

Биктимиров Т.Р., Вотинцев А.А.

**ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОМОРФОМЕТРИЧЕСКИХ И ПЛОИДОМЕТРИЧЕСКИХ СОПОСТАВЛЕНИЙ ПРИ ОЦЕНКЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКА.**

**ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ.**

БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,  
г. Ханты-Мансийск, Российская Федерация.

**Аннотация.** Эпителиальные новообразования яичников отличаются значительным гистогенетическим многообразием, при этом демонстрируя выраженную вариабельность, как в механизмах онкогенеза, так и в уровне гистологической дифференцировки неопластической ткани. Наиболее сложной группой эпителиальных новообразований яичника в клинической и патоморфологической практике при оценке прогноза заболевания признаются эндометриоидные неоплазмы, включающие эндометриоидные цистаденомы и эндометриоидный рак. При этом, морфогенетическая роль эндометриоза в развитии овариальных неоплазм имеет неоднозначную оценку. Предпринята попытка углубленного изучения морфологических факторов опухолевой прогрессии с целью поиска предикторов канцерогенеза, что возможно, сделает прогноз заболевания более предсказуемым. В исследовании показана взаимосвязь между оценкой морфометрических, плоидометрических и иммуногистохимических показателей с уровнем биологической активности опухоли, что позволяет оценивать их прогностическую значимость.

**Ключевые слова:** цитоморфометрия, плоидометрия, эндометриоидные новообразования яичника, предикторы опухолевой прогрессии.

Biktimirov T.R., Votintsev A.A.

**THE PRACTICAL APPLICATION OF CYTOMORPHOMETRIC AND PLOIDOMETRIC COMPARISONS IN ASSESSING THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF OVARIAN ENDOMETRIOID NEOPLASMS, AS WELL AS THE SEARCH FOR PREDICTORS OF TUMOR PROGRESSION.**

**Summary.** Epithelial neoplasms of the ovaries have a significant histogenetic diversity. They demonstrate variability in the mechanisms of oncogenesis and the level of differentiation of neoplastic tissue. Endometrial neoplasms, such as endometrioid cyst adenomas and endometrial cancer, are the most complex type of epithelial ovarian neoplasm in clinical and pathological practice. The role of endometriosis in ovarian neoplasia is controversial. Researchers have attempted to study the morphological factors that contribute to tumor progression in order to identify predictors of carcinogenesis and improve the predictability of the disease prognosis. The study explores the relationship between morphometric, ploidometric, and immunohistochemical parameters and the level of tumor biological activity, allowing us to evaluate their prognostic significance.

**Keywords:** cytromorphometry, ploidometry, endometrioid ovarian neoplasms, predictors of tumor progression.

**Актуальность.** Согласно действующей морфологической классификации ВОЗ 2020, выделяют 2 основных пути онкогенеза овариальной карциномы. Первый вариант онкогенеза объединяет эстрогензависимые, относительно медленно прогрессирующие новообразования. Разработчики концепции подразделяют эти неоплазмы на три группы:

пухоли, связанные с эндометриозом, которые включают эндометриоидные, светлоклеточные и серомуцинозные карциномы яичника; ерозные карциномы низкой степени злокачественности; уцинозные карциномы и злокачественные опухоли Бреннера.

Опухоли данного типа гистогенетически развиваются из доброкачественных образований (экстрагенитальный эндометриоз, доброкачественные цистаденомы), которые впоследствии могут подвергаться злокачественной трансформации [4]. Многочисленные публикации показывают патогенетическую взаимосвязь эндометриоза и овариальных новообразований. Так, исследование, выполненное в Швеции с участием 20686 больных эндометриозом (время наблюдения 11,4 года), показало, что риск развития рака яичников у женщин с длительно протекающим эндометриозом яичников был примерно в 2 раза выше, чем в популяции [1,3].

Опухоли II типа авторами названной концепции определяются как низкодифференцированные (высокозлокачественные) серозные карциномы, обычно связанные с мутациями гена-супрессора p53 и характеризующиеся агрессивным клиническим течением.

Таким образом, можно заключить, что биологическая активность опухоли и прогноз заболевания зависят от комплекса факторов, в том числе гистогенетического варианта, степени гистологической дифференцировки опухоли, нарушений регуляции клеточного цикла, межклеточных и системных регуляторных воздействий, а также хромосомной нестабильности генома (возможно, связанной с анэуплоидией) [2].

**Цель.** Выявить гистогенетическое и прогностическое значение цитоморфометрических, плоидометрических и иммуногистохимических характеристик опухолевой паренхимы эндометриоидных новообразований яичников в опухолевой прогрессии и при оценке уровня биологической агрессивности опухоли.

**Материалы и методы.** Исследовался операционный и биопсийный материал от 90 пациенток с эндометриоидными новообразованиями яичника, пролеченных на базе БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница» (г.Ханты-Мансийск). Среди исследуемого материала 43 наблюдения составили случаи эндометриоза яичников, 11 - доброкачественные эндометриоидные цистаденомы женской гонады и 36 наблюдений – материал от пациенток с эндометриоидным раком яичника. При этом, повторный опухолевый рост после радикального лечения (рецидив) был отмечен у 8 пациенток с эндометриоидным раком.

Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизон, а также по методу Фельгена и Браше. Цитоморфометрическое и гистоспектрофотометрическое исследование проводили с использованием анализатора цифрового изображения Zeiss опухоли проводилось иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител Ki67. Проводилась статистическая

обработка полученных результатов с использованием программного комплекса *Statistica 8.0*. Использовались непараметрические статистические методы.

**Результаты.** Выявлены достоверные отличия цито-морфометрических показателей опухолевой паренхимы между эндометриоидной овариальной карциномой и доброкачественными новообразованиями. Для уточнения диагностического и дифференциально-диагностического значения морфометрических характеристик опухолевой клетки, ядра и их взаимоотношения, указанные параметры определялись с учётом степени гистологической дифференцировки эндометриоидных новообразований (таблица 1).

Таблица 1.

Цито-морфометрическая характеристика эпителия эндометриоидных новообразований в зависимости от степени гистологической дифференцировки ( $M \pm m$ )

Параметр	Эндометриоз	Эндометриоидная цистаденома	Эндометриоидная карцинома			Достоверность, $p=$
			G1	G2	G3	
Площадь клетки, $\mu\text{м}^2$	62,0 $\pm$ 11,52	63,0 $\pm$ 9,51	63,1 $\pm$ 20,61	68,1 $\pm$ 18,30	84,8 $\pm$ 30,27	0,05
Площадь ядра, $\mu\text{м}^2$	30,4 $\pm$ 7,64	30,2 $\pm$ 6,82	37,2 $\pm$ 11,28	34,5 $\pm$ 9,16	50,1 $\pm$ 16,79	0,048
ЯКО	0,49 $\pm$ 0,043	0,48 $\pm$ 0,034	0,64 $\pm$ 0,043	0,54 $\pm$ 0,121	0,64 $\pm$ 0,117	0,450
Коэффициент формы	0,60 $\pm$ 0,095	0,61 $\pm$ 0,095	0,63 $\pm$ 0,118	0,64 $\pm$ 0,098	0,70 $\pm$ 0,095	0,049
Клеточность <sup>3</sup>	29,0 $\pm$ 3,08	36,0 $\pm$ 1,08	34,0 $\pm$ 1,15	19,0 $\pm$ 2,29	28,7 $\pm$ 2,56	0,06

Можно констатировать, что злокачественная опухолевая трансформация в новообразованиях эндометриоидного гистогенеза сопряжена со статически достоверным увеличением площади эпителиальных клеток и их ядер. Эти фенотипические изменения связаны со значительными изменениями в клеточном обмене веществ, в том числе, повышении транскрипционной активности в ядре, активизации процессов синтеза белка, депрессии типичных для эндометрия функций. Одновременно отмечается нарастание коэффициента формы (отношения наименьшего размера клетки к наибольшему), то есть, по форме опухолевые клетки приближаются к низкому кубическому эпителию. Такой параметр, как ядерно-клеточное отношение (ЯКО) в эпителиальных клетках показывает значимые различия между малигнизированными новообразованиями и их доброкачественными аналогами, однако не позволяет использовать его в определении уровня дифференцировки и степени злокачественности в группе эндометриоидных карцином.

Наряду с этим установлена статистически значимая слабая обратная корреляционная зависимость продолжительности жизни больных эндометриоидным раком от коэффициента формы опухолевых клеток ( $r = -0,446$ ;  $p = 0,04$ ), а также обратная зависимость умеренной силы от площади

опухолевой клетки ( $r = -0,645$ ;  $p = 0,03$ ), чем можно объяснить снижение выживаемости пациенток с увеличением степени гистологической злокачественности новообразования. Следует полагать, что изменение формы опухолевых клеток и их ядер может быть ассоциировано с механизмом эпителио-мезенхимального перехода при опухолевой прогрессии, инвазивными свойствами опухоли и развитием отдалённых метастазов.

Также нами установлена отрицательная корреляционная зависимость митотического индекса в зависимости от степени гистологической дифференцировки неоплазмы ( $r=-0,892$ ;  $p=0,04$ ). Эти данные коррелировали также с уровнем экспрессии Ki67. Таким образом, со снижением уровня гистологической дифференцировки эндометриоидных новообразований закономерно увеличивается митотическая активность опухолевых клеток и нарастает доля патологических митозов. Данный факт подтверждает предположение о патогенетической роли нарастающей анеуплоидии при повышении уровня злокачественности новообразования.

Результаты пloidометрических измерений представлены в таблице №2. Наибольшее среднее значение показателя пloidности ядер клеток новообразований исследуемых групп регистрировалось при низкой степени гистологической дифференцировки эндометриоидного овариального рака. В то же время, максимальную вариабельность указанного параметра демонстрировали неоплазмы умеренной степени гистологической злокачественности что обусловлено резко выраженным ядерным атипизмом в этой группе.

Таблица 2.

Средняя пloidность ядер эпителиальных клеток эндометриодных новообразований яичника в зависимости от степени гистологической дифференцировки ( $M \pm m$ )

Исследуемый параметр	Эндометриоз	Эндометриоидная цистаденома	Эндометриоидная карцинома			Достоверность, $p=$
			G1	G2	G3	
Пloidность, с	$3,6 \pm 0,239$	$3,9 \pm 0,35$	$4,09 \pm 0,329$	$4,66 \pm 0,86$	$5,42 \pm 0,500$	0,087
Продолжительность жизни, мес	-	-	$66,1 \pm 44,03$	$36,5 \pm 27,11$	$25,0 \pm 21,73$	0,086

Выявлено, что показатель пloidности опухолевых клеток может рассматриваться как независимый предиктор опухолевой прогрессии. Определение этого параметра позволяет рассматривать его и при оценке клинического прогноза опухолевого заболевания. Так клетки неоплазм с ранним (до 6 месяцев после радикального лечения) повторным ростом показывают наибольшие значения пloidности ( $5,54 \pm 0,07$  с), что позволяет заключить о нарастании уровня анэуплоидии в этой группе новообразований. В то же время, показатель пloidности в группе поздно рецидивирующих карцином был достоверно ( $p = 0,05$ ) ниже ( $4,57 \pm 0,09$  с), однако, всегда превышал паратетраплоидный набор.

Таблица 3.

Коэффициент плоидности ядер, рецидивирующих эндометриоидных карцином яичника с разным сроком возобновления опухолевого роста

Срок наступления рецидива	Средняя плоидность ядер, с
Ранний (до 6 месяцев)	$5,54 \pm 0,07$
Поздний (6 и более месяцев)	$4,57 \pm 0,09$
Достоверность, p =	0,005

**Результаты и выводы.** Комплексная оценка цито-морфометрических и плоидометрических характеристик клеточных структур паренхимы новообразований эндометриоидного гистогенеза позволяет достоверно оценивать степень гистологической дифференцировки эпителиальных клеток, уровень атипизма, пролиферативную активность и плоидность, что в сочетании с молекулярно-биологическими маркерами может служить основой для выявления предикторов опухолевой прогрессии.

В исследованиях следует рассматривать предиктивную роль следующих морфологических показателей: площадь эпителиальной клетки и её ядра, коэффициент формы – оценка степени гистологической дифференцировки, а также косвенный показатель инвазивных свойств опухоли; плоидность опухолевых клеток – независимый предиктор опухолевой прогрессии, критерий оценки степени злокачественности и клинического прогноза. Полученные данные могут сформировать научные основы для повышения эффективности морфологической диагностики.

### Литература

1. Анискина, А. С. Генетическая гетерогенность эндометриоидного рака яичников / А. С. Анискина, Ю. Г. Паяниди, Е. В. Артамонова, А. С. Шевчук, Н. А. Козлов, М. Г. Филиппова, А. М. Строганова, К. И. Жордания // Журнал Онкогинекология. – 2022. – № 1. – С. 37-45. – [https://doi.org/10.52313/22278710\\_2022\\_1\\_37](https://doi.org/10.52313/22278710_2022_1_37)
2. Вотинцев, А. А. Морфологическая диагностика и оценка прогрессии эндометриоидного овариального рака / А. А. Вотинцев, А. П. Разин // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 9. – С. 46-48.
- Паяниди, Ю. Г. Эндометриоз и канцерогенез яичников / Ю. Г. Паяниди, К. И. Жордания, В. И. Логинов, Н. Е. Левченко, Г. Ю. Чемерис, Н. Г. Сивакова // Журнал Онкогинекология – 2017. – № 2. – С. 37-45.
4. Kurman, RJ. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded / RJ Kurman, IeM Shih // Am J Pathol. – 2016. – Vol.186, №4. – P. 733. – doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011. PMID: 27012190; PMCID: PMC5808151.