26 (86,7 %)	20 (66,7 %)	0,009*
III стадия	4 (13,3 %)	10 (33,3 %)	
T			
$T_{1,2}$	22 (73,3 %)	26 (86,7 %)	0,100
T_3	8 (26,7 %)	4 (13,3 %)	
N			
N_0	29 (96,7 %)	28 (93,3 %)	1,00
N_1	1 (3,3 %)	2 (6,7 %)	
M			
M_0	30 (100 %)	29 (96,7 %)	1,00
M_1	0 (0 %)	1 (3,3 %)	
G			
$G_{1,2}$	28 (93,3 %)	24 (80 %)	0,255
G_3	2 (6,7 %)	6 (20 %)	
MELF			
MELF+	5 (16,7 %)	17 (56,7 %)	0,013*
MELF-	25 (83,3 %)	13 (43,3 %)	

* Статистически значимо: $p < 0,05$

Важность факторов метастазов в лимфатические узлы и отдаленные метастазы в органы была признана в 1988 г., когда система поста-

новки диагноза рака эндометрия и рака яичников была изменена с клинической на хирургическую. Текущие руководящие принципы, ус-

тановленные FIGO в 1988 и 2009 гг., рекомендуют тазовую и парааортальную лимфаденэктомию как часть хирургической постановки диагноза всем пациентам с раком эндометрия [8].

Отсутствие метастазов в лимфатические узлы (N_0) наблюдалось у 28 (93,3 %) пациенток с неблагоприятным исходом, метастазы в регионарные лимфатические узлы (N_1) определялись у 2 (6,7 %) женщин. В группе с благоприятным исходом N_0 отмечалось у 29 (96,7 %) пациенток, N_1 наблюдались только в 1 (3,3 %) случае. При сравнении количества случаев N_0 и N_1 из групп с различным исходом заболевания не было выявлено статистических различий ($p = 1,0$).

Отдаленные метастазы (M_1) наблюдались в 1 (3,3 %) случае в 1-й группе пациенток. Во 2-й группе метастазы не были обнаружены ни в одном случае. При сравнении количества случаев M_0 и M_1 из групп с различным исходом заболевания не было выявлено статистической разницы ($p = 1,0$).

Известно, что степень дифференцировки злокачественной опухоли ассоциируется с прогнозом и стадией ЭА и является решающей в определении стадии, а также тактики лечения. Наиболее часто используются критерии определения степени дифференцировки злокачественных опухолей основывающиеся на классификациях FIGO и ВОЗ, которые учитывают особенности гистоархитектоники и ядерные особенности ЭА. Пятилетняя выживаемость при

G_1 составляет 94,0 %, при G_2 — 84 % и 72 % — при G_3 [7, 10]. Также S. Lax (2011) была предложена модификация классификации FIGO, основанная на использовании двух степеней дифференцировки: высокой и низкой [12].

$G_{1,2}$ наблюдались у 24 (80 %) пациенток с неблагоприятным исходом, G_3 отмечался у 6 (20 %) женщин. В группе пациенток с благоприятным исходом $G_{1,2}$ выявлялся в 28 (93,3 %), G_3 — в 2 (6,7 %). При сравнении количества случаев $G_{1,2}$ и G_3 в исследуемой группе и группе сравнения не было выявлено статистической разницы ($p = 0,255$).

Акроним «MELF» (microcystic, elongated, fragmented) был введен в 2003 г. S. K. Murray et al. для описания необычных изменений участков инвазии в миометрий ЭА тела матки, характеризующихся образованием микрокист, выстланных клетками с эозинофильной цитоплазмой, удлинённых железистых структур и кластеров единичных клеток (рисунок 1) [12]. Хотя считалось, что эта фибромиксоидная стромальная реакция изначально представляла собой дегенеративный процесс, ряд исследований показал, что MELF-паттерн может являться специфичной опухолевой реакцией стромы, подобно эпителиально-мезенхимальным взаимодействиям, наблюдаемым в других опухолях [13]. Отличительные изменения желез, которые характеризуют MELF, часто связаны с фибромиксоидной стромальной реакцией.

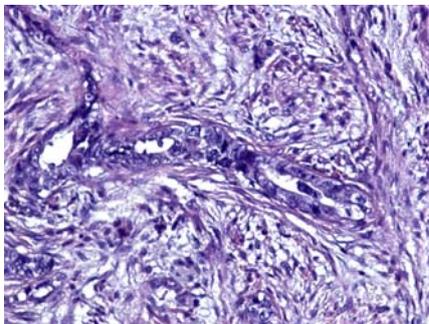


Рисунок 1 — Фибромиксоидная реакция стромы вокруг желез MELF-паттерна. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 200$

Можно предположить, что данная стромальная реакция представляет собой «среду», которая усиливает распространение опухолевых клеток. Аналогичные изменения были описаны при плоскоклеточном раке вульвы, проявлявшиеся в выраженном фибромиксоидном ответе на агрессивное лечение [14]. Ряд иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований опухолевых клеток в области MELF-паттерна инвазии ЭА выявило разобщение клеток и исчезновение экспрессии белка клеточной адгезии E-кадгерина. Вероятно, эти изменения являются определяющими для увеличения инва-

зивной способности ЭА и усиления метастатического потенциала [12, 13].

В группе с неблагоприятным исходом MELF-паттерн наблюдался в 5 (16,7 %) случаях. В группе с благоприятным исходом фибромиксоидные изменения, характерные для MELF-паттерна, отмечались в 17 (56,7 %) случаях ЭА. При сравнении количества случаев наличия MELF-паттерна из групп с различным исходом заболевания была выявлена статистическая разница ($p = 0,013$).

Для прогноза течения заболевания существуют различные способы оценки инвазии

миометрия, такие как деление толщины миометрия на трети, определение глубины инвазии миометрия в миллиметрах и расстояния между краем роста опухоли и серозной оболочкой матки (также в мм) [6]. Многообразие систем оценки инвазии миометрия ЭА создает трудности с оценкой прогностического значения данного фактора [7].

Инвазия миометрия является независимым предиктором течения заболевания, при этом глубокое прорастание ЭА в миометрий связано с плохой выживаемостью. В клиническом исследовании Гинекологической онкологической группы рецидивы ЭА развивались только у 1 %

пациентов без вставания опухоли в миометрий [14]. Исследование 400 пациентов с 1-й клинической стадией ЭА показали, что пятилетняя выживаемость составила 94 %, когда опухоль ограничена эндометрием, 91 % случаев — если опухоль прорастала среднюю треть миометрия, и 59 % — когда опухоль выросла в нижнюю треть [15]. При проведении ROC-анализа данного показателя установлено, что площадь под ROC-кривой составила 73,1 % (ДИ 60,1÷83,7; $p < 0,001$). Чувствительность была равна 73,3 % (ДИ 54,1÷87,7), специфичность — 70 % (ДИ 50,6÷85,3), пороговое значение показателя — 54,1 % (рисунок 2).

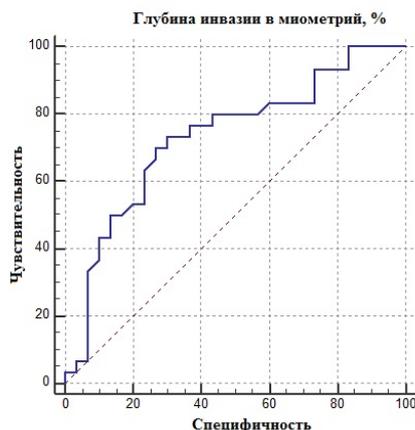


Рисунок 2 — Чувствительность и специфичность показателя глубины инвазии в миометрий

Наличие опухолевых эмболов в сосудах стромы ЭА матки является важным прогностическим фактором и связано с высокой вероятностью рецидива, плохой выживаемостью и метастазами в регионарные лимфатические узлы. Данный прогностический фактор не зависит от G аденокарциномы и глубины инвазии в миометрий [10]. Выявление лимфоваскулярной инвазии при гистологическом исследовании операционного материала матки, удаленной по поводу ЭА, позволяет клиницистам принимать решение о

проведении адекватной лучевой адъювантной терапии и при необходимости системной расширенной лимфаденэктомии (рисунок 3) [14].

При проведении ROC-анализа этого показателя установлено, что площадь под ROC-кривой составила 69,1 % (ДИ 55,9÷80,4; $p < 0,001$). Чувствительность была равна 56,7 % (ДИ 47,4 ÷ 74,5), специфичность — 80 % (ДИ 61,4 ÷ 92,3), пороговое значение показателя — 6,7 эмболов в 1 мм² опухолевой ткани ЭА (рисунок 4).

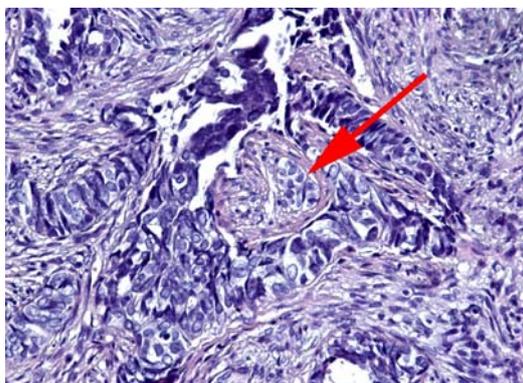


Рисунок 3 — Вставание и эмболизация вены комплексами ЭА (указано стрелкой). Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение ×200

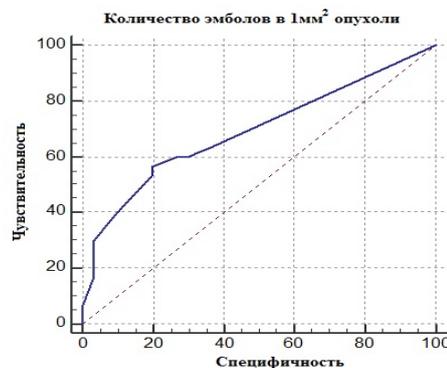


Рисунок 4 — Чувствительность и специфичность показателя количества эмболов в 1 мм² опухоли

Выводы

1. Увеличение стадии по FIGO является независимым прогностическим признаком прогрессии ЭА ($p < 0,05$).

2. MELF-паттерн, являясь проявлением эпителиально-мезенхимального взаимодействия ЭА и организма пациентки, может быть использован как один из патоморфологических предикторов развития рецидивов данной опухоли ($p < 0,05$).

3. В исследовании показано, что глубина инвазии более 54 % толщины миометрия повышает вероятность рецидивов ЭА ($p < 0,05$), что, вероятно, может быть связано с переходом ЭА на новую стадию развития.

4. Увеличение количества раковых эмболов в опухолевой ткани более 6,7 на мм² является фактором неблагоприятного прогноза течения ЭА ($p < 0,05$), что может быть связано с увеличением циркуляции опухолевых стволовых клеток в организме с последующим их переселением в опухолевые ниши.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клинические рекомендации. Онкология / под ред. В. И. Чисова, С. Л. Дарьяловой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 501–520.
2. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / Гос. учреждение «Республ. научн.-практ. центр онкол. и мед. радиол. им Н. Н. Александрова»; редкол. О. Г. Суконко [и др.]. — Минск: Профессиональные издания, 2012. — С. 278–295.
3. *Океанов, А. Е.* Статистика онкологических заболеваний / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин; под ред. О. Г. Суконко. — Минск, 2014. — С. 147–152.

4. *Damjanov, I.* Cancer grading manual / I. Damjanov, F. Fan. — New York: Springer, 2013. — P. 121–122.

5. Necrosis related HIF-1 α expression predicts prognosis in patients with endometrioid endometrial carcinoma / L. M. Seeber [et al.] // BMC Cancer. — 2010. — Vol. 307, № 10. — P. 1471–1477.

6. Endometrial carcinoma / G. S. Silverberg [et al.] // World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs / A. Fattaneh [et al.]. — Lyon, 2000. — P. 221–230.

7. Quantifying the risk of recurrence and death in stage III (FIGO 2009) endometrial cancer / S. A. Milgrom [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2014. — Vol. 134, № 2. — P. 297–301.

8. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance / S. K. Murray [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2003. — Vol. 22, № 4. — P. 324–333.

9. *Реброва, О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 512 с.

10. Trends in endometrial cancer incidence by race and histology with a correction for the prevalence of hysterectomy, SEER 1992 to 2008 / P. M. Jamison [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2013. — Vol. 22, № 2. — P. 233–241.

11. Risk-scoring models for individualized prediction of overall survival in low-grade and high-grade endometrial cancer / M. M. Al Hilli [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2014. — Vol. 133, № 3. — P. 485–493.

12. *Lax, S.* Prognostic parameters of endometrial carcinoma / S. Lax // Pathologie. — 2011. — Vol. 3, Suppl 2. — P. 255–264.

13. Unusual patterns of endometrial carcinoma including MELF and its relation to epithelial mesenchymal transition / R. J. Zaino [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2014. — Vol. 33, № 4. — P. 357–364.

14. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer / S. R. Guntupalli [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2012. — Vol. 124, № 1. — P. 31–35.

15. Does the presence of adenomyosis and lymphovascular space invasion affect lymph node status in patients with endometrioid adenocarcinoma of the endometrium? / F. Musa [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 207, № 5. — P. 417–426.

Поступила 05.06.2015

УДК 612.112.93:616.72–002.77

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В. В. Железко, И. А. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты оценки функциональных свойств нейтрофилов крови у 34 пациентов с ревматоидным артритом. Обнаружено снижение поглотительной и кислород-продуцирующей активности на фоне увеличения образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET). Выявлена зависимость показателей NET-образующей активности лейкоцитов от концентрации ревматоидного фактора; спонтанной кислород-продуцирующей активности от функционального класса и степени активности заболевания.

Ключевые слова: нейтрофил, нейтрофильные внеклеточные ловушки, фагоцитоз, НСТ-тест.

THE FUNCTIONAL PROPERTIES OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

V. V. Zhelezko, I. A. Novikova

Gomel State Medical University

The article presents the results of the assessment of functional features of neutrophils in 34 patients with rheumatoid arthritis. The study revealed a decrease in absorbing and oxygen producing activity associated with the increased formation of neutrophil extracellular traps (NET) and the dependence of parameters of NET forming activity of white blood cells on the rheumatoid factor, as well as the dependence of spontaneous oxygen producing activity on the functional class and the disease development.

Key words: neutrophil, neutrophil extracellular traps, phagocytosis, NBT-test.