

Факторы риска возникновения рецидива у пациенток с вирилизирующими опухолями яичников

Е.В. Черепанова, К.П. Лактионов, О.А. Анурова
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Екатерина Викторовна Черепанова katerinotchka-k@rambler.ru

В статье представлены клинико-морфологические и иммуногистохимические характеристики вирилизирующих опухолей яичников 53 пациенток, находившихся на лечении в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 1967 по 2010 г. Изучено влияние иммунофенотипа клеток вирилизирующих опухолей яичников, клинико-морфологических параметров и проведенного лечения на риск возникновения рецидива у пациенток с вирилизирующими опухолями яичников.

Ключевые слова: вирилизирующие опухоли яичников, вирилизация, гормонопродуцирующие опухоли

Risk factors for recurrence in patients with virilizing ovarian tumors

E.V. Cherepanova, K.P. Laktionov, O.A. Anurova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper presents the clinical, morphological, and immunohistochemical characteristics of virilizing ovarian tumors in 53 patients treated at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, from 1967 to 2010. The impact of the immunophenotype of virilizing ovarian tumor cells, clinical and morphological parameters, and performed treatment on the risk of recurrence has been studied in patients with virilizing ovarian tumors.

Key words: virilizing ovarian tumors, virilization, hormone-producing tumors

Введение

Вирилизирующие опухоли яичников (ВОЯ) являются гетерогенной группой новообразований, которая включает сертоли-стромальноклеточные и стероидноклеточные опухоли, а также смешанные и неклассифицированные опухоли стромы и/или полового тяжа [1]. Основной контингент пациенток находится в возрасте до 30 лет [2–4]. Клинические проявления, главным образом, обусловлены способностью этих опухолей продуцировать андрогены, под воздействием которых происходит дефеминизация женского организма: нарушаются, а затем прекращаются менструации, возникают атрофия молочных желез, клитеромегалия, гирсутизм, огрубление голоса и алопеция [5–7].

Частота ВОЯ невелика, однако, круг проблем, связанных с их клиническим течением, факторами прогноза, а также выбором оптимального метода лечения данной патологии чрезвычайно широк [8–12].

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные клинического, морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) обследования пациенток с ВОЯ T1-3N0M, которые проходили лечение в различных отделениях ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 1967 по 2010 г. ($n = 53$). Диагноз верифицирован морфологически у всех больных: высокодифференцированная опухоль из клеток Сертоли–Лейдига ($n = 1$), умеренно-диф-

ференцированная опухоль из клеток Сертоли–Лейдига ($n = 12$), умеренно-дифференцированная опухоль из клеток Сертоли–Лейдига с гетерологическими элементами ($n = 1$), низкодифференцированная опухоль из клеток Сертоли–Лейдига ($n = 11$), низкодифференцированная опухоль из клеток Сертоли–Лейдига с гетерологическими элементами ($n = 3$), опухоль из клеток Сертоли ($n = 10$), сетевидные опухоли из клеток Сертоли–Лейдига ($n = 2$), стромально-лейдигоклеточная опухоль ($n = 1$), гинандробластома ($n = 6$), опухоль стромы и/или полового тяжа с кольцевидными трубочками, неклассифицированная опухоль стромы и/или полового тяжа ($n = 1$), хилусноклеточная опухоль из клеток Лейдига ($n = 1$), стромальная лютеома ($n = 1$), стероидноклеточная опухоль без определенной специфики ($n = 1$).

Возраст пациенток находился в пределах 4–82 лет (медиана – 20 лет). У большинства (83,0%) из них на момент выявления заболевания была сохранена менструальная функция, и только 9 (17,0%) больных находились в менопаузе. На первом этапе всем больным за исключением одной было выполнено хирургическое вмешательство различного объема. Комбинированное лечение получили 18 (34,0%) пациенток.

Больные были прослежены на протяжении 2–27,6 мес (медиана – 23,7 мес). На момент завершения исследования 35 (66%) больных живы без признаков прогрессирования болезни, умерли от прогрессирования 16 (30,2%), 2 (3,8%) пациентки умерли от сопутствующих заболеваний.

Таблица 1. Панель использованных в исследовании антител

№	Специфичность	Титр	Клон	Фирма
1	Ki-67	1:35	MIB-1	Dako
2	p53	1:140	DO-7	BioGenex
3	PR	1:35	636	Dako
4	ER	1:70	1D5	Dako
5	AR	1:70	F39.4.1	BioGenex

В 24 случаях было выполнено ИГХ-исследование экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), Ki-67 и p53 на срезах с парафиновых блоков первичных опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Исследование проводилось в соответствии со стандартной методикой. Используемые в работе антитела и их разведения представлены в табл. 1.

Для выявления факторов риска возникновения рецидива заболевания ВОЯ проведена бинарная логистическая регрессия. В качестве конечной точки использована зависимая переменная – наличие/отсутствие рецидива. В качестве возможных прогностических факторов использованы клинические, морфологические и ИГХ-параметры, выбранные на основании литературы. Вначале проведены однофакторные анализы по выявлению прогностических факторов, статистически значимо определяющих течение заболевания. При этом во избежание необоснованного исключения из анализа некоторых теоретически значимых факторов пороговым значением p принят показатель $< 0,1$, что не противоречит методике регрессионного анализа. Отобранные согласно указанным значениям p факторы в дальнейшем оценены совместно в многофакторном анализе для определения тех показателей, которые имеют независимую от других статистическую значимость в предсказании течения заболевания. Статистический анализ данных проводился с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 8.0 software release (StatSoft Inc), SPSS 17.0 software release (SPSS Inc).

Результаты и обсуждение

У пациенток с ВОЯ за время наблюдения в 24 случаях выявлен возврат заболевания, частота которого коррелировала со стадией заболевания. Данные о частоте возникновения рецидивов в зависимости от стадии представлены в табл. 2.

Проанализированы 2 прогностические модели, 1 из которых базируется на основании клинико-морфологических параметров ($n = 53$), а другая, кроме этих факторов, включает исследованные ИГХ-маркеры ($n = 24$).

При однофакторном анализе клинико-морфологических параметров ($n = 53$) определились следующие статистически значимые прогностические факторы риска возникновения рецидива: наличие некроза ($p = 0,001$), атипии ($p = 0,019$), асцита ($p = 0,086$) и поражение большого сальника ($p = 0,078$). Эти факторы в дальнейшем были проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса с пошаговым включением факторов. При этом с наибольшей точностью риск возникновения рецидива предсказывает наличие некроза в опухолевой ткани ($p = 0,025$; 1,271–36,281; HR = 6,789). Исходя из полученных данных, создана прогностическая модель риска возникновения рецидива ВОЯ.

При однофакторном анализе клинико-морфологических и ИГХ-факторов ($n = 24$) статистически значимыми параметрами являются: наличие атипии ($p = 0,063$), некроза ($p = 0,01$), опухолевых эмболов ($p = 0,009$) и индекс пролиферации Ki-67 $> 9\%$ ($p = 0,009$). На основании многофакторного анализа независимым прогностическим фактором является индекс пролиферации Ki-67 $> 9\%$ ($p = 0,05$; 1,000–1,390; HR = 1,179). Исходя из полученных данных, создана прогностическая модель риска возникновения рецидива ВОЯ.

Процедура хирургического стадирования является обязательным этапом хирургического вмешательства у пациенток с ВОЯ. В случае органосохранных операций (аднексэктомия ± биопсия контралатерального яичника ± удаление большого сальника, двусторонняя аднексэктомия ± удаление большого сальника), если не было выполнено удаление большого сальника, рецидив возник у 50% пациенток, и только в 25,0% – если большой сальник был удален. В нашем исследо-

Таблица 2. Частота возникновения рецидивов ВОЯ в зависимости от стадии заболевания

Стадия	IA	IC	IV	IIIС	Нет данных о стадии
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Первичная опухоль ($n = 53$)	22 (41,5)	18 (34,0)	1 (1,9)	4 (7,5)	8 (15,1)
Рецидивировали ($n = 24$)	5 (22,7)	6 (33,3)	1 (100)	4 (100)	8 (100)

Таблица 3. Риск возникновения рецидива в зависимости от наличия или отсутствия некроза в опухолевой ткани при морфологическом исследовании

Прогноз	Отсутствие некроза	Наличие некроза	<i>p</i>
Хороший (без рецидива)	24	3	0,0001
Плохой (с рецидивом)	10	16	

Таблица 4. Риск возникновения рецидива в зависимости от индекса пролиферации Ki-67 (*n* = 24)

Прогноз	Индекс пролиферации Ki-67 ≤ 9%	Индекс пролиферации Ki-67 > 9%	<i>p</i>
Хороший (без рецидива)	11	3	0,0009
Плохой (с рецидивом)	1	9	

вании биопсия контралатерального яичника или его удаление было выполнено в 11 случаях, и ни в одном случае при морфологическом исследовании не было выявлено признаков опухолевого роста.

Согласно данным литературы, в качестве адъювантной химиотерапии (ХТ) при опухолях стромы и/или полового тяжа, к которым относятся и ВОЯ, следует использовать платиносодержащие режимы ХТ. В нашем исследовании адъювантная ХТ была проведена 17 больным, из них в 10 (58,8%) случаях с включением препаратов платины, в 7 (41,2%) – без препаратов платины. При этом в группе «с препаратами платины» наблюдалось 8 (80%) рецидивов, а в группе «без препаратов платины» – 4 (20%). Такая высокая частота рецидивов в группе пациенток, которым была проведена ХТ с включением препаратов платины, связана с тем, что здесь в большинстве своем имели место низкодифференцированные и/или содержащие мезенхимальные гетерологические элементы опухоли.

Выводы

Таким образом, стадия заболевания, наличие некроза в опухоли при морфологическом исследовании и индекс пролиферации Ki-67 > 9% являются независимыми прогностическими факторами риска развития рецидива у пациенток с ВОЯ. Их следует учитывать при решении вопроса о назначении адъювантной ХТ. Для уточнения роли платиносодержащей ХТ необходимы исследования на однородных группах.

ЛИТЕРАТУРА

- Ross L.D. Hilus cell tumour of the ovary with an associated endometrial carcinoma, presenting with male pattern baldness and postmenopausal bleeding. Case report. *British J Obstetrics and Gynecol* 1984;91:1266–8.
- Choong C.S., Fuller P.J., Chu S. et al. Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary, a rare cause of precocious puberty in a 12-month-old infant. *J Clin Endocrin Metabol* 2002;87(1):49–56.
- Ilhan R., Tuzlali S., Iplikci A. et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with predominant retiform differentiation. *The Turkish Journal of Pathology* 1991;7(2):41–3.
- Sharma P.K., Joshi S. Steroid cell ovarian tumor: a case report of an unusual condition. *NJOG* 2009;4(1):52–4
- Metzinger D.S., Webb M.J. Surgical management of Sertoli-Leydig cell tumors of the ovary. *CME J Gynecol Oncol* 2002;7:140–2.
- Ray-Coquard I. Ovarian tumors of sex cord-stromal origin. *Orphanet Encyclopedia*. March 2004.
- Tavassoli Fattaneh A., Devilee P. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press. Lyon, 2003. Pp. 152–6.
- Choundhary S.V., Banode P.J., Bhake A. et al. Hirsutism with virilization in postmenopausal woman due to a rare ovarian steroid cell tumor. *Indian Journal of Dermatology, Venerology and Leprology* 2010;76(2):216.
- Grover V., Babu A. Hilar Leydig cell tumor presenting as hirsutism in a 51-year-old woman. *Hospital Physician*, 2007. Pp. 33–8.
- Nosov V., Park S., Rao J., Memarzadeh S. Non-Peutz-Jeghers syndrome associated ovarian sex cord tumor with annular tubules: a case report. *Fertility and Sterility* 2009; 92(4):1497.
- Roth L.M. Recent advances in the pathology and classification of ovarian sex cordstromal tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25(3):199–215.
- Young R.H., Welch W.R., Dickersin R., Scully R.E. Ovarian sex cord tumor with annular tubules. Review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer* 1982;50:1384–402.