

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2024, том 12, № 1

Eurasian Journal of Oncology

International scientific journal

2024, volume 12, number 1

Диагностическая радиология · Лечение · Организация онкологической службы · Скрининг
Паллиативная помощь · Патоморфология · Реабилитация · Эндоскопические технологии



Башня с часами в Нижнем Новгороде –
часть архитектурного ансамбля нижегородского отделения Государственного банка

ISSN 2309-7485 (Print)
ISSN 2414-2360 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

onco.recipe.by

2024, том 12, № 1

Основан в 2013 г.

Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1659 от 30 августа 2013 г.

Учредитель:

УП «Профессиональные издания»

Редакция:

Директор Евтушенко Л.А.

Заместитель главного редактора Глушук В.А.

**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.

Технический редактор Нужин Д.В.

Адрес:

220049, Минск, ул. Кнорина, 17.

Тел.: (017) 322 16 76, (017) 322 16 77;

e-mail: onco@recipe.by

Подписка:

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь) индивидуальный индекс 00083; ведомственный индекс 000832,
в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан) индекс 00083.

00083 – единый индекс в электронных каталогах «Газеты и журналы» на сайтах агентств:

ООО «Информнаука» (Российская Федерация), ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация), ГП «Пошта Молдовей» (Молдова),
АО «Летувос пашта» (Литва), ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия), Фирма «INDEX» (Болгария), Kubon&Sagner (Германия).

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Цена свободная.

Подписано в печать: 25.03.2024.

Тираж (Беларусь) 500 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий

№2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-103, г. Минск.

ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Евразийский онкологический журнал»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2024

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2024

Главный редактор

Поляков Сергей Львович, доктор медицинских наук, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Редакционная коллегия

Абельская Ирина Степановна, д.м.н., профессор, главный врач ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (Минск)

Ахмед Нина Николаевна, д.м.н., профессор, гл. науч. сотрудник лаборатории реконструктивно-восстановительной хирургии и онкомаммологии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Демешко Павел Дмитриевич, д.м.н., профессор, гл. науч. сотрудник лаборатории лучевой терапии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Жуковец Александр Геннадьевич, к.м.н., доцент, зав. кафедрой онкологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск)

Колядич Жанна Викторовна, д.м.н., профессор, зав. лабораторией онкопатологии головы и шеи ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Красный Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, академик НАН Беларуси, зам. директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Мавричев Сергей Анатольевич, д.м.н., доцент, зам. директора по лечебной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Малевич Эльвира Евгеньевна, д.м.н., профессор, зав. рентгенологическим кабинетом отделения лучевой диагностики ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (Минск)

Океанов Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор, врач-онколог группы статистики и анализа отдела организации противораковой борьбы ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Прохоров Александр Викторович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии ГУ «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск)

Ревтович Михаил Юрьевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры онкологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск)

Рожко Александр Валентинович, д.м.н., доцент, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (Гомель)

Слободин Юрий Валерьевич, к.м.н., зам. главного врача по хирургии ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (Минск)

Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович, д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Хасанов Рустем Шамильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог в ПФО (Казань, Россия)

Хусейнов Зафар Хабибуллоевич, д.м.н., профессор, директор Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (Душанбе, Таджикистан)

Шмак Андрей Иванович, д.м.н., доцент, зав. лабораторией абдоминальной онкопатологии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (приказ №16 от 21.01.2015).

Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, CNKI, РИНЦ.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Электронная версия журнала доступна на сайте onco.recipe.by, в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks.

International scientific journal

EURASIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Evrazijskij Onkologicheskij zhurnal

onco.recipe.by

2024, volume 12, № 1

Founded in 2013

The journal is registered

in the Ministry of information of the Republic of Belarus

Registration certificate № 1659

August 30, 2013

Founder:

UE "Professional Editions"

Editorial office:

Director Evtushenko L.

Deputy editor-in-chief Glushuk V.

Head of advertising and marketing Koval M.

Technical editor Nuzhyn D.

Address:

220049, Minsk, Knorin str., 17.

Phone: +375 (017) 322 16 76, (017) 322 16 77;

e-mail: onco@recipe.by

Subscription:

in the Republican unitary enterprise «Belposhta» individual index – 00083; departmental index – 000832, in JSC "Kazpochta" catalogue (Kazakhstan) index 00083.

Index **00083** in the electronic catalogs "Newspapers and Magazines" on web-sites of agencies:

LLC "Interpochta-2003" (Russian Federation); LLC "Informnauka" (Russian Federation); JSC "MK-Periodika" (Russian Federation);

SE "Poshta Moldovey" (Moldova); JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania); LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia); "INDEX" Firm agency

(Bulgaria); Kubon&Sagner (Germany).

The electronic version of the journal is available on onco.recipe.by, on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks.

The frequency of journal is 1 time in 3 months.

The price is not fixed.

Sent for the press 25.03.2024.

Circulation is 500 copies (Belarus).

Order №

Format 70x100 1/16. Litho

Printed in printing house

© "Eurasian Journal of Oncology"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2024

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2024

Editor-in-Chief

Sergey L. Polyakov, Doctor of Medical Sciences, Director of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Editorial Board

Irina S. Abelskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Physician of the State institution "Republican clinical medical center" of Administration President of Belarus (Minsk)

Nina N. Ahmed, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Reconstructive Surgery and Oncomammology of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Pavel D. Dziameshka, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Radiation Therapy of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Alexander G. Zhukavets, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Oncology of the Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Zhanna V. Kalyadzich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Head and Neck Oncopathology of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Rustem Sh. Khasanov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Kazan State Medical Academy - a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Freelance oncologist in the Volga Federal District (Kazan, Russia)

Zafar Kh. Khuseynov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Republican Oncological Research Center of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan (Dushanbe, Tajikistan)

Sergey A. Krasny, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Deputy Director (scientific work) of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Sergey A. Mavrichiev, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director (clinical work) of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Elvira E. Malevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Radiological office of the Department of Diagnostic Radiology of the State institution "Republican clinical medical center" of Administration President of Belarus (Minsk)

Alexey E. Okeanov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Oncologist of the Statistics and Analysis Group of the Cancer Control Organization Department of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Alexander V. Prokhorov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncology of Belarusian State Medical University (Minsk)

Mikhail Yu. Revtovich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Oncology of the Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University (Minsk)

Alexander V. Rozhko, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Director of the «Republican scientific and practical center for radiation medicine and human ecology» (Gomel)

Yury V. Slabadzin, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for surgery of the State institution "Republican clinical medical center" of Administration President of Belarus (Minsk)

Mirzagolib N. Tillyashaykhov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

Andrey I. Shmak, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor Head of the Laboratory of Abdominal Oncopathology of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Peer-reviewed edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research (protocol No. 16 of 21.01.2015).

The journal is included in the database of Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO, Russian Science Citation Index.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing zthe point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers

Рецепт успеха в профессии врача – на **recipe.by**



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ



**ПРЕДЛАГАЕМ НОВУЮ МОДЕЛЬ
НАУЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ –
ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП КО ВСЕМ НАУЧНЫМ СТАТЬЯМ,
ОПУБЛИКОВАННЫМ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА.**

**Бесплатный доступ ко всем 15 журналам
через сайт позволит:**

- читателям – получить доступ к актуальной научной информации,
- авторам – повысить индекс цитируемости своих материалов и получить признание в международном сообществе.

**Учитывая расширившиеся возможности издательства и нашу уверенность
в успешной деятельности, приглашаем вас к сотрудничеству!**

Отделение Государственного банка в Нижнем Новгороде – одно из немногих в России зданий, никогда не менявших своих функций и архитектурного облика.

Интересным объектом, входящим в ансамбль банка, является башня с часами. Построена она была одновременно с банком, на открытие которого приезжал Николай II. У строения необычный цвет, оно плотно примыкает к соседнему зданию, закрывая первые два этажа и балкон.

Есть две версии того, почему же она была построена.

Первая – манерный мещанин, имя которого не сохранилось, проживавший в квартире с балконом, выходящим на строящийся банк. Была у него привычка, категорически непозволительная для главной улицы: в хорошую погоду ему нравилось выходить на балкон с чашечкой кофе и любоваться видами улицы – в халате. Такое поведение вызывало возмущение со стороны прохожих, которым приходилось все это лицезреть. Чиновники призывали его одуматься и пересмотреть порядок проведения ритуала, а точнее – предварительно одеваться, но по закону балкон принадлежал ему, а на территории частной собственности можно делать, что угодно и в любом виде.

Вторая версия: за день до открытия банка на балконе было вывешено на просушку белье, и снять его прачка отказалась, а на угрозы ответила встречной: готова, мол, броситься в ноги Николаю II с жалобой, что из-за его визита бедную женщину запугали настолько, что она не смогла высушить вещи на собственном балконе.

Так или иначе, исход легенд один: раз не удалось договориться с владельцем балкона, было принято решение возвести башню с часами, которая закроет непристойность от посторонних глаз.



Оригинальные исследования

*Шиманец С.В., Карман А.В.,
Василевский А.П., Янушевская А.В.,
Абакумова Е.А., Гула В.Ф.*
Модель прогнозирования рака
предстательной железы с использованием
мультипараметрической МРТ
и трансректального УЗИ
с эластографией сдвиговой волны 9

*Батян А.Н., Гончаров Е.В., Демешко П.Д.,
Домашникова Т.А., Крень М.В.,
Лемешевский В.О.*
Влияние перерывов в процессе
лучевой терапии на отдаленные
результаты лечения аденокарциномы
предстательной железы 20

*Романова И.С., Кожанова И.Н.,
Семёнов А.В., Семёнов С.А.*
Фармакоэкономическая позиция
даролутамида в лечении
неметастатического кастрационно-
резистентного рака предстательной
железы 29

*Тилляшайхова Р.М., Юсупбеков А.А.,
Бойко Е.В., Хасанов Ш.Т.*
Сравнительные результаты
комбинированной терапии
мышечно-неинвазивного
рака мочевого пузыря 40

*Алиев А.Д., Везирова З.Ш.,
Маммедъярова Ф.Г.*
Предикторы трудной интубации трахеи
в хирургии щитовидной железы 48

*Алимходжаева Л.Т., Бозорова Л.М.,
Зиеведенова С.С.*
Результаты иммуногистохимических
исследований экспрессии маркеров
регуляции клеточного цикла,
пролиферации и апоптоза при различных
видах неоплазий добавочной доли
молочной железы 56

*Таганович А.Д., Ковганко Н.Н.,
Гуревич Г.Л., Новская Г.К., Будник О.А.,
Готько О.В., Прохорова В.И.*
Верификация изменения уровня
биомаркеров воспалительного
ответа в диагностике
немелкоклеточного рака легкого 64

Лясников К.А., Шляхтунов Е.А.
Циркулирующие опухолевые клетки,
экспрессирующие мРНК сурвивина
(BIRC5), как маркер прогноза
у радикально оперированных пациентов
с немелкоклеточным раком легкого
I–II стадии 73

Обзоры. Лекции

*Тилляшайхов М.Н., Захирова Н.Н., Акин Д.,
Эгамбердиев Д.М., Ахмедов О.М.,
Джанклич С.М., Имамов О.А.*
Обзор тестирования на ВПЧ и новые
подходы к скринингу рака
шейки матки 86

Прохоров А.В., Фридман М.В., Левин Л.Ф.
Рак щитовидной железы:
состояние проблемы 99

Врачебная практика

*Юсупбеков А.А., Усманов Б.Б.,
Хайрулдинов Р.В., Расулов А.Э.,
Джураев Э.Э., Мадиевров Б.Т.,
Джуманазаров Т.М., Туйчиев О.Д.*
К вопросу профилактики
несостоятельности
внутриплеврального пищеводно-
желудочного анастомоза 110

Original Research

Shimanets S., Karman A., Vasilevskij A., Yanusheuskaya A., Abakumova E., Gula V.
Prostate Cancer Prediction Model Using Multiparametric MRI and Transrectal Ultrasound with Shear Wave Elastography 10

Batyan A., Hancharova K., Dziameshka P., Damashnikava T., Kren M., Lemiasheuski V.
Influence of Interruptions in the Course of Radiotherapy on Treatment Outcomes in Prostate Adenocarcinoma 21

Romanova I., Kozhanova I., Semenov A., Semenov S.
Pharmacoeconomic Position of Darolutamide in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer 30

Tillyashaikhova R., Yusupbekov A., Boyko E., Khasanov Sh.
Comparative Results of Combined Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer 41

Aliyev A., Vezirova Z., Mammadyarova F.
Predictors of Difficult Tracheal Intubation in Thyroid Surgery 49

Alimkhodzhaeva L., Bozorova L., Zievedenova S.
Results of Immunohistochemical Studies of Expression of Markers of Cell Cycle Regulation, Proliferation and Apoptosis in Different Types of Neoplasia of the Accessory Lub of the Mammary Gland 57

Tahanovich A., Kauhanka N., Gurevich G., Novskaya G., Budnik O., Gotko O., Prokhorova V.
Verification of Blood Inflammatory Biomarkers Changes in the Diagnosis of Non-Small Cell Lung Cancer 65

Liasnikau K., Shliakhtunou Ya.
Circulating Tumor Cells Expressing Survivin (BIRC5) mRNA as a Prognosis Marker in Radically Operated Patients with Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer 74

Reviews. Lectures

Tillyashaykhov M., Zakhirova N., Akin D., Egamberdiev D., Akhmedov O., Djanklich S., Imamov O.
Review of HPV Testing and New Approaches in Cervical Cancer Screening 85

Prokharau A., Fridman M., Levin L.
Thyroid Cancer: State of the Art 100

Practice

Yusupbekov A., Usmanov B., Khairuddinov R., Rasulov A., Zhuraev E., Mdiyorov B., Jumanazarov T., Tuychiev O.
On the Issue of Prevention of Intrapleural Esophagogastric Anastomosis Failure 111



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.022>
УДК 616.65-006.6-037:616-073.756.8+616-073.43



Шиманец С.В.✉, Карман А.В., Василевский А.П., Янушевская А.В., Абакумова Е.А.,
Гула В.Ф.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Модель прогнозирования рака предстательной железы с использованием мультипараметрической МРТ и трансректального УЗИ с эластографией сдвиговой волны

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: дизайн исследования, получение и анализ собственных данных, написание и оформление статьи, формулировка выводов – Шиманец С.В.; дизайн, формулировка выводов, научное редактирование – Карман А.В.; обзор публикаций по теме, редактирование текста – Василевский А.П.; обзор публикаций по теме, анализ собственных данных – Янушевская А.В.; редактирование текста, формулировка выводов – Абакумова Е.А.; редактирование текста, обзор публикаций по теме – Гула В.Ф.

Подана: 14.01.2024

Принята: 19.02.2024

Контакты: serg.shimanets@gmail.com

Резюме

В статье представлен анализ диагностических признаков рака предстательной железы с разработкой новой модели прогнозирования с использованием мультипараметрической МРТ, трансректального УЗИ с эластографией сдвиговой волны и изоформ ПСА. С целью верификации диагноза проводилась систематическая биопсия, дополненная целевым этапом.

Ключевые слова: диагностическая модель прогнозирования, логистическая регрессия, рак предстательной железы, мультипараметрическая МРТ, трансректальное УЗИ с эластографией сдвиговой волны, изоформы ПСА, биопсия

Shimanets S., Karman A., Vasilevskij A., Yanusheuskaya A., Abakumova E., Gula V.
N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Prostate Cancer Prediction Model Using Multiparametric MRI and Transrectal Ultrasound with Shear Wave Elastography

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study design, data acquisition and analysis, writing and design of the article, formulation of conclusions – Shimanets S.; study design, formulation of conclusions, scientific editing – Karman A.; review of publications on the topic, text editing – Vasilevskij A.; review of publications on the topic, data analysis – Yanusheuskaya A.; text editing, formulation of conclusions – Abakumova E.; text editing, review of publications on the topic – Gula V.

Submitted: 14.01.2024

Accepted: 19.02.2024

Contacts: serg.shimanets@gmail.com

Abstract

The article presents an analysis of the diagnostic features of prostate cancer with the development of a new prediction model using multiparametric MRI, transrectal ultrasound with shear wave elastography and PSA isoforms. To verify the diagnosis, a systematic biopsy was performed, supplemented by a target stage.

Keywords: diagnostic predictive model, logistic regression, prostate cancer, multiparametric MRI, transrectal ultrasound with shear wave elastography, PSA isoforms, biopsy

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) – широко распространенное злокачественное новообразование (ЗНО) у мужчин во всем мире [1, 2]. Несмотря на снижение в 2020 г. на 19,2% числа новых случаев ЗНО всех локализаций, связанное с ограничением плановой медицинской помощи в период пандемии COVID-19 [3, 4], по данным Белорусского канцер-регистра (БКР), сохраняется высокая заболеваемость РПЖ. За 2020 г. зарегистрировано 3477 новых случаев заболевания РПЖ и 920 случаев смерти от этого заболевания [3]. В структуре заболеваемости без учета базальноклеточного рака кожи по частоте встречаемости локализации ЗНО у мужчин в 2020 г. РПЖ (17,9%) занимает лидирующее место [3, 4], что совпадает со структурой, характерной для стран Европы [5, 6].

С 1990 по 2020 г. показатель заболеваемости РПЖ вырос с 11,4 до 80,2 на 100 000 мужского населения [3, 7], с самым высоким темпом прироста. Несмотря на снижение числа скрининговых мероприятий в 2020 г., продолжалась деятельность по ранней диагностике РПЖ, в результате которой выявляемость рака на I и II стадиях увеличилась с 45,2% в 2013 г. до 56,9% – в 2020 г. В совокупности с внедрением новых протоколов лечения снижается одногодичная летальность, которая с 1990 до 2019 г. сократилась с 26,2 до 5,4%. В 2020 г. данный показатель составил 5,0% [3, 4, 7].

В европейских странах среди всех локализаций ЗНО стандартизованная относительная выживаемость для населения суммарно сопоставима со средним показателем данных БКР, однако при РПЖ показатель выживаемости в Беларуси ниже (76,8% в 2017 г., 78,0% в 2020 г.) уровня европейских стран (81,7% в 2017 г.), что указывает на целесообразность дальнейшей разработки методов, улучшающих диагностику на ранних стадиях [3, 5–7].

Согласно действующим стандартам при уровне простатспецифического антигена (ПСА) более 4,0 нг/мл у мужчин в возрасте старше 55 лет или более 2,5 нг/мл в возрасте 45–55 лет рекомендуется выполнять систематическую биопсию предстательной железы под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТрУЗИ) [8–11]. Однако гипоехогенные опухоли предстательной железы, которые визуализируются в серошкальном режиме при ТрУЗИ, встречаются при РПЖ не более чем в 10,0–20,0% случаев, по этой причине результат диагностики в значительной степени зависит от стадии заболевания [12, 13]. В клинической практике серошкальное ТрУЗИ в В-режиме по-прежнему служит инструментом навигации при биопсии, а не методом ранней диагностики РПЖ, несмотря на новые УЗ-режимы, которые становятся более распространенными и постепенно включаются в протоколы исследования [9, 11, 14].

Одним из перспективных методов исследования, позволяющим приблизиться к улучшению ранней диагностики РПЖ, является ТрУЗИ с эластографией и использованием технологии сдвиговой волны (ЭСВ), которая способна усовершенствовать возможности количественной оценки жесткости ткани [12, 14–18] и определить локализацию дополнительного подозрительного к РПЖ очага. Однако данный режим еще находится на стадии исследований и не включен отдельным дополнением в ведущие рекомендации по диагностике и лечению РПЖ [9, 11, 17–19].

Выполнение целевой биопсии под контролем ТрУЗИ с ЭСВ (ТрУЗИ-ЭСВ) проводится в сочетании с систематическим этапом, в результате чего частота выявления РПЖ возрастает, в том числе когда биопсия ориентирована на более жесткие области [12, 14–18]. Тем не менее, и данный метод имеет ограничения, которые выражаются в пониженной точности при визуализации глубоко локализованных очагов (более 3–4 см от поверхности датчика), неопределенности пороговых значений жесткости для дифференциальной диагностики РПЖ от доброкачественных изменений [15] и особенностях строения анатомических зон предстательной железы [16].

Метод мпМРТ таза считается хорошим способом визуализации при планировании биопсии, так как имеет достаточно высокие показатели диагностической значимости с чувствительностью <75,0% и специфичностью <90,0% в выявлении РПЖ, что нашло свое применение в клинической практике, однако имеются ограниченные возможности в выявлении опухоли размером менее 0,5 см³ с суммой баллов Глисона ≤7 [9, 20, 21]. Дополнительными ограничениями при применении мпМРТ являются противопоказания (электрокардиостимулятор, клаустрофобия), более высокая стоимость и большая продолжительность исследования в сравнении с ТрУЗИ [20, 22].

Завершающим этапом диагностики РПЖ является гистологическое исследование биопсийного материала. Согласно рекомендациям, опубликованным International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR, 2017) [23], определен обязательный перечень морфологических признаков, которые следует отражать в гистологическом заключении биопсийного материала предстательной железы, – сумма баллов по шкале

Глисона (GS), прогностическая группа ISUP (Grade Group – GG) и др. [24, 25]. Гистологическое исследование биопсийного материала предстательной железы является стандартом диагностики РПЖ, однако информативность и точность взятия материала при выполнении биопсии напрямую зависят от используемых методов визуализации [24, 25].

За последние 10 лет существующие ограничения методов визуализации ранних стадий РПЖ стимулировали развитие мультипараметрического подхода для МРТ и УЗИ [9, 19, 22, 26–29]. Относительно низкая информативность стандартного серошкального ТрУЗИ в В-режиме, ограничения мпМРТ в выявлении РПЖ с суммой баллов Глисона ≤ 7 , неопределенность пороговых значений жесткости при ЭСВ определяют потенциал изучения комбинации этих диагностических методов и проведения проспективных исследований [9, 16, 17, 19, 30–34].

Выполнен поэтапный поиск литературы в базах данных Cochrane, PubMed и Embase по следующим ключевым словам: рак предстательной железы (prostate cancer), клинически значимый РПЖ (clinically significant PCa), модель прогнозирования РПЖ (PCa prediction model), многофакторная логистическая регрессия (multiple logistic regression), мультипараметрическая МРТ (multiparametric MRI), трансректальное УЗИ (TrUS), номограмма (nomogram), система описания и обработки данных лучевых исследований предстательной железы. Рассмотрены научные публикации, включающие в общей сумме 5 тыс. пациентов, и оценены точность и диагностическая эффективность представленных моделей прогнозирования РПЖ.

Модели, включающие лабораторные и клинические данные [35–38], наиболее часто содержат показатели общего ПСА (оПСА), соотношения свободного ПСА и общего, ИЗП (индекс здоровья простаты, PHI).

Jansen F.H. et al. [35] и Lazzeri M. et al. [36] опубликовали результаты ретроспективных исследований, в которых были представлены модели прогнозирования РПЖ на основании изоформ ПСА и их расчетных значений. Исследования включали 405 и 646 пациентов соответственно. В результате были установлены более высокие значения AUC в моделях, включающих изоформы ПСА с рассчитанным ИЗП (PHI), в сравнении со стандартными оПСА и соотношением своб. и общ. ПСА (AUC 0,716 и 0,695 соответственно) [35, 36].

Huang H.P. et al. [37] проанализировали роль метаболитных маркеров мочи при диагностике РПЖ. Образцы мочи 928 мужчин, из них 660 – с РПЖ и 268 – с доброкачественными изменениями, были проанализированы с использованием газовой хроматографии / масс-спектрофотометрии (ГХ/МС) метаболитного профилирования для четырех прогностических моделей. Добавление пяти клинических факторов риска (оПСА, возраст пациента, предыдущая биопсия, пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и семейный анамнез) значительно улучшило AUC моделей (0,95, 0,92, 0,92 и 0,87 соответственно) [37].

Более актуальными моделями прогнозирования РПЖ являются те, которые включают помимо лабораторных методов исследования и инструментальные (мультипараметрическая МРТ и ТрУЗИ в том числе с ЭСВ) [39–43], что подтверждается их большей чувствительностью и специфичностью.

Feng F. et al. [39] опубликовали результаты ретроспективного анализа, включавшего 548 пациентов, которым была выполнена биопсия предстательной железы на основании повышенного уровня ПСА и/или ПРИ. Пациенты были распределены

на следующие группы: основная ($n=384$, 70%) и контрольная ($n=164$, 30%). У 210 (54,7%) пациентов основной группы был диагностирован РПЖ. Особенностью данной модели является учет липидов сыворотки крови (ХЛ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, апоА и апоВ) и ТрУЗИ. Мультифакторный регрессионный анализ показал, что общий ПСА, соотношение о/сПСА, плотность ПСА (PSAD), ХЛ, ТГ, ЛПНП, ПРИ и ТрУЗИ являются независимыми предикторами наличия РПЖ. Основная и контрольная группы достигли значений площади под кривой (AUC) 0,846 и 0,814 соответственно [39].

Zhou Z. et al. [40], Hu B. et al. [41] и Xei W. et al. [42] опубликовали результаты ретроспективных исследований, включающих анализ 688, 217 и 1219 пациентов соответственно. Данные модели прогнозирования имели схожий дизайн и включали в себя следующие показатели: возраст, общий ПСА, свободный к общему ПСА (с/оПСА), объем предстательной железы (V ПрЖ) и шкалу PI-RADS. Показатели AUC были сопоставимы между собой и составили от 0,87 до 0,90 [40–42].

В 2022 г. Nan L. et al. [43] представили результаты ретроспективного анализа 697 пациентов, которым была выполнена биопсия предстательной железы. Представленная модель прогнозирования включала в себя оПСА, свободный к общему ПСА (с/оПСА), объем предстательной железы (V ПрЖ), ПРИ. Особенностью данной модели было включение результатов ТрУЗИ и индекса массы тела (ИМТ). Случаи рандомизированы в две группы: 80% (548 случаев) – основная и 20% (149 случаев) – контрольная. Разработана модель прогнозирования в виде номограммы с пороговым значением 0,31. Площади под кривой (AUC) основной группы и группы контроля составили 0,856 и 0,797 соответственно [43].

Модель прогнозирования РПЖ является высокотехнологичным и мультифакторным инструментом, который может использоваться в современной медицинской практике для определения вероятности наличия злокачественной опухоли предстательной железы.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить эффективность диагностики РПЖ и клинически значимого РПЖ (кзРПЖ) на основе новой модели прогнозирования с использованием мультипараметрической МРТ и трансректального УЗИ-ЭСВ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 186 пациентов с подозрением на РПЖ, проходивших диагностические мероприятия в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» за период 2017–2021 гг. Двадцати двум мужчинам после проведения основных диагностических мероприятий не выполнялась биопсия простаты по причине добровольного отказа от ее проведения. В окончательный анализ вошли данные о 164 пациентах (табл. 1).

Критериями включения мужчин в исследование являлись следующие показатели: увеличение уровня общего ПСА более 4,0 нг/мл; подпороговый уровень общего ПСА 2,5–4,0 нг/мл в возрасте 45–55 лет; увеличение плотности общего ПСА более 0,15 нг/мл/см³; соотношение свободный/общий ПСА менее 15,0%; обнаружение узла при пальцевом ректальном исследовании. Медиана общего ПСА в данной группе пациентов составила 8,0 [5,6; 13,0] нг/мл.

Таблица 1
Общая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
General characteristics of patients included in the study

Показатели (количественные данные – $\bar{x} \pm \sigma$ или Me [IQR]; номинативные данные – абсолютные числа и доли в %)	Результаты в исследуемой группе пациентов с биопсией
Число пациентов в группе	164/164 (100%)
Возраст (лет)	65,0 [60,0; 68,3]
Общий ПСА, нг/мл	8,0 [5,6; 13,0]
Соотношение своб./общ. ПСА, %	14,7 $\pm$ 6,9
Плотность ПСА к объему предстательной железы, нг/мл/см ³	0,15 [0,09; 0,25]
Плотность ПСА к объему переходной зоны, нг/мл/см ³	0,27 [0,17; 0,57]
Объем предстательной железы, см ³	53,5 [36,0; 87,9]
Объем переходной зоны предстательной железы, см ³	25,5 [16,9; 52,2]
мпМРТ PI-RADS 1–2	33/164 (20,1%)
мпМРТ PI-RADS 3	57/164 (34,8%)
мпМРТ PI-RADS 4–5	74/164 (45,1%)
ТрУЗИ-ЭСВ оценка 1–2 (низкая)	19/164 (11,6%)
ТрУЗИ-ЭСВ оценка 3 (промежуточная)	81/164 (49,4%)
ТрУЗИ-ЭСВ оценка 4–5 (высокая)	64/164 (39,0%)
Количество точек биопсии предстательной железы	27,0 [16,0; 30,0]

Примечания: $\bar{x}$ – среднее значение; σ – стандартное отклонение; Me – median (медиана); IQR – межквартильный размах (interquartile range).

В рамках исследования применялись методы диагностики РПЖ, такие как мультипараметрическая МРТ, трансректальное УЗИ и ультразвуковая эластография сдвиговой волны с использованием системы описания и терминологии. В последующем выполнялась биопсия предстательной железы, состоящая из систематического и целевого этапов с гистологическим исследованием, в том числе статистический анализ результатов.

МпМРТ таза выполнялась на аппарате с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Протокол сканирования соответствовал рекомендациям системы описания и обработки данных лучевых исследований предстательной железы (Prostate Imaging and Reporting and Data System, PI-RADS v2.1) и включал следующие последовательности: T2-ВИ в трех плоскостях, T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в коронарной плоскости, T1-ВИ в аксиальной плоскости, динамическую МРТ с контрастным усилением, диффузионно-взвешенное исследование (ДВИ) при значениях фактора диффузии b 0, 1000 и 3000 с/мм² с автоматическим построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД, $\times 10^{-3}$ мм²/с). Измерения коэффициента диффузии проводились для значения b 1000 с/мм². Введение контрастного средства осуществлялось внутривенно болюсно из расчета 0,1 ммоль/кг. Оценка очагов, выявленных при мпМРТ, проводилась по шкале PI-RADS v2.1. Объем предстательной железы определялся с учетом размеров длины $\times$ ширины $\times$ высоты и умножения на коэффициент 0,52 ($\pi/6$). Подозрительные очаги для целевой биопсии наносились на карт-схему предстательной железы.

ТрУЗИ-ЭСВ было выполнено на аппарате экспертного класса Canon (Toshiba) Aplio 500. Использовался внутриволостной датчик с диапазоном частот от 4,0 до 9,0 МГц.

После комплексной лучевой диагностики выполнялась биопсия предстательной железы, которая основывалась на выявленных при мпМРТ/ТрУЗИ-ЭСВ патологических изменениях. Сама процедура осуществлялась в амбулаторных условиях и состояла из систематического и целевого этапов. Биопсия проводилась с применением местной анестезии при помощи системы, состоящей из автоматического устройства и одноразовых игл диаметром 18G, под контролем ТрУЗИ. В анализ целевого этапа биопсии включался один доминантный очаг с наибольшей категорией вероятности наличия РПЖ. Выполнялась маркировка локализации взятия материала с учетом анатомических зон предстательной железы с укладкой полученных столбиков биопсийного материала в кассеты. Отработанная методика маркировки и укладки биопсийного материала позволяла определить зону для последующего целевого получения материала в случае наличия подозрительного к РПЖ очага по данным гистологического исследования.

Медиана количества столбиков при биопсии составила 27,0 [16,0; 30,0] точки предстательной железы. Гистологическое исследование биопсийного материала выполнялось в патологоанатомическом отделении при участии морфолога со стажем работы более 10 лет. Диагностика РПЖ и определение гистологического типа опухоли осуществлялись согласно классификации опухолей предстательной железы ВОЗ (2016). Степень дифференцировки РПЖ устанавливали и выделение прогностических групп проводили согласно модифицированной шкале Глисона с учетом рекомендаций International Society of Urological Pathology (ISUP). Среди гистологических признаков в биопсийном материале предстательной железы оценивались наличие или отсутствие РПЖ, степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона), прогностическая группа ISUP (Grade Group [GG]).

При статистическом анализе данных использовались подходы доказательной медицины в соответствии с критериями применимости [44–46]. Количественные показатели проверялись на соответствие нормальному распределению путем использования критериев Шапиро – Уилка (при $n < 50$) или Колмогорова – Смирнова (при $n \geq 50$) с анализом значений асимметрии и эксцесса. Для описания характеристики групп применялись показатели переменных с представлением их в виде среднего значения ($\bar{x}$) со стандартным отклонением ($\pm \sigma$) при соответствии нормальному распределению и медианы (median, Me) с межквартильным размахом (interquartile range [IQR]) при их отличии. Если количественные данные хотя бы одной из сравниваемых выборок имели распределение, отличное от нормального, то использовались методы непараметрической статистики. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных числовых значений и доли от общего количества случаев в процентах. Для сравнения частот наличия признака в группах использовался критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для расчета пороговых значений использовался однофакторный ROC-анализ. При разработке метода с учетом множества факторов, прогнозирующих вероятность наличия заболевания по значениям множества признаков, использовалась логистическая регрессия. Показатели диагностической значимости при выявлении РПЖ в целевой биопсии по данным ТрУЗИ-ЭСВ и мпМРТ выражались в расчете чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата (ПЦПР), прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР) и точности. Показатели диагностической значимости рассчитаны на основе следующих величин достоверности метода: истинно отрицательный (ИО),

истинно положительный (ИП), ложноотрицательный (ЛО), ложноположительный (ЛП). В качестве стандарта использовалась сатурационная систематическая биопсия предстательной железы. Сравнение бинарных признаков проводилось с использованием критерия χ^2 (Chi-square [хи-квадрат], в том числе с поправкой Йейтса) и точного критерия Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием компьютерной программы SPSS.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках мультимодального подхода в группе пациентов с выполненной биопсией (n=164) РПЖ был верифицирован у 95 мужчин (57,9%). Гистологически во всех случаях определялась аденокарцинома, из них GG (ISUP Grade Group) ≥ 2 (Глисон $\geq 3+4$) – у 43/95 (45,3%). Характеристика результатов гистологического исследования биопсийного материала предстательной железы после обследования с наличием систематического и/или целевого этапов биопсии представлена в табл. 2.

При анализе диагностических признаков определены наиболее значимые факторы – плотность ПСА к объему переходной зоны (нг/мл/см³), категории оценок от 1 до 5 по данным мультипараметрической МРТ и трансректального УЗИ с ЭСВ, которые вошли в модель прогнозирования вероятности наличия РПЖ/кзРПЖ.

Сформированы формулы (1 и 2) для расчета вероятности (Р) РПЖ и кзРПЖ:

$$P(\text{РПЖ}) = 1 / (1 + e^{-(x_1 \times 2,881 + x_2 \times 0,315 + x_3 \times 0,246 - 2,523)}), \tag{1}$$

$$P(\text{кзРПЖ}) = 1 / (1 + e^{-(x_1 \times 1,702 + x_2 \times 0,395 + x_3 \times 0,576 - 5,237)}), \tag{2}$$

- е – основание натурального логарифма;
- x_1 – плотность ПСА к объему переходной зоны (нг/мл/см³);
- x_2 – категория оценки мпМРТ PI-RADS от 1 до 5;
- x_3 – категория оценки ТрУЗИ-ЭСВ от 1 до 5.

Параметры диагностической эффективности с показателями чувствительности и специфичности данной модели представлены в табл. 3.

Представлены показатели диагностической информативности модели прогнозирования РПЖ и кзРПЖ, полученной с использованием регрессионного анализа и включающей в себя плотность ПСА к объему переходной зоны, категории оценок по данным мпМРТ и ТрУЗИ-ЭСВ.

Таблица 2
Характеристика результатов гистологического исследования биопсийного материала предстательной железы
Table 2
Characteristics of the results of histological examination of prostate biopsy material

Характеристика биопсийного материала в группах	Результаты во всей исследуемой группе пациентов после выполненной биопсии
Число пациентов	164 (100,0%)
Выявление РПЖ	95/164 (57,9%)
GG 1	52/164 (31,7%)
GG ≥ 2	43/164 (26,2%)



Таблица 3
Показатели диагностической информативности модели прогнозирования РПЖ различной степени дифференцировки
Table 3
Indicators of diagnostic information of the prognosis model for prostate cancer of varying Grade of differentiation

Диагностика РПЖ GG ≥1 / GG ≥2	Данные для оценки ДИ	Чувств.	Спец.	ПЦПР	ПЦОР	Точн.	AUC; p
РПЖ GG ≥1 (пороговое значение P >0,503)	ИО – 47 ИП – 65 ЛО – 30 ЛП – 22	68,4%	68,1%	74,7%	61,0%	68,3%	0,741; <0,001
РПЖ GG ≥2 (пороговое значение P >0,219)	ИО – 84 ИП – 34 ЛО – 9 ЛП – 37	79,1%	69,4%	47,9%	90,3%	72,0%	0,823; <0,001

Параметры диагностической эффективности с показателями чувствительности и специфичности (точности) данной модели на основании AUC характеризуются как хорошие и очень хорошие [47], что позволяет определять риск наличия РПЖ или кЗРПЖ соответственно.

В настоящее время продолжает формироваться единый взгляд на методы обследования пациентов при диагностике РПЖ на ранних стадиях, что является актуальным на фоне распространения скрининговых мероприятий. Существующие стандарты диагностики РПЖ достигли своего предела в точности установления заболевания на ранних стадиях. В данном проспективном исследовании применен новый режим сканирования при ТрУЗИ с использованием ЭСВ, который позволил дополнительно выявить случаи РПЖ, не определенные на мпМРТ (16,7% очагов).

Следует отметить, что результаты приведенных в статье исследований, касающихся разработки моделей прогнозирования РПЖ, были сопоставимы между собой и имели схожие параметры эффективности. Высокие показатели были представлены в исследовании Spyridopoulos E. et al. [38]: чувствительность – 89,8%, специфичность – 91,5%, прогностическая ценность положительного результата – 91,5%, прогностическая ценность отрицательного результата – 89,8. При ROC-анализе значение AUC индекса PCRD (площадь под кривой) 0,926. Однако авторам данного исследования не удалось устранить все его ограничения: медиана количества точек биопсии составила 14, что диагностически является стандартным подходом. В нашем исследовании модель прогнозирования разработана на основании систематической биопсии, имеющей целевой этап из подозрительных очагов, визуализируемых на мпМРТ и ТрУЗИ-ЭСВ, с медианой количества точек, равной 27, что особым образом выделяет ее в сравнении с приведенными в обзоре номограммами. А показатели диагностической значимости компенсируются следующей высокой частотой выявления РПЖ: 95/164 пациентов, из них клинически значимый GG ≥2 (Глисон ≥3+4) – у 43/95 (45,3%).

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основе регрессионного анализа разработана модель прогнозирования наличия РПЖ, которая объединяет мультипараметрическую МРТ, трансректальное УЗИ с эластографией сдвиговой волны и плотность ПСА к объему переходной зоны.

Разработанная модель прогнозирования показала высокие результаты эффективности, что делает возможным ее применение в клинической практике при решении вопроса о необходимости проведения биопсии предстательной железы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J. GLOBOCAN 2020. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer 2023. Cancer Today [Electronic resource]: Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. Global Cancer Observatory. Lyon, 2022. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home> (accessed 14.01.2023).
2. Sung H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a Cancer J. for Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
3. Okeanov A.E.; Polyakov S.L. (ed.) *Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian Chancellor Register for 2011–2020*. Minsk: Nacional'naya biblioteka Belarusi. 2021; 302 p. (in Russian)
4. Krasnyj S.A. Cancer and Covid. Why the incidence of cancer decreased. *Onkol. zhurn.* 2021;15(3(59):49–65. (in Russian)
5. *Survival of Cancer Patients in Europe, 1999–2007: The EURO CARE-5 Study* [Electronic resource]. 2015. Available at: <http://www.eurocare.it>. (accessed 21.01.2023).
6. Trama A. Survival of male genital cancers (prostate, testis and penis) in Europe 1999–2007: Results from the EURO CARE-5 study. *Eur. J. of Cancer.* 2015;51(15):2206–2216. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.027
7. Okeanov A.E.; Sukonko O.G. (ed.) *25 years against cancer. Successes and problems of cancer control in Belarus in 1990–2014; Belarusian Cancer Registry*. Minsk: GU RNMB. 2016; 415 p. (in Russian)
8. Clinical protocol "Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms" [Electronic resource]: post. The Ministry of Health of the Republic of Belarus, July 6, 2018 No. 60. ETALON. Legislation of the Republic of Belarus. National Center for Legal Information. Rep. Belarus. Minsk, 2019.
9. Mottet N.; European Association of Urology. *EAU–EANM–ESTRO–ESUR–ISUP–SIOG Guidelines on Prostate Cancer* [Electronic resource]. 2023; 234 p. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer> (accessed 26.08.2023).
10. *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer Version 4.2023* [Electronic resource]. 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (accessed 06.11.2023).
11. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer Early Detection Ver. 2.2023* [Electronic resource]. 2023. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1460>. (accessed 06.11.2023).
12. Correa J.M. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J. Urol.* 2021;39(3):661–676. doi: 10.1007/s00345-020-03193-0
13. Tyloch J.F., Wiecek A.P. The standards of an ultrasound examination of the prostate gland. Part 2. *J. of Ultrason.* 2017;17(68):43–58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392554/>
14. Shoji S. Novel application of three-dimensional shear wave elastography in the detection of clinically significant prostate cancer. *Biomed. Rep.* 2018;8(4):373–377.
15. Harvey H., deSouza N.M. The role of imaging in the diagnosis of primary prostate cancer. *J. of Clin. Urol.* 2016;9(2 suppl):11–17.
16. Shina T. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2015;41(5):1126–1147.
17. Barr R.G. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 5. Prostate. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2017;43(1):27–48.
18. Yang Y. Value of shear wave elastography for diagnosis of primary prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med. Ultrason.* 2019;21(4):382–388. doi: 10.11152/mu-2051
19. Woo S. Shear-wave elastography for detection of prostate cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *AJR Am. J. of Roentgenol.* 2017;209(4):806–814.
20. *Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) Version 2.1* [Electronic resource]. 2019; 76 p. Available at: <https://www.acr.org/-/media/acr/files/rads/pi-rads/pi-rads-v2-1.pdf>. (accessed 04.02.2023).
21. Sathianathan N.J. Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in the Prostate Imaging Reporting and Data System Era: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur. Urol.* 2020;78(3):402–414.
22. Zhang M. Diagnostic Performance of Multiparametric Transrectal Ultrasound in Localized Prostate Cancer: A Comparative Study With Magnetic Resonance Imaging: Multiparametric Transrectal Ultrasound for Detecting Prostate Cancer. *J. of Ultrasound in Med.* 2019;38(7):1823–1830.
23. Egevad L. *Prostate Core Needle Biopsy Histopathology Reporting Guide* [Electronic resource]. 1st ed. Sydney: Int. Collab. on Cancer Rep., 2017. Available at: <https://nla.gov.au/nla.obj-776010188/view> (accessed 19.08.2023).
24. Amin M.B. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer. 2017; 1032 p.
25. Epstein J.J. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The Am. J. of Surg. Pathol.* 2016;40(2):244–252.
26. Grey A., Ahmed H.U. Multiparametric ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *Curr. Opin. in Urol.* 2016;26(1):114–119. doi: 10.1097/MOU.0000000000000245
27. Abd-Alazez M. Performance of multiparametric MRI in men at risk of prostate cancer before the first biopsy: a paired validating cohort study using template prostate mapping biopsies as the reference standard. *Prostate Cancer & Prostatic Dis.* 2014;17(1):40–46.
28. Postema A. Ultrasound modalities and quantification: developments of multiparametric ultrasonography, a new modality to detect, localize and target prostatic tumors. *Curr. Opin. in Urol.* 2015;25(3):191–197. doi: 10.1097/MOU.0000000000000162
29. Yoo S., Kim J.K., Jeong I.G. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: A review and update for urologists. *Korean J. of Urol.* 2015;56(7):487–497.
30. Mit'kov V.V., Vasil'eva A.K., Mit'kova M.D. Diagnostic informativeness of shear wave ultrasound elastography in the diagnosis of prostate cancer. *Ul'trazv. i funkcion. diagnostika*. 2013;5:30–43. (in Russian)

31. Gurwin A. 107 Alternatives for MRI in Prostate Cancer Diagnostics-Review of Current Ultrasound-Based Techniques. *Cancers*. 2022;14(8):1859. doi: 10.3390/cancers14081859
32. Su R. A Novel Scoring System for Prediction of Prostate Cancer Based on Shear Wave Elastography and Clinical Parameters. *Urology*. 2018;121:112–117. doi: 10.1016/j.urology.2018.08.026
33. Huang R. Comparative Diagnostic Accuracy of Contrast-Enhanced Ultrasound and Shear Wave Elastography in Differentiating Benign and Malignant Lesions: A Network Meta-Analysis. *Front. in Oncol*. 2019;9:102. doi: 10.3389/fonc.2019.00102
34. Sharen G.W., Zhang J. Application of Shear Wave Elastography and Contrast-Enhanced Ultrasound in Transrectal Prostate Biopsy. *Curr. Med. Sci*. 2022;42(2):447–452.
35. Jansen F.P. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur. Urol*. 2010;57(6):921. doi: 10.1016/j.eururo.2010.02.003
36. Lazzeri M. Serum isoform [-2] proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2–10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur. Urol*. 2013;63(6):986. doi: 10.1016/j.eururo.2013.01.011
37. Huang H.P. Prediction of clinically significant prostate cancer through urine metabolomic signatures: A large-scale validated study. *J. Transl. Med*. 2023;21(1):714. doi: 10.1186/s12967-023-04424-9
38. Spyropoulos E. Prostate Cancer Predictive Simulation Modelling, Assessing the Risk Technique (PCP-SMART): Introduction and Initial Clinical Efficacy Evaluation Data Presentation of a Simple Novel Mathematical Simulation Modelling Method, Devised to Predict the Outcome of Prostate Biopsy on an Individual Basis. *Clin. Genitourin. Cancer*. 2017;15(1):129–138. doi: 10.1016/j.clgc.2016.06.018
39. Feng F. Establishment and validation of serum lipid-based nomogram for predicting the risk of prostate cancer. *BMC. Urol*. 2023;23(1):120. doi: 10.1186/s12894-023-01291-w
40. Zhou Z. Development of a nomogram combining multiparametric magnetic resonance imaging and PSA-related parameters to enhance the detection of clinically significant cancer across different region. *Prostate*. 2022;82(5):556–565. doi: 10.1002/pros.24302
41. Hu B. A nomogram based on biparametric magnetic resonance imaging for detection of clinically significant prostate cancer in biopsy-naïve patients region. *Cancer. Imaging*. 2023;23(1):82. doi: 10.1186/s40644-023-00606-2
42. Xie W. A Novel Nomogram Combined the Aggregate Index of Systemic Inflammation and PI-RADS Score to Predict the Risk of Clinically Significant Prostate Cancer. *Biomed. Res. Int*. 2023;2023:9936087:1. doi: 10.1155/2023/9936087
43. Nan L. Development and validation of a multi-parameter nomogram for predicting prostate cancer: a retrospective analysis from Handan Central Hospital in China. *Randomized. Controlled. Trial*. 2022;2(10):e12912. doi: 10.7717/peerj.12912
44. Dolganova V.A. Methods for evaluating the quality of binary choice models. *Vremya otkrytij*. 2018;1:10–17. (in Russian)
45. Liang L. A Nomogram Based on a Multiparametric Ultrasound Radiomics Model for Discrimination Between Malignant and Benign Prostate Lesions. *Front. in Oncol*. 2021;11:610785. doi: 10.3389/fonc.2021.610785
46. Kranse R., Roobol M., Schröder F. A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis. *Prostate*. 2008;68(15):1674–1680.
47. Grigor'ev S.G., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V. The role and place of logistic regression and ROC-analysis in solving medical diagnostic problems. *Zhurnal infekologii*. 2016;8(4):36–45. (in Russian)



Батын А.Н.¹✉, Гончарова Е.В.¹, Демешко П.Д.², Домашникова Т.А.³, Крень М.В.³,
Лемешевский В.О.¹

¹Международный государственный экологический институт
имени А.Д. Сахарова БГУ, Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

³Брестский областной онкологический диспансер, Брест, Беларусь

Влияние перерывов в процессе лучевой терапии на отдаленные результаты лечения аденокарциномы предстательной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Батын А.Н., Демешко П.Д.; сбор материала, обработка, написание текста – Гончарова Е.В., Батын А.Н., Крень М.В., Домашникова Т.А.; написание и подготовка текста – Гончарова Е.В., Лемешевский В.О.

Финансирование: исследования выполнены при финансовой поддержке БРФФИ НИР, гос. регистрация № 20221115 от 08.07.2022.

Подана: 05.02.2024

Принята: 11.03.2024

Контакты: ant_b@tut.by, katsiaryna.hancharova@gmail.com, pdemeshko@me.com, domashnikova.t@mail.ru, mw-89@bk.ru, lemeshonak@yahoo.com

Резюме

Аденокарцинома предстательной железы обычно характеризуется медленным темпом пролиферации опухолевых клеток. В научной литературе имеется недостаточно данных о воздействии общей длительности лучевого лечения на локальный контроль данного вида опухоли.

Цель. Анализ раково-специфической выживаемости у пациентов, завершивших радикальное лучевое лечение аденокарциномы предстательной железы, с учетом продолжительности перерывов в адаптивном курсе лучевой терапии. Также рассматривались другие независимые факторы, такие как возраст, сумма Глисона и уровень простат-специфического антигена.

Влияние длительности перерывов в курсе лучевой терапии на выживаемость было оценено на основе анализа схем лучевого лечения пациентов РНПЦ ОМР им. Александра (2008–2012 гг.) и Брестского областного онкологического диспансера (2012–2016 гг.). Статистическая обработка данных включала в себя использование методов регрессии Кокса и Каплана – Майера.

Результаты однофакторного анализа показали, что как продолжительность перерывов в лучевом лечении, так и сумма Глисона имеют прогностическое значение для раково-специфической выживаемости ($p < 0,05$). Та же тенденция прослеживается в отношении уровня простат-специфического антигена и возраста пациентов (возраст менее 70 лет по сравнению с возрастом 70 лет и старше).

Сравнительный анализ раково-специфической выживаемости пациентов с низким и промежуточным риском рецидива заболевания, завершивших лучевое лечение

с перерывом менее 3 недель, по сравнению с теми, у кого перерыв был 3 недели и более, не показал статистически значимых различий (89,2% против 92,5%, $p_{\log\text{-rank}}=0,612$). В то время как в группе пациентов с высоким и крайне высоким риском наблюдается статистически значимая разница (96,1% против 89,1%, $p_{\log\text{-rank}}=0,026$).

Ключевые слова: лучевая терапия, расщепленный курс лучевой терапии, аденокарцинома предстательной железы, перерывы в лечении, отдаленные результаты лечения, раково-специфическая выживаемость

Batyan A.¹, Hancharova K.¹, Dziameshka P.², Damashnikava T.³, Kren M.³, Lemiasheuski V.¹

¹ International Sakharov Environmental Institute of BSU, Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

³ Brest Regional Oncological Dispensary, Brest, Belarus

Influence of Interruptions in the Course of Radiotherapy on Treatment Outcomes in Prostate Adenocarcinoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Batyan A., Dziameshka P.; collection of material, processing, writing of the text – Hancharova K., Batyan A., Kren M., Damashnikava T.; writing and preparation of the text – Hancharova K., Lemiasheuski V.

Funding: the research was carried out with the financial support of RFBR Research, state registration № 20221115 от 08.07.2022.

Submitted: 05.02.2024

Accepted: 11.03.2024

Contacts: ant_b@tut.by, katsiaryna.hancharova@gmail.com, pdemeshko@me.com, domashnikova.t@mail.ru, mw-89@bk.ru, lemeshonak@yahoo.com

Abstract

Prostate adenocarcinoma is typically characterized by a slow proliferation rate of tumor cells. The scientific literature lacks sufficient data on the impact of the overall duration of radiation therapy on the local control of this type of tumor.

Purpose. To analyze cancer-specific survival in patients who completed radical radiation therapy for prostate adenocarcinoma, taking into account the duration of breaks in the adaptive course of radiation therapy. Other independent factors, such as age, Gleason score, and prostate-specific antigen (PSA) level, were also considered.

The influence of the duration of breaks in the course of radiation therapy on survival was assessed by analyzing the radiation therapy schemes of patients at the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Alexandrov (2008–2012) and the Brest Regional Oncological Dispensary (2012–2016). Statistical data processing included the use of Cox regression and Kaplan – Meier methods.

Results of univariate analysis showed that both the duration of breaks in radiation therapy and the Gleason score had prognostic significance for cancer-specific survival ($p<0.05$). A similar trend was observed concerning the level of prostate-specific antigen and patients' age (age less than 70 years compared to age 70 years and older).

Comparative analysis of cancer-specific survival in patients with low and intermediate risk of disease recurrence who completed radiation therapy with breaks less than 3 weeks

compared to those with breaks of 3 weeks or more showed no statistically significant differences (89.2% vs 92.5%, $p_{\log\text{-rank}}=0.612$). However, in the group of patients with high and very high risk, a statistically significant difference was observed (96.1% vs 89.1%, $p_{\log\text{-rank}}=0.026$).

Keywords: radiation therapy, split course of radiation therapy, prostate adenocarcinoma, treatment interruptions, long-term treatment outcomes, cancer-specific survival

■ ВВЕДЕНИЕ

При изучении вопросов влияния общего времени лучевого лечения на локальный контроль опухолей, которые обычно считаются медленно пролиферирующими, например, таких как аденокарцинома предстательной железы, можно столкнуться с недостаточным количеством научных данных, которые зачастую оказываются противоречивыми.

В идеале предписанная общая доза излучения должна быть реализована в течение определенного времени. Однако в повседневной клинической практике предсказуемы перерывы в лучевом лечении, которые могут приводить к увеличению общего времени курса лучевой терапии (ЛТ).

В доступных в литературе научных исследованиях можно встретить разные значения коэффициента пролиферации рака предстательной железы (РПЖ). Существуют исследования, в которых говорится, что для некоторых видов РПЖ репопуляция сопоставима с плоскоклеточным раком головы и шеи. Поэтому предположения о том, что РПЖ требует менее срочного лечения, могут быть необоснованными.

Биологическое поведение медленно растущих типов опухолей может различаться для разного количества дней перерыва в лучевом лечении. Так, по данным исследования [1], продление на пять дней времени общего курса ЛТ не оказывает существенного влияния на исход лечения (местные контроль и выживаемость) пациента с аденокарциномой предстательной железы. Но в то же время, когда продолжительность курса ЛТ по радикальной программе локализованной аденокарциномы предстательной железы составляет 9 недель, наблюдается уменьшение выживаемости, по сравнению с показателями при более коротких перерывах в лечении [2]. Также есть исследования, в которых говорится о том, что увеличение до двух недель общего курса лучевого лечения РПЖ не оказывает существенного влияния на долгосрочные результаты ЛТ [3, 4]. Но даже уже при продлении общего времени лечения более чем на пять дней рассматривают определенные формы компенсации такого перерыва [1].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ раково-специфической выживаемости (PCV) пациентов, окончивших курс ЛТ аденокарциномы предстательной железы по радикальной программе, в зависимости от длительности перерыва в расщепленном курсе ЛТ, а также под влиянием ряда независимых факторов (возраст, сумма Глисона, ПСА).



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ лечения пациентов, прошедших курс ЛТ по радикальной программе по поводу гистологически верифицированной аденокарциномы предстательной железы, проведен с использованием данных пациентов, окончивших лучевое лечение в 2012–2016 годах в Брестском областном онкологическом диспансере и в 2008–2012 годах в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Схемы лечения были восстановлены из баз данных планирующей системы Eclipse и сверены с реально реализованными на аппаратах ЛТ. Таким образом, нами были получены данные о фактических датах начала и окончания лечения на радиотерапевтических аппаратах, о длительности перерывов между этапами расщепленного курса ЛТ. Также интерес представляли возраст пациентов, стадия заболевания, сумма Глисона, ПСА.

Проведение исследования одобрено комитетом по этике УЗ «Брестский областной онкологический диспансер», протокол № 29 от 04.06.2021.

Всего 360 пациентов удовлетворяли условиям отбора: проходили только ЛТ при классическом фракционировании (2 Гр на очаг опухолевого поражения за сеанс, 5 сеансов облучения в неделю). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1
Общая характеристика пациентов
Table 1
Patient characteristics

Показатель	Значение
Число пациентов	360
Медиана возраста (разброс значений), годы	71 (36–89)
– <70, абс. (%)	147 (40,8)
– ≥70, абс. (%)	182 (50,6)
– данные отсутствуют	31 (8,6)
Клиническая стадия	
– T1-T2, абс. (%)	110 (30,6)
– T3-T4, абс. (%)	250 (69,4)
Медиана перерывов (разброс значений), недели	3 (0–11)
– <3, абс. (%)	191 (53,1)
– ≥3, абс. (%)	169 (46,9)
ПСА	
– ≤10, абс. (%)	110 (30,6)
– 10–20, абс. (%)	82 (22,8)
– ≥20, абс. (%)	121 (33,6)
– данные отсутствуют	47 (13,1)
Категория N	
– N0, абс. (%)	348 (96,7)
– N1, абс. (%)	12 (3,3)
Сумма Глисона	
– ≤6, абс. (%)	180 (50,0)
– 7, абс. (%)	120 (33,3)
– ≥8, абс. (%)	30 (8,3)
– данные отсутствуют	30 (8,3)
Медиана СОД	74 Гр
Медиана длительности наблюдения (разброс значений), месяцы	60 (6–131)
Группы риска	
– низкая и промежуточная, абс. (%)	77 (24,1)
– высокая и крайне высокая, абс. (%)	283 (78,6)

Методика проведения дистанционной лучевой терапии. В Брестском областном онкологическом диспансере ЛТ проводилась с использованием современных высокоэнергетических линейных ускорителей Synergy производства Elekta Ltd и Clinac iX фирмы Varian, а также радиотерапевтического кобальтового облучателя Terabalt тип 80 модель ACS. В РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова ЛТ проводилась на линейном ускорителе Clinac 2300/CD (Varian Medical Systems). Дозиметрические планы лечения создавались на специализированной системе планирования Eclipse с использованием 3D-CRT-технологии планирования с выполнением критериев по изодозному покрытию опухоли и минимально возможным в данных условиях нагрузкам на органы риска согласно рекомендациям QUANTEC [5].

Контурирование объемов мишени и предписание дозы излучения. Определяемый объем опухоли (GTV), включающий как первичную опухоль, так и пораженные опухолью лимфоузлы и другие анатомические структуры, был получен на основании MRI/CT и/или PET/CT изображений. Всем пациентам выполнялась компьютерная томография (CT) для планирования в лечебном положении. Сканирование проводилось на мультисрезовом компьютерном томографе. Толщина томографического слоя составляла 3–5 мм. Контуры целевых объемов облучения и критических органов вносились на каждом CT-скане. Клинический объем опухоли (CTV) включал GTV плюс дополнительный объем тканей (зоны высокого риска субклинического распространения опухоли) в 0,5–1,0 см во всех направлениях. Планируемый объем облучения (PTV) включал CTV плюс 0,8–1,0 см во всех направлениях. Предписанная доза для планируемого объема облучения при традиционном режиме облучения составляла 68–76 Гр с применением расщепленного курса: после подведения к запланированному объему дозы облучения 40–50 Гр делался 2–4-недельный перерыв в лучевом лечении, после которого ЛТ продолжалась в дополнительной дозе 30–20 Гр соответственно.

Стратификация на группы риска рецидива заболевания. На основании комбинации уровня ПСА, суммы Глисона в биоптате и клинической степени уровня распространенности, согласно действующему протоколу лечения [6, 7], была определена степень онкологического риска, то есть вероятности развития рецидива заболевания после проведенного лучевого лечения.

Статистический анализ. Исходные данные представлены количественными и качественными признаками. Статистическая обработка полученных данных включала в себя анализ методом регрессии Кокса, что позволило выяснить, являются ли переменные связанными с выживаемостью объектов исследования, и провести оценку уровня значимости независимых переменных на вероятность наступления события. Далее для оценки исхода относительно времени был проведен анализ данных методом Каплана – Майера. В качестве конечной точки отслеживания было выбрано наступление смерти от основного заболевания. Отслеживалась раково-специфическая выживаемость. Таким образом, событие наступило для 27 пациентов, что составляет 7,5% от общего количества.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Однофакторный анализ показал, что продолжительность перерывов в лучевом лечении и сумма Глисона имеют прогностическое значение для раково-специфической выживаемости (уровень значимости, $p < 0,05$) (табл. 2). Та же тенденция



прослеживается для уровня ПСА и возраста пациентов (<70 против ≥70 лет). Между клиническими стадиями статистически значимой разницы не наблюдалось.

Далее в многофакторный анализ были включены те показатели, которые оказали наиболее сильное влияние на выживаемость, а именно продолжительность перерывов в лучевом лечении и сумма Глисона.

Многофакторный анализ показал, что наибольшую связь с раково-специфической выживаемостью имеет сумма Глисона (уровень значимости $p<0,05$) (табл. 3).

Несмотря на то, что длительность перерыва в лучевом лечении при многофакторном анализе не показала статистически значимого влияния на выживаемость пациентов, был проведен дополнительный анализ влияния этого параметра в условиях, когда сумма Глисона, ПСА и стадии заболевания оказывают одинаковое влияние на отдаленные результаты лечения – при стадировании пациентов.

Нами был проведен анализ методом Каплана – Майера отдельно для двух групп пациентов. К первой группе были отнесены пациенты низкого и промежуточного риска рецидива заболевания (табл. 1). Ко второй группе – высокого и крайне высокого. В группах пациентов с низким и промежуточным риском зафиксировано наступление 7 событий. В группах высокого и крайне высокого риска – 20 событий.

Результаты анализа говорят о том, что перерывы в лучевом лечении рака предстательной железы не оказывают статистически значимого влияния на выживаемость пациентов низкой и промежуточной групп риска ($p_{\text{log-rank}}=0,612$) (рис. 1, табл. 4).

Таблица 2
Однофакторный анализ переменных в регрессии Кокса (n=360) для анализа раково-специфической выживаемости
Table 2
Prognostic factors by univariate Cox regression model (n=360)

Переменные	Отношение рисков, HR (95% CI)	Уровень значимости, p_{Cox}
Возраст (годы) <70 против ≥70	0,478 (0,209–1,092)	0,080
Клиническая стадия T1-T2 против T3-T4	1,053 (0,461–2,406)	0,903
Длительность перерыва	1,027 (1,000–1,054)	<0,05
ПСА <10 против 10–20 <10 против >20	0,313 (0,088–1,110) 0,645 (0,264–1,579)	0,072 0,337
Сумма Глисона <6 против 7 <6 против ≥8	2,053 (0,809–5,208) 3,678 (1,103–12,266)	0,130 <0,05

Таблица 3
Многофакторный анализ переменных в регрессии Кокса (n=360) для анализа раково-специфической выживаемости
Table 3
Multivariate analyses of factors based on the Cox regression model (n=360)

Переменные	Отношение рисков, HR (95% CI)	Уровень значимости, p_{Cox}
Сумма Глисона	1,835 (1,026–3,283)	<0,05
Длительность перерыва	1,027 (0,996–1,058)	0,086

Таблица 4
Среднее значение времени РСВ и процент накопленной РСВ в зависимости от длительности перерыва в лечении
Table 4
Mean survival time and percentage of cumulative survival depending on the duration of treatment interruption

Группирующий фактор	Подгруппы	Количество пациентов	Медиана времени выживания	Накопленная доля выживших, %±SE	Уров. знач. (p _{log-rank})
Низкий и промежуточный риск рецидива	Перерыв <3 недель	37	Не достигнута	88,20±5,6	0,612
	Перерыв ≥3 недель	40	Не достигнута	89,70±5,7	
Высокий и крайне высокий риск рецидива	Перерыв <3 недель	154	Не достигнута	95,90±1,6	0,026
	Перерыв ≥3 недель	129	Не достигнута	87,70±3,3	

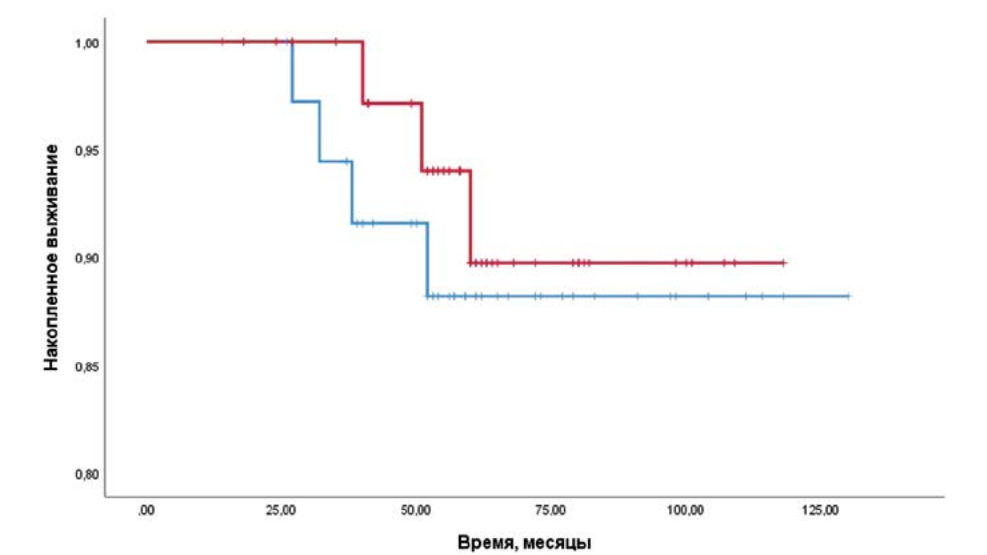


Рис. 1. Раково-специфическая выживаемость для I группы пациентов в зависимости от перерывов в лучевом лечении, p_{log-rank}=0,612. Синяя линия соответствует перерывам меньше 3 недель, красная – больше
Fig. 1. Cancer-specific survival for group I patients depending on interruptions in radiation treatment, p_{log-rank}=0,612. The blue line corresponds to breaks of less than 3 weeks, the red line to more

В случае лучевого лечения аденокарциномы предстательной железы пациентов из групп высокого и крайне высокого рисков перерывы в лучевом лечении оказывают влияние на выживаемость пациентов (p_{log-rank}=0,026) (рис. 2, табл. 4).

По результатам анализа можно сделать вывод о том, что исследование влияния перерывов в ЛТ на долгосрочные результаты лучевого лечения целесообразно проводить в условиях стратификации пациентов на группы риска рецидива заболевания. Для групп низкого и промежуточного риска биология процессов, протекающих

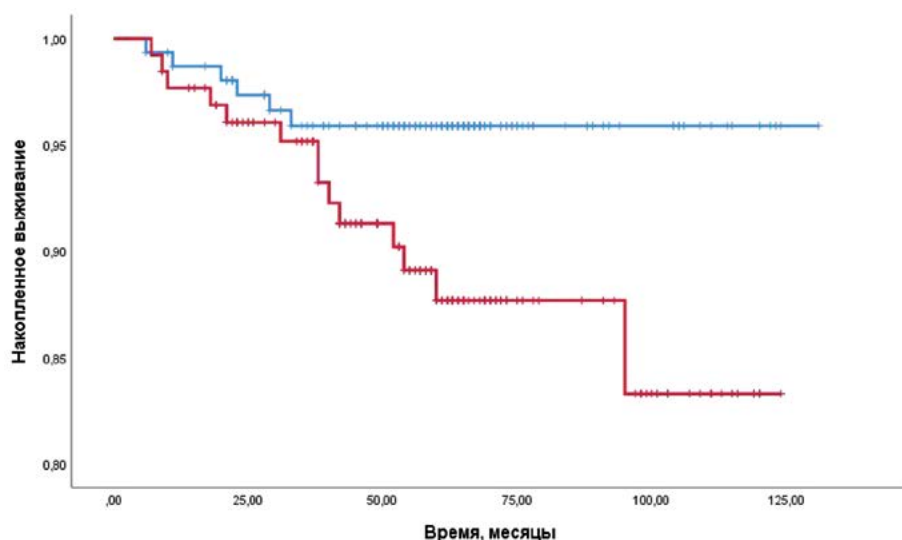


Рис. 2. Раково-специфическая выживаемость для II группы пациентов в зависимости от перерывов в лучевом лечении, $p_{\log\text{-rank}}=0,026$. Синяя линия соответствует перерывам меньше 3 недель, красная – больше

Fig. 2. Cancer-specific survival for group II patients depending on interruptions in radiation treatment, $p_{\log\text{-rank}}=0.026$. The blue line corresponds to breaks of less than 3 weeks, the red line to more

в опухоли, различна в сравнении с группами высокого и крайне высокого риска, что является причиной столь широкого диапазона значений коэффициента пролиферации РПЖ – от 0,24 до 0,52 Гр/день [8–10].

Таким образом, при планировании ЛТ пациентам групп высокого и крайне высокого риска для получения лучших результатов контроля над опухолью необходимо соблюдать дозо-временные характеристики и по возможности исключить либо минимизировать последствия влияния перерывов в курсе ЛТ. В случае необходимости перерыва в лучевом лечении целесообразно провести оценку снижения эффективности подведенной к опухоли дозы излучения, используя теорию линейно-квадратичной радиобиологической модели в качестве инструмента оценки [11].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжительность перерывов в курсе ЛТ и сумма Глисона имеют важное прогностическое значение для раково-специфической выживаемости пациентов с аденокарциномой предстательной железы. Эти факторы также коррелируют с уровнем простат-специфического антигена и возрастом пациентов. В многофакторном анализе выявлено, что сумма Глисона оказывает наибольшее влияние на раково-специфическую выживаемость.

Накопленные данные о раково-специфической выживаемости в группе пациентов с низким и промежуточным риском рецидива, завершивших лучевое лечение с перерывом менее 3 недель, не показали статистически значимых различий

по сравнению с теми, у кого перерыв был более 3 недель (89,2% против 92,5%, $p_{\log\text{-rank}}=0,612$). Однако в группе пациентов с высоким и крайне высоким риском отмечается статистически значимое улучшение раково-специфической выживаемости при продолжительности перерыва в ЛТ менее 3 недель, по сравнению с перерывом более 3 недель (96,1% против 89,1%, $p_{\log\text{-rank}}=0,026$).

Результаты данного исследования могут иметь важные клинические и практические применения в области лучевого лечения аденокарциномы предстательной железы. Учет продолжительности перерывов в курсе ЛТ и суммы Глисона может способствовать разработке индивидуализированных терапевтических стратегий на основании принятия более обоснованных решений, учитывающих прогностические факторы конкретного пациента. Исследование подчеркивает важность адаптивных стратегий в ЛТ. Более гибкое управление перерывами в курсе ЛТ и индивидуальный подход при выборе схем лучевого лечения могут стать ключевыми направлениями будущих клинических практик и исследований.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The Royal College of Radiologists. *The timely delivery of radical radiotherapy: guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions, fourth edition*. London: The Royal College of Radiologists, 2019. Ref No. BFCO(19)1.
2. Perez C.A., Michalski J., Mansur D. and Lockett M.A. Impact of elapsed treatment time on outcome of external-beam radiation therapy for localized carcinoma of the prostate. *Cancer J.* 2004;10(6):349–356.
3. Haustermans K., Hofland I., Van H.P., et al. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(5):1067–1070.
4. Lai P.P., Pilepich M.V., Krall J.M. et al. The effect of overall treatment time on the outcome of definitive radiotherapy for localized prostate carcinoma: the Radiation Therapy Oncology Group 75-06 and 77-06 experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(4):925–933.
5. Quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC). Review on the tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76(3):1–120.
6. *Algorithms for diagnosis and treatment of malignant neoplasms: clinical protocol*. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Minsk: Professional publications, 2019;616 p.
7. Dziameshka P., Krasny S., Leusik E. *Radiation diagnosis and radiotherapy of prostate cancer*. Minsk: Biznesofset. 2016;160 p.
8. Thames D., Hendry H. *Fractionation in radiotherapy*. Taylor and Francis Ltd., London, New York. 1987;232–233 and 246–251.
9. Miralbell R., Roberts S.A., Zubizarreta E., Hendry J.H. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):17–24.
10. Pedicini P., Strigari L., Benassi M. Estimation of a self-consistent set of radiobiological parameters from hypofractionated versus standard radiation therapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(5):231–237.
11. Batyan A., Dziameshka P., Hancharova K., Lemiasheuski V., Orgish A. Linear Quadratic Model in the Clinical Practice Via the Web-Application. *Radiation Therapy*. IntechOpen, 2023.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.015>



Романова И.С.¹, Кожанова И.Н.¹, Семёнов А.В.², Семёнов С.А.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Фармакоэкономическая позиция даролутамида в лечении неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Романова И.С. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, фармакоэкономический анализ, редактирование статьи; Кожанова И.Н. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, фармакоэкономический анализ, редактирование статьи; Семёнов А.В. – написание текста статьи, редактирование статьи; Семёнов С.А. – редактирование статьи.

Подана: 12.02.2024

Принята: 20.03.2024

Контакты: irina.romanova@tut.by

Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречаемая опухоль мочеполовой системы у мужчин. РПЖ зависит от наличия андрогенов и реагирует на подавление активности андрогенных рецепторов. Подходами к ведению пациентов с неметастатическим РПЖ (нмРПЖ), рекомендованными в клинической практике, являются активное наблюдение, радикальная простатэктомия, лучевая терапия (дистанционная, брахитерапия), андроген-депривационная терапия и выжидательная тактика. Выбор метода осуществляется индивидуально, в соответствии с группой риска, наличием сопутствующих заболеваний, ожидаемой продолжительностью жизни, расчетным риском поражения регионарных лимфоузлов, объемом предстательной железы и наличием симптомов. До недавнего времени основным методом лечения неметастатического кастрационно-резистентного РПЖ (нмКРРПЖ) являлось продолжение начатой ранее гормональной терапии. Применение перорального ингибитора андрогеновых рецепторов (ИАР) 2-го поколения даролутамида значительно улучшило показатель выживаемости без метастазирования и общей выживаемости у мужчин с нмКРРПЖ. Проведено фармакоэкономическое исследование экономической целесообразности применения даролутамида в лечении пациентов с нмКРРПЖ в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Ключевые слова: неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, Нубека® (даролутамид), рандомизированные контролируемые клинические исследования, анализ минимизации затрат, анализ «затраты – польза», анализ влияния на бюджет, фармакоэкономика

Romanova I.¹, Kozhanova I.¹, Semenov A.², Semenov S.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies,
Informatization, Management and Health Economics, Minsk, Belarus

³ N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic Position of Darolutamide in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Romanova I. – concept and design of the publication, systematic literature search, pharmacoeconomical analysis, editing of the article; Kozhanova I. – concept and design of the publication, systematic literature search, pharmacoeconomical analysis, editing of the article; Semenov A. – writing the text of the article, editing the article; Semenov S. – editing the article.

Submitted: 12.02.2024

Accepted: 20.03.2024

Contacts: irina.romanova@tut.by

Abstract

Prostate cancer (PCa) is the most common genitourinary tumour in men. RPI is androgen-dependent and responds to suppression of androgen receptor activity. The approaches to the management of patients with non-metastatic RPI (nmRF) recommended in clinical practice are active surveillance, radical prostatectomy, radiotherapy (remote, brachytherapy), androgen-deprivation therapy and a wait-and-see approach. The choice of method is individualised according to risk group, presence of comorbidities, life expectancy, estimated risk of regional lymph node involvement, prostate volume and symptoms. Until recently, the mainstay of treatment for non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) was continuation of previously initiated hormonal therapy. The use of the 2nd generation oral androgen receptor inhibitor (ARI) darolutamide significantly improved metastasis-free survival and overall survival in men with nmCRPC. A pharmacoeconomic study of the economic feasibility of darolutamide in the treatment of patients with nmCRPC in the health care system of the Republic of Belarus was conducted.

Keywords: non-metastatic castration-resistant prostate cancer, Nubeca® (darolutamide), randomised controlled clinical trials, cost-minimisation analysis, cost-benefit analysis, budget impact analysis, pharmacoeconomics

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль мочеполовой системы у мужчин. У лиц моложе 40 лет РПЖ диагностируется крайне редко, наибольшее число заболевших приходится на возраст 50–70 лет [1]. За период 2011–2020 гг. показатели заболеваемости РПЖ в Республике Беларусь увеличились с 71,3 на 100 тыс. мужского населения в 2011 г. до 111,0 в 2019 г., в 2020 г. отмечено некоторое снижение показателей заболеваемости РПЖ,

что связано с пандемией COVID-19 (80,2 на 100 тыс. мужского населения). Увеличение заболеваемости обусловлено широким внедрением в практику ПСА-теста, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью. Таким образом, РПЖ является актуальной проблемой современной онкоурологии в Республике Беларусь.

Выбор тактики лечения РПЖ зависит от стадии заболевания, риска прогрессирования и ожидаемой продолжительности жизни пациента. Наиболее распространенным методом лечения на ранних стадиях заболевания является радикальная простатэктомия или лучевая терапия [2]. Однако радикальное лечение пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ, включающее хирургическое и лучевое, зачастую не приводит к излечению ряда пациентов от данной патологии, особенно в когорте с высоким риском прогрессирования заболевания, при этом риск развития биохимического рецидива в этой группе пациентов может достигать 40–60% [2]. В случае возникновения биохимического рецидива заболевания большинство пациентов будут нуждаться в проведении длительной андроген-депривационной терапии (АДТ), направленной на супрессию нативного уровня тестостерона. Несмотря на то, что почти все пациенты первоначально имеют ответ на АДТ, у большинства из них в конечном итоге развивается кастрационно-рефрактерный (или резистентный) РПЖ (КРРПЖ), определяемый как повышение уровня ПСА, несмотря на постоянную АДТ [3]. У части этих пациентов при отсутствии признаков радиологического прогрессирования заболевания при длительной кастрационной терапии со временем развивается нмКРРПЖ при отсутствии метастазов. Необходимо отметить, что существует небольшая субпопуляция пациентов, которые не получают радикального лечения по поводу первичного нмРПЖ – им сразу назначается кастрационная терапия, и заболевание постепенно переходит в нмКРРПЖ. нмКРРПЖ – проблема, с которой онкоурологи все чаще встречаются в клинической практике.

В большинстве случаев нмКРРПЖ прогрессирует в мКРРПЖ, что ассоциировано со значительным снижением общей выживаемости. Медиана выживаемости пациентов на этой стадии развития болезни в различных прогностических подгруппах составляет 20–35 мес. (несмотря на значительные успехи в лечении мКРРПЖ) [4–6].

Диагностические критерии нмКРРПЖ: кастрационный уровень тестостерона (менее 20 нг/дл, или менее 0,7 нмоль/л); биохимическое прогрессирование по определению Рабочей группы по раку простаты (PCWG) или Американской урологической ассоциации (AUA) – время удвоения ПСА в течение 10 мес. и менее; отсутствие метастазов при скинтиграфии костей и КТ [7–9].

Очень важно выделить пациентов, у которых отмечается время удвоения ПСА в течение 10 мес. и менее – именно этот показатель является порогом, после которого риск метастазирования и смерти при РПЖ увеличивается [10]. Алексеев Б.Я. и др. (2022) в многоцентровом неинтервенционном эпидемиологическом исследовании (191 пациент с нмКРРПЖ, средний возраст 74,3 (55–91) года) изучили клинический и демографический профиль пациентов в России с оценкой времени прогрессирования до стадии М1 в условиях повседневной медицинской практики. Медиана времени от диагностики РПЖ до развития кастрационной резистентности (постановки диагноза нмКРРПЖ) составила 75 мес. Надир ПСА (в среднем 0,37 нг/мл) достигался через 15 мес. терапии РПЖ (медиана времени). Время удвоения ПСА в большинстве случаев (47,6%; 91/191) было менее 6 мес., у 18,8% (36/191) пациентов зарегистрировано время удвоения ПСА более 10 мес. [11].

У пациентов со временем удвоения ПСА менее 6 мес. отмечался наиболее высокий риск развития костных метастазов [12]. Время удвоения ПСА более 8 мес. ассоциировано с меньшей выживаемостью без костных метастазов [13], а при времени удвоения ПСА менее 10 мес. требуется внедрение новых лекарственных опций для повышения общей выживаемости и срока жизни без прогрессирования [14, 15].

Увеличение периода до появления отдаленных метастазов является основной задачей лечения пациентов с нмКРРПЖ, что транслируется в увеличение общей выживаемости и продление периода до возникновения костных осложнений, а значит, и более длительное сохранение качества жизни. Кроме того, по мере перехода пациентов с нмКРРПЖ на мКРРПЖ отмечается увеличение финансовых затрат [16].

До недавнего времени пациентам с нмКРРПЖ рекомендовали продолжение АДТ или активное наблюдение (мониторинг уровня ПСА) с целью выявления биохимического прогрессирования заболевания [17]. Современные рекомендации, касающиеся ведения пациентов с нмКРРПЖ, рассматривают это заболевание как повод к назначению максимальной андрогенной блокады нового формата – кастрации в сочетании с антиандрогенами 2-го поколения [18]. Такая тактика ведения пациентов связана с тем, что, помимо привычных механизмов развития рефрактерности к проводимому противоопухолевому лечению, андрогенная депривация стимулирует приобретение опухолевой клеткой способности к эндокринному синтезу андрогенов. Кроме того, в данном случае происходит амплификация андрогенных рецепторов и их мутации, позволяющая рецепторам возбуждаться при соединении со следовыми количествами андрогенов, а также другими веществами, которые даже по строению не имеют ничего общего со стероидами. Это так называемый кос-сигналинг. Также следует учитывать возможность появления так называемых сплайс-вариантов андрогенных рецепторов, которые, теряя акцептирующую верхушку, постоянно находятся в возбужденном состоянии. Все эти события, связанные с андрогенной осью передачи сигнала, приводят к развитию рефрактерности к АДТ.

У мужчин с КРРПЖ синтез андрогенов происходит не только в яичках и надпочечниках, но и в клетках опухоли. При этом андрогенная депривация блокирует синтез андрогенов только в яичках. Антиандрогены 2-го поколения подавляют связывание избытка андрогенов с рецепторами, и эффективность андрогенной депривации в сочетании с антиандрогенами 2-го поколения доказана в рандомизированных исследованиях. К классу нестероидных антиандрогенов 2-го поколения относятся 3 препарата – энзалутамид, апалутамид и даролутамид. Все 3 препарата показали увеличение медианы выживаемости без метастазов по сравнению с контрольной группой [19–21]. Финальный анализ исследования ARAMIS также показал, что применение даролутамида у пациентов с нмКРРПЖ приводит к снижению риска прогрессирования боли на 35% по сравнению с плацебо, а также риска развития симптоматических скелетных поражений на 52% [22]. В исследованиях SPARTAN и PROSPER снижение риска симптоматических скелетных поражений под влиянием соответственно апалутамида и энзалутамида не изучалось [20, 21].

На основании обзора научной литературы, определяющей анализ и эффективность затрат, было установлено, что апалутамид, даролутамид и энзалутамид продемонстрировали аналогичные результаты по сравнению с одной только АДТ и были признаны экономически эффективными методами лечения нмКРРПЖ [16].

Даролутамид – это новый нестероидный антиандроген 2-го поколения, показавший в рамках клинических исследований крайне высокую аффинность не только к андрогенным рецепторам дикого типа, но и к мутантным рецепторам, в том числе при мутациях, ассоциированных с резистентностью к энзалутамиду и апалутамиду [23].

В последних публикациях по оценке клинической эффективности нестероидных антагонистов андрогеновых рецепторов (энзалутамида, апалутамида и даролутамида) обсуждаются вопросы перекрестной резистентности к терапии, нацеленной на андрогенные рецепторы [24]. Поскольку даролутамид имеет химическую структуру, отличную от других нестероидных антиандрогенов, он может быть эффективен у пациентов с нмКРРПЖ, резистентных к энзалутамиду или апалутамиду. Fujimoto S. et al. (2022) оценили эффективность перехода на даролутамид у пациентов с нмКРРПЖ: 9 пациентов с нмКРРПЖ, у которых наблюдалось биохимическое прогрессирование на фоне приема энзалутамида или апалутамида, перешли на даролутамид. Пять пациентов (55,5%) имели снижение уровня ПСА >50% после начала применения даролутамида при среднем снижении уровня ПСА на 73%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6 мес. Переход с энзалутамида или апалутамида на даролутамид может быть эффективным при нмКРРПЖ (хотя необходима валидация в крупномасштабной когорте пациентов для подтверждения полученных данных) [24].

Даролутамид был изучен в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании ARAMIS (РККИ ARAMIS). Даролутамид в комбинации с АДТ сравнивался с АДТ и плацебо в РКИ 3-й фазы, включившем 1509 пациентов с нмКРРПЖ с временем удвоения ПСА ≤ 10 мес. Пациентов стратифицировали по времени удвоения ПСА (≤ 6 vs >6 мес.) и применению остеомодифицирующих агентов, после чего рандомизировали в соотношении 2:1 на терапию даролутамидом (1200 мг/сут) или плацебо на фоне продолжающейся андрогенной депривации. Введение в схему лечения даролутамида обеспечивало значимое преимущество MFS по сравнению с плацебо (медиана 40,4 и 18,4 мес. соответственно (HR 0,41; 95% CI 0,34–0,50); $p < 0,001$), при этом увеличение данного показателя отмечалось во всех подгруппах пациентов, независимо от ПСА и времени удвоения ПСА, суммы Глисона и наличия регионарных метастазов [22]. Даролутамид достоверно увеличивал общую выживаемость (ОВ) пациентов с нмКРРПЖ группы высокого риска по сравнению с АДТ и плацебо (медианы в группах исследования не достигнуты, 3-летняя ОВ 83 и 77% соответственно (HR 0,69; 95% CI 0,53–0,88); $p = 0,003$). Также в исследовании было продемонстрировано преимущество даролутамида перед плацебо в отношении ряда других вторичных конечных точек, включая время до прогрессирования (медиана 36,8 и 14,8 мес. (HR 0,38; 95% CI 0,32–0,45); $p < 0,001$), время до прогрессирования ПСА (медиана 33,2 и 7,3 мес. (HR 0,13; 95% CI 0,11–0,16); $p < 0,001$), время до прогрессирования боли (медиана 40,3 и 25,4 мес. (HR 0,65; 95% CI 0,53–0,79); $p < 0,001$), время до первого скелетного осложнения (медиана в группах не достигнута (HR 0,43; 95% CI 0,22–0,84); $p < 0,005$), время до химиотерапии (медиана не достигнута и 38,2 мес. (HR 0,43; 95% CI 0,31–0,60); $p < 0,001$), время до последующей противоопухолевой терапии (медиана не достигнута и 44 мес. (HR 0,36; 95% CI 0,27–0,48) и время до 1-й инвазивной процедуры по поводу РПЖ (медиана не достигнута и 34 мес. (HR 0,42; 95% CI 0,28–0,62) [22]. Профиль безопасности даролутамида в регистрационном исследовании оказался

благоприятным: частота любых нежелательных явлений составила 85,7% (по сравнению с 79,2% в группе плацебо), включая токсичность 3–4-й степени тяжести у 26,3% пациентов (по сравнению с 21,8% в группе плацебо). Отмена терапии в связи с непереносимой токсичностью потребовалась 8,9% пациентов в экспериментальной и 8,7% – в контрольной группе. При этом профиль и частота нежелательных явлений были сопоставимы в группах исследования [22].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе результатов фармакоэкономического исследования оценить целесообразность применения лекарственного препарата Нубека® (даролутамид) для лечения пациентов с нмКРРПЖ в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При проведении фармакоэкономического исследования использовались анализ минимизации затрат, анализ «затраты – полезность», анализ влияния на бюджет с учетом данных систематического обзора о применении лекарственного препарата Нубека® (даролутамид) для лечения пациентов с нмКРРПЖ.

Анализ минимизации затрат (cost-minimization analysis) является частным случаем анализа эффективности затрат. Используется для оценки альтернативных технологий при условии, что 2 или более метода вмешательства дают одинаковый (равноценный) клинический эффект. Данный анализ выявляет наиболее экономный метод вмешательства.

При проведении анализа используются формулы (1) или (2):

$$CMA=DC1-DC2, \quad (1)$$

$$CMA=(DC1+IC1)-(DC2+IC2), \quad (2)$$

где CMA – показатель разницы затрат;

DC1 и IC1 – прямые и непрямые затраты при применении 1-го метода;

DC2 и IC2 – прямые и непрямые затраты при применении 2-го метода.

При проведении анализа «затраты – полезность» используется формула

$$CUR=DC/U_t,$$

где CUR – показатель затрат на единицу полезности, соотношение «затраты – полезность» (т. е. стоимость единицы полезности; в качестве критерия полезности использованы годы сохраненной жизни с поправкой на качество QALYs);

DC – прямые затраты;

U_t – утилитарность (полезность) метода лечения.

В анализе «затраты – полезность» в качестве критерия полезности использован показатель года сохраненной качественной жизни QALY.

Использование анализа влияния на бюджет позволяет предположить, каким образом изменение применяемых ЛП повлияет на затраты на лечение данного заболевания.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ минимизации затрат

Для проведения анализа минимизации затрат изучен действующий на момент фармакоэкономического исследования РФЛС Республики Беларусь на предмет наличия препаратов, имеющих сопоставимые с даролутамидом показания к медицинскому применению [25]. Установлено, что в фармакологическую подгруппу L02BB – антиандрогены – включен энзалутамид, который показан в том числе пациентам с нмКРРПЖ с высоким риском прогрессирования [26].

Анализ минимизации затрат показал, что стоимость сопоставимого по времени курса лечения (1 мес.) даролутамидом меньше, чем энзалутамидом. Так, стоимость сопоставимого по времени курса лечения (месяц) даролутамидом на 431,31 бел. руб. дешевле стоимости курса лечения энзалутамидом при включении в анализ стоимости энзалутамида по данным «Поставщики по результатам процедур закупок лекарственных средств, не вошедших в централизованный план закупок Министерства здравоохранения Республики Беларусь в 2022 г.» и на 1991,86 бел. руб. дешевле стоимости энзалутамида при включении в анализ стоимости энзалутамида по данным РФЛС на 2022 г. (<http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza>).

Анализ «затраты – полезность»

На основании результатов РККИ ARAMIS построена базовая модель ведения пациента с нмКРРПЖ: на протяжении 40,4 мес. (время без метастазов) пациент получает таблетки даролутамид в дозе 600 мг 2 раза в сутки в сочетании с АДТ [27] (лейпрорелин (лиофилизат для приготовления п/к введения 45 мг 1 раз в 6 мес.); трипторелин (лиофилизированный для приготовления суспензии пролонгированного высвобождения для внутримышечного введения) 3,75 мг в/м 1 раз в 4 недели; дегареликс (лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения), начальная доза 240 мг п/к, затем 80 мг через месяц после начальной дозы ежемесячно.

Первая технология сравнения подразумевала прием пациентом АДТ на протяжении 18,4 мес. (время без метастазов, по результатам РККИ ARAMIS, ветвь АДТ+плацебо) [27], после чего пациент переходил в стадию мКРРПЖ и получал 1-ю линию терапии на протяжении еще 22 мес. – периода, сопоставимого с терапией даролутамидом, до времени прогрессирования метастазов (полное время наблюдения за пациентом 40,4 мес.).

АДТ включала: лейпрорелин (лиофилизат для приготовления п/к введения 45 мг 1 раз в 6 мес.); трипторелин (лиофилизированный для приготовления суспензии пролонгированного высвобождения для внутримышечного введения) 3,75 мг в/м 1 раз в 4 недели; дегареликс (лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения), начальная доза 240 мг п/к, затем 80 мг через месяц после начальной дозы ежемесячно.

Лечение мКРРПЖ включало только 1-ю линию терапии: абиратерона ацетат (таблетки 250 мг) по 4 таблетки вместе с низкими дозами преднизолона 5 мг в сутки ежедневно; энзалутамид (капсулы 40 мг) по 4 капсулы ежедневно; доцетаксел (концентрат для приготовления раствора для инъекций) в/в 1 раз в 3 недели: 75 мг/м² одновременно с преднизолоном 5 мг 2 раза в сутки.

Вторая технология сравнения подразумевала прием пациентом капсулы энзалутамида в дозе 160 мг в сутки в сочетании с АДТ на протяжении 36,6 мес. (время без метастазов по результатам РККИ PROSPER) [20], в дальнейшем пациент переходит на 2-ю линию терапии мКРРПЖ на протяжении 3,8 мес. – периода, сопоставимого с терапией даролутамидом, до времени прогрессирования метастазов (полное время наблюдения за пациентом 40,4 мес.).

АДТ включала: лейпрорелин (лиофилизат для приготовления п/к введения 45 мг 1 раз в 6 мес.); трипторелин (лиофилизированный для приготовления суспензии пролонгированного высвобождения для внутримышечного введения) 3,75 мг в/м 1 раз в 4 недели; дегареликс (лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения), начальная доза – 240 мг п/к, затем 80 мг через месяц после начальной дозы ежемесячно.

Лечение мКРРПЖ включало 2-ю линию терапии: кабазитаксел (концентрат для инфузий) в/в 25 мг/м² каждые 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг ежедневно или олапариб (таблетки 150 мг) в дозе 300 мг (2 таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки.

В базовой модели и в технологиях сравнения учитывались только прямые медицинские затраты (затраты на ЛП) и антиандрогенная терапия рассматривалась как непрерывная.

Значения полезности состояния здоровья у пациентов с нмКРРПЖ и мКРРПЖ были оценены по ответам опросника EQ-5D-3L, собранным в РККИ ARAMIS [19]. Для пациентов с нмКРРПЖ показатель качества жизни принят 0,815 при любой схеме лечения нмКРРПЖ (АДТ+даролутамид, АДТ+энзалутамид, АДТ); для пациентов с мКРРПЖ показатель качества жизни принят 0,751 (при любой схеме 1-й или 2-й линии терапии) [28]. Принято допущение – показатель полезности не изменялся на всем протяжении терапии нмКРРПЖ или мКРРПЖ. Изменение полезности вследствие нежелательных явлений не учитывалось.

Результаты расчета показателя затраты/полезность (cost/utility ratio – CUR) для базовой модели показали, что наибольшая стоимость года сохраненной жизни в базовой модели – в случае комбинации даролутамида с трипторелином (АДТ) (в среднем 105 407 бел. руб.).

Результаты расчета показателя CUR для 1-й модели технологии сравнения показали, что наибольшая стоимость года сохраненной жизни в 1-й модели технологии сравнения – в случае включения дегареликса в АДТ, а энзалутамида в схему лечения мКРРПЖ (в среднем 76 568 бел. руб.), наименьшая – в случае включения лейпрорелина в АДТ, а доцетаксела в схему лечения мКРРПЖ (в среднем 2 468 бел. руб.).

Результаты расчета показателя CUR для 2-й модели технологии сравнения показали, что наибольшая стоимость года сохраненной жизни во 2-й модели технологии сравнения – в случае включения трипторелина (АДТ) с энзалутамидом в схему лечения нмКРРПЖ, а олапариба для лечения мКРРПЖ (в среднем 147 795 бел. руб.), наименьшая – в случае комбинации лейпрорелина (АДТ) с энзалутамидом в схему лечения нмКРРПЖ, а кабазитаксела в схему лечения мКРРПЖ (в среднем 130 062 бел. руб.).

Средние показатели стоимости года сохраненной качественной жизни для разных моделей, включенных в фармакоэкономическое исследование, выявили, что стоимость года сохраненной качественной жизни в случае лечения пациента с нмКРРПЖ комбинированной терапией АДТ с даролутамидом на 34 450 бел. руб.

дешевле стоимости года сохраненной качественной жизни в случае лечения пациента с нмКРРПЖ комбинированной терапией АДТ с энзалутамидом.

В связи с тем, что энзалутамид входит только в 1-ю и 2-ю модель технологии сравнения, анализ чувствительности проведен только для этих технологий. Результаты расчета показателя CUR для 1-й модели технологии сравнения при изменении стоимости энзалутамида показали, что наибольшая стоимость года сохраненной жизни в 1-й модели технологии сравнения при изменении стоимости энзалутамида будет в случае включения дегареликса в АДТ, а энзалутамида в схему лечения мКРРПЖ (в среднем 63 300 бел. руб.), наименьшая – в случае включения лейпрорелина в АДТ, а доцетаксела в схему лечения мКРРПЖ (в среднем 24 68 бел. руб.).

Результаты расчета показателя CUR для 2-й модели технологии сравнения при изменении стоимости энзалутамида показали, что наибольшая стоимость года сохраненной жизни во 2-й модели технологии сравнения при изменении стоимости энзалутамида будет в случае включения трипторелина (АДТ) с энзалутамидом в схему лечения нмКРРПЖ, а олапариба для лечения мКРРПЖ (в среднем 126 485 бел. руб.), наименьшая – в случае комбинации лейпрорелина (АДТ) с энзалутамидом в схеме лечения нмКРРПЖ, а кабазитаксела в схеме лечения мКРРПЖ (в среднем 108 752 бел. руб.).

Средние значения рассчитанных показателей стоимости года сохраненной качественной жизни для разных моделей, включенных в фармакоэкономическое исследование, при изменении стоимости энзалутамида показали, что стоимость года сохраненной качественной жизни в случае лечения пациента с нмКРРПЖ комбинированной терапией АДТ с даролутамидом на 13 140 бел. руб. дешевле стоимости года сохраненной качественной жизни в случае лечения пациента с нмКРРПЖ комбинированной терапией АДТ с энзалутамидом.

Расчет целевой популяции и анализ влияния на бюджет

В 2020 г., по данным Белорусского канцер-регистра, число зарегистрированных случаев РПЖ составило 3 477 человек. Совершенствование методов диагностики и внедрение в широкую клиническую практику оценки уровня ПСА привели к постепенной миграции стадии первичного РПЖ в сторону неметастатических форм заболевания, составляющих до 80% всех впервые диагностированных случаев данной опухоли [29]. Приблизительно у трети пациентов, подвергнутых радикальной простатэктомии, гормонотерапии или брахитерапии, в процессе дальнейшего наблюдения развивается прогрессирование опухолевого процесса, в том числе местный рецидив РПЖ [30]. Пациентам с местным рецидивом опухоли возможно проведение спасительного локального лечения, после завершения которого в течение 5 лет дальнейшее прогрессирование диагностируется в 15% случаев [9]. Именно эта категория лиц составляет большую часть пациентов с нмКРРПЖ, являющихся кандидатами для системной противоопухолевой терапии. По результатам РКИ ARAMIS, доля пациентов, которые прекратили прием даролутамида из-за тяжелых нежелательных явлений, составила 8,9% [22]. Таким образом, из 3 477 зарегистрированных пациентов с РПЖ количество пациентов, нуждающихся в назначении даролутамида, составит 76 человек.

В случае назначения ингибиторов андрогеновых рецепторов 2-го поколения (даролутамида или энзалутамида) целевой популяции пациентов с нмКРПЖ (76 человек) рассчитана стоимость 1 месяца лечения. Стоимость лечения даролутамидом на 32 779 бел. руб. дешевле лечения энзалутамидом с учетом стоимости энзалутамида по данным «Поставщики по результатам процедур закупок лекарственных средств, не вошедших в централизованный план закупок Министерства здравоохранения Республики Беларусь в 2022 г.» и на 151 382 бел. руб. дешевле лечения энзалутамидом с учетом стоимости энзалутамида по данным РФЛС на 2022 г.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В контексте современной эффективной и безопасной терапии нмКРРПЖ интерес представляют нестероидные антиандрогены нового поколения. Комбинация АДТ с антиандрогенами нового поколения – апалутамидом, энзалутамидом и даролутамидом – изучалась в 3 сходных по дизайну крупных РКИИ 3-й фазы SPARTAN (n=1207), PROSPER (n=1401) и ARAMIS (n=1509) соответственно. Результаты всех РКИИ продемонстрировали клиническую эффективность антиандрогенных препаратов в отношении общей выживаемости и выживаемости без прогрессии у пациентов с нмКРРПЖ. Проведенный комплексный фармакоэкономический анализ установил, что применение ЛП Нубека® (даролутамид) для лечения пациентов с нмКРРПЖ экономически более целесообразно в сравнении с терапией энзалутамидом.

На момент публикации оба препарата из линейки ингибиторов андрогеновых рецепторов нового поколения даролутамид и энзалутамид внесены в Республиканский формуляр Республики Беларусь.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- The All-Russian National Union "Association of Oncologists of Russia", the All-Russian public organization "Russian Society of Oncurologists", the All-Russian public organization "Russian Society of Clinical Oncology", etc. Prostate cancer. Clinical recommendations. Available at: https://oncologysociation.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_predstatelnoj_gelezi.pdf (accessed 06.02.2023). (in Russian)
- Alekseev B.YA., Krashennnikov A.A., Nyushko K.M., et al. Surgical treatment of prostate cancer patients with a high risk of progression: long-term oncological results and prognostic factors. *Oncourology*. 2020;16(4):99–111. (in Russian)
- Gillissen S., Attard G., Beer T.M., et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the advanced prostate cancer consensus conference 2019. *Eur. Urol.* 2020;77(4):508–547.
- Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *The N. Engl. J. of Med.* 2014;371(5):424–433.
- Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The N. Engl. J. of Med.* 2013;368(2):138–148.
- Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The N. Engl. J. of Med.* 2004;351(15):1502–1512.
- AUA 2022: AUA Guidelines: Localized prostate cancer. Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/2022-annual-meeting/aua-2022-prostate-cancer/> 137154-2022-aia-guidelines-localized-prostate-cancer.html (accessed 06.02.2023).
- Italiano A., Ortolano C., Oudard S., et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 2009;55(6):1368–1375.
- Henríquez I., Spratt D., Gómez-Iturriaga A., et al. Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: novel agents to treat a lethal disease. *World J. of Clin. Oncol.* 2021;12(1):6–12.
- Smith M.R., Saad F., Oudard S., et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J. of Clin. Oncol.* 2013;31(30):3800–3806.
- Alekseev B.YA., Nyushko K.M., Gafanov R.A., et al. Epidemiology and natural course of metastatic castration-resistant prostate cancer in the Russian population. *Oncourology*. 2022;18(2):111–122. (in Russian)
- Smith M.R., Cook R., Lee K.A., et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(10):2077–2085.
- Liede A., Arellano J., Hechmati G., et al. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). 2013 ASCO Annual meeting 1: Abstr. *J. of Clin. Oncol.* 2013;31(15, suppl.). doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e16052
- Howard L.E., Moreira D.M., Hoedt A. De, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(5B):E80–E86.

15. Milecki P, Antczak A., Martenka P., et al. What is the possible role of PSA doubling time (PSADT) and PSA velocity (PSAV) in the decision-making process to initiate salvage radiotherapy following radical prostatectomy in patients with prostate cancer? *Cent. European J. of Urol.* 2011;64(2):67–70.
16. Yanev I., Gatete J. Jr., Aprikian A.G., et al. The health economics of metastatic hormone-sensitive and non-metastatic castration-resistant prostate cancer – a systematic literature review with application to the Canadian context. *Curr. Oncol.* 2022;29(5):3393–3424.
17. Lowrance W.T., Murad M.H., Oh W.K., et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline amendment 2018. *The J. of Urol.* 2018;200(6):1264–1272.
18. Clinical recommendations of the European Association of Urologists 2020. Moscow: Buki Vedi. Available at: https://img-cdn.tinkoffjournal.ru/-/kr-eau_2020_razblokirovan-1.pdf (accessed 06.02.2023). (in Russian)
19. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L., et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *The N. Engl. J. of Med.* 2019;380(13):1235–1246.
20. Hussain M., Fizazi K., Saad F., et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (MO CRPC). 2018 Genitourinary cancers symposium: Meeting Abstr. *J. of Clin. Oncol.* 2018;36(6, suppl. 3):3.
21. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *The N. Engl. J. of Med.* 2018;378(15):1408–1418.
22. Evans C.P., Higano C.S., Keane T., et al. The PREVAIL study: primary outcomes by site and extent of baseline disease for enzalutamide-treated men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 2016;70(4):675–683.
23. Kaprin A.D., Ivanov S.A., Karyakin O.B., et al. Life-saving high-power brachytherapy for recurrent prostate cancer. *Oncourology.* 2020;16(4):112–119.
24. Fujimoto S., Fujita K., Nishimoto M., et al. Sequential therapy with darolutamide in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer resistant to enzalutamide or apalutamide. *Cancer Med.* 2022. doi: 10.1002/cam4.5189
25. General characteristics of the drug. Nubuck, 300 mg, film-coated tablets: Approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Belarus, March 25, 2022, No. 397. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10887_20_s.pdf (accessed 06.02.2023). (in Russian)
26. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., et al. Practical recommendations for the drug treatment of prostate cancer. *Malignant tumors.* 2020;10(3, Special issue. 2–1):556–572. (in Russian)
27. Hussain M., Fizazi K., Saad F., et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *The N. Engl. J. of Med.* 2018;378(26):2465–2474.
28. Ming J., Wu Y., Han R., et al. Cost-utility analysis of darolutamide combined with androgen deprivation therapy for patients with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer in China. *Adv. in Ther.* 2022. doi: 10.1007/s12325-022-02389-7
29. Hugosson J., Roobol M.J., Månsson M., et al. A 16-yr follow-up of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur. Urol.* 2019;76(1):43–51.
30. Simmons M.N., Stephenson A.J., Klein E.A. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur. Urol.* 2007;51(5):1175–1184.



Тилляшайхова Р.М.^{1,2}✉, Юсупбеков А.А.¹, Бойко Е.В.¹, Хасанов Ш.Т.¹

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

² Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

Сравнительные результаты комбинированной терапии мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Тилляшайхова Р.М. – сбор и анализ источников литературы, сбор клинического материала, непосредственное проведение исследования, оформление статьи; Юсупбеков А.А. – идеологическая концепция работы, написание текста, редактирование; Бойко Е.В. – сбор клинического материала, проведение хирургических вмешательств; Хасанов Ш.Т. – проведение хирургических вмешательств.

Источники финансирования: работа не имела специального финансирования.

Подана: 15.02.2024

Принята: 21.03.2024

Контакты: dr.ranoxon@yandex.ru

Резюме

Цель. Изучить результаты различных вариантов комбинированного лечения при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря (МНРМП).

Материалы и методы. Анализированы результаты лечения 227 пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (МНРМП) Та- и T1-стадии за период 2014–2023 гг. Согласно протоколам исследования, в послеоперационном периоде у 84 пациентов в зависимости от прогностических факторов с целью предотвращения риска развития локорегионарных рецидивов проведена адъювантная химиотерапия. Кроме того, 53 пациентам проводили ФДТ по протоколу исследования. В остальных случаях (90 пациентов) выполняли традиционный подход – ТУР. Следовательно, пациенты были разделены на 3 группы: 1) ТУР в монорежиме – у 90 пациентов; 2) ТУР с последующей интравезикальной химиотерапией (ИВХТ) митомицином – у 84; 3) ТУР с фотодинамической терапией (ФДТ) – у 53.

Результаты. В целом у 68 (29,9%) пациентов наблюдался рецидив, частота которого варьировала пропорционально методам лечения от 18,8 (ТУР с ФДТ) до 42,2% (ТУР). Результаты прослеживались до 60 мес. с проведением регулярной контрольной цистоскопии. При second-look всем пациентам с прогрессированием процесса выполнена ТУР, из них ререцидив развился у 23 (33,8%). Наилучшие результаты были отмечены у пациентов, перенесших комбинированное лечение в виде ТУР с фотодинамической терапией.

Выводы. Анализ результатов свидетельствует о высокой частоте развития рецидивов после ТУР. Проведение ИВХТ и ФДТ способствует достоверному уменьшению количества рецидивов и увеличению безрецидивного периода. Следовательно, согласно результатам ТУР, отмечается необходимость поиска улучшения эффективности проводимых мероприятий с учетом факторов риска. При этом установлено,

что прогноз рецидивирования может быть основан на мультиградационных показателях РМП. Рецидивы более 1 раза при МНРМП встречаются у 10,1% пациентов. При отсутствии верифицированной инвазии мышечного слоя выполнение органосохранных вмешательств способствует улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, интравезикальная химиотерапия, рецидив, фотодинамическая терапия

Tillyashaikhova R.^{1,2}, Yusupbekov A.¹, Boyko E.¹, Khasanov Sh.¹

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Center Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent city branch of Oncology and Radiology Center, Tashkent, Uzbekistan

Comparative Results of Combined Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tillyashaikhova R. – collection materials, writing the text; Yusupbekov A. – ideological concept of the work, writing the text, editing the article; Boyko E. – collection and analysis of literature sources, writing the text; Khasanov Sh. – collection materials.

Funding: the work did not receive any specific funding.

Submitted: 15.02.2024

Accepted: 21.03.2024

Contacts: dr.ranoxon@yandex.ru

Abstract

Purpose. To study the results of various combination treatment options for muscle-invasive bladder cancer (MNBC).

Materials and methods. The results of treatment of 227 patients with muscle-invasive bladder cancer (MNBC) stages Ta and T1 for the period 2014–2023 were analyzed. According to the study protocols, in the postoperative period, 84 patients, depending on prognostic factors, received adjuvant chemotherapy in order to prevent the risk of developing locoregional relapses. In addition, 53 patients underwent PDT according to the study protocol. In the remaining cases (90 patients), the traditional approach – TURBT – was performed. Therefore, the patients were divided into 3 groups: 1) TUR in mono mode – in 90 patients; 2) TUR followed by intravesical chemotherapy (IVCT) with Mitomycin – in 84; 3) TUR with photodynamic therapy (PDT) – in 53.

Results. Overall, 68 (29.9%) had a relapse, the frequency of which, in proportion to treatment methods, varied from 18.8% (TUR with PDT) to 42.2% (TUR). Results were followed up to 60 months with regular control cystoscopy. At second look, all patients with progression of the process underwent TUR, of which relapse developed in 23 (33.8%). The best results were observed in patients who underwent combined treatment in the form of TUR with photodynamic therapy.

Conclusions. Analysis of the results indicates a high incidence of relapses after TUR. Carrying out IVCT and PDT helps to significantly reduce the number of relapses and increase the relapse-free period. Consequently, based on the results of the TUR, there is a need to search for improving the effectiveness of ongoing activities, taking into

account risk factors. It has been established that the prognosis of recurrence can be based on multigrade indicators of bladder cancer. Relapses more than once in MURBC occur in 10.1% of patients. In the absence of verified invasion of the muscle layer, performing organ-preserving interventions helps improve the quality of life of patients.

Keywords: bladder cancer, transurethral resection, intravesical chemotherapy, relapse, photodynamic therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

В наш век высоких технологий, благодаря модернизации современной медицины и внедрению нанотехнологий с вовлечением искусственного интеллекта, излечиваются многие заболевания, с которыми человечество борется в течение многих лет [1, 2, 5]. Несмотря на достигнутые успехи медицины XXI в., существует ряд патологических состояний, требующих дальнейших исследований для их разрешения [3, 4, 7]. Одним из таких патологических состояний является рак мочевого пузыря (РМП), в частности его мышечно-неинвазивная форма (МНРМП). Хотя имеется множество рекомендаций по лечению МНРМП, результаты остаются неутешительными [6, 8–10].

По данным Global Cancer Observatory (Globocan), ежегодно в мире регистрируется более 400 тыс. новых случаев заболевания и в 2022 г. число пациентов, страдающих РМП, достигло более 550 тыс. (в среднем 3–4% от всех случаев онкозаболеваний) [11, 12, 14]. Повсеместно РМП занимает второе ранговое место среди онкоурологических заболеваний после рака предстательной железы [13, 15–17].

Со времен широкого внедрения эндохирургии в клиническую практику, ТУР широко применяется в хирургической урологии, в частности в онкоурологии. Несмотря на различные модернизации эндохирургических технологий, суть вмешательства остается неизменной – максимальное удаление опухоли единым блоком с минимальным воздействием на качество жизни пациентов [18–20]. Данный постулат служит основой для признания метода золотым стандартом в лечении РМП за последние 50 лет. В частности, ТУР очень успешно применяется в лечении поверхностного РМП. Однако, по данным литературы, вероятность возникновения рецидивов после ТУР достаточно высока и в среднем составляет 51%, при этом примерно 50% рецидивов наблюдаются уже в течение первого года [21, 22].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить результаты различных вариантов комбинированного лечения при МНРМП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование базировалось на результатах селективного исследования и лечения пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (МНРМП) и рецидивами, которые находились в онкоурологических отделениях РСНПМЦОиР и его Ташкентского городского филиала за период с 2014 по 2023 г. Предметом исследования был мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря Тa- и T1-стадии. Объектом исследования явились 227 пациентов с раком мочевого пузыря, подвергшихся



различным вариантам минимально инвазивных методов лечения (трансуретральная резекция (ТУР) и second-look-ТУР, фотодинамическая терапия (ФДТ)).

Показатели возрастных параметров у пациентов с МНРМП продемонстрировали широкую вариабельность (от 29 до 84 лет), составляя в среднем 59,4±0,3 года.

При изучении анамнестических данных из 227 пациентов с РМП Ta-1N0M0 у 47,1% длительность течения заболевания составляла до 3 мес., у 31,3% – до 6 мес. и у 21,6% – до 1 года. Являясь субъективным, этот показатель указывает на некоторую стертость клиники МНРМП, о чем и свидетельствует наличие шестимесячного и более анамнеза ровно у 48% пациентов.

Сравнительное изучение результатов проводилось по нескольким градациям в 3 группах исследования, которые отличались по тактике лечения. При этом они основывались на материалах ретроспективной и проспективной интерпретации результатов клинко-лабораторных, инструментальных и морфологических исследований пациентов с МНРМП. В ходе оформления данного исследовательского труда

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с МНРМП
Table 1
Clinical characteristics of NMIBC patients

Градации	Все пациенты n=227	1-я группа n=84 (ТУР+ИВХТ)	2-я группа n=53 (ТУР+ФДТ)	3-я группа n=90 (ТУР)	P
Возраст, лет (M±m)	61,4±0,7	59,3±0,9	63,4±0,8	61,7±0,5	0,394
Пол: муж. жен.	156 (68,7%) 71 (31,2%)	59 (70,2%) 25 (29,7%)	42 (79,2%) 11 (20,8%)	55 (61,1%) 35 (43,2%)	0,161
Локализация опухоли в МП: передняя задняя дно мультицентрическая правая стенка левая стенка	43 (29,0%) 65 (28,6%) 23 (10,1%) 17 (7,5%) 40 (17,6%) 39 (17,1%)	18 (21,4%) 26 (30,9%) 7 (8,3%) 6 (7,1%) 15 (17,8%) 12 (14,3%)	11 (20,7%) 14 (26,4%) 4 (7,5%) 3 (5,7,8%) 9 (16,9%) 12 (22,6%)	14 (15,5%) 25 (27,7%) 12 (13,3%) 8 (8,9%) 16 (17,7%) 15 (16,6%)	0,302
Размер опухоли, см: среднее (M±m) медиана	2,3±0,3 1,5	1,9±0,2 2,2	2,1±0,2 2,3	2,5±0,4 2,7	0,608
Риск развития рецидива по шкале EORTC: низкий риск промежуточный риск высокий риск	62 (27,3%) 104 (45,8%) 61 (26,8%)	23 (27,4%) 37 (44,0%) 24 (28,6%)	12 (22,6%) 26 (49,0%) 15 (28,3%)	27 (30,0%) 41 (45,6%) 22 (24,4%)	0,0001
Степень дифференци- ровки уротелиального рака: G1 G2 G3	75 (33,0%) 53 (23,4%) 99 (43,6%)	25 (29,7%) 18 (21,4%) 41 (48,8%)	19 (35,8%) 11 (20,7%) 23 (43,4%)	31 (34,4%) 24 (26,7%) 35 (38,9%)	0,082
Категория pT: pTa pT1	55 (24,2%) 172 (75,8%)	21 (25,0%) 63 (75,0%)	8 (15,1%) 45 (84,9%)	26 (28,8%) 64 (71,1%)	0,014

использованы данные историй болезни, лабораторных и инструментальных методов диагностики, протоколы операций и морфологических исследований.

Для получения достоверных результатов проводимых исследований по отношению к поставленным задачам были применены следующие критерии отбора пациентов:

- 1. Официальное согласие пациента на проведение мероприятий на основании предложенной нами стратегии диагностики и лечения.
- 2. Включение в научно-исследовательскую работу пациентов с МНРМП и его рецидивом после ТУР.
- 3. Отсутствие конкурирующей патологии, препятствующей полноценному проведению диагностико-лечебных мероприятий.

Согласно протоколам исследования, в послеоперационном периоде у 84 пациентов в зависимости от прогностических факторов с целью предотвращения риска развития локорегионарных рецидивов проведена адъювантная химиотерапия. Кроме того, у 53 пациентов проводили ФДТ по протоколу исследования. В остальных случаях (90 пациентов) выполняли традиционный подход – ТУР. Следовательно, пациенты были разделены на 3 группы: 1) ТУР в монорежиме – у 90 пациентов; 2) ТУР с последующей интравезикальной химиотерапией (ИВХТ) митомицином – у 84; 3) ТУР с фотодинамической терапией (ФДТ) – у 53.

Таблица 2
Распределение пациентов с рецидивным МНРМП, n=68
Table 2
Distribution of patients with recurrent NMIBC, n=68

Показатель	1-я группа (n=84)		2-я группа (n=53)		3-я группа (n=90)		P
	Число па- циентов	%	Число пациен- тов	%	Число па- циентов	%	
Пол							
женщины	5	5,9	2	3,8	11	12,2	0,5
мужчины	15	17,8	8	15,1	27	30,0	
Медиана возраста	55,6	–	51,7	–	53,2	–	0,81
Размер опухоли							
от >1,5 см до <4 см	20	100	10	100	38	100	0,57
Количество опухолей							
1	7	35	4	40	14	36,8	0,6
2 и более	13	65	6	60	24	63,2	
Категория T							
pTa	5	25	2	20	17	44,7	0,41
PT1	14	70	8	80	19	50	
Tx	1	5	0	0	2	5,3	
Градация опухоли							
High grade (G1)	11	55	7	70	19	50	0,47
Intermediate grade (G2)	5	25	1	10	13	34,2	
Low grade (G3)	4	20	2	20	6	15,8	

Клиническая характеристика пациентов с МНРМП в зависимости от гендерно-возрастных показателей, локализации и распространения патологического процесса, гистологического типа и степени дифференцировки опухоли, сопутствующих заболеваний представлена в табл. 1.

Оценку проведенного лечения проводили при первой контрольной цистоскопии через 4 недели после лечения. В зависимости от сроков развития рецидивов у 68 пациентов проводили реТУР в разные сроки наблюдения (табл. 2). Длительность наблюдения за пациентами составила до 60 (медиана 22+0,7) месяцев.

По данным цистоскопии визуально оценивали эффективность проведенного лечения, процесс рецидивирования устанавливали только после гистологической верификации заболевания.

При физикальном обследовании пациентов особое внимание уделяли частоте мочеиспускания, выраженности болевого синдрома и наличию гипертермии. Последний, являясь естественным индикатором наличия вторичного цистита, может стать основой к назначению профилактической терапии.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что в целом после радикального лечения МНРМП рецидив наблюдался у 68 (29,9%) пациентов. При сравнительном изучении результатов лечения наибольшая частота рецидивов была отмечена у пациентов, перенесших ТУР, – 42,2%. У пациентов с ТУР+ИБХТ и ТУР+ФДТ – 23,8 и 18,8% соответственно. Локорегионарное прогрессирование РМП наиболее часто проявлялось в период 13–24 и 37–48 мес. наблюдения, составляя 9,3 и 6,7% соответственно. Наименьшее число рецидивов было характерно для периода до 6 мес. – 1,3%. Средняя продолжительность безрецидивного периода составляла 31,1±0,47 мес., а медиана – 27,8+0,5 мес. ($p=0,03$).

После ТУР из 38 рецидивов 29 (32,2%) развились в период 12–36 мес. Средняя продолжительность безрецидивного периода имела статистически достоверное различие в группах исследования, варьируя от 12,6±0,4 мес. (после ТУР) до 25,6±0,3 (после ТУР+ИБХТ) и 28,5±0,5 мес. (после ТУР+ФДТ).

При этом статистически достоверно был обусловлен опухолью размером от 2 до 4 см (76,3%) мультицентрического роста (84,2%). Сравнительно чаще рецидив возникал у пациентов с pT1-стадией рака низкой гистологической дифференцировки – 55,3 и 50,0% соответственно ($p=0,47$). Особо следует отметить, что степень дифференцировки опухоли пропорциональна частоте рецидивирования, на что указывает рост количества рецидивов с увеличением градации опухолевых клеток. У пациентов с высокой степенью уротелиального рака (G1) частота рецидивов равнялась 9,3%, при умеренной G2 – 33,9 и G3 – 43,4% (табл. 3). Такая тенденция была характерна для показателей всех исследуемых групп. Однако среди пациентов, получивших ТУР без применения дополнительных методов лечения, достоверной разницы в развитии прогрессирования при G2 и G3 не наблюдалось – 54,1 и 54,3% ($p=0,57$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в течение 60 мес. наблюдения однократный рецидив наступил у 35 (15,4%), составляя 51,5% от числа всех пациентов с рецидивом РМП. Наиболее высокий показатель закономерно был характерным в группе лечения ТУР – 26,7%. При комбинированных видах лечения после ТУР+ИБХТ

Таблица 3
Основные показатели рецидивного МНРМП, n=68
Table 3
The main indicators of recurrent NMIBC, n=68

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=10)		3-я группа (n=38)		p
	Число паци- ентов	%	Число паци- ентов	%	Число па- циентов	%	
Пол							
женщины	5	7,0	2	2,8	27	17,3	0,04
мужчины	15	9,6	8	5,1	11	15,5	
Количество рецидивирования							
Однократное	14	16,7	7	13,2	24	26,7	0,05
>1	6	7,1	3	5,6	14	15,5	
Градация опухоли							
High grade (G1)	1	4,0	0	0	6	19,4	0,47
Intermediate grade (G2)	3	16,7	2	18,2	13	54,1	
Low grade (G3)	16	39,0	8	34,8	19	54,3	

и ТУР+ФДТ этот показатель статистически достоверно составлял 16,7 и 13,2% соответственно. Следовательно, использование ТУР при МНРМП в качестве единственного и основного метода лечения оказалось менее эффективным по сравнению с включением в арсенал интравезикальных процедур. Всем пациентам выполнен реТУР в режиме second-look с последующим применением ФДТ (у пациентов 1-й и 3-й группы).

Наибольший интерес в плане выбора дальнейшей стратегии лечения в наших наблюдениях представляло ререцидивирование РМП в исследуемых группах. Согласно данным таблицы, рецидив более 1 раза имел место у 23 (10,1%) пациентов, составляя 48,5% от числа всех рецидивов. При этом развитие ререцидива было в 2 раза выше в группе пациентов, перенесших ТУР без включения элементов комбинированной терапии (15,5% против 7,1 и 5,6% в 1-й и 2-й группах соответственно).

Всем пациентам с многократным рецидивом РМП не проводили еще ТУР. Учитывая, что пациентам 1-й и 3-й группы с рецидивным РМП после ТУР+ИБХТ и ТУР проведен реТУР с последующей ФДТ, при выборе тактики лечения ререцидива, наряду с оценкой выраженности клинических симптомокомплексов, учитывали показатели более точных методов лучевой и визуальной диагностики с морфологической оценкой степени мышечной инвазии. Следовательно, при отсутствии манифестации осложненных форм клинических проявлений на основании МРТ, second-look-цистоскопии и морфологической верификации ограниченности процесса подслизистым слоем 14 пациентам из 23 выполняли ререТУР (от 3 до 6 раз). Однако 9 (из 23) пациентам вследствие вовлеченности мышечного слоя и/или выраженных клинических осложнений (кровотечение и выраженная воспалительная реакция слизистой) выполнена цистэктомия. Осложнений в процессе операции и отсроченных осложнений в виде кровотечения не наблюдали.



■ ВЫВОДЫ

1. Анализ результатов свидетельствует о высокой частоте развития рецидивов после ТУР. Проведение ИВХТ и ФДТ способствует достоверному уменьшению количества рецидивов и увеличению безрецидивного периода.
2. Следовательно, согласно результатам ТУР, отмечается необходимость поиска улучшения эффективности проводимых мероприятий с учетом факторов риска. При этом установлено, что прогноз рецидивирования может быть основан на мультиградационных показателях РМП.
3. Рецидивы более 1 раза при МНРМП встречаются у 10,1% пациентов. При отсутствии верифицированной инвазии мышечного слоя выполнение органосохранных вмешательств способствует улучшению качества жизни пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ozbek, E., et al. Association between the metabolic syndrome and high tumor grade and stage of primary urothelial cell carcinoma of the bladder. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(3):1447–51.
2. Yeary, K.H.K., et al. Cruciferous Vegetable Intervention to Reduce the Risk of Cancer Recurrence in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Survivors: Development Using a Systematic Process. *JMIR Cancer*. 2022;8(1):e32291.
3. Musat, M.G., et al. Treatment Outcomes of High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (HR-NMIBC) in Real-World Evidence (RWE) Studies: Systematic Literature Review (SLR). *Clinicoecon Outcomes Res*. 2022;14:35–48.
4. El Ahanidi, H., et al. Immune Checkpoint and Telomerase Crosstalk Is Mediated by miRNA-138 in Bladder Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:795242.
5. Pang K.H., Noon A.P. Selection of patients and benefit of immediate radical cystectomy for non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol*. 2019;8(1):101–107.
6. Lopez-Beltran A. Bladder cancer: clinical and pathological profile. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008;(218):95–109.
7. Batista R., et al. Validation of a Novel, Sensitive, and Specific Urine-Based Test for Recurrence Surveillance of Patients With Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer in a Comprehensive Multicenter Study. *Front Genet*. 2019;10:1237.
8. Sorenby A., et al. Reducing recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer by systematically implementing guideline-based recommendations: effect of a prospective intervention in primary bladder cancer patients. *Scand J Urol*. 2019;53(2–3):109–115.
9. Russell B., et al. Risk of bladder cancer death in patients younger than 50 with non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol*. 2022;56(1):27–33.
10. Liedberg F., et al. Swedish National Guidelines on Urothelial Carcinoma: 2021 update on non-muscle invasive bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma. *Scand J Urol*. 2022:1–10.
11. Zubkov A.Y., Nuriev I.R., Sitdykova M.E. Improvement of oncologic results of transurethral resection in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urologiia*. 2021(3):110–113. (in Russian)
12. Yajima S., et al. Simultaneous laparoscopic nephroureterectomy and robot-assisted radical cystectomy: Lessons learned from our initial experience. *Curr Urol*. 2021;15(4):193–197.
13. Nishimura N., et al. Prognostication in Japanese patients with bacillus Calmette-Guerin-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer undergoing early radical cystectomy. *Int J Urol*. 2022;29(3):242–249.
14. Bircan S., Candir O., Serel T.A. Comparison of WHO 1973, WHO/ISUP 1998, WHO 1999 grade and combined scoring systems in evaluation of bladder carcinoma. *Urol Int*. 2004;73(3):201–8.
15. Wen Z., et al. Diagnostic panel of serum miR-125b-5p, miR-182-5p, and miR-200c-3p as non-invasive biomarkers for urothelial bladder cancer. *Clin Transl Oncol*. 2022.
16. Chen C., et al. Urogenital Microbiota: Potentially Important Determinant of PD-L1 Expression in Male Patients with Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *BMC Microbiol*. 2022;22(1):7.
17. Huang K.C., et al. Pharmacological Activation of STING in Bladder Induces Potent Anti-tumor Immunity in Non-Muscle Invasive Murine Bladder Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2022.
18. Xu J., et al. Novel Non-Invasive Diagnosis of Bladder Cancer in Urine Based on Multifunctional Nanoparticles. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:813420.
19. Li H., et al. TNF Family-Based Signature Predicts Prognosis, Tumor Microenvironment, and Molecular Subtypes in Bladder Carcinoma. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:800967.
20. Chen C., et al. Diagnostic accuracy of photodynamic diagnosis with 5-aminolevulinic acid, hexaminolevulinic acid and narrow band imaging for non-muscle invasive bladder cancer. *J Cancer*. 2020;11(5):1082–1093.
21. Patriarca S., Ferretti S., Zanetti R. TNM Classification of malignant tumours – Eighth edition: which news? *Epidemiol Prev*. 2017;41(2):140–143.
22. Aydin M., et al. Correlation of neutrophil-lymphocyte ratio and risk scores in non-muscle invasive bladder cancer. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2019;43(9):503–508.



Алиев А.Д.✉, Везирова З.Ш., Маммедъярова Ф.Г.
Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

Предикторы трудной интубации трахеи в хирургии щитовидной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли одинаково значимый вклад в подготовку статьи.

Подана: 14.02.2024

Принята: 21.03.2024

Контакты: kaka3@list.ru

Резюме

Введение. Проблема обеспечения проходимости верхних дыхательных путей (ВДП) и поддержания адекватного газообмена является важным аспектом общей анестезии, так как главной причиной гипоксических поражений головного мозга при проведении наркоза остаются проблемы, связанные с трудностями во время интубации трахеи (ИТ) [1]. Профилактикой этих осложнений является, прежде всего, выявление предикторов трудной ИТ, позволяющих выработать план для обеспечения проходимости и безопасности дыхательных путей.

Цель. Изучение прогностической ценности классических признаков трудной ИТ по шкале LEMON в популяции пациентов с опухолями ЩЖ, а также влияния специфических признаков, свойственных пациентам с опухолями ЩЖ.

Материалы и методы. Исследование выполнялось на базе отделений опухоли головы и шеи и анестезиологии Национального центра онкологии, г. Баку. Проанализированы данные 188 пациентов (139 женщин, 49 мужчин) с опухолями ЩЖ, прооперированных в Национальном центре онкологии в период с 2019 по 2021 г. Всех пациентов в предоперационном периоде оценивали по шкале прогнозирования трудной интубации трахеи LEMON.

Трудность интубации оценивали при выполнении прямой ларингоскопии по шкале Cormack – Lehane. На основании картины визуализации голосовых связок при прямой ларингоскопии пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 13 пациентов с трудной интубацией (картина визуализации голосовых связок соответствует III–IV степени по шкале Cormack – Lehane), 2-я группа – 175 пациентов без признаков трудной ИТ (картина визуализации голосовых связок соответствует I–II степени по шкале Cormack – Lehane).

Были учтены по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) размеры опухоли и степень девиации гортани, по результатам гистологического анализа – характер опухоли.

Чувствительность и специфичность метода прогнозирования трудной ИТ по шкале LEMON оценивали по общепринятым формулам для вычисления статистических показателей эффективности методов диагностики.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., США). За уровень статистической значимости принят $p \leq 0,05$.

Результаты. В нашем исследовании пациенты с трудной интубацией составили 6,9% от общего числа вошедших в исследование.

Все пациенты 1-й группы (с трудной интубацией) имели свыше 6 баллов по шкале LEMON. У 10 пациентов 1-й группы по данным УЗИ и КТ размеры опухоли превышали 5,0×5,0 см, у 1 пациента имелась девиация гортани на 1,2 см. У 10 диагностирован рак ЩЖ (у 2 пациентов – медуллярный рак, у 2 – анапластический, у 5 – папиллярный, у 1 – фолликулярный), из них у 8 пациентов рак щитовидной железы сочетался с размерами опухоли >5,0×5,0 см.

Во 2-й группе у 32 пациентов количество баллов по шкале LEMON превышало 6. У 29 пациентов по данным УЗИ и КТ размеры опухоли превышали 5,0×5,0 см. У 133 пациентов диагностирован рак ЩЖ, из них у 3 пациентов этот признак сочетался с размерами опухоли свыше 5,0×5,0 см (у 3 пациентов с папиллярным раком). В нашем исследовании специфичность метода прогнозирования трудной интубации по шкале LEMON у пациентов с опухолями щитовидной железы составила 81%, чувствительность – 100%. Пациенты с раком щитовидной железы и размером щитовидной железы свыше 5,0×5,0 см составили 61,53% пациентов 1-й группы (с трудной интубацией). Во 2-й группе пациенты с раком щитовидной железы и размерами опухоли, превышающими 5,0×5,0 см, составили всего 1,71% от общего количества пациентов 2-й группы.

Выводы. Частота трудной интубации в группе пациентов, оперируемых по поводу опухоли ЩЖ, выше, чем у пациентов общехирургического профиля. Шкала LEMON, применяемая для прогнозирования трудной ИТ у пациентов с опухолями щитовидной железы, обладает высокой чувствительностью и относительно высокой специфичностью. Рак ЩЖ в сочетании с размерами опухоли, превышающими 5,0×5,0 см, является предиктором трудной ИТ.

Ключевые слова: интубация трахеи, опухоли щитовидной железы, верхние дыхательные пути

Aliyev A., Vezirova Z., Mammadyarova F.
National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Predictors of Difficult Tracheal Intubation in Thyroid Surgery

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 14.02.2024

Accepted: 21.03.2024

Contacts: kaka3@list.ru

Abstract

Introduction. Management of airway and maintaining adequate gas exchange are the important aspects of general anesthesia, because the main cause of hypoxic brain damage during anesthesia remains problems associated with difficulties during tracheal

intubation (IT) [1]. Prevention of these complications is, first of all, to identify predictors of difficult IT, allowing us to develop a plan of management of airway.

Purpose. The study examined the incidents of DI in thyroid surgery, influence of size and histological type of tumor on tracheal intubation. Moreover, the investigation analyzed predictive ability of LEMON score in patients with thyroid tumors.

Materials and methods. The study was carried out on the basis of the "Head and Neck Tumors" and "Anesthesiology" departments of the National Oncology Center, Baku.

Data from 188 patients (139 women, 49 men) with thyroid tumors scheduled to undergo thyroid surgery in the National Oncology Center between 2019 and 2021 were analyzed.

All patients were assessed preoperatively using the LEMON prediction scale of difficult airway. The difficulty of intubation was assessed by direct laryngoscopy using the Cormack–Lehane scale. Based on visualization of the vocal cords during direct laryngoscopy, the patients were divided into 2 groups: 1 group – 13 patients with difficult intubation (the visualization on the Cormack – Lehan scale to grades III–IV), group 2 – 175 patients with no signs of difficult intubation (visualization on the Cormack – Lehane scale to grades I–II). The size of the tumor and the degree of deviation of the larynx were taken into account according to ultrasound (US) and computed tomography (CT), and the type of the tumor was taken into account according to the results of histological analysis.

The sensitivity and specificity of the method for predicting difficult IT using the LEMON scale were assessed using generally accepted formulas for calculating statistical indicators of the effectiveness of diagnostic methods.

Statistical analysis was performed using the Statistica 7.0 program (Stat Soft Inc., USA). The level of statistical significance was taken to be $p \leq 0.05$.

Results. In our study, patients with difficult intubation accounted for 6.9% of the total number of patients included in the study

All patients of group I (with difficult intubation) had over 6 points on the LEMON scale. In 10 patients of group I, according to ultrasound and CT, the tumor size exceeded 5.0×5.0 cm; in 1 patient there was a deviation of the larynx by 1.2 cm. 10 patients were diagnosed with thyroid cancer (2 patients had medullary cancer, 2 patients had anaplastic cancer, 5 patients had papillary cancer, 1 patient had follicular cancer), of which 8 patients had thyroid cancer combined with a tumor size $>5.0 \times 5.0$ cm

In group 2 32 patients had scores on the LEMON scale exceeding 6 points. In 29 patients, according to ultrasound and CT, the tumor size exceeded 5.0×5.0 cm. In 133 patients, thyroid cancer was diagnosed, of which in 3 patients this sign was combined with the size tumors over 5.0×5.0 cm (in 3 patients with papillary cancer).

In our study, the specificity of the method for predicting difficult intubation using the LEMON scale in patients with thyroid tumors was 81%, sensitivity – 100%.

Patients with thyroid cancer and a thyroid gland size greater than 5.0×5.0 cm made up 61.53% of patients in group 1 (with difficult intubation). In group 2 patients with thyroid cancer and tumor sizes exceeding 5.0×5.0 cm accounted for only 1.71% of the total number of patients in group 2.

Conclusions: The frequency of difficult intubation in the group of patients undergoing surgery for a thyroid tumor is higher than in general surgical patients. The LEMON scale, used to predict difficult IT in patients with thyroid tumors, has high sensitivity and relatively high specificity. Thyroid cancer in combination with tumor sizes exceeding 5.0×5.0 cm is a predictor of difficult IT.

Keywords: tracheal intubation, thyroid tumors, upper respiratory tract

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема обеспечения проходимости верхних дыхательных путей (ВДП) и поддержания адекватного газообмена является важным аспектом общей анестезии, так как главной причиной гипоксических поражений головного мозга при проведении наркоза остаются проблемы, связанные с трудностями во время интубации трахеи (ИТ) [1]. Профилактикой этих осложнений является, прежде всего, выявление предикторов трудной ИТ, позволяющих выработать план для обеспечения проходимости и безопасности дыхательных путей.

Изучению прогностической значимости тестов, определяющих признаки трудной ИТ у пациентов общехирургического профиля, посвящены многие исследования. Однако работы, анализирующие применение классических тестов – предикторов трудной ИТ в отдельных областях медицины, немногочисленны. Мало исследований, посвященных выявлению специфических для отдельных областей хирургии признаков трудной ИТ, обусловленных самим заболеванием. Примером влияния хирургической патологии на проходимость дыхательных путей являются болезни щитовидной железы (ЩЖ), часто сопровождающиеся тиреомегалией, увеличением шейных лимфатических узлов. Эти изменения, в свою очередь, ведут к увеличению размеров шеи, дислокации и нарушению проходимости трахеи, что обуславливает трудную ИТ [2–5].

В немногочисленных работах, посвященных вопросам трудной ИТ в тироидной хирургии, имеются неоднозначные данные о степени влияния опухолей ЩЖ на процесс интубации. По данным различных авторов, процент трудной ИТ в тироидной хирургии составляет от 5,3 до 16,5% [3–6].

Остается дискуссионным вопрос о влиянии характера опухоли на проходимость ВДП. В некоторых работах утверждается об отсутствии влияния гистологического характера опухоли на трудность интубации трахеи [4–6], другие авторы доказывают зависимость между гистологическим характером опухоли и трудностью интубации [7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение прогностической ценности классических признаков трудной ИТ по шкале LEMON в популяции пациентов с опухолями ЩЖ, а также влияния специфических признаков, свойственных пациентам с опухолями ЩЖ, таких как размеры и гистологический характер опухоли, на процесс интубации трахеи.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось на базе отделений опухоли головы и шеи и анестезиологии Национального центра онкологии г. Баку. Проанализированы данные 188 пациентов (139 женщин, 49 мужчин) с опухолями ЩЖ, прооперированных в Национальном центре онкологии в период с 2019 по 2021 г.

Из 188 пациентов в возрасте от 19 до 77 лет 182 относились к I–II классу, 6 – к III классу ASA.

Всех пациентов в предоперационном периоде оценивали по шкале прогнозирования трудной ИТ LEMON. Шкала LEMON имеет максимальную сумму 9 баллов (1 балл за каждый присутствующий признак трудной ИТ).

Таблица 1
Характеристика пациентов по шкале LEMON
Table 1
Characteristics of patients on the LEMON scale

Предикторы трудной ИТ	1-я группа паци- ентов с трудной интубацией	2-я группа пациен- тов без признаков трудной интубации
Look externally – внешний осмотр лица и шеи – выраженные изменения – 1 балл	10 (76,92%)	25 (14,28%)
Evaluation – оценка расстояния: 1) между резцами <3 пальцев – 1 балл 2) между подъязычной костью и подбородком меньше ширины 3 пальцев – 1 балл 3) между щитовидной вырезкой и дном рта <2 пальцев – 1 балл 4) выдвижение нижних резцов относительно верхних – 1 балл	0 10 (76,92%) 10 (76,92%) 0	1 (0,57) 29 (16,57%) 29 (16,57%) 5 (2,85%)
Маллампати >2-й степени – 1 балл	10 (76,92%)	28 (16%)
Obstruction – признаки обструкции – 1 балл	13 (100%)	47 (26,85%)
Neck – подвижность шеи в атлантозатылочном суставе, разгибание шеи <35 градусов – 1 балл	11(84,61%)	32 (18,28%)

Трудность интубации оценивали при выполнении прямой ларингоскопии по шкале Cormack – Lehane. На основании картины визуализации голосовых связок при прямой ларингоскопии пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 13 пациентов с трудной интубацией (картина визуализации голосовых связок соответствует III–IV степени по шкале Cormack – Lehane), 2-я группа – 175 пациентов без признаков трудной ИТ (картина визуализации голосовых связок соответствует I–II степени по шкале Cormack – Lehane).

Кроме того, были учтены по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) размеры опухоли и степень девиации гортани, по результатам гистологического анализа – характер опухоли.

Всем пациентам была проведена премедикация дормикумом (мидазоламом 0,8 мг/кг) за 30 мин до операции. Индукция проводилась пропофолом (1,5–2,5 мг/кг), фентанилом (0,1–0,15 мкг/кг), рокурония бромидом (0,6 мг/кг). Далее после предварительной преоксигенации проводили прямую ларингоскопию и оценку по шкале Cormack – Lehane, затем – саму интубацию.

У 45 пациентов, имеющих более 6 баллов по шкале LEMON, индукция проводилась ингаляционным анестетиком севофлураном в дозе 6–8% без применения миорелаксантов. При невозможности визуализировать голосовую щель при помощи прямой ларингоскопии применялась интубация при помощи бронхоскопа.

Чувствительность и специфичность метода прогнозирования трудной ИТ по шкале LEMON оценивали по общепринятым формулам для вычисления статистических показателей эффективности методов диагностики.

Специфичность метода вычисляли по формуле:

$$\text{ИОР}/(\text{ИОР}+\text{ЛПР})\times 100,$$

где ИОР – истинно отрицательные результаты;

ЛПР – ложноположительные результаты.

Чувствительность метода вычисляли по формуле:

$$A/(A+C) \times 100,$$

где А – истинно позитивные результаты;

С – ложнонегативные результаты.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., США). За уровень статистической значимости принят $p \leq 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании пациенты с трудной интубацией составили 6,9% от общего числа вошедших в исследование. Этот показатель совпадает с данными Nevenna Kalezic et al. [3].

Все пациенты 1-й группы (с трудной интубацией) имели свыше 6 баллов по шкале LEMON. У 10 пациентов 1-й группы по данным УЗИ и КТ размеры опухоли превышали 5,0×5,0 см, у 1 пациента имелась девиация гортани на 1,2 см. У 10 диагностирован рак ЩЖ (у 2 пациентов – медуллярный рак, у 2 – анапластический, у 5 – папиллярный рак, у 1 – фолликулярный рак), из них у 8 пациентов рак щитовидной железы сочетался с размерами опухоли >5,0×5,0 см.

Во 2-й группе у 32 пациентов количество баллов по шкале LEMON превышало 6. У 29 пациентов по данным УЗИ и КТ размеры опухоли превышали 5,0×5,0 см. У 133 пациентов диагностирован рак ЩЖ, из них у 3 пациентов этот признак сочетался с размерами опухоли свыше 5,0×5,0 см (у 3 пациентов с папиллярным раком).

В нашем исследовании при прогнозировании трудной интубации по шкале LEMON ложноположительные результаты обнаружили у 32 пациентов. Вычисленная по вышеприведенной формуле специфичность данного метода составила 81%.

Наряду с этим, у всех пациентов в 1-й группе (трудной интубации) количество баллов по шкале LEMON было свыше 6, что позволяет считать метод прогнозирования трудной ИТ по шкале LEMON высокочувствительным. Вычисленная по вышеприведенной формуле чувствительность метода составила 100%.

Говоря о влиянии характера опухоли на проходимость дыхательных путей, нужно отметить, что из общего числа пациентов, участвующих в исследовании, рак ЩЖ диагностирован у 143 человек. Однако большинство пациентов с трудной интубацией составили те, у кого рак щитовидной железы сочетался с тиреомегалией свыше 5,0×5,0. Пациенты с раком щитовидной железы и размером щитовидной железы свыше 5,0×5,0 см составили 61,53% пациентов 1-й группы (с трудной интубацией). Во 2-й группе пациенты с раком щитовидной железы и размерами опухоли, превышающими 5,0×5,0 см, составили всего 1,71% от общего количества пациентов 2-й группы.

Согласно исследованию Bouagga A., Nejmi S.E et al., злокачественный процесс в ЩЖ отрицательно влияет на возможность интубации трахеи [4]. Трудная интубация при раке ЩЖ объясняется частотой инвазии в трахею, инфильтрацией окружающих тканей и образованием фиброза, ограничивающими подвижность трахеи [3]. В нашей

Таблица 2
Диагноз пациентов 1-й группы (с трудной ИТ) и 2-й группы (без трудной ИТ)
Table 2
Diagnosis of patients of group 1 (with difficult EI) and group 2 (without difficult EI)

Диагноз	Трудная ИТ	
	Да (13 пациентов)	Нет (175 пациентов)
Папиллярный рак	5 (38%)	110 (62,85%)
Узловой зоб	3 (23%)	41 (23,42)
Аденома ЩЖ	0	1 (0,5%)
Фолликулярный рак	1 (7,69%)	21 (12%)
Медуллярный рак	2 (15,38%)	2 (1,14%)
Анапластический рак	2 (15,38%)	0

Таблица 3
Пациенты с раком ЩЖ и размерами опухоли >5,0×5,0 см
Table 3
Patients with thyroid cancer and tumor size >5.0×5.0 cm

Диагноз	Трудная интубация	
	Да	Нет
Папиллярный рак	4	3
Медуллярный рак	2	0
Анапластический рак	2	0

Таблица 4
Результаты статистического анализа предполагаемых предикторов трудной ИТ
Table 4
The results of statistical analysis of the expected predictors of difficult EI

Предикторы трудной ИТ	Трудная ИТ Да (13 пациентов)	Трудная ИТ Нет (175 пациентов)	p
Рак ЩЖ	10 (76,6%)	133 (76%)	0,9854 (нет статистической значимости)
Рак ЩЖ с размерами опухоли >5,0×5,0 см	8 (61,5%)	3 (1,7)	0,0001

работе это утверждение нашло свое отражение у пациентов с раком ЩЖ при объеме опухоли свыше 5,0×5,0 см. Именно сочетание 2 факторов – злокачественности опухоли и увеличения ее размеров свыше 5,0×5,0 см – приводило в нашем исследовании к трудностям во время ИТ. Это нашло свое отражение в табл. 4. Из данных, представленных в ней, видно, что статистически значимым ($p \leq 0,05$) предиктором трудной ИТ является наличие рака ЩЖ, при котором размер опухоли $\geq 5,0 \times 5,0$ см. Объяснение этому мы находим в том, что с увеличением опухоли возрастает и вероятность инвазии ее в трахею и окружающие ткани, фиброзированию окружающих тканей.

Таким образом, наше исследование подтверждает мнение авторов, считающих что опухоли ЩЖ отрицательно влияют на процесс интубации, а злокачественные изменения в ЩЖ усугубляют это влияние.



■ ВЫВОДЫ

1. Частота трудной интубации в группе пациентов, оперируемых по поводу опухоли ЩЖ, выше, чем у пациентов общехирургического профиля.
2. Шкала LEMON, применяемая для прогнозирования трудной ИТ у пациентов с опухолями щитовидной железы, обладает высокой чувствительностью и относительно высокой специфичностью.
3. Рак ЩЖ в сочетании с размерами опухоли, превышающими 5,0×5,0 см, является предиктором трудной ИТ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of Difficult Airway. Practice guidelines for management of the difficult airway: an update report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology*. 2009;98:1269–77.
2. Əziz Əliyev. Baş və boyun şişlərin cərrahi müalicəsi. Baki. 2015;90–91. (in Azerbaijan)
3. Nevena Kalezić, Vera Sabljak, Ksenija Stevanovic et al. Predictors of difficult airway management in thyroid surgery: a five-year observational single-center prospective study. *Acta CliCroat*. 2016;55(Suppl.1):9–18.
4. Bouaggad A, Nejmi SE, Bouderkha M.A. Prediction of difficult tracheal intubation in thyroid surgery. *Anaesth Analg*. 2004;99:603–6.
5. Amathieu R, Smail N, Catineau J, Poloujadoff MP, Samii K, Adnet F. Difficult intubation in thyroid surgery: myth or reality? *Anesth. Analg*. 2006;103:965–8.
6. Shah PN, Gupta G. Prediction of difficult endotracheal intubation in thyroid surgery. *Int J Anesth Res*. 2014;2(1):6–10.
7. Chaves A, Carvalho S, Botello M. Difficult Endotracheal Intubation in Thyroid Surgery: A Retrospective Study. *The Internet Journal of Anesthesiology*. 2008;22(1).



Алимходжаева Л.Т.✉, Бозорова Л.М., Зиеведенова С.С.
Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии
и радиологии, Ташкент, Узбекистан

Результаты иммуногистохимических исследований экспрессии маркеров регуляции клеточного цикла, пролиферации и апоптоза при различных видах неоплазий добавочной доли молочной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Алимходжаева Л.Т. – идея написания статьи; Бозорова Л.Т. – сбор данных; Зиеведенова С.С. – анализ и статистическая обработка данных.

Подана: 19.02.2024

Принята: 21.03.2024

Контакты: doclola_71@mail.ru

Резюме

Цель. Определение экспрессии маркеров регуляции клеточного цикла, пролиферации и апоптоза (p53, Ki-67, Bcl-2) при различных видах неоплазий добавочной доли молочной железы.

Материалы и методы. Исследование основано на результатах ретроспективного обследования 182 пациенток, проходивших лечение заболеваний добавочной доли молочной железы в РСНПМЦОиР и в Наманганском филиале РСНПМЦОиР с 2010 по 2022 г. Пациентки были разделены на 4 группы в соответствии с результатами морфологического обследования.

Результаты. В целом сопоставление профилей экспрессии маркеров p53, Ki-67, Bcl-2 показало, что для микроинвазивного рака добавочной доли было характерно сочетание повышения экспрессии p53 и Ki-67. Реже всего экспрессия p53 и Ki-67 определялась у пациентов с высокодифференцированным интритипротокальным раком, внутридольковым раком и дисплазией добавочной доли молочной железы. В то же время Bcl-2 экспрессировался при этих видах неоплазии значительно чаще, демонстрируя разнонаправленные тенденции с p53 и Ki-67.

Выводы. Гистологическое исследование при неоплазиях добавочной доли молочной железы следует дополнять иммуногистохимическим анализом, результаты которого позволяют осуществлять дифференциальную диагностику различных видов неоплазий в добавочной доле молочной железы и дают возможность уточнения прогноза заболевания. Для оценки инвазивного потенциала неоплазий добавочной доли молочной железы целесообразно использовать следующие гистологические и иммуногистохимические признаки: степень дифференцировки клеток; наличие некроза; наличие поляризации; экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов; экспрессию p53, Bcl-2, Ki-67.

Ключевые слова: рак добавочной доли молочной железы, иммуногистохимия

Alimkhodzhaeva L., Bozorova L., Zievedenova S.
Republican Specialized Scientific and Practical Center for Oncology and Radiology,
Tashkent, Uzbekistan

Results of Immunohistochemical Studies of Expression of Markers of Cell Cycle Regulation, Proliferation and Apoptosis in Different Types of Neoplasia of the Accessory Lobe of the Mammary Gland

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Alimkhodzhaeva L. – the idea of writing an article; Bozorova L. – data collection; Zievedenova S. – analysis and statistical processing of data.

Submitted: 19.02.2024

Accepted: 21.03.2024

Contacts: doclola_71@mail.ru

Abstract

Purpose. To determine the expression of markers of cell cycle regulation, proliferation and apoptosis (p53, Ki-67, Bcl-2) in various types of neoplasia of the accessory lobe of the mammary gland.

Materials and methods. The study is based on the results of a retrospective examination of 182 patients who were treated for diseases of the accessory lobe of the mammary gland at the Russian National Medical Research and Medical Center and in the Namangan branch of the Russian National Medical Research and Medical Center from 2010 to 2022. The patients were divided into 4 groups according to the results of the morphological examination.

Results. In general, a comparison of the expression profiles of markers p53, Ki-67, Bcl-2 showed that microinvasive cancer of the accessory lobe was characterized by a combination of increased expression of p53 and Ki-67. The expression of p53 and Ki-67 was determined least often in patients with well-differentiated intraductal cancer, intralobular cancer and dysplasia of the accessory lobe of the mammary gland. At the same time, Bcl-2 was expressed significantly more often in these types of neoplasia, demonstrating opposite trends with p53 and Ki-67.

Conclusions. Histological examination of neoplasia of the accessory lobe of the mammary gland should be supplemented with immunohistochemical analysis, the results of which allow for differential diagnosis of various types of neoplasia in the accessory lobe of the mammary gland and make it possible to clarify the prognosis of the disease.

To assess the invasive potential of neoplasia of the accessory lobe of the mammary gland, it is advisable to use the following histological and immunohistochemical signs: degree of cell differentiation; presence of necrosis; presence of polarization; expression of p53, Bcl-2, Ki-67.

Keywords: cancer of the accessory lobe of the mammary gland, immunohistochemistry

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы – одно из самых распространенных онкологических заболеваний, ежегодно в мире регистрируется более 2 млн случаев, 800 000 из которых умирают в течение первого года. В Узбекистане в 2022 г. зарегистрировано 22 443 пациента с раком молочной железы. Уровень заболеваемости раком молочной железы составляет 12,0. Впервые выявленные случаи в год составляют 4 164. 5-летняя выживаемость 45,1. Смертность 5,2. В последние годы отмечается прогресс в понимании молекулярной биологии гистогенеза опухолей с разработкой современных методов морфологической, иммуногистохимической, биологической, цитогенетической и молекулярной диагностики [1, 2]. Многообразие механизмов развития рака добавочной доли молочной железы и рака молочной железы усложняет средства профилактики и лечения, но тем не менее прогноз на ранних стадиях заболевания относительно благоприятен, тогда как верификация процесса на поздних стадиях по наличию отдаленных метастазов приводит к высокой инвалидизации и смертности пациентов, снижая эффективность всех подходов в лечебной тактике [3–5].

Молекулярные маркеры, в частности митотический индекс, Her2/neu, Ki-67, Bcl-2, p53, в настоящее время находятся в центре внимания отечественной и зарубежной литературы. Регулятор апоптоза Bcl-2 – внутриклеточный белковый фактор и главный представитель семейства Bcl-2. Он ингибирует апоптоз во многих клеточных системах, включая лимфогематопозитические и нейрональные клетки, регулирует гибель клеток, контролируя проницаемость митохондриальной мембраны, ингибирует каспазы, предотвращая выход цитохромов из митохондрий и/или связывая факторы, активирующие апоптоз. Белок p53 является продуктом гена-супрессора опухоли p53 и экспрессируется во всех клетках организма. В отсутствие повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, но активируется при повреждении ДНК [5]. Под активацией понимается способность белка связываться с ДНК и активировать транскрипцию генов, содержащих последовательности из регуляторной области, называемые элементом ответа p53-response element (участок ДНК, с которым связывается белок p53). Таким образом, p53 является индуктором транскрипции, обширного набора генов и активируется при накоплении повреждений ДНК. Активация p53 приводит к остановке клеточного цикла и репликации ДНК и индуцирует апоптоз при сильных стрессовых сигналах. Возрастающий интерес клиницистов и патологов к предопухолевым новообразованиям привел к морфологической и клинической классификации заболевания и патологических процессов, особенно предшествующих развитию рака и других злокачественных опухолей. В связи с трудностями диагностики неинвазивные формы РДДМЖ, в частности протоковая карцинома *in situ*, являются первыми мишенями. Остается неясным, как часто непальпируемые DCIS, выявляемые исключительно с помощью маммографии, прогрессируют в инвазивный рак [6, 7]. Последние исследования показывают, что прогноз DCIS в значительной степени зависит от его класса. Поэтому скрининг очень полезен для женщин с определенными типами DCIS. Для других видов DCIS стоит вопрос о том, перевешивают ли потенциальные преимущества выявления рака побочные эффекты скрининга (тревога, ненужная операция, лучевая терапия). Общеизвестно, что определение прогноза любого опухолевого заболевания, в том числе и рака добавочной доли молочной железы, по сути, требует идентификации маркеров, которые так или иначе связаны с биологией опухоли, прогнозируют ее естественную



историю и могут предсказать выбор оптимальной тактики лечения и его эффективность.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение экспрессии маркеров регуляции клеточного цикла, пролиферации и апоптоза (p53, Ki-67, Bcl-2) при различных видах неоплазий добавочной доли молочной железы.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на результатах ретроспективного обследования 182 пациенток, проходивших лечение заболеваний добавочной доли молочной железы в РСНПМЦОиР и в Наманганском филиале РСНПМЦОиР с 2010 по 2022 г. Пациентки были разделены на 4 группы в соответствии с результатами морфологического обследования.

В первую группу вошли 62 пациентки (34,1%) с дисплазией добавочной доли молочной железы. Вторую группу составила 71 пациентка (39,0%) с протоковой карциномой *in situ* добавочной доли молочной железы. В третью группу были включены 28 женщин (15,4%) с дольковой карциномой *in situ* в добавочной доле. В четвертую группу вошла 21 пациентка (11,5%) с карциномой *in situ* и микроинвазией в добавочной доле.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составлял 56,4 года (20–75 лет). 75 (41,2%) пациенток находились в менопаузе, 107 (58,8%) – в репродуктивном периоде.

Критерии исключения из данного исследования следующие:

- возраст старше или равный 80 годам;
- сочетание предраковых поражений и инвазивного рака молочной железы. При дисплазии ДДМЖ в 31 случае (50,0%) поражение располагалось в правой доле молочной железы, у 27 женщин (43,6%) – в левой доле молочной железы и в 4 случаях (6,4%) – в обеих долях. При внутрипротоковой карциноме существенных отличий в расположении процесса поражения не наблюдалось, у 35 пациенток (49,3%) поражение было обнаружено в левой молочной железе и в 36 случаях (50,7%) – в правой. Аналогичная картина наблюдалась и при микроинвазивном раке *in situ*: в 10 (47,6%) случаях очаг поражения располагался слева, в 10 (47,6%) – справа и в 1 случае (4,8%) поражение было двусторонним. При внутридольковом раке добавочной доли в 12 случаях (42,9%) патологический процесс располагался слева, а в 16 случаях (57,1%) – справа.

Для иммуногистохимического исследования были использованы 15 коммерческих наборов моно- и поликлональных антител, которые по функциональной значимости распределялись следующим образом:

- маркеры пролиферативной активности Ki-67;
- маркеры апоптоза Bcl-2;
- супрессоры опухолевого роста p53.

Методом иммуногистохимии фиксировали исследуемый материал в 10% нейтральном формалине в течение 24 ч, далее заливали в парафин и готовили срезы толщиной 4 мкм, которые наносились на высокоадгезивные стекла и высушивали при температуре 37 °С в течение 18 ч. Антигенную активность восстанавливали

в миниавтоклаве 2100 Retrieval (Pick Cell) при 121 °С в течение 20 мин и при последующем остывании в течение 90 мин. Восстановление проводилось в цитратном буфере pH 6,0 или в трис-ЭДТА-буфере pH 9,0, для некоторых антител использовали протеазную обработку. В качестве детекционной системы применяли систему EnVision (Dako), в качестве хромогена – диаминобензидин и АЕС. Для получения результатов, пригодных для количественной обработки, реакции проводили с помощью автоматического иммуногистостейнера Autostainer Dako.

Интенсивность реакций, локализованных в цитоплазме и на мембранах клеток, оценивали полуколичественным способом по балльной шкале от 0 до 3 с помощью анализатора изображения Leica Q550:

- 0 – отсутствие реакции;
- 1 – слабая реакция;
- 2 – умеренная реакция;
- 3 – сильная реакция.

Результаты реакций с антигенами, которые имеют ядерную локализацию (Ki67, p53, Bcl-2, рецепторы эстрогенов и прогестеронов), оценивались подсчетом количества окрашенных ядер на 100 ядер в 3 полях зрения, полученные результаты выражались в процентах. Результаты реакции для рецепторов эстрогенов и прогестерона оценивались по 8-балльной шкале.

Обработка данных проводилась на персональном компьютере в программе «Статистика» (Statsoft, Inc). Сравнительный анализ параметрических признаков проводился с помощью теста Стьюдента, непараметрических количественных признаков – с помощью теста Манна – Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали критерии хи-квадрат (χ^2) и Фишера. Корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена проводили для определения наличия и количественной характеристики выраженности связи между отдельными структурно-функциональными показателями.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспрессия p53 реже всего встречалась у пациентов с дисплазией, дольковым и высокодифференцированным внутрипротоковым раком добавочной доли, составляя 1,6; 3,5 и 14,7% соответственно. Значение этого показателя было достоверно меньше ($p < 0,05$) соответствующих уровней у пациентов с низкодифференцированным внутрипротоковым раком (40,5%) и внутрипротоковым раком с микроинвазией (47,6%). Наиболее выражена была экспрессия маркера у пациентов с микроинвазивным раком добавочной доли, однако значение этого показателя достоверно не отличалось ($p = 0,9024$) от такового в группе низкодифференцированной протоковой карциномы (рис. 1).

Сопоставление значений экспрессии маркера апоптоза Bcl-2 показало, что наиболее часто этот показатель выявляется у пациентов с дисплазией, внутридольковым раком и высокодифференцированным внутрипротоковым раком (85,5; 89,3 и 87,5% случаев). У пациенток с низкодифференцированным внутрипротоковым раком и микроинвазией добавочной доли экспрессия этого маркера определялась значительно реже (39,4 и 39%), что достоверно отличалось от показателей предыдущих групп ($p = 0,0005$). Полученные результаты отражены на рис. 2.

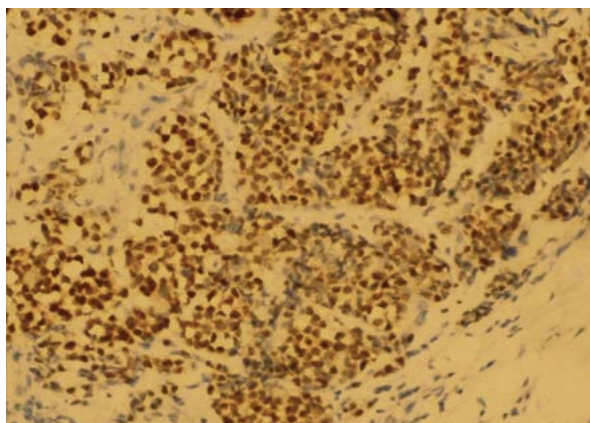


Рис. 1. Экспрессия p53 при различных видах неоплазии добавочной доли молочной железы. Окраска DAB-хромоген. Объектив 10х. Окуляр 40
Fig. 1. Expression of p53 in various types of neoplasia of the accessory lobe of the mammary gland. DAB chromagen stain. Lens 10х. Eyepiece 40

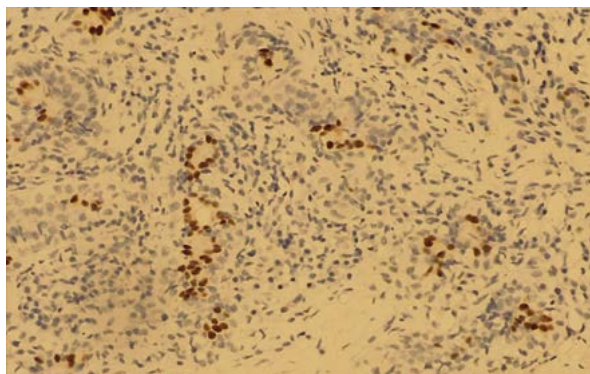


Рис. 2. Уровни экспрессии Bcl-2 при различных видах неоплазии добавочной доли молочной железы. Окраска DAB-хромоген. Объектив 10х. Окуляр 40
Fig. 2. Levels of Bcl-2 expression in various types of neoplasia of the accessory lobe of the mammary gland. DAB chromagen stain. Lens 10х. Eyepiece 40

Оценка значений экспрессии Ki-67 продемонстрировала, что максимально часто она встречалась у пациентов с низкодифференцированным внутрипротоковым раком добавочной доли и пациенток с микроинвазией добавочной доли, значения показателей при этом составили 24,3 и 50% соответственно. Уровни данных показателей были достоверно ($p < 0,05$) больше значений экспрессии маркера Ki-67 у пациентов с дисплазией, внутридольковым раком и высокодифференцированной протоковой карциномой добавочной доли молочной железы (1,6; 3,5; 2,9%) (рис. 3).

В целом сопоставление профилей экспрессии вышеописанных маркеров показало, что для микроинвазивного рака добавочной доли было характерно сочетание

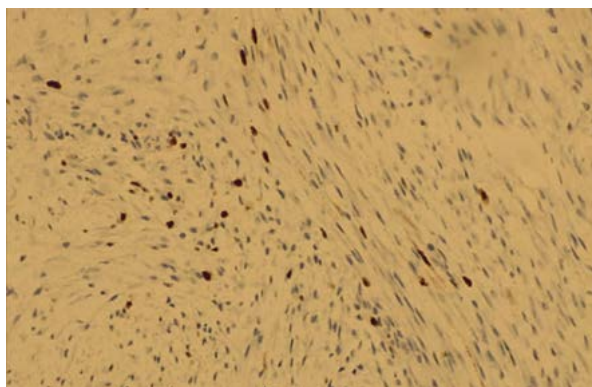


Рис. 3. Уровни экспрессии Ki-67 при различных видах неоплазии добавочной доли молочной железы. Окраска DAB-хромоген. Объектив 10х. Окуляр 40
Fig. 3. Ki-67 expression levels in various types of neoplasia of the accessory lobe of the mammary gland. DAB chromagen stain. Lens 10х. Eyepiece. 40

повышения экспрессии p53 и Ki-67. Реже всего экспрессия p53 и Ki-67 определялась у пациентов с высокодифференцированным внутрипротоковым раком, внутридольковым раком и дисплазией добавочной доли молочной железы. В то же время Bcl-2 экспрессировался при этих видах неоплазии значительно чаще, демонстрируя разнонаправленные тенденции с p53 и Ki-67.

Морфологические характеристики и особенности экспрессии маркеров в зависимости от степени дифференцировки протоковой карциномы *in situ* добавочной доли молочной железы

Сравнение морфологических и иммуногистохимических характеристик в этой группе проводилось отдельно. В нашем исследовании число случаев с высокодифференцированным внутрипротоковым раком ДДМЖ составило 34 (48,9%), с низкодифференцированным – 37 (52,1%). Сравнение уровней исследуемых параметров в зависимости от степени дифференцировки опухоли добавочной доли позволило выявить ряд особенностей у пациентов с протоковым раком *in situ*. Так, некроз при внутрипротоковой карциноме встречался только при низкодифференцированных опухолях. При этом опухолевые пролифераты имели в основном угревидную структуру (64,5% случаев). Степень выраженности поляризации была наибольшей при высокодифференцированном внутрипротоковом раке, причем значение этого показателя не зависело от структуры опухоли. В целом показатели степени поляризации и выраженности некроза имели разнонаправленные тенденции при карциноме *in situ* с разной степенью дифференцировки.

Микрокальцинаты были обнаружены в 49% исследованных образцов, при этом в 16% они были множественными, что, как оказалось, характерно для низкой степени дифференцировки (60% случаев). В 75% случаев определялась угревидная и криброзная структура опухоли. Экспрессия рецепторов к эстрогенам была положительной в 95% случаев высокодифференцированного внутрипротокового рака и в 45%

низкодифференцированного, однако зависимости данного показателя от структурной характеристики внутрипротокового рака выявлено не было. Частота экспрессии прогестероновых рецепторов имела сходный характер (79% при высокодифференцированном протоковом раке и 27% при низкодифференцированном), этот показатель также не зависел от гистологической структуры опухолевых пролифератов.

Уровень экспрессии p53 был наименьшим в подгруппе с высокодифференцированным внутрипротоковым раком добавочной доли (14,7% случаев) и повышался при снижении степени дифференцировки опухоли (40,5%). При этом наибольшие показатели данного параметра встречались при криброзной и угревидной структуре опухоли добавочной доли. В то же время экспрессия маркера апоптоза Bcl-2 была существенным образом связана со степенью дифференцировки опухоли (87,5% при высокодифференцированном внутрипротоковом раке и 39,4% при низкодифференцированном) и ассоциировалась с солидной и папиллярной структурой соответственно. Максимальный уровень экспрессии маркера пролиферативной активности Ki-67 отмечался в подгруппе с низкой степенью дифференцировки (24,3%) и снижался с нарастанием степени дифференцировки (2,9%). Сопоставление уровней экспрессии маркеров апоптоза и пролиферативной активности явно указывает, что при нарастании уровня катаплазии клеточных элементов резко увеличивается уровень пролиферативной активности при одновременном падении уровня апоптоза. В то же время со снижением степени дифференцировки опухоли отмечается нарастание экспрессии белка p53, что является плохим прогностическим фактором, говорящим об увеличении количества активных атипичных клеток в опухолевых пролифератах. Наибольшие значения показателей пролиферативной активности и нарушений дифференцировки отмечались в угревидных и криброзных структурах.

■ ВЫВОДЫ

1. Гистологическое исследование при неоплазиях добавочной доли молочной железы следует дополнять иммуногистохимическим анализом, результаты которого позволяют осуществлять дифференциальную диагностику различных видов неоплазий в добавочной доле молочной железы и дают возможность уточнения прогноза заболевания.
2. Для оценки инвазивного потенциала неоплазий добавочной доли молочной железы целесообразно использовать следующие гистологические и иммуногистохимические признаки: степень дифференцировки клеток; наличие некроза; наличие поляризации; экспрессию p53, Bcl-2, Ki-67.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kamishov SV, Pulatov DA, Yuldasheva NS. Studying the role of molecular biological tumor markers in the choice of immunotherapy method in the accompanying treatment of ovarian and cervical cancer. *Eurasian J Oncol.* 2015;5(2):53–60.
2. Carrasco E, Alvarez PJ, Prados J. Cancer stem cells and their implication in breast cancer. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(7):678–87.
3. Friedl P, Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell.* 2011;147:992–1009.
4. Giampieri S, Manning C, Hooper S, et al. Localized and reversible TGFbeta signalling switches breast cancer cells from cohesive to single cell motility. *Nat Cell Biol.* 2009;11:1287–1296.
5. Gu-Trantien C, Loi S, Garaud S, et al. CD4+ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J Clin Invest.* 2013;123:2873–92.
6. Majidpoor J, Mortezaee K. Steps in metastasis: an updated review. *Med Oncol.* 2021;38:3.
7. Markl B, Wilhelms N, Anthuber M. Circulating cytokeratin-positive cells and tumor budding in colorectal cancer. *World J Clin Oncol.* 2016;7(6):433–440.



Таганович А.Д.¹✉, Ковганко Н.Н.¹, Гуревич Г.Л.², Новская Г.К.², Будник О.А.²,
Готько О.В.³, Прохорова В.И.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Верификация изменения уровня биомаркеров воспалительного ответа в диагностике немелкоклеточного рака легкого

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Таганович А.Д. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, написание текста; Ковганко Н.Н. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, обзор литературы, написание текста; Гуревич Г.Л. – сбор и обработка материала; Новская Г.К. – сбор и обработка материала; Будник О.А. – сбор и обработка материала; Готько О.В. – сбор и обработка материала; Прохорова В.И. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы.

Подана: 07.02.2024

Принята: 21.03.2024

Контакты: ataganovich@gmail.com

Резюме

Введение. Молекулярные участники воспаления рассматриваются в качестве потенциальных маркеров злокачественных новообразований, в частности немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Однако количественные их изменения у пациентов с НМРЛ могут быть вызваны сопутствующей патологией легких воспалительной природы и не отражать в полной мере связь с опухолью.

Цель. Сравнить уровень показателей воспаления в крови при НМРЛ, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и пневмонии.

Материалы и методы. Материалом для исследования служила кровь 217 пациентов с НМРЛ при их поступлении для стационарного лечения, 12 пациентов с ХОБЛ в стадии обострения и 13 пациентов с внебольничной острой пневмонией при поступлении в стационар и при выписке. В контрольную группу вошли 65 условно здоровых людей без легочной патологии. Определялись концентрация CYFRA 21-1 иммуноферментным методом; относительное количество рецепторов CXCR1 и CXCR2 в лимфоцитах, CXCR2 в моноцитах, плотность расположения CXCR2 на лимфоцитах и CXCR1 на гранулоцитах проточной цитометрией, отношения С-реактивный белок (СРБ) / альбумин, лимфоциты/моноциты, эозинофильные лейкоциты / моноциты.

Результаты. При поступлении в стационар в связи с обострением хронического воспаления у пациентов с ХОБЛ и острым воспалением легочной ткани – у пациентов с пневмонией – уровень CYFRA 21-1 не изменился по сравнению с контрольной группой. Медиана относительного количества CXCR1 в лимфоцитах при НМРЛ выросла в 2,9 раза, при ХОБЛ – в 3,1 раза, а при пневмонии – в 3,6 раза. Интенсивность флюоресценции CXCR2 в лимфоцитах – 17%, 20,5% и 60% соответственно, интенсивность флюоресценции CXCR1 в гранулоцитах – 1,9, 2 и 2,1 раза соответственно. Самое

выраженное увеличение по сравнению с контролем было у отношения СРБ/альбумин: НМРЛ – в 6,2 раза, ХОБЛ – в 9,4 раза, пневмония – 10,3 раза, во всех случаях за счет роста СРБ – 4,2, 6,6, 8,1 раза соответственно.

При выписке из стационара по окончании лечения, критерием для которой была ремиссия у пациентов с ХОБЛ или рентгенологическое подтверждение отсутствия воспаления легочной ткани при пневмонии, уровень всех определяемых показателей снизился до контрольного, а отношения лимфоциты/моноциты – вырос до контрольного. Полученные данные демонстрируют зависимость исследуемых параметров крови от воспалительного процесса в легочной ткани. При этом причина воспаления не имеет значения.

Заключение. У пациентов с НМРЛ в условиях ремиссии хронического воспаления или отсутствия острого воспалительного процесса происходящие изменения показателей воспаления отражают развитие и (или) рецидивирование опухоли.

Ключевые слова: диагностика, немелкоклеточный рак легкого, воспаление, лабораторные показатели, кровь

Tahanovich A.¹, Kauhanka N.¹, Gurevich G.², Novskaya G.², Budnik O.², Gotko O.³, Prokhorova V.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

³ N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Verification of Blood Inflammatory Biomarkers Changes in the Diagnosis of Non-Small Cell Lung Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tahanovich A. – study concept and design, literature review, text writing; Kauhanka N. – collection and processing of material, statistical data processing, literature review, writing the text; Gurevich G. – collection and processing of material; Novskaya G. – collection and processing of material; Budnik O. – collection and processing of material; Gotko O. – collection and processing of material; Prokhorova V. – study concept and design, literature review, text writing.

Submitted: 07.02.2024

Accepted: 21.03.2024

Contacts: ataganovich@gmail.com

Abstract

Introduction. Molecular participants in inflammation are considered as potential markers of malignant neoplasms, in particular, non-small cell lung cancer (NSCLC). However, their quantitative changes in patients with NSCLC may be caused by concomitant inflammatory lung pathology and do not fully reflect the relationship with the tumor.

Purpose. Comparison of blood levels of inflammation indicators in NSCLC, congestive obstructive pulmonary disease (COPD) and pneumonia.

Materials and methods. The material for the study was the blood of 217 patients with NSCLC upon admission into the hospital, 12 patients with COPD during exacerbation, and 13 patients with community-acquired acute pneumonia upon admission to the

hospital and at discharge. The control group included 65 apparently healthy people without pulmonary pathology. The concentration of CYFRA 21-1 was determined by enzyme immunoassay; relative number of CXCR1 and CXCR2 receptors in lymphocytes, CXCR2 in monocytes, density of CXCR2 on lymphocytes and CXCR1 on granulocytes by flow cytometry, C-reactive protein (CRP)/albumin, lymphocytes/monocytes, eosinophilic leukocytes/monocytes ratios.

Results. Upon admission to the hospital due to exacerbation of chronic inflammation in patients with COPD and acute inflammation of the lung tissue in patients with pneumonia, the level of CYFRA 21-1 did not change compared with the control group. The median relative amount of CXCR1 in lymphocytes increased by 2.9 times in NSCLC, 3.1 times in COPD, and 3.6 times in pneumonia. The fluorescence intensity of CXCR2 in lymphocytes is 17%, 20.5% and 60%, respectively, the fluorescence intensity of CXCR1 in granulocytes is 1.9, 2 and 2.1 times, respectively. The most pronounced increase in comparison with the control was in the CRP/albumin ratio: NSCLC – 6.2 times, COPD – 9.4 times, pneumonia – 10.3 times, in all cases due to the increase in CRP – 4.2, 6.6, 8.1 times, respectively.

At discharge from the hospital at the end of treatment, the criterion for which was remission in patients with COPD or radiological confirmation of the absence of inflammation of the lung tissue in pneumonia, the level of all determined indicators decreased to the control level, and the ratio of lymphocytes/monocytes increased to the control one. The data obtained demonstrate the dependence of the studied blood parameters on the inflammatory process in the lung tissue. The cause of inflammation does not matter.

Conclusion. In NSCLC patients in remission of chronic inflammation or in the absence of an acute inflammatory process, the ongoing changes in inflammation indicators reflect the development and (or) recurrence of the tumor.

Keywords: diagnosis, non-small cell lung cancer, inflammation, laboratory indicators, blood

Рак легкого является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием и основной причиной смерти от рака в мире [1]. При этом показатель 5-летней выживаемости таких пациентов составляет 10–20% [2]. Ранее было показано, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – важный фактор риска рака легкого [3]. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. ХОБЛ станет третьей ведущей причиной смерти во всем мире [10]. ХОБЛ распространена среди населения среднего и пожилого возраста и включает хронический бронхит и эмфизему [4]. Именно эти легочные изменения увеличивают частоту встречаемости рака легкого в 2,44 и 1,47 раза соответственно [5]. Данные длительного (более 14 лет) наблюдения привели к заключению, что рак легкого является одной из основных причин смерти пациентов с ХОБЛ [6, 7].

Основной причиной прогрессирования ХОБЛ является воспалительное повреждение [8]. Вдыхание частиц из загрязненного воздуха вызывает чрезмерную секрецию цитокинов и хемотаксических факторов, которые участвуют в формировании воспалительного ответа.

Еще одно заболевание легких с воспалением терминальных отделов дыхательных путей, альвеол и легочного интерстиция – пневмония. Воспаление усиливает

развитие злокачественного новообразования, включая инициацию, продвижение, прогрессирование и метастазирование опухоли [9, 10]. В настоящее время лечение рака, направленное на воспаление и микроокружение опухоли, считается новым направлением химиотерапии [11, 12].

Активное изучение взаимосвязи рака и воспаления, экспрессии факторов адгезии, про- и противовоспалительных цитокинов в опухолевой ткани пациентов со злокачественными новообразованиями способствовало новому пониманию механизмов развития и прогрессирования заболевания. Данные факторы активируют опухолевый ангиогенез, пролиферацию опухолевых клеток и могут выступать в роли гуморальных маркеров опухолевой прогрессии.

Признаками опухолеассоциированного воспаления являются присутствие клеток и медиаторов воспаления (хемокинов, цитокинов) в опухолевой ткани, ремоделирование ткани и ангиогенез, аналогичные наблюдаемым при хроническом воспалительном процессе и репарации ткани. Рецепторы хемокинов и их лиганды участвуют в движении клеток в процессах воспаления, развития опухоли и поддержания гомеостаза ткани, влияя на подвижность, инвазивность и выживание клеток. Клетки и медиаторы воспаления присутствуют практически во всех опухолях, независимо от механизма их развития.

В процессе трансформации многие клетки эпителиального или мезенхимального происхождения начинают экспрессировать рецепторы хемокинов и таким образом используют эти факторы для миграции и выживания в сайтах, удаленных от первичной опухоли. Они оказывают свое действие посредством передачи сигналов через рецепторы. Активация сигнального пути посредством CXCR1/2 в микроокружении опухолей многочисленных видов рака усиливает прогрессирование опухоли, так как способствует пролиферации, ангиогенезу, миграции, инвазии и выживанию клеток. Эти рецепторы CXCR1/2 необходимы для активации и движения воспалительных медиаторов и вовлечены в органоспецифическое метастазирование, в том числе при раке легкого [13].

В последние годы существенное внимание уделяется тому факту, что и рутинные тесты, используемые в настоящее время при общем и биохимическом анализе крови, также могут быть полезны при оценке прогрессирования рака. Так, определение С-реактивного белка используется при различных видах патологии, в том числе и при НМРЛ. Высокий уровень СРБ может быть связан с плохим прогнозом на ранней стадии НМРЛ [14]. Важное значение придается также отношению СРБ к альбуминам, которое может выступать маркером общей выживаемости пациентов с аденокарциномой легкого при химиотерапии цисплатином [15].

Информативным маркером прогноза выживаемости при раке легкого выступают количество и соотношение клеток крови. Показано, что количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и отношение нейтрофилов к лимфоцитам являются маркерами системного воспаления при раке легкого [16]. В случае НМРЛ информативность указанных показателей была выше в сравнении с мелкоклеточным раком легкого при определении общей выживаемости пациентов [17]. В литературе есть указание на то, что повышенное отношение нейтрофилов к лимфоцитам может служить биомаркером неблагоприятного прогноза выживаемости у пациентов с НМРЛ [18]. Установлено, что снижение отношения лимфоцитов к моноцитам является неблагоприятным для прогноза течения заболевания у пациентов с онкологическими

заболеваниями и может служить легкодоступным и недорогим биомаркером при химиотерапии [19]. Высокие отношения нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитам к лимфоцитам были связаны со значительно более короткой безрецидивной и общей выживаемостью [20].

В период 2020–2022 гг. нами проанализированы 42 параметра крови у пациентов с НМРЛ, в которые вошли показатели внутри- и внеклеточного метаболизма, концентрация клеток. На основе полученных данных были разработаны и обоснованы к использованию регрессионные модели, использующие различные комбинации изученных параметров в крови для диагностики I–II стадий развития АК и ПКРЛ (2 уравнения, включающие определение концентрации CYFRA 21-1, С-реактивного белка в сыворотке крови, плотности расположения рецептора CXCR2 на лимфоцитах крови и рецептора CXCR1 на гранулоцитах) [21], для прогнозирования безрецидивной выживаемости пациентов с I–II стадиями АК и ПКРЛ (2 уравнения, включающие результаты определения концентрации антигена CYFRA 21-1; относительного количества CXCR2 в лимфоцитах, отношения СРБ/альбумин, отношения лимфоциты/моноциты в крови [22]; прогнозирования безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией АК и ПКРЛ (2 уравнения, включающие результаты определения концентрации CYFRA 21-1; относительного количества CXCR1 в лимфоцитах и CXCR2 в моноцитах; отношения эозинофильных лейкоцитов к моноцитам) [23, 24].

В настоящей работе приводятся результаты сравнения уровня этих показателей при НМРЛ, ХОБЛ и пневмонии. Необходимость подобного исследования была вызвана вопросом, который возник по ходу работы относительно того, в какой степени обнаруженные нами изменения уровня вышеперечисленных параметров обусловлены наличием опухолевого заболевания, то есть присутствуют ли подобные изменения при воспалительных заболеваниях в отсутствие опухоли. Анализ литературы показал, что, несмотря на очевидность такого вопроса, ранее такие данные отсутствовали.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служила кровь 217 пациентов с НМРЛ при их поступлении в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии МЗ Республики Беларусь (152 мужчины и 65 женщин, средний возраст $63 \pm 23,5$ года, из них с АК – 129, с ПКРЛ – 88; соответственно классификации TNM у 43 – I ст., у 48 – II ст., у 60 – III ст., у 68 – IV ст.), 12 пациентов с ХОБЛ в период обострения и ремиссии (7 мужчин и 5 женщин, средний возраст $61 \pm 19,5$ года), 13 пациентов с острой внебольничной пневмонией при поступлении в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии МЗ Республики Беларусь и перед выпиской из стационара (6 мужчин и 7 женщин, средний возраст $60 \pm 17,5$ года). В контрольную группу вошли 65 условно здоровых добровольцев, не имевших в анамнезе патологии бронхолегочной системы и других хронических заболеваний (31 мужчина и 34 женщины, средний возраст $59 \pm 22,5$ года).

Все обследуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено решением комитета по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Повторный забор крови на анализ проводился после лечения, которое заключалось для пациентов с ХОБЛ в проведении бронхолитической и муколитической

терапии. При тяжелых и частых обострениях ХОБЛ использовались кортикостероидные препараты, по показаниям – антибактериальная терапия. Для пациентов с внебольничной пневмонией проводилось лечение антибактериальными препаратами, применялись бронхолитическая и муколитическая симптоматическая терапия. При посеве мокроты на флору у пациентов с пневмонией были выделены: *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

Кровь из локтевой вены собирали натошак в вакутайнер с ЭДТА-K2. Для получения сыворотки кровь собирали в пробирку с тромбином и разделительным гелем. Анализ клеточного состава крови выполнен на гематологическом анализаторе Sysmex XE-5000 (Sysmex Group, Япония). Определение концентрации С-реактивного белка и концентрации альбуминов в сыворотке крови проводили на биохимическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, США). Определение концентрации антигена CYFRA 21-1 (фрагмента цитокератина-19) в сыворотке крови проводили на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия), использующем принцип электрохемилюминесценции.

Концентрацию рецепторов CXCR1 и CXCR2 в клетках лейкоцитарного ряда и плотность их расположения в мембране клетки определяли, используя проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, США). В пробирку помещали 100 мкл крови, стабилизированной ЭДТА-K2 в качестве антикоагулянта, и смеси растворов соответствующих антител (по 5 мкл), содержащих флуоресцентные метки: CD181(CXCR1)-PE-Cy5 (BioLegend, США), CD182(CXCR2)-PE (BioLegend, США) и CD45-Pacific Orange (Exbio, Чехия). Через 15 мин. инкубации в темноте с антителами, содержащими флуоресцентную метку, к смеси добавляли 1 мл лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, Франция). Фиксацию антител на поверхности клеток проводили с помощью фиксирующего раствора IQTest 3 (Beckman Coulter, Франция).

Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения по критериям Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, а также путем построения гистограмм распределения. Поскольку количественные значения показателей не подчинялись нормальному распределению, анализ проводили методами непараметрической статистики с использованием пакета статистического анализа данных MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Рассчитывались медиана и интерквартильный размах (25%–75%). Для оценки различий между двумя независимыми группами применяли U-критерий Манна – Уитни. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали равным 5%.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе пациентов с НМРЛ значения всех исследуемых показателей были статистически достоверно выше, чем в группе здоровых людей, за исключением отношения лимфоциты/моноциты. Оно было существенно ниже по сравнению с медианой его величины у здоровых людей (табл. 1). Самые большие отклонения от нормы претерпели отношение СРБ/альбумины (6,2 раза), главным образом за счет роста СРБ (в 4,2 раза), CYFRA 21-1 (в 2,1 раза), относительное количество рецепторов CXCR1 и CXCR2 в лимфоцитах (в 2,9 и 2,2 раза соответственно), плотность расположения рецепторов CXCR1 в гранулоцитах (в 1,9 раза). Аналогичные результаты были получены нами ранее [21]. Тогда же было показано, что наблюдавшиеся

изменения нарастают соответственно увеличению распространенности опухолевого процесса. То есть при III и IV стадиях заболевания они более выражены, чем при I и II стадиях.

У пациентов с ХОБЛ и пневмонией имеют место характерные изменения уровня определяемых показателей как по сравнению с контрольной группой, так и в зависимости от остроты воспалительного процесса. При поступлении в стационар в связи с обострением хронического воспаления у пациентов с ХОБЛ и острым воспалением легочной ткани у пациентов с пневмонией уровень CYFRA 21-1 не претерпел изменений по сравнению с контрольной группой. Величина остальных показателей изменилась в том же направлении, что у пациентов с НМРЛ, и для части из них – даже в большей степени. В самом деле, относительное количество CXCR1 в лимфоцитах при НМРЛ выросло в 2,9 раза, если судить по медиане. При ХОБЛ рост составил 3,1 раза, а при пневмонии – 3,6 раза. Интенсивность флюоресценции CXCR2 в лимфоцитах – 17%, 20,5% и 60% соответственно, интенсивность флюоресценции CXCR1 в гранулоцитах – 1,9, 2 и 2,1 раза соответственно.

Таблица 1
Уровень показателей в крови пациентов с НМРЛ, ХОБЛ и пневмонией
Table 1
Blood levels of patients with NSCLC, COPD and pneumonia

Показатель	Контроль	НМРЛ	ХОБЛ		Пневмония	
			поступле- ние	выписка	поступле- ние	выписка
CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	1,59 [1,30; 2,06]	3,31 ¹ [2,21; 5,94]	1,72 ² [1,35; 2,76]	1,67 ² [1,31; 2,81]	1,61 ² [1,17; 2,59]	1,62 ^{2,3} [1,19; 2,64]
CXCR1 лимфоциты, %	5,50 [2,50; 8,90]	16,05 ¹ [9,00; 22,70]	17,10 ¹ [8,05; 24,30]	6,50 ^{2,3} [2,75; 9,20]	19,95 ¹ [10,05; 31,50]	6,50 ^{2,3} [2,40; 9,35]
MFI CXCR1 гранулоциты	28,30 [26,90; 37,60]	52,70 ¹ [37,95; 60,95]	55,20 ¹ [36,85; 61,65]	30,1 ^{2,3} [27,15; 37,55]	58,75 ¹ [38,05; 62,75]	30,30 ^{2,3} [28,15; 39,60]
CXCR2 лимфоциты, %	9,50 [6,60; 12,90]	21,25 ¹ [15,15; 28,40]	27,25 ¹ [14,25; 30,90]	11,15 ^{2,3} [7,30; 13,95]	28,15 ^{1,2} [19,25; 33,35]	11,20 ^{2,3} [7,65; 14,75]
MFI CXCR2 лимфоциты	12,20 [7,20; 14,20]	14,30 ¹ [11,65; 19,05]	14,70 ¹ [10,65; 20,00]	12,15 ^{2,3} [7,10; 14,25]	19,15 ¹ [12,15; 21,15]	12,20 ^{2,3} [7,10; 14,30]
CXCR2 моноциты, %	74,20 [63,50; 85,70]	97,45 ¹ [84,05; 98,20]	97,85 ¹ [83,15; 98,80]	74,55 ^{2,3} [62,80; 85,85]	97,95 ¹ [82,05; 99,25]	74,65 ^{2,3} [62,55; 86,05]
Лимфоциты/ моноциты	3,60 [3,10; 4,50]	2,70 ¹ [1,90; 3,20]	2,50 ¹ [1,60; 3,30]	3,80 ^{2,3} [3,30; 4,90]	2,60 ¹ [1,60; 3,20]	3,50 ^{2,3} [2,70; 5,10]
Эозинофильные лейкоциты / моноциты, $\times 10^{-1}$	3,68 [1,21; 5,32]	5,37 ¹ [2,99; 7,31]	5,23 ¹ [2,74; 6,37]	3,75 ^{2,3} [1,15; 5,29]	5,99 ¹ [2,81; 0,755]	3,63 ^{2,3} [1,43; 5,11]
СРБ, г/л, $\times 10^{-2}$	0,90 [0,10; 2,22]	3,80 ¹ [0,22; 2,29]	5,90 ^{1,2} [3,8; 16,9]	1,40 ^{2,3} [0,6; 3,2]	7,30 ^{1,2} [3,2; 20,7]	1,60 ^{2,3} [0,6; 2,6]
СРБ/альбумины, $\times 10^{-2}$	0,34 [0,24; 0,51]	2,1 ¹ [0,5; 5,6]	3,2 ^{1,2} [0,8; 10,6]	0,38 ^{2,3} [0,003; 0,54]	3,5 ^{1,2} [0,2; 6,22]	0,58 ^{2,3} [0,34; 0,74]

Примечания: ¹ по сравнению со здоровыми людьми; ² по сравнению с пациентами с НМРЛ; ³ по сравнению с уровнем показателя при поступлении в стационар.



Таблица 2
Уровень показателей в крови пациентов с НМРЛ и ХОБЛ
Table 2
Blood levels of patients with NSCLC and COPD

Показатель	НМРЛ (без ХОБЛ) n=164	НМРЛ + ХОБЛ n=53
CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	3,42* [2,24; 6,01]	3,29* [2,11; 5,83]
CXCR1 лимфоциты, %	15,95* [8,90; 22,50]	16,15* [9,10; 22,80]
MFI CXCR1 гранулоциты	52,80* [38,05; 61,25]	52,60* [37,75; 60,65]
CXCR2 лимфоциты, %	21,20* [15,20; 28,50]	21,30* [15,10; 28,00]
MFI CXCR2 лимфоциты	14,25* [11,60; 19,15]	14,30* [11,05; 19,55]
CXCR2 моноциты, %	97,35* [83,15; 98,35]	97,50* [84,15; 98,80]
Лимфоциты/моноциты	2,80* [1,90; 3,30]	2,60* [1,20; 3,20]
Эозинофильные лейкоциты / моноциты	5,29* [2,73; 7,05]	5,43* [3,01; 7,43]
СРБ, г/л, $\times 10^{-2}$	3,70* [0,21; 2,21]	3,90* [0,25; 2,32]
СРБ/альбумины, $\times 10^{-2}$	2,00* [0,50; 5,10]	2,20* [0,60; 5,80]

Примечание: * по сравнению со здоровыми людьми.

Самое выраженное увеличение по сравнению с контролем демонстрирует отношение СРБ/альбумин: НМРЛ – в 6,2 раза, ХОБЛ – в 9,4 раза, пневмония – 10,3 раза, во всех случаях за счет роста СРБ – 4,2, 6,6, 8,1 раза соответственно. Несмотря на такую закономерность разница значений медиан этих показателей между пациентами с НМРЛ, ХОБЛ и пневмонией была статистически недостоверна.

При выписке из стационара по окончании лечения, критерием для которой была ремиссия у пациентов с ХОБЛ или рентгенологическое подтверждение отсутствия воспаления легочной ткани при пневмонии, уровень всех определяемых показателей снизился, а отношения лимфоциты/моноциты – вырос до контрольного.

Полученные данные четко демонстрируют зависимость исследуемых параметров крови от воспалительного процесса в легочной ткани. При этом причина воспаления не имеет значения или если и имеет, то минимальное. Аргументом в пользу такого суждения служит концентрация CYFRA 21-1. Под этим названием подразумевается антиген, который является растворимым фрагментом цитокератина-19. Он не имеет отношения к участникам воспалительной реакции, а является продуктом метаболизма (апоптоза) и структуры различных эпителиальных опухолей, включая рак легкого [25]. Поэтому концентрация этого белка в крови выросла только у пациентов с НМРЛ, а при ХОБЛ и пневмонии она не изменилась по сравнению с контролем.

Для дальнейшего анализа из группы обследованных пациентов с НМРЛ были выделены те, у которых в анамнезе имелся диагноз ХОБЛ в качестве сопутствующего заболевания. Все отобранные пациенты, по данным обследования, находились в фазе ремиссии. Это соответствует тактике лечения НМРЛ. Сравнение результатов определения всех исследуемых параметров крови показывает, что они не отличаются у пациентов с НМРЛ и ХОБЛ в качестве сопутствующей патологии и пациентов с НМРЛ без ХОБЛ (табл. 2), как по отношению друг к другу, так и по сравнению со значениями этих показателей у здоровых людей.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показывает, что изменение величины большинства этих параметров (концентрации С-реактивного белка, плотности расположения рецептора CXCR2 на лимфоцитах крови и рецептора CXCR1 на гранулоцитах, относительного количества CXCR2 и CXCR1 в лимфоцитах, CXCR2 в моноцитах, отношения СРБ/альбумин, лимфоциты/моноциты, эозинофильные лейкоциты / моноциты) сопутствует воспалительному ответу организма независимо от этиологии. Оно однотипно с обнаруженными изменениями в крови пациентов с НМРЛ, которые легли в основу созданных диагностических и прогностических моделей при этом заболевании, но в условиях ремиссии хронического воспаления или отсутствия острого воспалительного процесса в полной мере вызваны развитием и рецидивом опухоли.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
2. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., et al. CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125):1023–1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
3. Sanchez-Salcedo P., Berto J., de-Torres J.P., et al. Lung cancer screening: fourteen year experience of the Pamplona early detection program (P-IELCAP). *Arch Bronconeumol.* 2015;51(4):169–76. doi: 10.1016/j.arbres.2014.09.019.
4. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(5):557–582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
5. Brenner D.R., Boffetta P., Duell E.J., et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol.* 2012;176(7):573–85. doi: 10.1093/aje/kws151.
6. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A., et al. Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(4):233–9. doi: 10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005.
7. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106(2):196–204. doi: 10.7326/0003-4819-106-2-196.
8. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
9. Elinav E., Nowarski R., Thaiss C.A., et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(11):759–71. doi: 10.1038/nrc3611.
10. Grivennikov S., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883–99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
11. Hsieh H.L., Tsai M.M. Tumor progression-dependent angiogenesis in gastric cancer and its potential application. *World J Gastrointest Oncol.* 2019;11(9):686–704. doi: 10.4251/wjgo.v11.i9.686.
12. Kim M.Y., Oskarsson T., Acharyya S., et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell.* 2009;139(7):1315–26. doi: 10.1016/j.cell.2009.11.025.
13. Liu Q., Li A., Tian Y., et al. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016;31:61–71. doi: 10.1016/j.cytogr.2016.08.002.
14. Leuzzi G., Galeone C., Gisabella M., et al. Baseline C-reactive protein level predicts survival of early-stage lung cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Tumori.* 2016;102(5):441–449. doi: 10.5301/tj.5000522.
15. Koh Y.W., Lee H.W. Prognostic impact of C-reactive protein/albumin ratio on the overall survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancers receiving palliative chemotherapy. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(19):e6848. doi: 10.1097/MD.00000000000006848.
16. Aloe C., Wang H., Vlahos R., et al. Emerging and multifaceted role of neutrophils in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(6):2806–2818. doi: 10.21037/tlcr-20-760.
17. Ozyurek B.A., Ozdemirel T.S., Ozden S.B., et al. Does advanced lung inflammation index (ALI) have prognostic significance in metastatic non-small cell lung cancer? *Clin Respir J.* 2018;12(6):2013–2019. doi: 10.1111/crj.12768.
18. Yu Y., Qian L., Cui J. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting lung cancer prognosis: A meta-analysis of 7,219 patients. *Mol Clin Oncol.* 2017;7(3):498–506. doi: 10.3892/mco.2017.1342.
19. Jin J., Yang L., Liu D., et al. Prognostic Value of Pretreatment Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2021;20:1533033820983085. doi: 10.1177/1533033820983085.
20. Zhai B., Chen J., Wu J., et al. Predictive value of the hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) in patients with non-small cell lung cancer after radical lung cancer surgery. *Ann Transl Med.* 2021;9(12):976. doi: 10.21037/atm-21-2120.
21. Tahanovich A., Kauhanka N., Prokhorova V., et al. Diagnostic models of non-small cell lung cancer based on determination of blood cytokines and their receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series. 2021;18(4):445–455. (in Russian). doi: 10.29235/1814-6023-2021-18-4-445-455.
22. Tahanovich A., Kauhanka N., Prokhorova V., et al. Determination of the Risk of Tumor Progression in Patients with Early Stages of Adenocarcinoma and Squamous Cell Lung Carcinoma Based on Laboratory Parameters. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* 2022;16(2):154–163. (in Russian). doi: 10.18097/PBMC20216706507.
23. Tahanovich A., Kauhanka N., Murashka D., et al. Preoperative blood markers for prediction of recurrence-free survival after surgical treatment of patients with stage III lung adenocarcinoma. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2022;67(11):640–646. (in Russian). doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-640-646.
24. Tahanovich A., Kauhanka N., Murashka D., et al. Prediction of recurrence-free survival of patients with stage III lung squamous cell carcinoma after surgical treatment. *Healthcare.* 2022;11:44–50. (in Russian)
25. Buccheri G., Ferrigno D. Lung tumor markers of cytokeratin origin: an overview. *Lung Cancer.* 2001;34 Suppl 2:65–9. doi: 10.1016/S0169-5002(01)00347-6.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.025>
УДК 616.24-006-089



Лясников К.А.✉, Шляхтунов Е.А.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Циркулирующие опухолевые клетки, экспрессирующие мРНК сурвивина (BIRC5), как маркер прогноза у радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–II стадии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Лясников К.А. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, подготовка текста; Шляхтунов Е.А. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Этические аспекты: исследование одобрено этическим комитетом УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», а также этическим комитетом УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер».

Подана: 08.02.2024

Принята: 21.03.2024

Контакты: Hitman7506@yandex.ru

Резюме

Цель. Изучить прогностическое значение циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), экспрессирующих ген сурвивина (BIRC5), у радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–II стадии.

Материалы и методы. В исследование было включено 66 пациентов с резектабельным НМРЛ I–IIB (pT1–3N0–1M0) в возрасте $60,7 \pm 8,17$ года. Среди пациентов было 17 женщин (25,76%) и 49 мужчин (74,24%). Всем пациентам были выполнены радикальные операции. Исследование экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в циркулирующих опухолевых клетках проводилось в день операции, через 3 месяца после операции. Исследование экспрессии было произведено при помощи РТ-ПЦР, была исследована нормализованная экспрессия гена BIRC5 в ЦОК.

Результаты. Через 3 месяца после радикальной операции положительная экспрессия сурвивина была выявлена у 22 (33,3%) из 66 пациентов с НМРЛ I–II стадии ($M \pm m$) – $0,652 \pm 0,17$ (min – 0,001; max – 2,918).

Выявлена взаимосвязь между наличием экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК и размером первичной опухоли (>35 мм) ($p=0,024$), стадией ($p=0,004$) и поражением регионарных лимфатических узлов ($p=0,04$).

Безрецидивная выживаемость в среднем составила 38,3 мес., с индивидуальными колебаниями от 3 до 56,3 мес.

Общая выживаемость в среднем составила 51,7 мес., с индивидуальными колебаниями от 8,4 до 56,3 мес.

Выводы. Определение экспрессии гена сурвивина BIRC5 в обогащенном образце периферической крови является достоверным идентификатором ЦОК и маркером минимальной остаточной болезни. Сохранение в периферической крови пациентов после радикальной операции по поводу НМРЛ IA–IIB стадии ЦОК, экспрессирующих мРНК сурвивина, способствует высокому риску метастазирования и сокращает безрецидивную выживаемость.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, циркулирующие опухолевые клетки, сурвивин, факторы риска

Liasnikau K., Shliakhtunou Ya.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Circulating Tumor Cells Expressing Survivin (BIRC5) mRNA as a Prognosis Marker in Radically Operated Patients with Stage I–II Non-Small Cell Lung Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Liasnikau K. – development of the concept and design of the study, collection of material, analysis of the data obtained, statistical data processing, text preparation; Shliakhtunou Ya. – development of the concept and design of the study, editing.

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and medicines: the work was carried out in accordance with the research plan of the educational institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University". The authors did not receive financial support from drug manufacturing companies.

Ethical aspects: the study was approved by the Ethics Committee of the Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, as well as the Ethics Committee of the Vitebsk Regional Clinical Oncology Dispensary.

Submitted: 08.02.2024

Accepted: 21.03.2024

Contacts: Hitman7506@yandex.ru

Abstract

Purpose. To study the prognostic value of circulating tumor cells (CTCs) expressing the survivin gene (BIRC5) in radically operated patients with stage I–II non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and methods. The study included 66 patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) I–IIB (pT1–3N0–1M0) aged 60.7±8.17 years. Among the patients there were 17 women (25.76%) and 49 men (74.24%). All patients underwent radical surgery. The study of survivin (BIRC5) mRNA expression in CTCs was carried out on the day of surgery, 3 months after surgery. The expression study was carried out using RT-PCR, and the normalized expression of the BIRC5 gene in CTCs was examined.

Results. 3 months after radical surgery, positive expression of survivin was detected in 22 (33.3%) of 66 patients with stage I–II NSCLC ($M\pm m$) 0.652±0.17 (min – 0.001; max – 2.918). A relationship was found between the presence of survivin (BIRC5) mRNA expression in CTCs and the size of the primary tumor (>35 mm) ($p=0.024$), stage ($p=0.004$) and involvement of regional lymph nodes ($p=0.04$).

Relapse-free survival averaged 38.3 months, with individual variations from 3 months to 56.3 months.

Overall survival averaged 51.7 months, with individual variations from 8.4 months to 56.3 months.

Conclusions. Determination of survivin gene BIRC5 expression in an enriched peripheral blood sample is a reliable identifier of CTCs and a marker of minimal residual disease. The persistence of CTCs expressing survivin mRNA in the peripheral blood of patients after radical surgery for stage IA–IIB NSCLC contributes to a high risk of metastasis and reduces relapse-free survival.

Keywords: non-small cell lung cancer, circulating tumor cells, survival, risk factors

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого является основной причиной смертности от рака как у мужчин, так и у женщин в возрасте 50 лет и старше, вызывая гораздо больше смертей, чем рак молочной железы, рак простаты и колоректальный рак вместе взятые [1].

По данным Белорусского канцер-регистра, в 2019 г. было выявлено 4438 случаев рака легкого, что соответствует 3-му месту (8,2%) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями.

В большинстве случаев немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) выявляется при значительном местном или метастатическом распространении. Прогноз заболевания главным образом зависит от стадии опухолевого процесса на момент постановки диагноза, тем не менее, 5-летняя выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого составляет менее 26% [2].

Диагностика НМРЛ на стадии местнораспространенного или метастатического процесса и вследствие этого крайне плохой прогноз [3] диктуют необходимость поиска биомаркеров, которые сделали бы возможными выявление НМРЛ на ранних стадиях, оценку прогноза и определение потенциальных мишеней для персонализированной терапии.

Наиболее эффективным методом лечения рака легкого остается хирургический. Тем не менее, несмотря на накопленный опыт, все еще многим пациентам операция не приносит желаемого результата.

Несмотря на радикальное лечение, у 30–55% пациентов наступает рецидив, преимущественно в виде отдаленного метастазирования, что позволяет предположить раннюю диссеминацию опухолевых клеток [4].

Имеются данные о том, что у определенной категории пациентов без клинически обнаруживаемых отдаленных метастазов на момент постановки диагноза и после операции могут развиваться микрометастазы.

Таким образом, присутствие опухолевых клеток в организме, которые не могут быть обнаружены при использовании современных методов диагностики, применяющихся для определения стадии опухолевого процесса у онкологических

пациентов после удаления первичной опухоли, определяется как минимальная остаточная болезнь (МОБ) [5].

В связи с этим перспективным направлением является обнаружение в крови пациентов с НМРЛ циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), которые выделяются из первичной опухоли в периферический кровоток и играют центральную роль в метастатическом распространении рака легкого, что в конечном итоге является причиной прогрессирования данного заболевания и смерти пациентов [6]. Более глубокое понимание механизмов диссеминации циркулирующих опухолевых клеток открывает перспективные возможности для разработки методов, способствующих ранней диагностике рака легкого и мониторингу лечения.

Применение их в качестве жидкостной биопсии путем простого взятия периферической венозной крови является перспективным направлением для оценки опухолевой эволюции и мониторинга статуса пациента на этапах специального лечения [7].

Поскольку большинство видов злокачественных опухолей имеют эпителиальное происхождение, наиболее распространенным маркером, используемым для идентификации ЦОК, являются молекулы клеточной адгезии (ЕрСAM), «универсальный» эпителиальный маркер рака [8].

Многие исследования продемонстрировали, что ЦОК при раке молочной железы и простаты являются ЕрСAM-положительными. Была подтверждена их прогностическая ценность как на ранней, так и на метастатической стадии [9, 10].

Несмотря на имеющиеся сомнения относительно того, подходят ли технологии на основе ЕрСAM для обнаружения всех ЦОК, многочисленные исследования продемонстрировали потенциальную ценность ЕрСAM-положительных ЦОК в клинической практике.

В 2021 г. группой авторов во главе с Wankhede D. был опубликован метаанализ, посвященный изучению роли ЦОК как прогностического биомаркера при резектабельном НМРЛ [11].

Было продемонстрировано, что статус ЦОК+ оказывал негативное влияние на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Таким образом, ЦОК могут быть многообещающим прогностическим биомаркером смертности и рецидивов на ранних стадиях НМРЛ [11].

В настоящее время метод ПЦР-анализа [5] приобрел большую популярность благодаря своей доступности и достаточно низкой стоимости. С использованием различных модификаций ПЦР возможно определение экспрессии опухоль-ассоциированных генов как в первичной опухоли, так и в циркулирующих опухолевых клетках. Ряд генов (BIRC5, Erb-B2/Her2-Neu) могут рассматриваться в настоящее время как маркеры МОБ [12], что порождает необходимость детальных исследований.

Ген сурвивина (BIRC5) расположен на длинном плече 17-й хромосомы, что приводит к кодированию белка из 142 аминокислот. Сурвивин является членом семейства белков – ингибиторов апоптоза (IAP), имеет двойную клеточную функцию как ингибитор апоптоза и как регулятор митоза.

Сурвивин экспрессируется во многих эмбриональных тканях, а также в большинстве злокачественных опухолей: легких, толстой кишки, молочной железы, желудка. Однако в здоровых дифференцированных тканях он либо не обнаруживается, либо выражен на очень низком уровне, поэтому можно сделать вывод о том, что ген



антиапоптотического белка сурвивина BIRC5 можно рассматривать в качестве одного из перспективных биомаркеров для идентификации ЦОК [13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить прогностическое значение ЦОК, экспрессирующих ген сурвивина (BIRC5), у радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–II стадии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сплошное проспективное нерандомизированное исследование были включены 66 пациентов с резектабельным немелкоклеточным раком легкого I–IIB (pT1–3N0–1M0) стадии, которые проходили лечение в период с января 2019 г. по декабрь 2020 г. в онкологическом торакальном отделении УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июля 2018 г. № 60 «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований».

Средний возраст пациентов (M±SD) составил 60,7±8,17 года, с индивидуальными колебаниями от 34 до 78 лет. Среди пациентов преобладали мужчины – 49 (74,24%) человек, женщин – 17 (25,76%).

Большинство опухолей были категории pT2A (48,5%), с отсутствием регионарных метастазов pN0 – 80,3%, со средней и низкой степенью дифференцировки G2–G3 – 74,5%, в основном без лимфовенозной стромальной инвазии LVSI– (81,8%). Наиболее часто встречалась IB стадия (36,36%), реже IIA стадия – 4,54%. Аденокарцинома встречалась в 62,1% случаев.

Характеристики опухолевого процесса и морфологические характеристики опухоли у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1
Характеристика опухолевого процесса у пациентов, включенных в исследование (n=66)
Table 1
Characteristics of the tumor process in patients included in the study (n=66)

Показатели	Количество пациентов (%)
T1A	2 (3)
T1B	12 (18,2)
T1C	12 (18,2)
T2A	32 (48,5)
T2B	5 (7,6)
T3	3 (4,5)
N0	53 (80,3)
N1	13 (19,7)
IA стадия	23 (34,85)
IB стадия	24 (36,36)
IIA стадия	3 (4,54)
IIB стадия	16 (24,25)
Пневмонэктомия	2 (3)
Лоб-билобэктомия	64 (97)

Таблица 2
Клинико-морфологическая характеристика первичной опухоли группы исследования (n=66)
Table 2
Clinical and morphological characteristics of the primary tumor of the study group (n=66)

Признак	Варианты	Значения	
		абс.	%
Морфологическое строение	Плоскоклеточный рак	21	31,8
	Аденокарцинома	41	62,1
	Прочие типы	4	6,1
Степень дифференцировки	G1	22	33,3
	G2–3	44	66,7
Лимфовенозная сосудистая инвазия	LVSI+	12	18,2
	LVSI–	54	81,8
Размер опухоли (мм)	меньше 35	49	74,2
	35 и более	17	25,8

Всем пациентам в группе с первичным НМРЛ были выполнены радикальные операции в объеме пневмонэктомии – 2 (3%) и лобэктомии-билобэктомии – 64 (97%).

Для участия в исследовании все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

После окончания специального лечения пациентов наблюдали в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года – каждые 6 месяцев, далее – 1 раз в год.

У пациентов до операции, а также через 3 месяца после операции исследовались образцы периферической крови на наличие циркулирующих опухолевых клеток путем взятия периферической крови из локтевой вены утром натощак в объеме 5 мл в стерильную вакуумную пробирку с K2ЭДТА для последующего обогащения и выделения ЦОК. Образцы крови хранились при 4 °С до исследования. Кровь использовалась для анализа в день ее забора.

Обогащение и выделение ЦОК проводились с использованием технологии экспресс-выделения опухолевых клеток из цельной крови на основе ковалентно связанных антител для CD326 на немагнитную полимерную матрицу крупных микросфер с последующей изоляцией ЦОК по размеру (S-pluriBeadMaxiReagentKitandanti-human CD326 S-pluriBead, Германия). Выделение мРНК из лизированных, обогащенных клеток проводилось в соответствии с инструкциями производителя наборов для выделения РНК (ООО «СИВитал», Беларусь). Используя технологию обратной транскрипции, синтезировали кДНК, которую применяли в последующем для анализа экспрессии гена в режиме реального времени. Для анализа экспрессии гена BIRC5 использовали оригинальные разработанные тест-системы для определения транскрипции кДНК сурвивина (BIRC5) методом ПЦР в реальном времени (ООО «СИВитал», Беларусь). В качестве референсного гена во всех случаях использовался ген «домашнего хозяйства» с-ABL. Результаты исследования выражались как отношение экспрессии гена-мишени к референсному гену.

Учитывая уникальность технологии обогащения и выделения ЦОК, уже само определение экспрессии референсного гена с-ABL подтверждало наличие в образце клеток, экспрессирующих на своей поверхности EpCAM (CD 326). Качественная

оценка и количественная характеристика нормализованной экспрессии гена BIRC5 позволяли идентифицировать ЦОК и оценить их фенотип и функциональную активность. Все этапы ПЦР-исследования выполнялись на оборудовании Bio Rad, США.

Статистика

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программного обеспечения SPSS (версия 21, США), STATISTICA (версия 10, США) и включала проверку нормальности распределения количественных показателей в выборке с использованием критерия Shapiro – Wilk. Количественные значения показателей не подчинялись нормальному закону распределения и описывались в виде медианно-квартильных характеристик: медианы, 25-го (LQ) и 75-го (UQ) квартилей. Сравнение категориальных переменных проводилось по критерию хи-квадрат Пирсона (χ^2), по качественному бинарному – с использованием двух критериев с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера в соответствии с условиями их применимости.

Общая и безрецидивная выживаемость определялись методом Каплана – Майера. Критерии различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитывались значения общей и безрецидивной выживаемости по методу Каплана – Майера. Сравнение выживаемости в двух группах проводилось с помощью критерия log-rank, в трех – с помощью критерия χ^2 .

Сравнение групп по отдаленным результатам лечения проводилось также по величине относительного риска смерти от онкологического заболевания. Рассчитывались отношения рисков (ОР), 95%-ный доверительный интервал отношения рисков и уровень значимости различных рисков. Относительный риск и его 95%-ный доверительный интервал вычислялись с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

Для выявления показателей, влияющих на риск неблагоприятного исхода, проведен моновариантный анализ по всем отдельным показателям. Показатели, связанные с риском, с уровнем статистической значимости $p < 0,05$ включены в качестве предикторов в мультивариантную модель.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании периферической крови пациентов с верифицированным первичным неметастатическим НМРЛ IA–IIB стадии утром перед операцией мРНК-BIRC5 положительные ЦОК были выявлены у 36 пациентов из 66 обследованных, что составило 54,5%.

В ЦОК-положительных образцах, полученных до операции, определялась экспрессия гена сурвивина со средним значением ($M \pm Me$) $0,691 \pm 0,15$ (min – 0,001; max – 4,3017).

Положительные мРНК-BIRC5 ЦОК через 3 месяца после операции определялись у 22 пациентов из 66, что составило 33,3%. Необходимо отметить, что в ЦОК-положительных образцах определялась экспрессия сурвивина со средним значением ($M \pm Me$) $0,652 \pm 0,17$ (min – 0,001; max – 2,918), достоверно ниже предоперационного уровня.

Выполнен корреляционный анализ уровня экспрессии таргетного гена в зависимости от клиничко-морфологических характеристик опухоли.

Получены прямые корреляции между наличием экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК и размером первичной опухоли (>35 мм) ($p=0,024$), стадией ($p=0,004$) и поражением регионарных лимфатических узлов ($p=0,04$).

К концу 3 лет наблюдения прогрессирование заболевания наступило у 17 (25,7%) пациентов. Прогрессирование заболевания было выражено в появлении отдаленных метастазов в печени (5,8%), в надключичных и медиастинальных лимфатических узлах (35,3%), в легких (23,5%), в костях (11,7%), в головном мозге (23,5%). Безрецидивная выживаемость в среднем составила 38,3 мес., с индивидуальными колебаниями от 3 до 56,3 мес. Графики выживаемости представлены на рис. 1 и 2.

Таблица 3
Экспрессия гена BIRC5 в циркулирующих опухолевых клетках до начала лечения и через 3 месяца после окончания специального лечения

Генетическая сигнатура ЦОК	Значение показателей							
	Mean	n	%	Med	Min	Max	LQ	UQ
BIRC5 до операции	0,691	36	54,5	0,228	0,001	4,3017	0,004	1,111
BIRC5 через 3 месяца после операции	0,652	22	33,3	0,412	0,001	2,918	0,002	0,113

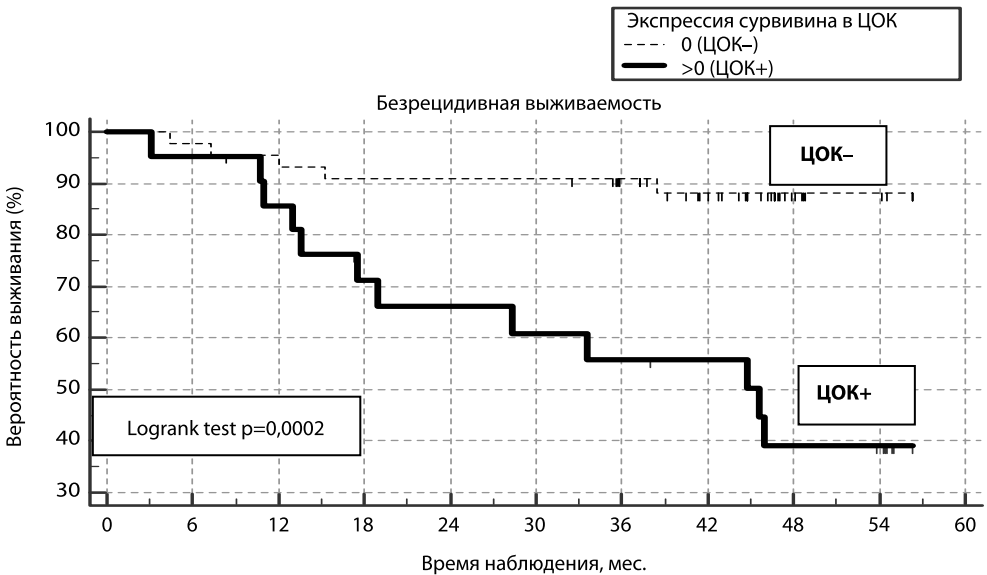


Рис. 1. Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК у пациентов, страдающих НМРЛ IА–IВ стадии
Fig. 1. Relapse-free survival rates depending on the expression of survivin (BIRC5) mRNA in CTCs in patients suffering from stage IА–IВ NSCLC

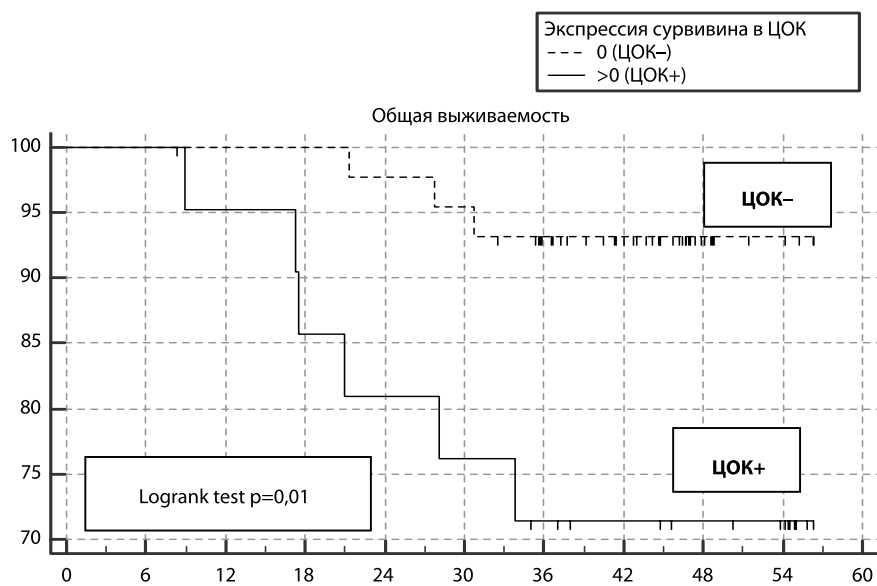


Рис. 2. Показатели общей выживаемости в зависимости от экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК у пациентов, страдающих НМРЛ IA–IIB стадии
Fig. 2. Overall survival rates depending on the expression of survivin (BIRC5) mRNA in CTCs in patients suffering from stage IA–IIB NSCLC

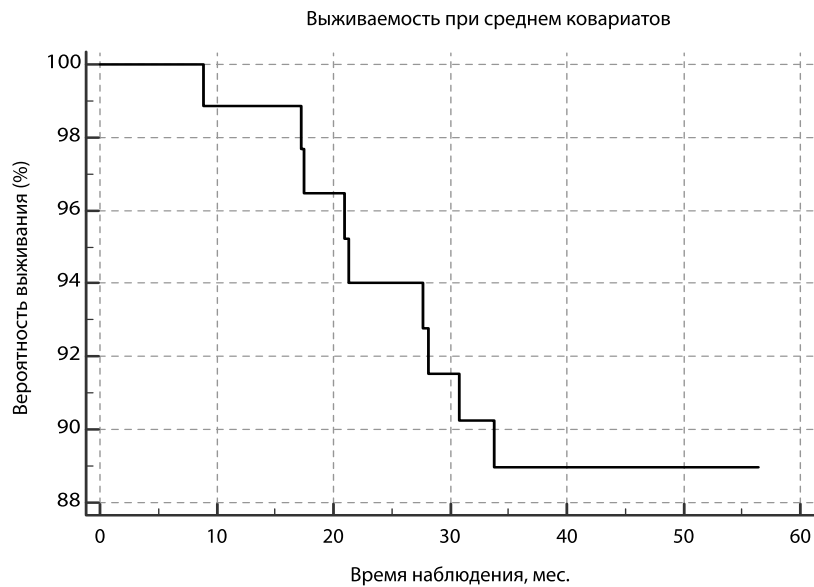


Рис. 3. Анализ факторов риска общей выживаемости у пациентов с экспрессией мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК через 3 месяца после операции (n=66)
Fig. 3. Analysis of risk factors for overall survival in patients with survivin (BIRC5) mRNA expression in CTCs 3 months after surgery (n=66)

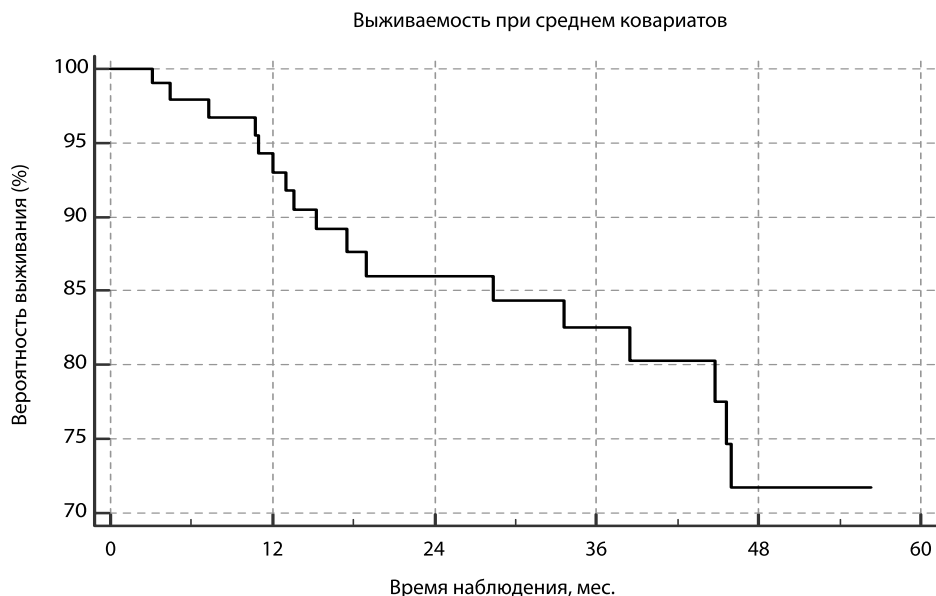


Рис. 4. Анализ факторов риска безрецидивной выживаемости у пациентов с экспрессией мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК через 3 месяца после операции (n=66)
Fig. 4. Analysis of risk factors for disease-free survival in patients with survivin (BIRC5) mRNA expression in CTCs 3 months after surgery (n=66)

На рис. 3 видно, что экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК через 3 месяца после операции оказывает значимое влияние на общую выживаемость пациентов с НМРЛ ($p=0,02$).

Из 66 пациентов группы исследования в течение 3 лет умерло от прогрессирования заболевания 9 человек (13,6%), общая выживаемость в среднем составила 51,7 мес., с индивидуальными колебаниями от 8,4 до 56,3 мес.

При оценке факторов риска по Коксу (рис. 4) установлено, что экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК через 3 месяца после операции оказывает значимое влияние на безрецидивную выживаемость при НМРЛ ($p<0,006$).

Данные результаты свидетельствуют о том, что экспрессия сурвивина в ЦОК, изолированных у пациентов через 3 месяца после операции, является негативным фактором прогноза и отражает клиническое течение заболевания.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью выявления ЦОК на ранних стадиях НМРЛ является определение пациентов с высоким риском рецидива после операции с целью выбора оптимальной стратегии лечения и последующего наблюдения.

Несмотря на радикальное хирургическое лечение, более 20% пациентов, имеющих по общепринятым критериям ранние стадии заболевания, подвержены рецидиву и в конечном итоге умирают от прогрессирования немелкоклеточного рака легкого [9]. В связи с этим все больше данных свидетельствуют о том, что циркулирующие

клетки, которые поступают из первичной опухоли в кровоток с момента начала злокачественного процесса, являются одной из основных причин раннего рецидива у радикально оперированных пациентов с НМРЛ [9].

В исследовании Cao W. et al. была изучена прогностическая роль циркулирующих опухолевых клеток, экспрессирующих сурвивин, после радикальной операции у пациентов с раком желудка. Оценка экспрессии сурвивина в ЦОК проводилась с помощью ОТ-ПЦР. Из 98 обследованных пациентов 45 (45,9%) были положительными по мРНК сурвивина. Экспрессия мРНК сурвивина коррелировала со стадией опухолевого процесса ($p < 0,001$), метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов ($p = 0,009$) и степенью дифференцировки ($p = 0,001$). Было продемонстрировано, что стадия опухолевого процесса и наличие ЦОК, экспрессирующих мРНК сурвивина, были независимыми прогностическими факторами безрецидивной выживаемости ($p = 0,007$ и $p < 0,001$ соответственно) [14].

Как уже отмечалось, в 2021 г. группой авторов во главе с Wankhede D. был опубликован метаанализ, посвященный изучению роли ЦОК как прогностического биомаркера при резектабельном НМРЛ [11].

Было продемонстрировано, что статус ЦОК в значительной степени предсказывает показатели выживаемости пациентов с НМРЛ на ранней стадии. В частности, статус ЦОК+ оказывал негативное влияние на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, независимо от времени и источника забора крови (кровь из легочной вены или периферического кровотока), методов обнаружения ЦОК и продолжительности наблюдения. Кроме того, было установлено, что стадия опухолевого процесса была связана со статусом ЦОК, при этом пациенты с III стадией с большей вероятностью были ЦОК-положительными [11].

По результатам нашего исследования положительные мРНК-BIRC5 ЦОК через 3 месяца после операции определялись у 22 пациентов, что составило 33,3%. Также были получены прямые корреляции между наличием экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК и размером первичной опухоли (> 35 мм) ($p = 0,024$), стадией ($p = 0,004$) и поражением регионарных лимфатических узлов ($p = 0,04$).

Таким образом, ЦОК могут быть многообещающим прогностическим биомаркером смертности и рецидивов на ранних стадиях НМРЛ.

Кроме обнаружения и количественного подсчета ЦОК, большое значение имеет их функциональная характеристика, которая необходима для оценки прогноза и стратификации пациентов для последующего адъювантного лечения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антиапоптотический белок сурвивин является высокочувствительным и специфичным опухолевым маркером при НМРЛ.

Определение экспрессии гена сурвивина BIRC5 в обогащенном образце периферической крови является достоверным идентификатором ЦОК и маркером минимальной остаточной болезни.

Сохранение в периферической крови пациентов после радикальной операции по поводу НМРЛ IA–IIB стадии ЦОК, экспрессирующих мРНК сурвивина, способствует высокому риску метастазирования и сокращает безрецидивную выживаемость.

Определение уровня экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в циркулирующих опухолевых клетках через 3 месяца после оперативного лечения позволяет повысить

точность прогнозирования возможного исхода заболевания у пациентов с НМРЛ IA–IIB стадии и может использоваться в качестве дополнительного критерия для выделения пациентов группы риска метастазирования после радикальной операции с целью персонализации адъювантной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. *Cancer statistics, 2023*. Published: 12 January 2023. Available at: <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
2. Runowicz C.D., Leach C.R., Henry N.L. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:611–35. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3809
3. Johnson D.H., Schiller J.H., Bunn P.A. Recent clinical advances in lung cancer management. *J Clin Oncol*. 2014;32:973–82. doi: 10.1200/JCO.2013.53.1228
4. Al-Kattan K., Sepsas E., Fountain S.W., Townsend E.R. Disease Recurrence after Resection for Stage I Lung Cancer. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg*. 1997;12:380–384. doi: 10.1016/S1010-7940(97)00198-X
5. Kasimir-Bauer S., Hoffmann O., Wallwiener D., Kimmig R., Fehm T. Expression of stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers in primary breast cancer patients with circulating tumor cells. *Breast Cancer Res*. 2012;14(1):R15.
6. Lin D., Shen L., Luo M., Zhang K., Li J., Yang Q., Zhu F., Zhou D., Zheng S., Chen Y. Circulating Tumor Cells: Biology and Clinical Significance. *Signal Transduct. Target. Ther*. 2021;6:404. doi: 10.1038/s41392-021-00817-8
7. Alix-Panabieres C., Pantel K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy. *Cancer Discov*. 2016;6:479–91.
8. Gires O., Pan M., Schinke H., Canis M., Baeuerle P.A. Expression and function of epithelial cell adhesion molecule EpCAM: where are we after 40 years? *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39:969–987.
9. Criscitiello C., Sotiriou C., Ignatiadis M. Circulating tumor cells and emerging blood biomarkers in breast cancer. *Curr. Opin. Oncol*. 2010;22:552–558.
10. Gorin M.A. Circulating tumour cells as biomarkers of prostate, bladder, and kidney cancer. *Nat. Rev. Urol*. 2017;14:90–97.
11. Wankhede D., Grover S., Hofman P. Circulating Tumor Cells as a Predictive Biomarker in Resectable Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24):6112. doi: 10.3390/cancers14246112
12. Pantel K., Alix-Panabieres C. Detection methods of circulating tumor cells. *J Thorac Dis*. 2012;4:446–447.
13. Choi J., Chang H. The expression of MAGE and SSX, and correlation of COX2, VEGF, and survivin in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2012;32(2):559–64.
14. Cao W. Using detection of survivin-expressing circulating tumor cells in peripheral blood to predict tumor recurrence following curative resection of gastric cancer. *J. Surg. Oncol*. 2011;103:110–115.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.016>
UDC 618.146:616.974-006.6-022-084:578



Tillyashaykhov M.^{1,2}, Zakhirova N.¹✉, Akin D.³, Egamberdiev D.¹, Akhmedov O.¹,
Djanklich S.¹, Imamov O.¹

¹ Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology,
Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

³ Swansea University, Wales, UK

Review of HPV Testing and New Approaches in Cervical Cancer Screening

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing – M. Tillyashaykhov, N. Zakhirova, D. Egamberdiev; concept and design of the study, collection of material, processing, writing the text – Deniz Akin, Akhmedov O., Djanklich S., Imamov O.
The article is published in the author's edition.

Submitted: 15.02.2024

Accepted: 21.03.2024

Contacts: nematovna2023@mail.ru

Abstract

Human Papillomavirus (HPV) stands as the most prevalent sexually transmitted infection globally. More than 70% of cervical cancer cases occurring worldwide are caused by two types of HPV – 16 and 18. Another four oncogenic HPV types – 31, 33, 45 and 58 – are less commonly associated with the development of this disease. Uzbekistan, like many nations, faces a substantial burden of HPV-related diseases, notably cervical cancer. Essential prevention strategies encompass HPV vaccination, safe sexual practices, and advanced HPV-DNA testing. The lack of effective prevention programs, as well as limited access to modern treatments for precancer and early stages of cervical cancer in low- and middle-income countries (LMIC), will lead, according to WHO forecasts, to an increase in the incidence of cervical cancer by 2030 to 700,000 new cases and 400 000 deaths per year. Today, in world practice, there are mainly two methods used to detect HPV DNA: amplified and non-amplified. The innovative vNAT (Nucleic acid testing) method with specific tubes for transferring material plays a key role in simplifying diagnosis and increasing biosafety, ensuring rapid and accurate detection of HPV infection. Collaborative global efforts, extensive research, and healthcare capacity strengthening are paramount to combat HPV's significant public health impact, with vNAT tubes offering a promising tool in this battle.

Keywords: HPV, cervical cancer, screening, prevention, diagnostics, vNAT

Тилляшайхов М.Н.^{1,2}, Захирова Н.Н.¹, Акин Д.³, Эгамбердиев Д.М.¹, Ахмедов О.М.⁴,
Джанклич С.М.¹, Имамов О.А.¹

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

² Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

³ Университет Суонси, Уэльс, Великобритания

Обзор тестирования на ВПЧ и новые подходы к скринингу рака шейки матки

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и оформление исследования, редактирование – Тилляшайхов М.Н., Захирова Н.Н., Эгамбердиев Д.М.; концепция и оформление исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Акин Д., Ахмедов О.М., Джанклич С.М., Имамов О.А.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 15.02.2024

Принята: 21.03.2024

Контакты: nematovna2023@mail.ru

Резюме

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – самая распространенная инфекция, передающаяся половым путем, в мире. Более чем 70% случаев рака шейки матки, возникающих в мире, вызывают два типа ВПЧ – 16 и 18. Еще четыре онкогенных типа ВПЧ – 31, 33, 45 и 58 – реже связаны с развитием этого заболевания. В Узбекистане, как и во многих других странах, существует высокая распространенность заболеваний, вызванных ВПЧ, в частности рак шейки матки. Основные стратегии профилактики включают в себя вакцинацию против ВПЧ, соблюдение безопасных сексуальных практик и расширенное тестирование на ДНК ВПЧ. Отсутствие эффективных программ профилактики, а также ограниченный доступ к современным методам лечения предрака и ранних стадий рака шейки матки в странах с низким и средним уровнями доходов (СНСД) приведут, по прогнозам ВОЗ, к 2030 г. к росту заболеваемости раком шейки матки до 700 000 новых случаев и 400 000 смертей в год.

На сегодняшний день в мировой практике применяются в основном два метода выявления ДНК ВПЧ: амплифицированные и неамплифицированные. Инновационный метод vNAT (Nucleic acid testing) со специфическими пробирками для переноса материала играют ключевую роль, упрощая диагностику и повышая биобезопасность, обеспечивая быстрое и точное выявление инфекции ВПЧ. Совместные усилия в масштабах мира, исследования и укрепление системы здравоохранения имеют первостепенное значение для преодоления влияния ВПЧ на общественное здоровье, с пробирками vNAT в качестве перспективного инструмента.

Ключевые слова: ВПЧ, рак шейки матки, скрининг, профилактика, диагностика, vNAT

■ INTRODUCTION

Human Papillomavirus (HPV), encompassing a diverse family of over 200 related viruses, ranks as the most prevalent sexually transmitted infection (STI) on a global scale [16, 41]



HPV transmission primarily occurs through direct skin-to-skin contact, predominantly via sexual activities such as vaginal, anal, and oral intercourse [54, 61]. The outcomes of HPV infection vary according to the specific viral strain involved. Notably, one-third of HPV types specifically target the genital tract and a subset of these is implicated in anogenital cancers [13, 44]. These HPV strains are categorized into low-risk types (e.g., 6, 11, 26, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 69, 70, 73, and 82) and high-risk types (e.g., 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68) (Figure 1) [5, 25, 38, 63]. Low-risk HPV strains predominantly give rise to conditions like genital warts, characterized by the emergence of small, cauliflower-shaped growths. Contrary, high-risk strains have the potential to lead to various cancers, including anogenital cancer, i.e., penial, vaginal, vulvar, anal [5, 25, 38, 63], and head and neck cancers (even though oropharyngeal cancers traditionally are the result of alcohol and tobacco, current studies have illustrated that over 70% of oropharynx cancers are linked to HPV) [36]. Globally, high-risk HPVs account for approximately 5% of total cancer cases, resulting in an estimated 570,000 infections in women and 60,000 in men annually [63]. Cervical cancer is the second most common cause of cancer-related deaths worldwide [56], and HPV is the second most prominent cancer-causing infectious agent [21, 55]. In 2018, cervical cancer claimed the lives of approximately 311,000 women globally, with over 85% of these fatalities occurring in low- and middle-income nations, where cervical cancer ranks as the leading cause of cancer-related deaths among women [21, 62]. This global burden is mirrored in Uzbekistan, where HPV poses a significant threat, particularly in relation to cervical cancer. This form of cancer is a pressing public health concern within the country; cervical cancer ranks as the second most common cancer among Uzbek women, affecting a population of 12.2 million females aged 15 and above [10]. Based on the statistical data obtained from the Republican Cancer Centre, this resulted in an annual diagnosis of approximately 1,827 cases of cervical cancer in women, leading to 997 deaths in 2021 [34, 35]. In response to the increasing HPV burden, countries and the World Health Organization have implemented comprehensive prevention and management strategies [68]. These strategies encompass primary prevention through HPV vaccination of children aged 9–14 and educational initiatives promoting condom use, secondary prevention involving the detection and treatment of pre-cancerous lesions through screening programs, and tertiary prevention focusing on diagnosing and treating advanced-stage invasive cervical cancer. Additionally, palliative care is provided to enhance the quality of life for individuals facing the challenges of cervical cancer [30, 63, 39]. Nevertheless, screening methods should be emphasised to effectively address this challenge and mitigate the risk of HPV-related cancer and associated fatalities.

Table 1
Summary of key HPV types and associated disease [45]

	Low Risk	High Risk
HPV Strains	6, 11, 26, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 69, 70, 73, 82	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
Associated Diseases	Anogenital warts; Cutaneous warts; Recurrent respiratory papillomatosis; Heck's disease	Intraepithelial neoplasia; Invasive carcinoma: Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Cervical cancer, Anogenital cancers, non-melanoma skin cancer

HPV Overview

Understanding HPV Biology

HPV is a member of the Papillomaviridae family, which is among the earliest known viral families, with the capability to invade epithelial cells found in the skin, as well as the mucous membranes of the oral and genital areas [3, 64, 66]. HPV virion, i.e., viral particle, display a consistent icosahedral shape, with a 50–55 nm diameter and a molecular weight of 5×10^6 Da. The genetic material of this virus consists of a circular double-stranded DNA containing roughly 8,000 base pairs, with associated proteins similar to histones [3, 42, 67]. The HPV genome is divided into three segments: the early (E) region, housing genes such as E1, E2, E4, E5, E6 and E7; the late (L) region, encoding the major (L1) and minor (L2) capsid proteins; and a non-coding region (NCR), commonly referred to as the long control region (LCR) (Fig. 1) [3, 64].

Exploring the HPV Genome: Genes, Function and Implications

The late region, L1 and L2, encodes vital proteins essential for viral infection and assembly. While L1, the primary capsid protein, facilitates infection by binding virions to heparin sulfate receptors in the basal membrane, L2 enables infection and assembly by aiding DNA packaging. These proteins are expressed in later stages, primarily in differentiated epithelium layers [3, 28]

In the early region, E1, E2, and E4 proteins are pivotal for viral replication. E1, forming a di-hexameric complex, binds to the viral Ori and attracts essential factors. E2, with transactivation domains, remodels chromatin, regulates E6 and E7 ORFs, and influences transcription factor recruitment and viral copy numbers. It also interacts with epigenetic regulators, impacting TP53 activity. The E4 protein family, modified through splicing, is abundant in specific epithelial layers, aiding virion release via keratin-associated amyloid fibers [3, 14, 32, 46, 58]. The remaining early region of the viral genome, E5, E6 and E7, encodes oncoproteins that may promote cancer progression. E5, a hydrophobic transmembrane protein, promotes cell proliferation by interacting with various cellular components [2, 24, 57]. E6 plays a central role in cell immortalization by activating the human telomerase reverse transcriptase (hTERT), promotes proliferation, metabolic deregulation and inhibits p53, a key tumor suppressor. E6 can also interact with numerous proteins, leading to genetic instability and cytogenetic damage [11, 50]. Similarly, E7 enhances cell proliferation and induces genomic instability via induction of DNA breaks and reduction of histone γ -H2AX levels. Together, E6 and E7 downregulate proteins involved in matrix remodelling and immune response, aiding cancer progression and HPV persistence. These oncoproteins collectively contribute to papillomavirus-driven carcinogenesis [2, 47, 57].

HPV16 contains a circular genome comprised of the early (E) and late (L) genes and the long control region (LCR). The HPV genome consists of eight major genes, organized based on their expression order during the viral life cycle. The image depicts the key functions of each HPV protein. These proteins have been validated as crucial for viral pathogenesis and represent authentic targets for small molecule-based approaches aimed at treating HPV-associated diseases (D'Abramo & Archambault, 2011; da Silva Reiset al., 2011; Evande et al., 2023)

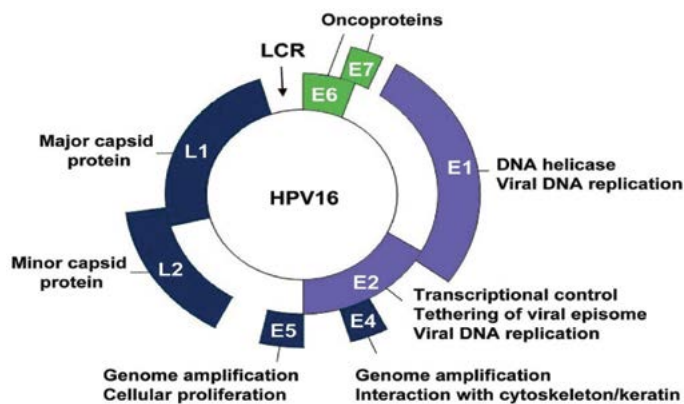


Fig. 1. Diagram illustrating the organization of the HPV genome

HPV Pathogenesis

The HPV infection pathway typically begins in mucosal or skin tissue, where the virus gains access to basal keratinocytes through tissue lesions. Once inside, the L1 protein binds to heparin sulfate proteoglycans (HSPGs) or other integrins like $\alpha 6$, 332, and $\alpha 6\beta 4$, resulting in a conformational change in the viral capsid. This change exposes the N-terminal region of the L2 protein, enabling the virus to bind to cell receptors, including $\alpha 6\beta 4$ integrin. The virus is then internalized through endocytosis, and in acidic phagolysosomes, the viral capsid disassembles, releasing the viral genome. Since HPV cannot replicate independently due to the lack of polymerases, early proteins (E) interact with host cells to induce DNA polymerase-mediated DNA replication during the S phase, which can lead to DNA replication stress and genomic instability, contributing to cancer

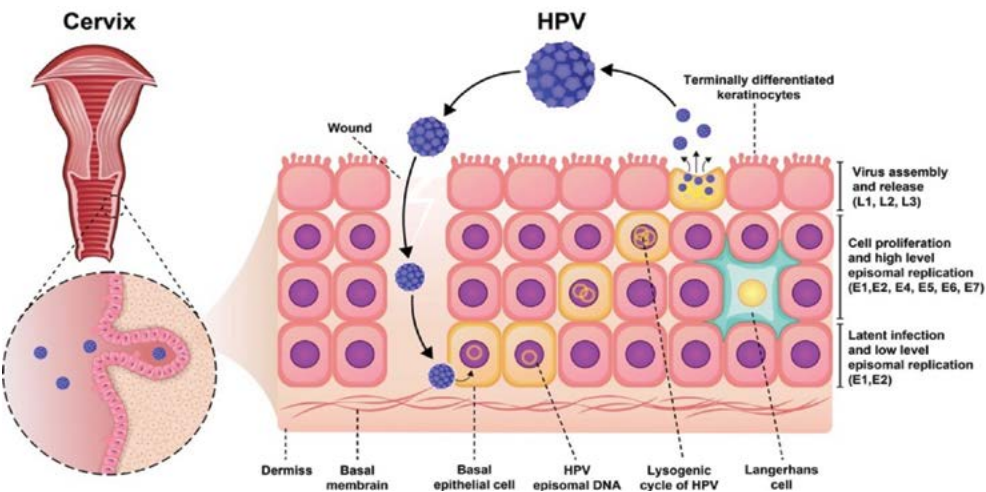


Fig. 2. HPV Pathogenesis

initiation (figure 2). Viral assembly mainly occurs in differentiated epithelium layers, and virion release is facilitated by the degeneration of differentiated cells, forming koilocytes. These cells are destined for apoptosis due to macromolecule synthesis inhibition [2, 27, 31, 71].

In the initial stages, HPV remains dormant within epithelial cells, exhibiting a low replication rate. However, its replication rate surges as the virus transitions into the lysogenic cycle. Ultimately, mature viruses are assembled and released from keratinocytes, allowing them to initiate new infection cycles [71].

Clinical Manifestations

According to Cancer Research UK [15], 8 out of 10 people will get infected with HPV at some point during their sexually active life. As mentioned, there are two main classifications: low-risk HPV and high-risk HPV. HPV 6 and HPV 11 are the most prevalent low-risk strains, responsible for approximately 90% of genital warts cases. It is important to note that in most cases, low-risk HPV infections remain subclinical, i.e., they do not manifest as any noticeable health issues, and the infection disappears within two years with no remaining abnormalities [25, 38, 63]. In certain instances, HPV infection has the potential to endure, and specific HPV genotypes exhibit a greater tendency for persistence than others [51]. HPV 16 and HPV 18 are the most common high-risk strains, responsible for over 90% of anal cancers and about 70% of vulvar and vaginal [5, 25, 38, 63]. However, the most common HPV-related disease is cervical cancer, with roughly 99.7% of cervical cancer instances attributed to the continual presence of high-risk HPV infection in the genital region [52]. Cervical cancer, which typically progresses gradually, often initiates with alterations in the cells of the cervix. These cell modifications are categorized utilizing the Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) scale, where CIN1 is mild dysplasia, CIN 2 is moderate dysplasia, and CIN3 is severe dysplasia and carcinoma in situ (figure 3)

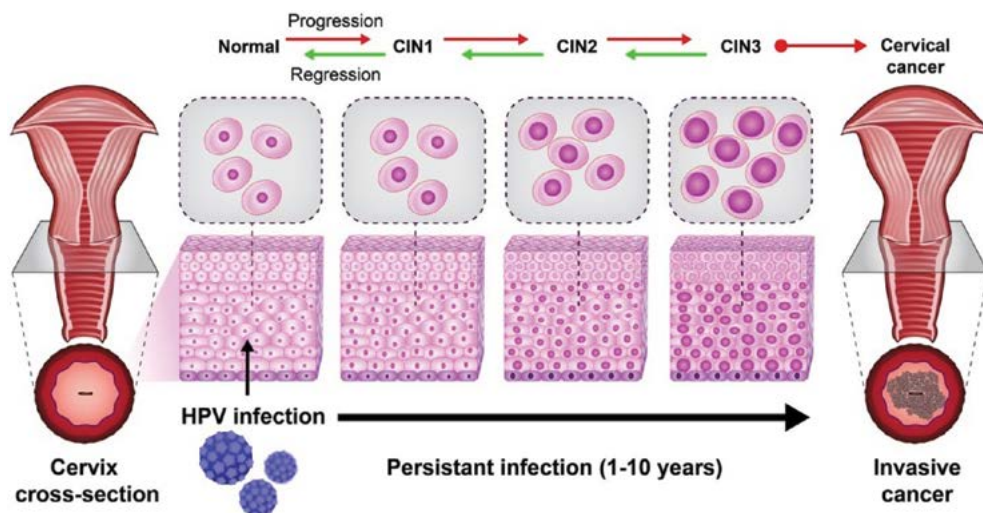


Fig. 3. Clinical Manifestations

[52, 71]. According to Loopiket al. [74] around 10% of women who receive treatment for CIN lesions exhibit high-grade disease within the initial two years of follow-up, characterized as persistent or remaining disease. This high-grade disease represents a heightened risk of developing cervical cancer [74].

Understanding the sequence of events from an initial HPV infection to the various stages on the CIN scale plays a pivotal role in preventing cervical cancer. Consistent cervical cancer screenings, including Pap smears and HPV tests, are indispensable for early identification and timely intervention, as they can detect abnormal cell alterations at an early phase when treatment yields the best results.

HPV infections occurring naturally can progress to cervical cancer. To assess the severity of cellular changes, medical professionals use the Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) scale, which categorizes abnormalities into three grades: CIN1 (representing mild dysplasia), CIN2 (indicating moderate dysplasia), and CIN3 (signifying severe dysplasia and carcinoma in situ). These classifications aid in understanding the risk and potential progression of cervical abnormalities towards cancer [71].

■ HPV SCREENING AND DETECTION METHODS

Initially, the primary method for cervical cancer screening relied on the Pap smear test, but it has since been replaced by liquid-based cytology. It is well-established that HPV plays a pivotal role in most instances of cervical cancer, leading to the inclusion of testing for high-risk HPV strains in many screenings. This necessitates a method capable of differentiating between various HPV types. Some countries, including Uzbekistan, are now in the process of transitioning from emphasizing microscopic examination to making HPV-DNA testing the central screening method. Nevertheless, adopting this new screening method requires significant changes, including revising age-related guidelines and screening schedules, reallocating resources, and educating healthcare providers and patients [1, 9, 22].

The Pap Smear Test

Until recently, in developed nations, cervical cancer screening relied on cytological examination of a cervical smear, commonly known as the Pap test. This procedure involves visualizing the cervix using a speculum and collecting a sample with a spatula or brush, which is then applied to a glass slide (Figure 4A) [40, 37]. The interpretation of the Pap tests is typically done using the Bethesda classification system to report cervical cytologic findings. This system categorizes smears as negative for intraepithelial lesions or malignancy, atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), atypical squamous cells that cannot exclude high-grade lesions (ASC-H), low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), squamous cell carcinoma, atypical glandular cells (ACG), adenocarcinoma in situ (AIS), or adenocarcinoma. Women with abnormal Pap test results are recommended for further evaluation, including repeat cytology, HPV testing, or colposcopy [40, 49].

The field of cervical cancer screening is still evolving, with ongoing reassessment of Pap smear screening practices and the development of new screening technologies. It is important to note that Pap smear is primarily designed as a screening test for asymptomatic individuals rather than a diagnostic tool for confirming or ruling out diseases. Reports on the sensitivity and specificity of this test vary widely. Current literature illustrates

that the Pap testing has a sensitivity between 47–55% and the specificity between 64–96% [22, 48, 53].

Liquid Based Cytology

Liquid-based cytology was introduced as an alternative approach to the Pap test due to the conventional test’s tendency to produce inaccurate results, both false negatives and false positives. These inaccuracies stem from various factors, including inadequate sampling and preparation (such as interference from blood or inflammation, improper cell fixation, and uneven cell distribution) and errors in detection and interpretation. In liquid-based cytology, cervical cells are collected using a standard sampling device and placed in a vial containing a preservation solution rather than directly applied to a slide (Figure 4B). This approach offers benefits, including the preservation of cellular material, prevention of air drying, facilitation of even cell dispersion, improvement in the accuracy of detection, and the ability to conduct multiple tests on a single sample [40, 60].

A vaginal speculum is used to gently separate the vaginal walls, allowing for a clear view of the cervix. Subsequently, a sample of cervical cells is gathered using a small, cone-shaped brush and a miniature plastic spatula (steps 1 and 2). These collected samples of cells are then either smeared on a microscope for a conventional Pap test (A) or rinsed in a vial filled with liquid (B), and the vial is sent to a laboratory for liquid-based cytology test [40, 49].

HPV Testing

Detecting HPVinfection has been challenging due to the virus’s inability to be cultured conventionally and limited sensitivity in serological assays. Diagnosis involved identifying its genome in cellular samples from the affected site, particularly cervical infections.

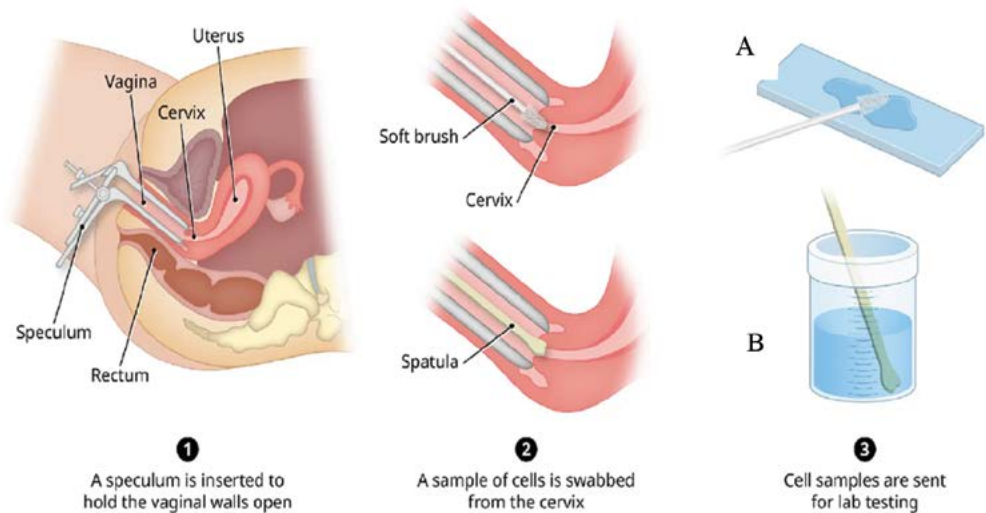


Fig. 4. Illustration of sample collection

Healthcare providers can administer this test during pelvic examinations or through convenient self-sampling at home. Molecular technologies for HPV DNA detection fall into two broad categories: amplified and non-amplified methods. In clinical research, amplified approaches dominate and further divide into signal-amplified and target-amplified techniques. Notable methods in each category include the FDA-approved hybrid capture 2 (HC2) assay and polymerase chain reactions (PCR), respectively [22, 40].

HC2 can detect any of the 13 high-risk HPV types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68) without distinguishing between them. It requires a minimum of 5,000 viral copies per sample to yield a positive result. HC2 replaced an earlier test, the hybrid capture tube, which detected four fewer high-risk types and demanded a higher viral copy threshold (50,000 per sample). This led to lower sensitivity and eventual discontinuation [22, 40].

In contrast, PCR generates numerous target HPV DNA copies through a chemical reaction, making it suitable for testing with minimal cell samples, limited DNA quantities, or a small number of viral copies. The process involves two main stages: amplifying target DNA using thermocycling and oligonucleotide primers. Primers are generally consensus or general, designed for broad-genotype amplification, with a primary focus on the L1 region of the genome. Some PCR assays target E genes, while type-specific primers for a specific HPV genotype are rarely employed. Various general primer designs are available, varying in the size of the amplified DNA region and measures to address intertypic sequence variations. The second stage of PCR involves detecting and analysing the amplified DNA sequence, with multiple methods available, including agarose gel electrophoresis and type-specific analyses using techniques like restriction fragment length polymorphism, Southern blotting, microtiter plate hybridization, direct sequence analysis, and reverse hybridization. Several new HPV assays can identify specific HPV genotypes, ranging from the two primary oncogenic types, HPV 16 and HPV 18 to a complete spectrum of high-risk HPV types, as well as a limited or expanded selection of low-risk HPV types [17, 22, 40].

Innovations in HPV Testing: vNAT transfer tubes

Numerous diagnostic laboratories have progressively embraced PCR-based HPV detection owing to its precision and efficiency. Nonetheless, PCR-based HPV testing, despite its commendable sensitivity and specificity, generally entails several hours to complete due to its meticulous steps, encompassing DNA isolation, purification, amplification, and detection [17]. Consequently, extensive endeavours have been undertaken to continually refine and enhance this method.

One of these ground-breaking innovations is the vNAT transfer tubes, initially introduced during the COVID-19 pandemic to enhance preservation of the samples until they undergo qPCR testing. These vNAT transfer tubes are now gaining significant attention worldwide for their potential application in HPV detection. In essence, vNAT transfer tubes contain vNAT (viral nucleic acid transport) reagents. When they come into contact with the sample, they swiftly lyse the cells within few minutes, facilitating the release of viral nucleic acid and ensuring preservation until RT-qPCR analysis. This step expedites DNA isolation significantly, saving multiple hours of work. Moreover, vNAT reagents deactivate viral pathogens within a minute of contact, enhancing biosafety measures. Importantly, within vNAT transfer tubes, viral nucleic acid can be stored at room temperature for up to 72 hours, simplifying logistics.

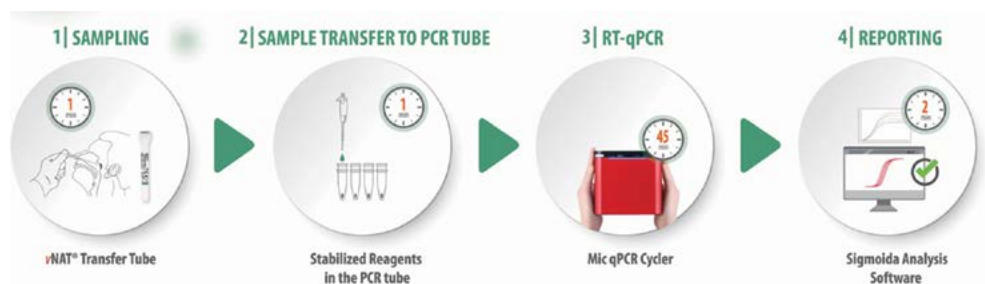


Fig. 5. Pathogen Detection Using vNAT Transfer Tubes

Since the viral nucleic acid is released and stabilized, it can be directly utilized in qPCR reactions. To simplify, the workflow can be summarized as follows (Figure 5):

1. Collection of the specimen (e.g., cervical, vaginal, penile swab samples) into the vNAT transfer tubes.
2. Release, stabilization, and inactivation of viral nucleic acid.
3. Transfer of the sample to the RT-qPCR tubes.
4. Loading RT-qPCR tubes into the RT-qPCR machine and initiating the process.
5. Automatic analysis and report generation.

The RT-qPCR process takes approximately 45 minutes, with results automatically analyzed and reports generated. As previously mentioned, this innovative solution played a pivotal role in efficient and accurate COVID-19 detection, streamlining the testing process and marking a transformative milestone in virology and diagnostics beyond the pandemic context. It's worth noting that during the COVID-19 pandemic, this product obtained World Health Organization Emergency Use Listing and U.S. Food and Drug Administration Emergency Use Authorization [6, 7, 23, 65].

A concise summary of all the HPV screening methods can be viewed in Figure 5.

The process begins with the (1) collection of specimens, for HPV detection this includes cervical, vaginal, or penile swab samples (not shown on image), into vNAT transfer tubes. These tubes serve to stabilize and inactivate viral nucleic acid. Once prepared, (2) the samples are transferred into RT-qPCR tubes for analysis. (3) These tubes are then loaded into the RT-qPCR machine, where the testing process is initiated. Following the testing, (4) the machine automatically analyses the results and generates reports, streamlining the pathogen detection procedure.

■ PREVENTING HPV INFECTION

Preventing HPV infections is of utmost importance for maintaining one's well-being. Adopting safe sexual practices, such as consistently and correctly using condoms, significantly reduces the risk of HPV transmission during intimate encounters. Moreover, limiting sexual partners and avoiding individuals with a history of multiple sexual relationships further lowers the chances of exposure to the virus [63].

Vaccination plays a pivotal role in preventing HPV infections. Highly effective HPV vaccines, such as Gardasil 9 and Cervarix, offer protection against both high-risk and low-risk HPV types linked to various cancers and genital warts. Gardasil 9 is a 9-valent vaccine,



Table 2
Comparison of HPV Detection Methods and Techniques [22, 37, 40, 43, 60, 73]

	Pap Smear Test	Liquid-Based Cytology	Conventional HPV DNA Testing	vNAT Transfer Tubes and RT-qPCR for HPV Detection
Sample Collection Process	Involves scraping cells from the cervix using a spatula or brush and smearing the sample on glass slide	Involves collecting cells from the cervix using a brush, and the sample is preserved in a liquid medium	Involves collecting cells from the cervix using a brush, and the sample is processed for DNA extraction.	Specimens collected in vNAT transfer tubes by using cervical, vaginal, and penile swab samples
DNA Isolation Step	No DNA isolation step: cells are directly examined under a microscope	DNA isolation is not required as cells are suspended in a liquid medium	Requires DNA extraction from collected cells, which can be time-consuming	vNAT reagents lyse cells and stabilize viral nucleic acid, eliminating the need for a separate DNA isolation step
Time Required for HPV Detection	The collection of cells is a quick process; however, the results may take a few days to couple of weeks	Cell collection is relatively quick and the time it takes to receive the results may be similar or slight faster than Pap test	Quick sample collection, however, the process itself is time-consuming due to DNA isolation and purification steps	Quick sample collection, rapid process, with viral nucleic acid ready for qPCR within minutes
Sensitivity and Specificity	Limited sensitivity; may miss some HPV infections	Improved sensitivity compared to Pap smear	High sensitivity and specificity for detecting HPV infections	High sensitivity and specificity for HPV detection
Biosafety Measures	No specific inactivation of viral pathogens	No specific inactivation of viral pathogens	No specific inactivation of viral pathogens	vNAT reagents deactivate viral pathogens within a minute, enhancing biosafety
Storage of Specimens	Not applicable; samples examined immediately	Liquid-based samples can be stored for a short period	DNA samples may require refrigeration or freezing	Viral nucleic acid can be stored at room temperature for up to 72 hours
Automation and Speed	Manual examination under a microscope	Semi-automated processing, still requires manual intervention	May require automated DNA extraction machines	Automation possible for qPCR step, significantly reducing manual labour
Regulatory Approvals	Generally well-established, part of the routine screening	Generally well-established	Established regulatory approvals for specific HPV DNA testing systems	Obtained WHO Emergency Use Listing and FDA Emergency Use Authorization during the COVID-19 pandemic
Overall Advantages	Established screening method, can detect precancerous changes and early-stage cervical cancer, cheap	Improved sample quality and laboratory workflow, Ability to Perform Additional Tests from the Same Sample	High sensitivity and specificity, additionally genotypes	Rapid sample processing, biosafety, and potential for room temperature storage
Overall Limitations	Limited sensitivity: subjective interpretation, does not tell specific strain of HPV	Limited sensitivity: subjective interpretation, does not tell specific strain of HPV	Time-consuming DNA extraction; potential for false negatives, logistic issue, expensive	Limited supporting information on HPV testing

i.e., it guards against nine high-risk HPV types, 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 and is typically administered in two doses for those under 15 or three doses for individuals aged 15 to 26. Conversely, Cervarix primarily targets HPV types 16 and 18, significant contributors to cervical cancer, and is typically administered in three doses over six months. Adhering to the recommended vaccination schedule is crucial to ensure maximum protection against these high-risk HPV types, ultimately contributing to comprehensive HPV prevention strategies [8, 63]. The Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan advocates a two-dose vaccination schedule for girls aged 9 and 13. Nevertheless, this strategy faces several challenges, including parental vaccine hesitancy, misinformation, and disengagement among teachers and healthcare workers, along with negative media coverage [68].

In addition to vaccination and safe sexual practices, regular gynecological check-ups are vital for women's health. Women should generally undergo routine gynecological examinations and HPV tests, typically commencing at age 21 and continuing at intervals recommended by their healthcare providers. These screenings are essential for the early detection of cervical abnormalities and facilitate timely management of any concerning findings, further fortifying HPV prevention efforts [4, 33].

■ CONCLUSION

A comprehensive examination of HPV underscores its profound impact on global public health. HPV, with its extensive family of viruses, has emerged as one of the most prevalent global sexually transmitted infections, necessitating a multifaceted approach to address both its transmission and the diseases it causes. Distinguishing between high-risk and low-risk HPV strains highlights the critical importance of allocating resources to mitigate the impact of high-risk types, which are associated with various cancers, with cervical cancer being the most prevalent among them. The global response to HPV, encompassing vaccination, education, and the advancement of screening methods, not only serves as a testament to international cooperation but also holds relevance for nations like Uzbekistan, which is among the six demonstrative countries selected by the World Health Organization for the Global Strategies for Cervical Cancer Elimination. Many countries are transitioning from traditional Pap smear tests to advanced HPV-DNA testing. The emergence of innovative testing technologies, such as vNAT transfer tubes, promises to streamline diagnostics and enhance biosafety, ultimately contributing to more effective HPV management. A foundational understanding of HPV biology and its role in replication and carcinogenesis is essential for taking action to combat the nationwide spread of HPV infection. Challenges like vaccine hesitancy and healthcare infrastructure gaps persist, emphasizing the need for concerted efforts in research, awareness, and healthcare capacity building. Effective preventive strategies, including vaccination, regular screenings, and screening programs, are equally critical within Uzbekistan's public health framework in the ongoing battle against HPV-related diseases. Ensuring access to full treatment for cervical cancer patients, as stipulated by the WHO's 90-70-90 strategy, as well as access to palliative care, represents the main strategic approach for eliminating cervical cancer. This applies to all developing countries where cervical cancer remains highly prevalent.



■ REFERENCES

1. Andersen B., Njor S.H., Jensen A.M.S., Johansen T., Jeppesen U., Svanholm H. (2020) HrHPV testing vs liquid-based cytology in cervical cancer screening among women aged 50 and older: a prospective study. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 30(11).
2. Araldi R.P., Assaf S.M.R., Carvalho R.F.D., Carvalho M.A.C.R.D., Souza J.M.D., Magnelli R.F., Módolo D.G., Roperto F.P., Stocco R.D.C., Beçak W. (2017) Papillomaviruses: a systematic review. *Genetics and molecular biology*, 40, pp. 1–21.
3. Araldi R.P., Sant'Ana T.A., Módolo D.G., de Melo T.C., Spadacci-Morena D.D., de Cassia Stocco R., Cerutti J.M., de Souza E.B. (2018) The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 106, pp. 1537–1556.
4. Athanasiou A., Bowden S., Paraskevaidi M., Fotopoulou C., Martin-Hirsch P., Paraskevaidis E., Kyrgiou M. (2020) HPV vaccination and cancer prevention. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 65, pp. 109–124.
5. Ault K.A. (2007) Human papillomavirus vaccines and the potential for cross-protection between related HPV types. *Gynecologic oncology*, 107(2), pp. S31–S33.
6. Aydoğan O., GözünŞaylan E., Güven Ö., Ayaz A., Yiğitbaşı T. (2022) COVID-19 pozitif hastalarda SARS-CoV-2 varyantlarının prevalansı. *Klinik Dergisi*.
7. Bakir A., Hosbul T., Cuce F., Artuk C., Taskin G., Caglayan M., Guney M., Kurkcu M.F., Yildiz F., Erdal H., Erdem G. (2021) Investigation of Viral Load Cycle Threshold Values in Patients with SARS-CoV-2 Associated Pneumonia with Real-Time PCR Method. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 15(10), pp. 1408–1414.
8. Bedell S.L., Goldstein L.S., Goldstein A.R., Goldstein A.T. (2020) Cervical cancer screening: past, present, and future. *Sexual medicine reviews*, 8(1), pp. 28–37.
9. Bhatla N., Singhal S. (2020) Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 65, pp. 98–108.
10. Bolormaa E., Yusupov B., Akhmedova M., Yoo Y.J., Choe S.A. (2023) Human Papillomavirus Knowledge and Cervical Cancer Screening Practice among Uzbekistan Women. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 50(1), p. 4.
11. Boon S.S., Tomaic V., Thomas M., Roberts S., Banks L. (2015) Cancer-causing human papillomavirus E6 proteins display major differences in the phospho-regulation of their PDZ interactions. *Journal of virology*, 89(3), pp. 1579–1586.
12. Buck C.B., Day P.M., Trus B.L. (2013) The papillomavirus major capsid protein L1. *Virology*, 445(1–2), pp. 169–174.
13. Burd E.M. (2003) Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical microbiology reviews*, 16(1), pp. 1–17.
14. Burk R.D., Harari A., Chen Z. (2013) Human papillomavirus genome variants. *Virology*, 445(1–2), pp. 232–243.
15. Cancer Research UK (2023). Does HPV cause cancer? *Cancer Research UK*. Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/infections-eg-hpv-and-cancer/does-hpv-cause-cancer> (Accessed: 09 September 2023).
16. Centres for Disease Control and Prevention. (2022) *Std Facts – Human papillomavirus (HPV)*, Centres for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm> (Accessed: 07 September 2023).
17. Chrysostomou A.C., Kostrikis L.G. (2020) Methodologies of primary HPV testing currently applied for cervical cancer screening. *Life*, 10(11), p. 290.
18. D'Abramo C.M., Archambault J. (2011) Small molecule inhibitors of human papillomavirus protein-protein interactions. *The open virology journal*, 5, p. 80.
19. D'Abramo C.M., Archambault J. (2011) *Genomic organization of the HPV genome*. Research Gate. Available at: https://www.researchgate.net/publication/51502367_Small_Molecule_Inhibitors_of_Human_Papillomavirus_Protein_Protein_Interactions (Accessed: 08 September 2023).
20. Da Silva Reis A.A., da Cruz A.D. (2011) The impact of human papillomavirus on cancer risk in penile cancer. *Human papillomavirus and related diseases*, p. 319.
21. De Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G.M. (2020) Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*, 8(2), pp. e180–e190.
22. Delpero E., Selk A. (2022) Shifting from cytology to HPV testing for cervical cancer screening in Canada. *CMAJ*, 194(17), pp. E613–E615.
23. Dinç H.O., Karabulut N., Alaçam S., Uysal H.K., Daşdemir F.O., Önel M., Tuyji Tok Y., Sirekbasan S., Agacfidan A., Gareyaghi N., Çakan H. (2023) Evaluation of the diagnostic performance of a SARS-CoV-2 and influenza A/B combo rapid antigen test in respiratory samples. *Diagnostics*, 13(5), p. 972.
24. Disbrow G.L., Hanover J.A., Schlegel R. (2005) Endoplasmic reticulum-localized human papillomavirus type 16 E5 protein alters endosomal pH but not trans-Golgi pH. *Journal of virology*, 79(9), pp. 5839–5846.
25. Egawa N., Doorbar J. (2017) The low-risk papillomaviruses. *Virus research*, 231, pp. 119–127.
26. Evande R., Rana A., Biswas-Fiss E.E., Biswas S.B. (2023). Protein–DNA Interactions Regulate Human Papillomavirus DNA Replication, Transcription, and Oncogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), p. 8493.
27. Florin L., Sapp M., Spoden G.A. (2012) Host-cell factors involved in papillomavirus entry. *Medical microbiology and immunology*, 201, pp. 437–448.
28. García-Vallvé S., Alonso A., Bravo I.G. (2005) Papillomaviruses: different genes have different histories. *Trends in microbiology*, 13(11), pp. 514–521.
29. Gleneagles Hospital (2023). Papanicolaou (Pap) Smear Test, *Gleneagles Hospital*. Available at: <https://www.gleneagles.com.sg/tests-treatments/pap-smear-test> (Accessed: 09 September 2023).
30. Grandahl M., Rosenblad A., Stenhammar C., Tydén T., Westerling R., Larsson M., Oscarsson M., Andrae B., Dalianis T., Nevéus T. (2016) School-based intervention for the prevention of HPV among adolescents: a cluster randomised controlled study. *BMJ open*, 6(1), p. e009875.
31. Greber U.F. (2016) Virus and host mechanics support membrane penetration and cell entry. *Journal of virology*, 90(8), pp. 3802–3805.
32. Harari A., Chen Z., Burk R.D. (2014) Human papillomavirus genomics: past, present and future. In *Human papillomavirus* (vol. 45, pp. 1–18). Karger Publishers.
33. Hathaway J.K. (2012) HPV: diagnosis, prevention, and treatment. *Clinical obstetrics and gynecology*, 55(3), pp. 671–680.
34. ICO/IARC (2023) *ICO/IARC Information Centre on HPV and cancer uzbekistan*, HPV Information Centre. Available at: https://hpvcentre.net/statistics/reports/UZB_FS.pdf (Accessed: 03 September 2023).
35. ICO/IARC (2023) *Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2023*, ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Available at: https://hpvcentre.net/statistics/reports/UZB_FS.pdf (Accessed: 01 September 2023).
36. Jatinder S. (2004). O. Reference Centers for Disease Control and Prevention. *Indian Journal of Pharmacology*, 36, pp. 268–269.
37. Jayapalan S., Bindu R.S. (2020) Papanicolaou smear: A diagnostic aid in sexually transmitted infections. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*, 41(2), p. 143.
38. Jin J. (2018) HPV infection and cancer. *Jama*, 319(10), pp. 1058–1058.
39. Kassa H.N., Bilchut A.H., Mekuria A.D., Lewetie E.M. (2021) Practice and associated factors of human papillomavirus vaccination among primary school students in minjar-shenkora district, north shoa zone, amhara regional state, ethiopia, 2020. *Cancer Management and Research*, pp. 6999–7008.

40. Koliopoulos G., Nyaga V.N., Santesso N., Bryant A., Martin-Hirsch P.P., Mustafa R.A., Schünemann H., Paraskevaidis E., Arbyn M. (2017) Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane database of systematic reviews*, 8.
41. Kombekombe A.J., Li B., Zahid A., Mengist H.M., Bouda G.A., Zhou Y., Jin T. (2021) Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Frontiers in public health*, 8, p. 552028.
42. Leto M.D.G.P., Santos Júnior G.F.D., Porro A.M., Tomimori J. (2011) Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *Anais brasileiros de dermatologia*, 86, pp. 306–317.
43. Liang L.A., Einzmann T., Franzen A., Schwarzer K., Schaubberger, G., Schriefer D., Radde K., Zeissig S.R., Ikenberg H., Meijer C.J., Kirkpatrick C.J. (2021) Cervical cancer screening: comparison of conventional Pap smear test, liquid-based cytology, and human papillomavirus testing as stand-alone or cotesting strategies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 30(3), pp. 474–484.
44. Longworth M.S., Laimins L.A. (2004) Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiology and molecular biology reviews*, 68(2), pp. 362–372.
45. Medda A., Duca D., Chiocci S. (2021) Human papillomavirus and cellular pathways: Hits and targets. *Pathogens*, 10(3), p. 262.
46. Mirabello L., Clarke M.A., Nelson C.W., Dean M., Wentzensen N., Yeager M., Cullen M., Boland J.F., NCI HPV Workshop, Schiffman M., Burk R.D. (2018) The intersection of HPV epidemiology, genomics and mechanistic studies of HPV-mediated carcinogenesis.
47. Moody C.A., Laimins L.A. (2010) Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature Reviews Cancer*, 10(8), pp. 550–560.
48. Najib F.S., Hashemi M., Shiravani Z., Poordast T., Sharifi S., Askary E. (2020) Diagnostic accuracy of cervical pap smear and colposcopy in detecting premalignant and malignant lesions of cervix. *Indian journal of surgical oncology*, 11, pp. 453–458.
49. National Cancer Institute (2023) *Cervical cancer screening*, National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/types/cervical/screening> (Accessed: 08 September 2023).
50. Nominé Y., Masson M., Charbonnier S., Zanier K., Ristriani T., Deryckère F., Sibler A.P., Desplancq D., Atkinson R.A., Weiss E., Orfanoudakis G. (2006) Structural and functional analysis of E6 oncoprotein: insights in the molecular pathways of human papillomavirus-mediated pathogenesis. *Molecular cell*, 21(5), pp. 665–678.
51. O'Rourke M., Anderson L., Jamison J., Gavin A., Wilson R. (2015) HPV prevalence and type-distribution in cervical cancer and premalignant lesions of the cervix: a population-based study from Northern Ireland. In National Cancer Intelligence Network: Cancer Outcomes Conference 2015: United Against Cancer.
52. Okunade K.S. (2020) Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40(5), pp. 602–608.
53. Özalp S.S., Us T., Arslan E., Öge T., Kaşifoğlu N. (2012) HPV DNA and Pap smear test results in cases with and without cervical pathology. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 13(1), p. 8.
54. Petca A., Borislavski A., Zvanca M.E., Petca R.C., Sandru F., Dumitrascu M.C. (2020) Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future. *Experimental and therapeutic medicine*, 20(6), pp. 1–1.
55. Plummer M., de Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. (2016) Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health*, 4(9), pp. e609–e616.
56. Rana J.S., Khan S.S., Lloyd-Jones D.M., Sidney S. (2021) Changes in mortality in top 10 causes of death from 2011 to 2018. *Journal of general internal medicine*, 36, pp. 2517–2518.
57. Scarth J.A., Patterson M.R., Morgan E.L., Macdonald A. (2021) The human papillomavirus oncoproteins: A review of the host pathways targeted on the road to transformation. *The Journal of general virology*, 102(3).
58. Schuck S., Stenlund A. (2015). A conserved regulatory module at the C terminus of the papillomavirus E1 helicase domain controls E1 helicase assembly. *Journal of Virology*, 89(2), pp. 1129–1142.
59. Siebers A.G., Klinkhamer P.J., Grefte J.M., Massuger L.F., Vedder J.E., Beijers-Broos A., Bulten J., Arbyn M. (2009) Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *Jama*, 302(16), pp. 1757–1764.
60. Smith E.M., Parker M.A., Rubenstein L.M., Haugen T.H., Hamsikova E., Turek L.P. (2010) Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 2010.
61. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. (2021) Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), pp. 209–249.
62. Szymonowicz K.A., Chen J. (2020) Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer biology & medicine*, 17(4), p. 864.
63. Tommasino M. (2014) The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. In *Seminars in cancer biology* (vol. 26, pp. 13–21). Academic Press.
64. Toptan H., Koroglu M., Olmez M., Zengin M., Umaroglu M.M., Karabay O. (2022) Evaluation of Using Direct Viral Transport Medium Samples without Nucleic Acid Isolation for SARS-CoV-2 Diagnosis by RT-PCR. *Clinical laboratory*, 68(10).
65. Van Doorslaer K. (2013) Evolution of the papillomaviridae. *Virology*, 445(1–2), pp. 11–20.
66. Varsani A., van der Walt E., Heath L., Rybicki E.P., Williamson A.L., Martin D.P. (2006) Evidence of ancient papillomavirus recombination. *Journal of General Virology*, 87(9), pp. 2527–2531.
67. Warsi S.K., Nielsen S.M., Franklin B.A., Abdullaev S., Ruzmetova D., Raimjanov R., Nagiyeva K., Safaeva K. (2023) Formative Research on HPV Vaccine Acceptance among Health Workers, Teachers, Parents, and Social Influencers in Uzbekistan. *Vaccines*, 11(4), p. 754.
68. World Health Organisation (2023) *Human papillomavirus and cancer*, World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer> (Accessed: 01 September 2023).
69. Y Yousefi Z., Aria H., Ghaedrahmati F., Bakhtiari T., Azizi M., Bastan R., Hosseini R., Eskandari N. (2023) FIGURE 2 The natural HPV infection can lead to cervical cancer, *Frontier*. Available at: https://www.frontiersin.org/files/Articles/805695/fimmu-12-805695-HTML/image_m/fimmu-12-805695-g002.jpg (Accessed: 09 September 2023).
70. Yousefi Z., Aria H., Ghaedrahmati F., Bakhtiari T., Azizi M., Bastan R., Hosseini R., Eskandari N. (2022) An update on human papilloma virus vaccines: history, types, protection, and efficacy. *Frontiers in Immunology*, 12, p. 805695.
71. Yousefi Z., Aria H., Ghaedrahmati F., Bakhtiari T., Azizi M., Bastan R., Hosseini R., Eskandari N. (2023) FIGURE 1 Pathogenesis of HPV infection, *Frontier*. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.805695/full> (Accessed: 08 September 2023).
72. Kolukirik M., Korukluoglu G., Bayraktar F., Ozgumus G.G., Altas A.B., Cosgun Y., KetreKolukirik C.Z. (2021) 40 minutes RT-qPCR Assay for Screening Spike N501Y and HV69-70del Mutations. *BioRxiv*, pp. 2021–01.
73. Loopik D.L., Int'Hout J., Ebisch R.M., Melchers W.J., Massuger L.F., Siebers A.G., Bekkers R.L. (2020) The risk of cervical cancer after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: A population-based cohort study with 80,442 women. *Gynecologic Oncology*, 157(1), pp. 195–201.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.023>



Прохоров А.В.¹✉, Фридман М.В.², Левин Л.Ф.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Рак щитовидной железы: состояние проблемы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Прохоров А.В., Фридман М.В.; сбор и обработка материала – Левин Л.Ф., Прохоров А.В., Фридман М.В.; написание текста – Прохоров А.В., Фридман М.В.; редактирование – Прохоров А.В., Фридман М.В.

Подана: 18.01.2024

Принята: 21.03.2024

Контакты: aprokharau@gmail.com

Резюме

Цель. Эпидемиологический анализ заболеваемости и смертности от рака щитовидной железы в Беларуси, изучение особенностей этих процессов в детском и подростковом возрасте, оценка показателей ранней диагностики, изменение классификации в свете новых морфологических и генетических исследований, определение возможных путей улучшения результатов лечения.

Установлено, что в настоящее время наблюдается рост заболеваемости как среди взрослого трудоспособного населения, так и в группах детей и подростков, родившихся после аварии на ЧАЭС. Рассмотрены основные изменения в классификации рака щитовидной железы, новые направления в морфологической и молекулярно-генетической диагностике, диктующие необходимость пересмотра алгоритмов диагностики и хирургического лечения карцином щитовидной железы.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, пост-чернобыльский, эпидемиология

Prokharau A.¹, Fridman M.², Levin L.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk City Clinical Oncology Center, Minsk, Belarus

³ N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

Thyroid Cancer: State of the Art

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Prokharau A., Fridman M.; collection and processing of material – Levin L., Prokharau A., Fridman M.; writing – Prokharau A., Fridman M.; editing – Prokharau A., Fridman M.

Submitted: 18.01.2024

Accepted: 21.03.2024

Contacts: aprokharau@gmail.com

Abstract

Purpose. To analyze the incidence and mortality of the thyroid cancer in Belarus, to show epidemiological features of this malignancy in children and adolescents, the results of early diagnosis, and the changes in morphological and genetic classification to improve the outcome.

Currently, the incidence rate of the thyroid carcinoma has been growing as in adult population and in children and adolescents as well. The main changes in classification of cancer of the thyroid gland, the new approaches in morphological, molecular, and genetic diagnostics dictating a need for revision of diagnostic procedures and management of the thyroid cancer.

Keywords: thyroid cancer, post-Chernobyl, epidemiology

■ ВВЕДЕНИЕ

Почти 40 лет прошло после аварии на Чернобыльской АЭС. Фундаментальные научные исследования белорусских и зарубежных ученых, направленные на преодоление медицинских последствий этой техногенной катастрофы, убедительно доказали существенный вклад радиогенного фактора в этиологию рака щитовидной железы (ЩЖ) и его влияние на клинко-морфологические характеристики этой опухоли у детей и подростков [1]. Разработанные и проведенные в 90-х годах организационные мероприятия позволили создать систему ранней диагностики карциномы, разработать показания и противопоказания к хирургическому лечению при злокачественных новообразованиях ЩЖ, стабилизировать показатели смертности, а затем добиться ее снижения. Тем не менее, в связи с продолжающимся ростом заболеваемости раком ЩЖ, изменениями в структуре папиллярного рака ЩЖ (доминирование опухолевых узлов размером до 10 мм – микрокарцином) и возросшими требованиями к качеству жизни пациентов появилась необходимость в модификации лечебной тактики и достижения лучшего баланса между распространением опухоли, риском рецидива, объемом оперативного вмешательства и развитием послеоперационных осложнений. Маловероятно, что в ближайшие годы удастся снизить заболеваемость раком ЩЖ, но не вызывает сомнения тот факт, что только ранняя диагностика этого вида опухолей позволит повысить показатели выживаемости и качество жизни.

В 2015 г. Американская тиреоидная ассоциация (ATA), опираясь на более чем 1000 научных исследований, опубликовала рекомендации по диагностике, лечению, мониторингованию пациентов с узловыми образованиями и дифференцированным раком ЩЖ [2]. Среди новшеств можно указать скрининг при семейном немедулярном раке ЩЖ [3], использование в диагностике рентген-негативных метастазов ПЭТ с фтордезоксиглюкозой [4], применение молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований для определения точечных мутаций онкогенов BRAF и RAS, а также транслокаций (фьюжн-мутаций) RET/PTC, PAX8/PPAR γ , использование белков cytokeratin 19, galectin-3, HBME-1 [5, 6] для дифференциальной диагностики и прогнозирования.

Обновленные рекомендации готовятся к выходу и в Беларуси. Предлагается изменить подход к объему оперативного вмешательства при размере злокачественного новообразования менее 10 мм, ограничить показания к диссекции регионарных лимфатических узлов, скорректировать подход к адъювантной терапии радиоактивным йодом и срокам послеоперационного наблюдения. Наряду с этим рекомендовано проводить генетическое тестирование родственников тех пациентов, которые получали лечение по поводу медулярного рака, и более широко пользоваться методами молекулярной генетики при обосновании показаний к таргетной терапии у пациентов с плохо дифференцированным и анапластическим раком.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиологический анализ заболеваемости и смертности от рака ЩЖ в Беларуси, изучение особенностей эпидемиологической картины у детского населения, оценка показателей ранней диагностики, изменение классификации в свете новых морфологических и генетических исследований, определение возможных путей улучшения результатов лечения.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Проблема рака щитовидной железы (РЩЖ) в Республике Беларусь остается в числе приоритетных в связи с высоким уровнем заболеваемости (по данным за 2022 г. 8-е место среди 26 локализаций, учитываемых в Белорусском канцер-регистре, у женщин и 15-е – у мужчин) и значительной долей пациентов, заболевших в трудоспособном возрасте. За 40 лет (с 1982 по 2022 год) раком щитовидной железы заболело 33 852 человека, причем показатели заболеваемости в трудоспособном возрасте (на 100 000 населения) изменились с 1,22 до 16,72, что значительно выше, чем при других злокачественных новообразованиях, и отражает реализацию радиогенного фактора в результате аварии на Чернобыльской АЭС (рис. 1).

В результате аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. в атмосферу было выброшено около 150 млн Ки радиоактивного йода (^{131}I), большая часть которого выпала на территорию Беларуси, формируя высокие дозовые нагрузки на щитовидную железу у жителей пострадавших регионов [7]. Накопление радиоактивного йода на фоне эндемического дефицита стабильного йода, а также отсутствие йодной профилактики у жителей республики считаются основными факторами роста частоты РЩЖ [7, 8]. По данным GLOBOCAN 2020 (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>), Беларусь входит в число стран с наивысшим ($\geq 14,2$) стандартизованным по возрасту показателем заболеваемости РЩЖ у женщин и вторым по значимости (2,5–3,6) у мужчин.

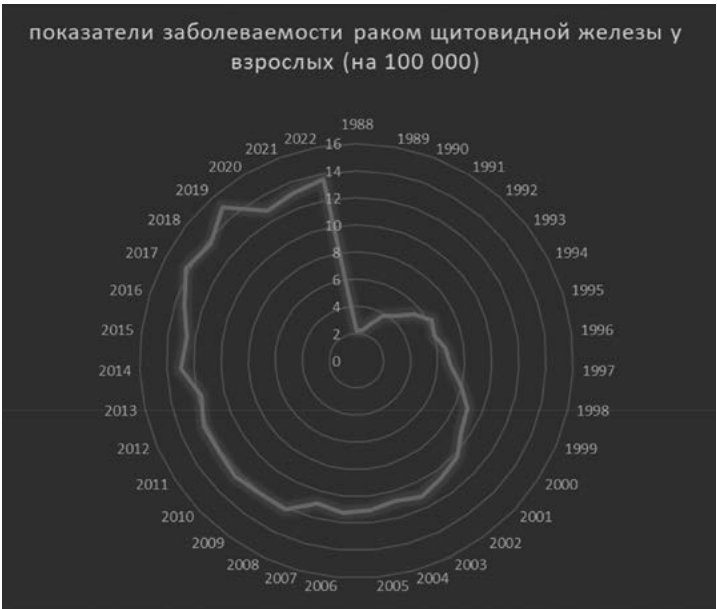


Рис. 1. Динамика роста показателей заболеваемости РЩЖ у взрослых, по данным Белорусского канцер-регистра
Fig. 1. The dynamics of the increase in the incidence of prostate cancer in adults, according to the Belarusian Cancer Registry

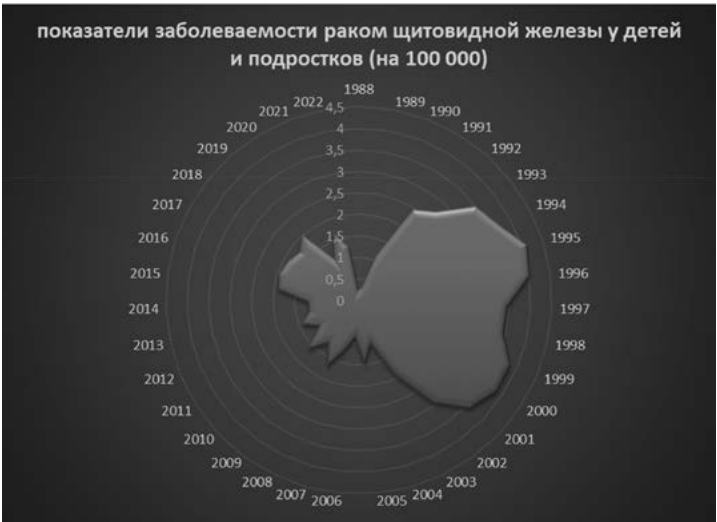


Рис. 2. Заболеваемость раком щитовидной железы детей и подростков, по данным Белорусского канцер-регистра
Fig. 2. The incidence of thyroid cancer in children and adolescents, according to the Belarusian Cancer Registry

Необходимо подчеркнуть, что в когорте населения, облученного в детском и подростковом возрасте и перешедшего затем в группы молодых взрослых, рост заболеваемости продолжается до настоящего времени и не имеет тенденции к стабилизации [9].

■ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

К настоящему времени доказана роль облучения детей и подростков радиоактивным йодом в последующем росте заболеваемости, наиболее высокие показатели которой регистрировались в южных районах Беларуси [10]. Статистически значимый рост заболеваемости детей начался с 1990 года, при этом латентный период составил 4 года. По мере перехода детей в старшие возрастные группы темпы роста детской заболеваемости сокращались, и после 2003 года ее уровень среди детей и подростков, родившихся после аварии, существенно снизился (рис. 2).

■ ИЗМЕНЕНИЯ В КЛАССИФИКАЦИИ РЩЖ

В прошлом нам неоднократно приходилось обращаться к теме классификации рака щитовидной железы и клинико-морфологическим особенностям этого заболевания [11, 12]. Тем не менее, выход в свет обновленной (5-й по счету) редакции международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы [6] дает возможность еще раз оглянуться на пройденный тиреопатологами путь и акцентировать внимание на важнейших изменениях, нашедших отражение и в изменении клинической тактики.

1. Дифференцированный рак (органоспецифическая опухоль из главных клеток щитовидной железы, которые позитивно окрашиваются с антителами к тиреоглобулину (цитоплазматический маркер), TTF-1 и PAX8 (оба – ядерные маркеры, факторы транскрипции)). Возникновение опухоли ассоциировано с MAP-каскадом. Как правило, в клетках карциномы идентифицируется только один вид драйверных мутаций с образованием химерных генов или точечная замена нуклеотидов (RET/PTC, BRAF, RAS).

Всего лишь 50 лет назад патологоанатомы, вовлеченные в процесс диагностики опухолей щитовидной железы, оперировали простыми и понятными терминами, повсеместно используемыми для описания архитектоники новообразований. Так, папиллярным раком называлась опухоль с доминированием сосочковых структур, а фолликулярным раком – железистоподобных (фолликулярных). Соответственно, карциномы смешанного строения именовались фолликулярно-папиллярными. Ряд исследователей предпочитали ориентироваться на дополнительные характеристики: образование кист и солидных узлов при папиллярном раке и на опухоли, целиком представленные фолликулами при фолликулярном раке [13]. Революционные изменения произошли в 70–80-е годы прошлого века, когда понятие «папиллярный рак» значительно расширилось и стало базироваться исключительно на кариологических особенностях этой группы новообразований. С тех пор количество пациентов, у которых диагностировался папиллярный рак, постоянно росло, а группа пациентов с фолликулярным раком становилась все меньше. Так, согласно собственным данным, ежегодно папиллярный рак диагностируется у 97–98% из всего количества пациентов, оперированных по поводу РЩЖ, в то время как фолликулярный рак устает наблюдаться в единичных наблюдениях [14].

Сегодня известны 15 вариантов строения папиллярного рака щитовидной железы [6], выделяемых на основании характера роста (узловые и диффузные, инвазивные и инкапсулированные), особенностей архитектоники (классический, фолликулярный, солидный, смешанный), цитологических характеристик (ядерно-цитоплазматическое соотношение, окраска цитоплазмы, форма ядра). Нужно подчеркнуть, что типирование вариантов РЩЖ по результатам тонкоигольной аспирационной цитологии представляет собой сложную задачу даже для самых опытных специалистов. Так, рекомендуется поэтапный подход: выделение онкоцитарных и неонкоцитарных опухолей, а затем поиск диагностических признаков папиллярной или медуллярной карциномы. Также необходимо обращать внимание на поиски признаков агрессивного рака, что непосредственно влияет на тактику ведения пациентов [15].

Отдельное внимание следует уделить размеру опухолевого узла (до 10 мм включительно), по которому условно выделяют микрокарциному, но следует помнить, что малоразмерные опухолевые узлы могут быть инвазивными и неинвазивными, различными по архитектонике и клеточному составу, что должно найти отражение в морфологическом заключении. Следует ожидать, что в клинической практике будет встречаться все большее число пациентов с микрокарциномой, но оценить агрессивность опухоли только по ее размеру достаточно сложно [16]. У части пациентов мелкий опухолевый узел фолликулярной архитектоники и с экспансивным ростом, тем не менее, может быть ассоциирован с регионарными (рис. 3) и даже отдаленными метастазами.

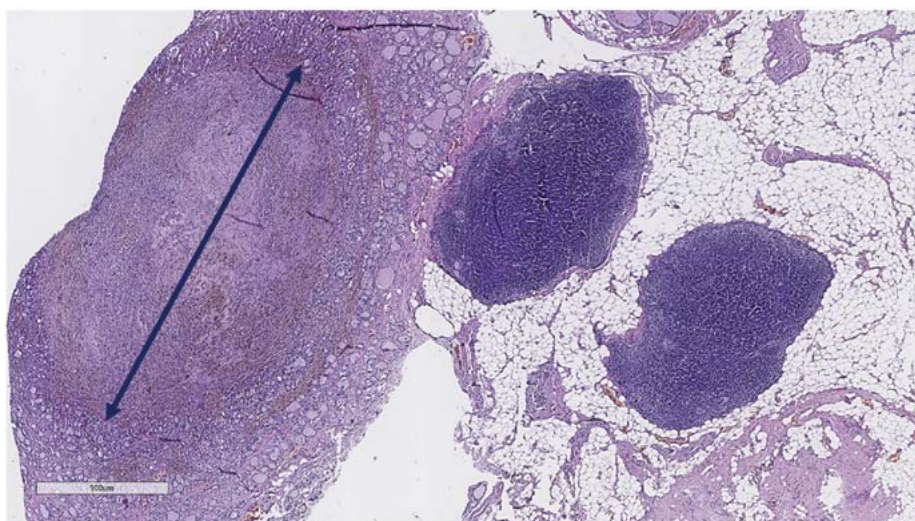


Рис. 3а. Локализованная под капсулой органа папиллярная микрокарцинома, сохранилось не более 20% объема опухолевого узла в его периферийных отделах (стрелкой обозначена зона постпункционного некроза) с прилежащими центральными лимфатическими узлами, гистотопографический срез, $\times 2,5$. Гематоксилин и эозин

Fig. 3a. Papillary microcarcinoma localized under the capsule of the organ, no more than 20% of the volume of the tumor node in its peripheral parts was preserved (the arrow indicates the zone of post-functional necrosis) with adjacent central lymph nodes, histotopographic section, $\times 2.5$. Hematoxylin and eosin

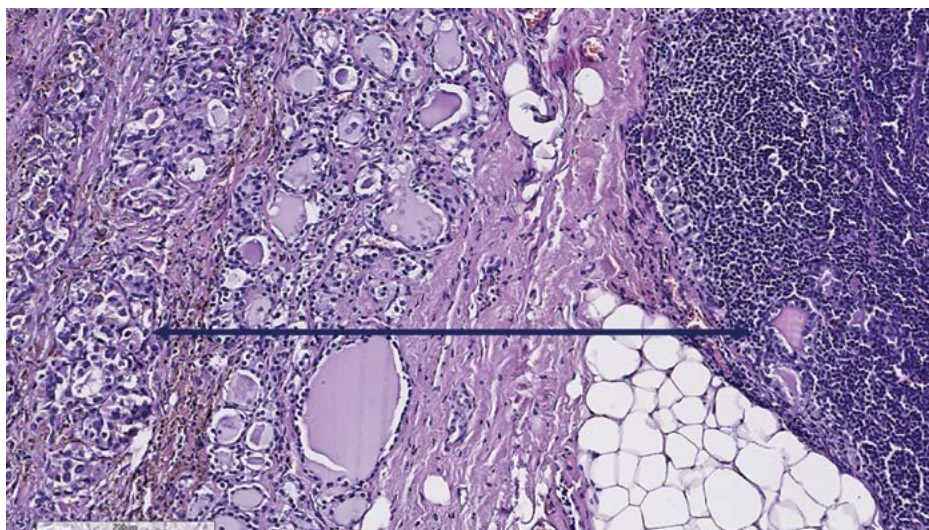


Рис. 3б. Деталь предыдущего микропрепарата, $\times 155$. Экспансивно растущая карцинома и ее микрометастаз в субкапсулярном синусе лимфатического узла имеет фолликулярную архитектуру (стрелка). Опухолевый узел в щитовидной железе по гистологическим критериям соответствует NIFTP. Гематоксин и эозин

Fig. 3b. Detail of the previous micropreparation, $\times 155$. An expansively growing carcinoma and its micrometastasis in the subcapsular sinus of the lymph node have follicular architectonics (arrow). The tumor node in the thyroid gland corresponds to NIFTP according to histological criteria. Hematoxylin and eosin

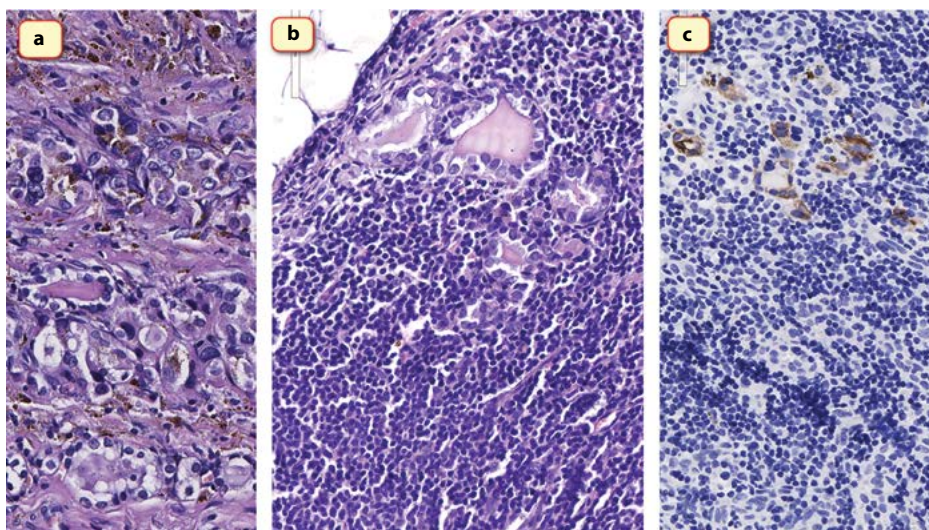


Рис. 3с. Детали предыдущего рисунка. Ядерные признаки папиллярной карциномы щитовидной железы в первичной опухоли (а, $\times 400$) и в метастазе (б, $\times 400$). Гематоксин и эозин.

С – позитивное цитоплазматическое окрашивание с антителом CK 19 (клон b170), $\times 300$

Fig. 3c. Details of the previous drawing. Nuclear signs of papillary thyroid carcinoma in the primary tumor (a, $\times 400$) and in metastasis (b, $\times 400$). Hematoxylin and eosin. C – positive cytoplasmic staining with antibody CK 19 (clone b170), $\times 300$

Для лечащего врача больший интерес представляют клиничко-анатомические особенности этих вариантов папиллярной карциномы. Так, если взять за основу классический вариант папиллярного рака (8260/3), то клиническое течение его инкапсулированного варианта, минимально инвазивного инкапсулированного фолликулярного варианта (8343/3), а также практически любой разновидности микрокарциномы (8341/3) будет более благоприятным, в то время как диффузно-склеротический, высококлеточный, столбчатоклеточный, «мезонефرويدный» и солидный варианты будут сопровождаться более агрессивным поведением. Нужно отметить, что есть подгруппы папиллярного рака и родственные виды карцином, при которых не наблюдается ни регионарных, ни отдаленных метастазов. Таковыми, например, являются инкапсулированный неинвазивный фолликулярный вариант, который в настоящее время носит название неинвазивной фолликулярной опухоли из клеток с ядрами папиллярного рака (NIFTP, 8349/1), минимально инвазивный фолликулярный рак, крибриформно-морулярный рак и разновидность микрокарциномы, которую случайно обнаруживают в щитовидной железе, удаленной по поводу других заболеваний или взятой для исследования при аутопсии (папиллярная микроопухоль, папиллярная инсиденталома).

Фолликулярный рак – это злокачественная высокодифференцированная опухоль, для которой характерна инвазия капсулы образования и/или кровеносных сосудов. В ее клетках отсутствуют изменения, патогномоничные для папиллярного рака. К разновидности фолликулярного рака вновь стали причислять злокачественные новообразования из онкоцитов (8260/3). Прежнее их наименование, клетки Гюртле, больше не рекомендуется использовать. Принципы диагностики остались неизменными: выделяют минимально инвазивный (8335/3), инкапсулированный ангиоинвазивный (8339/3) и инфильтративный (8330/3) варианты.

Поскольку диагностика злокачественного потенциала «фолликулярных неоплазий» чрезвычайно трудна даже для признанных экспертов, в нынешней редакции международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы выделяется группа так называемых пограничных новообразований фолликулярного строения (опухоли неопределенного потенциала злокачественности, UMP: 8335/1 – фолликулярная опухоль, UMP и 8348/1 – хорошо дифференцированная опухоль, UMP). Совместно с вышеописанной NIFTP и гиалинизированной трабекулярной опухолью (8336/1) эти новообразования объединены в группу низкого риска (Low-risk) развития метастазов и рецидивов.

2. Плохо дифференцированный рак (8337/3) – опухоль, занимающая промежуточную позицию между вышеописанными высокодифференцированными формами и анапластическим раком.

По сравнению с предыдущей редакцией критерии диагностики этой формы рака щитовидной железы изложены более четко [6]: происхождение из главных клеток щитовидной железы, солидная/инсулярная/трабекулярная архитектура, отсутствие цитологических маркеров папиллярного рака и присутствие одного или нескольких признаков морфологической агрессивности – «перекрученные» ядра (convoluted nuclei), 3 и больше фигур митоза на 2 мм², наличие очагов спонтанного некроза. Часть этих карцином распространяется в лимфатические узлы (как правило, обнаруживается BRAF^{V600E} мутация в опухолевых клетках), и, как полагают исследователи, эта группа опухолей связана с молекулярной прогрессией клеток



папиллярного рака [6]. В остальных наблюдениях регионарное распространение опухоли отсутствует, но идет органная диссеминация (при наличии драйверной RAS-мутации, характерной для фолликулярного рака или фолликулярного варианта папиллярного рака; также обнаруживаются генетические изменения, указывающие на катаплазию: TERT, EI-F1AX, TP53, ATM мутации, вовлечение каскада PI3K/АКТ/mTOR и т. п.). Поскольку результаты диагностики/лечения радиоактивным йодом отдаленных метастазов плохо дифференцированного рака щитовидной железы неудовлетворительны, рекомендуется включать позитронно-эмиссионную томографию в комплекс процедур для правильного стадирования опухолевого процесса.

К этой же группе относят те папиллярные или фолликулярные карциномы, в которых при гистологическом исследовании обнаруживаются признаки снижения дифференцировки (появление так называемых high-grade изменений): повышенная митотическая активность (5 и более делящихся клеток на 2 мм², некроз любой распространенности, нарастание тканевой и клеточной атипии). Тем не менее, морфологическая картина значительно отличается от той крайней степени анаплазии, характерной для анапластического рака.

В номенклатуре прочих новообразований щитовидной железы никаких изменений не произошло [6], и их диагностика проводится по критериям, известным из ранее опубликованных работ. Однако в группе медуллярного рака (8345/3) также выделена подгруппа низкой степени дифференцировки (5% и более опухолевых клеток экспрессируют маркер пролиферативной активности Ki-67, митотическая активность, как и в случае низкодифференцированного папиллярного или фолликулярного рака, – 5 митозов и выше на 2 мм², некроз). Наличие хотя бы одного из этих high-grade изменений достаточно для диагностики плохо дифференцированного медуллярного рака.

Следует отметить, что сегодня от патологоанатома требуется гораздо более развернутое заключение, от которого во многом будет зависеть дальнейшая лечебная тактика. В случае диагностики РЩЖ необходимо указывать гистологический тип опухоли и вариант строения карциномы, отмечать инвазию капсулы опухоли и/или капсулы щитовидной железы, распространенность инвазии кровеносных и/или лимфатических сосудов, распространенность и количество удаленных лимфатических узлов и сколько из них с метастазами, а также размер самого большого из метастатических лимфатических узлов. Выделение подгрупп папиллярной карциномы, при которых не наблюдается регионарного распространения, позволяет ограничить объем оперативного вмешательства выполнением гемитиреоидэктомий или лобэктомий. Например, у пациентов с NIFTP при отсутствии узла в противоположной доле не требуется завершающая операция (удаление остатков щитовидной железы) и профилактическая лимфаденэктомия. С другой стороны, поскольку крибриформно-морулярный рак щитовидной железы ассоциируется с аденоматозным полипозом толстого кишечника и родственными заболеваниями (синдром Гарднера, синдром Тюрко) и часто наблюдается мультифокальный рост, который может быть билатеральным метакронным, то удаление противоположной доли целесообразно выполнять с профилактической целью. Дискутабельным в отношении объема хирургического лечения остается локализация опухоли в области перешейка железы. По мнению Ioannis Vasileiadis и соавт., тотальная тиреоидэктомия и центральная лимфодиссекция без превентивного двустороннего удаления параюгулярных лимфатических узлов также может быть вполне адекватным методом лечения [17].

Лечение папиллярной микрокарциномы в пожилом и старческом возрасте может вообще не проводиться, но при непременном активном участии пациента в мониторинге за состоянием опухолевого узла [16].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Разработка и внедрение национальных протоколов диагностики и лечения узловых поражений щитовидной железы с учетом рекомендаций ESMO и ATA позволили достигнуть достаточно высоких показателей 5-летней выживаемости, которая за периоды 2013–2017 гг. и 2018–2022 гг. составила при первой стадии 99,8–99,9%, при второй – 96,1–98,4%, при третьей – 94,3–99,1%, при четвертой – 62,9–80,0%.

■ ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

Создание в 1990 году по инициативе академика Демидчика Е.П. Республиканского центра опухолей щитовидной железы кардинально изменило подход к ранней диагностике, лечению и тактике ведения пациентов при узловых поражениях щитовидной железы. Организационные и диагностические мероприятия по раннему выявлению новообразований в период наибольшего роста заболеваемости (1995–2005 годы) были достаточно эффективными. Благоприятная ситуация с выявлением новых пациентов продолжается и в настоящее время (рис. 4): «типичный» пациент со злокачественной опухолью щитовидной железы – женщина трудоспособного возраста (средний возраст варьирует от 45,8 года в 2002 г. до 47,4 года в 2022 г.), с бессимптомным папиллярным раком в 1-й стадии распространения заболевания (как правило, микрокарцинома (размер до 10 мм)).

Следует обратить внимание, что после 2000 г. настороженность врачей в отношении РЩЖ снизилась, что привело к стабилизации показателей выявления карциномы в IV стадии. Ряд организационных мероприятий, информация в СМИ

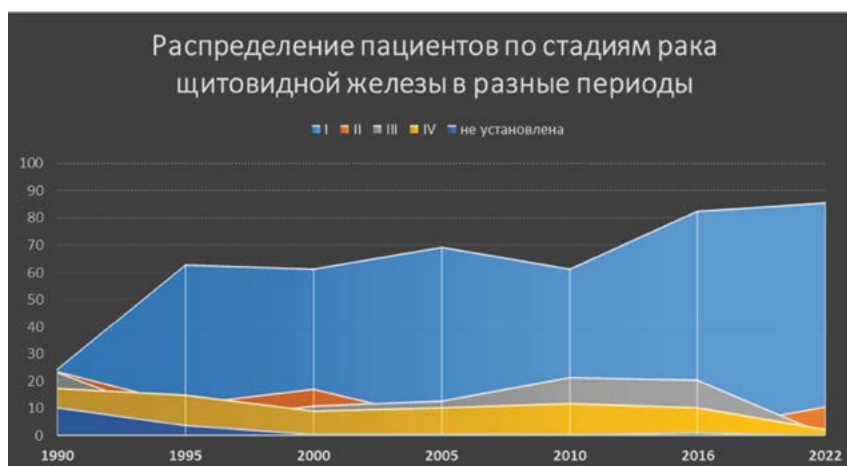


Рис. 4. Распределение пациентов (в % от общего количества вновь выявленных случаев) по стадиям распространения рака щитовидной железы

Fig. 4. Distribution of patients (in % of the total number of newly diagnosed cases) by stages of thyroid cancer spread

о необходимости профилактического обследования, более широкое использование УЗИ-диагностики ЩЖ на амбулаторном этапе позволили значительно улучшить раннюю диагностику: к 2022 г. выявление случаев карциномы в I–II стадиях составило 96,7%.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вклад в заболеваемость радиогенного рака и появление новых возможностей диагностики и лечения различных форм РЩЖ, стала очевидной необходимость системных исследований для выяснения функциональных и молекулярно-генетических характеристик радиогенного рака ЩЖ у пациентов в возрастной категории 50–60 лет. Результаты таких работ станут основой для выработки актуальных алгоритмов диагностики и лечения, призванных способствовать улучшению показателей выживаемости и качества жизни большого количества пациентов трудоспособного возраста.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Robbins J. et al. *Report in the Chernobyl Long-Term Follow-Up Study*. *Thyroid*. 2001;5:487–491.
2. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
3. Mazeh H., Benavidez J., Poehls J.L. et al. In patients with thyroid cancer of follicular cell origin, a family history of nonmedullary thyroid cancer in one first-degree relative is associated with more aggressive disease. *Thyroid*. 2012;22: 3–8.
4. Soelberg K.K., Bonnema S.J., Brix T.H., Hegedus L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. *Thyroid*. 2012;22:918–925.
5. Nikiforov Y., Ohori N.P., Hodak S.P. et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(11):3390–7.
6. *World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2022 Sep 19]. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>
7. Gembicki M. et al. Iodine deficiency in Belarus children as a possible factor stimulating the irradiation of the thyroid gland during the Chernobyl catastrophe. *Environ. Health. Perspect.* 1997;105(6):1487–1490.
8. Minenko V. et al. Individual thyroid dose estimates for a case-control study of Chernobyl-related thyroid cancer among children of Belarus. Part II. Contributions from long-lived radionuclides and external radiation. *Health Phys.* 2006;90(4):312–327.
9. Okeanov A., Dardynskaya I., Masyakin V. et al. Thyroid cancer incidence in adult population of Belarus (25 years after the Chernobyl accident). *Ekologicheskyy Vestnik*. 2011;2(16):145–154. (in Russian).
10. Demidchik Yu. Cancer of a thyroid gland in Republic of Belarus. Incidence and results of treatment of patients from 1965 for 2004. *The Strategy of restoration and sustainable development of affected regions. Chernobyl: 20 years later: materials of the International Conference, Minsk, Belarus*. 2006;192–197. (in Russian)
11. Fridman M., Demidchik YU., Rogov YU. *Tumors and tumor-like diseases of the thyroid gland*. Minsk: Ecoperspective, 2007. 292 p.
12. Fridman M., Demidchik YU. *Selected issues of diagnosis and treatment of tumors and tumor-like diseases of the thyroid gland: monograph*. Minsk: BelMAPE, 2010. 126 p.
13. Bomash N. *Morphological diagnosis of diseases of a thyroid gland*. M.: Medicine. 1981, 176 p. (in Russian)
14. Demidchik YU., Fridman M. *Thyroid cancer. Guidelines for oncology*. In 2 volumes. 2 under the general editorship of O. Sukonko. N. N. Alexandrov National Cancer Centre. Minsk: Belarus. Encyclopedia of I. P. Broki, 2016;240–293.
15. Sule Canberk, Diana Montezuma, Umit Ince et al. Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: An Algorithmic Cytomorphology-Based Approach to Cytology Specimens. *Acta Cytol.* 2020;64(4):288–298. doi: 10.1159/000503576. Epub 2019 Oct 21.
16. Aleix Rovira, Iain J. Nixon, Ricard Simo. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: current controversies and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;27(2):110–116. doi: 10.1097/MOO.0000000000000520
17. Ioannis Vasileiadis, Georgios Boutzios, Maria Karalaki, Evangelos Misiakos, Theodore Karatz. Papillary thyroid carcinoma of the isthmus: Total thyroidectomy or isthmusectomy? *Am J Surg*. 2018;216(1):135–139. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.09.00



Юсупбеков А.А.¹✉, Усманов Б.Б.^{1,2}, Хайрулдинов Р.В.¹, Расулов А.Э.¹, Джумаев Э.Э.¹,
Мадиёров Б.Т.^{1,2}, Джуманазаров Т.М.¹, Туйчиев О.Д.¹

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

² Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

К вопросу профилактики несостоятельности внутриплеврального пищеводно-желудочного анастомоза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Юсупбеков А.А. – идеологическая концепция работы, проведение хирургических вмешательств, редактирование; Усманов Б.Б. – сбор клинического материала, непосредственное проведение исследования, написание текста; Хайрулдинов Р.В. – сбор и анализ источников литературы, сбор клинического материала; Джумаев Э.Э. – сбор и анализ источников литературы, сбор клинического материала; Джуманазаров Т.М. – сбор и анализ источников литературы, сбор клинического материала; Расулов А.Э. – сбор клинического материала; Мадиёров Б.Б. – сбор клинического материала; Туйчиев О.Д. – сбор и анализ источников литературы, сбор клинического материала.

Источники финансирования: работа не имела специального финансирования.

Подана: 15.02.2024

Принята: 21.03.2024

Контакты: dr.abr_info@mail.ru, usmanov_bb@mail.ru, baxa_bum@mail.ru, tuychiev-0212@mail.ru

Резюме

Цель. Улучшить результаты операции Льюиса путем снижения частоты несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза и послеоперационной летальности при РП.

Материалы и методы. За период с 2019 по март 2022 г. в отделении торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР Министерства здравоохранения Республики Узбекистан было радикально прооперировано 197 пациентов с раком грудного отдела пищевода. Всем пациентам выполнена трансторакальная эзофагэктомия (ТТЭ) (операция Lewis) с наложением модифицированного внутриплеврального анастомоза по методике клиники (№ FAP 01746).

Результаты. Общие послеоперационные осложнения отмечены у 37 (18,8%) пациентов. По классификации Clavien – Dindo клинически значимые осложнения III и более высоких степеней в общей когорте зафиксированы у 19 (9,6%) из 37 пациентов. Осложнения IIIa степени тяжести наблюдались в 10 (5,1%) случаях, IIIb – в 1 (0,5%) случае. В 8 (4,1%) случаях отмечена V степень тяжести послеоперационных осложнений, которая привела к летальному исходу.

Заключение. Согласно нашим данным, наиболее эффективным методом лечения рака пищевода является хирургический в объеме трансторакальной субтотальной эзофагэктомии (по типу Льюиса) с двухуровневой двухзональной лимфодиссекцией (2F). С внедрением нового способа профилактики несостоятельности внутриплеврального ПЖА за последние 3 года указанное послеоперационное осложнение не наблюдалось. Послеоперационная летальность составила 10 (5,1%) случаев.

Ключевые слова: рак пищевода, операция Льюиса, послеоперационное осложнение, несостоятельность анастомоза

Yusupbekov A.¹, Usmanov B.^{1,2}, Khairuddinov R.¹, Rasulov A.¹, Zhuraev E.¹, Mdiyrov B.^{1,2}, Jumanazarov T.¹, Tuychiev O.¹

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Center Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

On the Issue of Prevention of Intrapleural Esophagogastric Anastomosis Failure

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yusupbekov A. – ideological concept of the work, writing the text, editing the article; Usmanov B. – collection and analysis of literature sources, writing the text; Khairuddinov R. – collection and analysis of literature sources; Rasulov A. – collection materials; Zhuraev E. – collection materials; Jumanazarov T. – collection materials; Mdiyrov B. – collection materials; Tuychiev O. – collection materials, writing the text, editing the article.

Funding: the work did not receive any specific funding.

Submitted: 15.02.2024

Accepted: 21.03.2024

Contacts: dr.abr_info@mail.ru, usmanov_bb@mail.ru, baxa_bum@mail.ru, tuychiev-0212@mail.ru

Abstract

Purpose. The aim of the study is to improve the results of the Lewis operation by reducing the incidence of esophageal-gastric anastomosis leakage and postoperative mortality in esophageal cancer.

Materials and methods. For the period from 2019 to March 2022, 197 patients with cancer of the thoracic esophagus had surgery with curative intend in the Department of Thoracic Oncosurgery of the RSSPMCO&R. All patients underwent transthoracic esophagectomy (TTE) (Lewis operation) with formation of a modified intrapleural anastomosis according to the clinic's method (No. FAP 01746).

Results. According to the Clavien – Dindo classification, clinically significant complications of III and higher degrees in the total cohort were recorded in 19 (9.6%) of 37 patients. Complications of IIIa severity were observed in 10 (5.1%) cases, IIIb – in 1 (0.5%) case. In 8 (4.1%) cases, the V degree of severity of postoperative complications was noted, which led to death.

Conclusions. According to our data, the most effective method of esophageal cancer treatment is surgical in volume transthoracic subtotal esophagectomy (Lewis type) with two-level two-zone lymph node dissection (2F). With the introduction of a new method for the prevention of intrapleural anastomotic leakage, no failure of the esophageal-gastric anastomosis was observed over the past 3 years. Postoperative mortality was in 10 (5.1%) cases.

Keywords: esophageal cancer, Lewis operation, postoperative complication, anastomotic leakage

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной медицины, внедрение новых технологий диагностики и лечения, рак пищевода (РП) остается одним из самых агрессивных злокачественных новообразований пищеварительного тракта и занимает 6-е место

в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире. При этом РП характеризуется высоким потенциалом злокачественности и неутешительным прогнозом. По данным ведущих клиник, пятилетняя общая выживаемость пациентов с данной патологией даже после комплексного лечения варьирует от 15 до 25% [1].

В Узбекистане заболеваемость РП составляет 2,3 на 100 тыс. населения и занимает 3-е место в структуре злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. В 2022 г. в Узбекистане выявлено 813 человек с РП, из них 564 умерли от этой патологии [2, 8].

Средняя общемировая заболеваемость составляет около 6 человек на 100 тыс. мужчин и 3–4 на 100 тыс. женщин [3]. Помимо этого, РП имеет один из самых высоких индексов агрессивности злокачественных опухолей, равный 0,87 [4].

Показатели заболеваемости РП в Российской Федерации составили 2,3 у мужчин и 0,5 у женщин. В 2017 г. в Российской Федерации от РП умерло 5504 человека. По сравнению с 2007 г. среднегодовой темп прироста показателей смертности составил 0,31%, что является статистически незначимым показателем. Индекс агрессивности РП (соотношение умерших и вновь заболевших в течение года) является одним из самых высоких среди ЗНО, составляя 0,86 [5, 6].

На сегодняшний день золотым стандартом лечения пациентов с раком грудного отдела пищевода остается хирургический метод. Однако из-за запущенной диагностики (80–85%) только 15–20% пациентов выполняется хирургическое и комбинированное лечение. Следует отметить, что хирургический метод, являясь основным компонентом мультимодального лечения РП, еще не исчерпал свои возможности, главная цель которого – удаление опухоли вместе с пораженным органом – пищеводом. Одновременно требуется продление жизни пациентов в комфортных условиях питания путем одномоментного восстановления непрерывности пищеварительного тракта. В основу метода должна быть положена одномоментная субтотальная резекция или экстирпация пищевода с эзофагопластикой целым желудком или стеблем из большой его кривизны и формированием пищеводно-желудочного (глоточно-желудочного) соустья в куполе правой плевральной полости или на шее. Идеология хирургии рака пищевода на современном этапе – одномоментная субтотальная резекция пищевода с расширенной лимфодиссекцией по принципиальным соображениям с учетом путей регионарного лимфогенного метастазирования [7].

Правосторонняя торакотомия позволяет безопасно, на глаз, резецировать пищевод, надежно сформировать пищеводно-желудочный анастомоз и создать оптимальные условия для расширенной лимфодиссекции. Эту точку зрения разделяют большинство современных авторов. Стилиди И.С. и соавт., как и многие другие, считают этот доступ основным при раке пищевода: через него у 420 пациентов выполнили субтотальную резекцию пищевода с одномоментной пластикой пищевода широким желудочным стеблем (в комбинации с лапаротомией) по типу Льюиса (I. Lewis, 1946). Эта операция в настоящее время наиболее популярна – резекция пищевода правым трансплевральным доступом в сочетании с абдоминальным с одномоментной пластикой пищевода целым желудком с высоким внутриплевральным анастомозом [7].

Стилиди И.С. и соавторы (2003) утверждают, что уровень пищеводно-желудочного анастомоза во многих клиниках определяется «традиционно неверно, так как подавляющее большинство хирургов формируют пищеводно-желудочный анастомоз на шее». Авторы считают доказанным, что внутриплевральный пищеводно-желудоч-



ный анастомоз является значимым фактором хороших функциональных результатов и настаивают на том, что этот анастомоз наиболее физиологичен, функционален и безопасен – лишь у 0,8% встречается несостоятельность анастомоза [7].

При радикальных операциях на пищеводе с созданием эзофагогастро- или эзофагоколоанастомозов наиболее грозными осложнениями являются: несостоятельность анастомозов, ишемический некроз трансплантата, анастомозит с последующим рубцовым сужением и неуправляемый рефлюкс-эзофагит. Дефект анастомоза обусловлен неполноценным сращением адвентиции пищевода и серозной оболочки желудка. Важнейшим слагаемым функциональных операций на пищеводе остается выбор метода формирования соустья с созданием арефлюксных анастомозов, обеспечивающих нормальное качество жизни пациентов. Формирование пищеводного соустья – один из самых ответственных моментов в хирургии пищевода, нередко определяющий успех лечения. Создание функционально полноценного анастомоза с минимальным числом послеоперационных осложнений до сих пор остается актуальной задачей хирургии пищевода.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты операции Льюиса путем снижения частоты несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза и послеоперационной летальности при РП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами разработан и внедрен в практику модифицированный способ профилактики несостоятельности внутриплеврального пищеводно-желудочного анастомоза (патент Республики Узбекистан № FAP 01746).

Схематическое выполнение способа поясняется рис. 1–3.

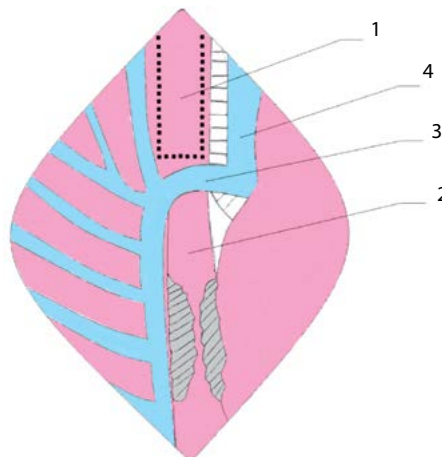
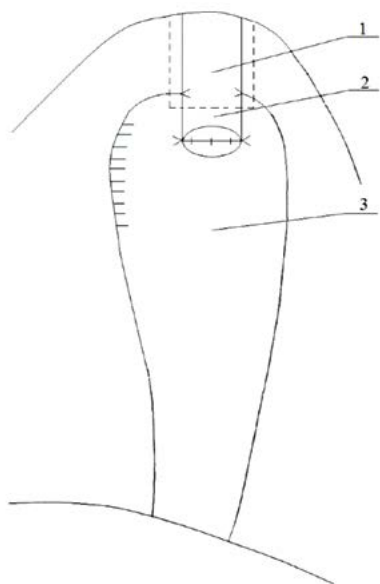
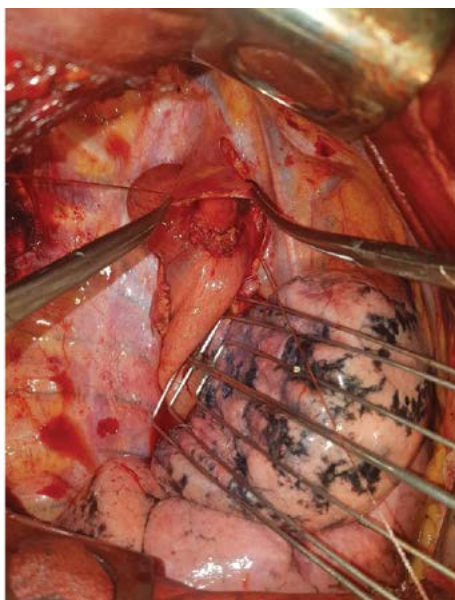


Рис. 1. Выкраивание лоскута путем мобилизации медиастинальной плевры на уровне купола грудной клетки: 1 – медиастинальная плевра; 2 – пищевод; 3 – непарная вена; 4 – верхняя полая вена

Fig. 1. Cutting out the flap by mobilizing the mediastinal pleura at the level of the dome of the chest: 1 – mediastinal pleura; 2 – esophagus; 3 – Azygos vein; 4 – superior vena cava



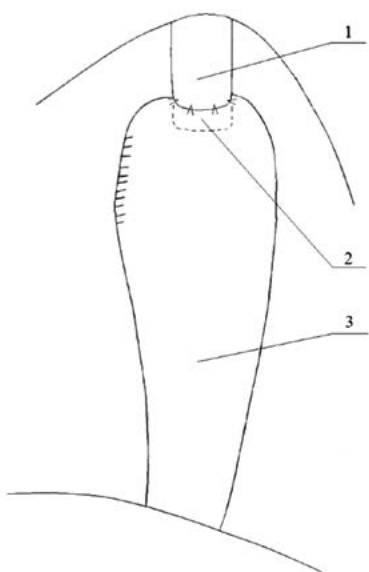
A



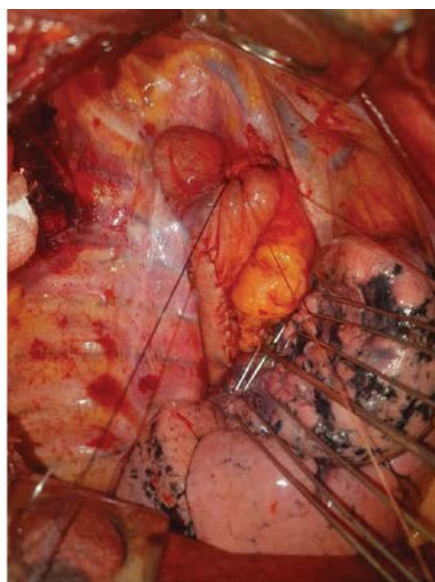
B

Рис. 2. Наложение эзофагогастроанастомоза по М.И. Давыдову

Fig. 2. The formation of esophagogastric anastomosis according to M.I. Davydov



A



B

Рис. 3. Укрытие передней стенки эзофагогастроанастомоза лоскутом медиастинальной плевры

Fig. 3. Cover of the anterior wall of the esophagogastric anastomosis with a flap of the mediastinal pleura

Способ профилактики несостоятельности внутриплеврального пищеводно-желудочного анастомоза осуществляют следующим образом.

Под общим комбинированным интубационным наркозом в положении пациента на спине производят верхнесрединную лапаротомию. Рассекают кардиальное кольцо, производят продольную диафрагмотомию длиной до 3–4 см. Мобилизуют нижнегрудной отдел пищевода с пересечением питающих сосудов и ветвей *n. vagus*. Удаляют малый сальник – денудация. В желудочно-поджелудочной связке выделяют, перевязывают и пересекают левую желудочную артерию и вену. Производят мобилизацию желудка по большой кривизне с сохранением правой желудочно-сальниковой артерии. Пересекают желудочно-ободочную, желудочно-селезеночную связки с перевязкой ветвей левой желудочно-сальниковой артерии. Удаляют большой сальник. Производят мобилизацию двенадцатиперстной кишки по Кохеру. Накладывают фиксирующие швы на рану. Пациента переворачивают на левый бок. Производят боковую торакотомию в V межреберье справа длиной до 25 см. Пересекают нижнюю легочную связку. Широко мобилизуют медиастинальную плевру (1) – выше *V. azugos* (3) до верхней апертуры грудной клетки (рис. 1). *V. azugos* (3) мобилизуют, перевязывают, пересекают. Верхне- и среднегрудной отделы пищевода (2) мобилизуют. Мобилизованный желудок (трансплантат) (3) из брюшной полости подтягивают в плевральную полость. Кардиальный отдел желудка при помощи аппарата УО-40 № 1 прошивают и пересекают. Дополнительно накладывают серо-серозные швы на культю желудка. Пищевод (2) пересекают на расстоянии 5 см проксимальнее опухоли. Пораженный пищевод (2) с кардиальным отделом *en bloc* удаляют. Пищеводно-желудочковый анастомоз формируют по типу «конец пищевода в переднюю стенку желудка» (рис. 2). На переднюю стенку желудочного трансплантата (3) на расстоянии 3 см от апикального края и на боковые и заднюю стенки пищевода (2) накладывают 3 отдельных серозно-мышечных узловых шва. С помощью коагулятора на передней стенке желудка, вдоль края пищевода, в поперечном направлении рассекают отверстия для формирования анастомоза. На заднюю внутреннюю губу накладывают 5 узловых швов. Первый ряд швов передней губы формируют 5 узловыми швами. Через сформированное соустье в желудок проводят желудочный зонд. Второй ряд передней губы формируют ранее мобилизованной медиастинальной плеврой (1). Зону пищеводно-желудочного анастомоза, на передней губе, укрывают ранее мобилизованной медиастинальной плеврой (1) 3 отдельными узловыми серозно-мышечными швами (рис. 3) викриловыми нитями размером 3-0. Производят послойное ушивание послеоперационных ран.

За период с 2019 по марта 2022 г. в отделении торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР Министерства здравоохранения Республики Узбекистан было радикально прооперировано 197 пациентов с раком грудного отдела пищевода. Всем пациентам выполнена трансторакальная эзофагэктомия (ТТЭ) (операция Lewis) с наложением модифицированного внутриплеврального анастомоза по методике клиники (№ FAP 01746).

Мужчин было 87 (44,2%), женщин – 110 (55,8%), средний возраст составил 58,2 года (от 28 до 72 лет). Из 197 пациентов рак среднегрудного отдела был диагностирован у 22 (11,2%) пациентов, рак нижнегрудного отдела пищевода – у 50 (25,4%) и рак средне-, нижнегрудного отделов – у 125 (63,4%) пациентов. Распределение пациентов по стадиям опухоли: I – 3 (1,5%), II – 82 (41,6%), III – 112 (56,8%) (табл. 1).

Таблица 1
Распределение пациентов по локализации опухоли и стадиям заболевания (N=197)
Table 1
Distribution of patients by tumor localization and disease stages (N=197)

Стадия		Локализация опухоли			Всего
		Среднегрудной отдел	Нижнегрудной отдел	Средне-, нижегрудной отделы	
		Абс. (%) 22 (11,2%)	Абс. (%) 50 (25,4%)	Абс. (%) 125 (63,4%)	
I	T1N0M0	1 (0,5%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	3 (1,5%)
IIa	T2N0M0	1 (0,5%)	5 (2,5%)	17 (8,6%)	23 (11,7%)
	T3N0M0	2 (1,0%)	8(4,1%)	19 (9,6%)	29 (14,7%)
IIb	T2N1M0	3 (1,5%)	9 (4,6%)	18 (9,1%)	30 (15,2%)
III	T3N1M0	6 (3,1%)	13 (6,6%)	40 (20,3%)	59 (29,9%)
	T3N2M0	4 (2,0%)	12(6,1%)	20 (10,1%)	36 (18,3%)
	T4a,bN1-2M0	5 (2,5%)	2 (1,0%)	10 (5,1%)	17 (8,6%)

Большинство пациентов (98,5%) было оперировано при II и III стадии заболевания. Радикальными, по данным интраоперационной ревизии и результатам гистологического исследования удаленного препарата, признаны 180 (91,4%) из общего числа операций. При выполнении радикальной операции в объеме R0 мы придерживались принципа моноблочного удаления пораженного опухолью органа с лимфатическими узлами, лимфатическими сосудами и клетчаткой. У всех пациентов с раком средне- и нижегрудного отделов пищевода выполнялись расширенные 2-зональные (2F) операции, предусматривающие лимфодиссекцию в средостении до верхней апертуры, а в брюшной полости – лимфодиссекцию до D2. Местно-распространенный процесс с вовлечением окружающих органов наблюдался у 17 (8,6%) пациентов, что потребовало выполнения комбинированных и расширенных по объему резекций у всех пациентов. У 14 (7,1%) пациентов выполнена симультанная операция: спленэктомия – у 2 (1,0%) пациентов, холецистэктомия – у 8 (4,1%), резекция легкого – у 1 (0,5%), резекция печени – у 2 (1,0%), герниотомия с пластикой передней стенки живота – у 2 (1,0%), удаление кисты правого яичника – у 1 (0,5%).

Из 197 оперированных пациентов в 17 (8,6%) наблюдениях операции были нерадикальными и у всех пациентов при морфологическом исследовании препарата был обнаружен опухолевый рост по линии резекции пищевода (R1). Причиной нерадикальности операции явилась глубокая и распространенная инвазия опухоли в окружающие жизненно важные анатомические структуры (главный бронх, грудная аорта) и отдаленные лимфогенные метастазы (R2).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общие послеоперационные осложнения отмечены у 37 (18,8%) пациентов. Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза наблюдалась у 3 (1,5%) пациентов, сердечно-сосудистые осложнения – у 8 (4,1%), некроз апикального отдела

желудочного трансплантата – у 5 (2,5%), легочные осложнения – у 10 (5,1%), плевральные осложнения – у 10 (5,1%), гнойно-септические осложнения – у 1 (0,5%). Послеоперационная летальность отмечена у 10 пациентов, что составило 5,1%, из них 2 (1,0%) – от коронавирусной пневмонии.

Непосредственные результаты хирургического лечения были нами оценены по числу и характеру интра- и послеоперационных осложнений по классификации Clavien – Dindo (табл. 2).

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали согласно классификации Clavien – Dindo. Нами не учитывались осложнения I степени из-за недостоверности их отражения в истории болезни пациентов, а также ввиду их относительной клинической незначимости (осложнения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательств, как правило, не удлиняющие послеоперационный койко-день).

По классификации Clavien – Dindo клинически значимые осложнения III и более высоких степеней в общей когорте зафиксированы у 19 (9,6%) из 37 пациентов. Осложнения IIIa степени тяжести наблюдались в 10 (5,1%) случаях, IIIb – в 1 (0,5%) случае. В 8 (4,1%) случаях отмечена V степень тяжести послеоперационных осложнений, которая привела к летальному исходу.

Послеоперационный плеврит у 5 пациентов ликвидирован пункционным методом на 3–5-е сутки в послеоперационном периоде под местной анестезией. Наблюдавшийся хилоторакс у 5 пациентов ликвидирован установкой дренажа в правой плевральной полости по стандартной методике. Все пациенты выписаны из стационара с функционирующим дренажом в плевральной полости. Нагноение торакотомной раны ликвидировано вторичным швом после очистки раны. У 8 пациентов констатирован летальный исход в отделении реанимации: у 3 пациентов на 4–6-е сутки в послеоперационном периоде наступила несостоятельность швов анастомоза с последующим развитием медиастинита и на 10–13-е сутки в отделении реанимации констатирован летальный исход; у 5 пациентов из-за нарушения кровообращения гастротрансплантата наступил некроз апикальной части трансплантата. Несмотря на проведенное лечение, вследствие развития тяжелого сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности наступил летальный исход.

Терапевтические осложнения развились у 4 пациентов: инфаркт миокарда и нарушение ритма сердца наблюдались у 2 пациентов, лечение которых проводилось в реанимационном отделении вместе с кардиологами в течение 10 суток.

Таблица 2
Анализ значимых хирургических осложнений по классификации Clavien – Dindo, n=19 (9,6%)
Table 2
Analysis of significant surgical complications according to the Clavien – Dindo classification, n=19 (9.6%)

Осложнения	n=23	Степень тяжести осложнения	%	p
Плевриты	5	IIIa	2,5	p>0,05
Хилоторакс	5	IIIa	2,5	p>0,05
Нагноение послеоперационной раны	1	IIIb	0,5	p>0,05
Несостоятельность анастомоза	3	V	1,5	p>0,05
Некроз желудочного трансплантата	5	V	2,5	p>0,05

Аппарат мобильный искусственной вентиляции легких

Регистрационное удостоверение МЗ РБ № ИМ-7.103121/2308

Непрерывная принудительная вентиляция, синхронизированная со спонтанной активностью пациента (IPPV)



Вспомогательная вентиляция с поддержкой давления (PSV)



Вентиляция, обеспечивающая постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP)



КЕЙС ДЛЯ ПЕРЕНОСКИ



Аппарат мобильный искусственной вентиляции легких предназначен для проведения респираторной поддержки у детей и взрослых в экстренных ситуациях. Аппарат применяется в транспортных средствах скорой медицинской помощи, при внутрибольничной перевозке, в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Технические характеристики	
Наименование, ед. изм.	Значение
Электропитание:	
- от сети постоянного тока, В	12
- от сети переменного тока, частотой 50 Гц, В	230
Время готовности к работе, мин, не более	3
Время работы от аккумулятора, ч, не менее	6
Давление в сети подачи газов, кПа	от 280 до 600
Габаритные размеры, мм, не более	320x220x160
Масса, кг	5

Основные технические параметры режимов вентиляции	
Наименование, ед. изм.	Значение
Частота дыхания, мин	от 5 до 70
Предел давления, мбар	от 5 до 50
Положительное давление конца выдоха (PEEP), мбар	от 0 до 20
Минутный объем (V _I), л/мин	от 1 до 16
Дыхательный объем (V _T), мл	от 20 до 3000
Соотношение времени вдоха ко времени выдоха (I:E)	1:1,5
Концентрация кислорода FiO ₂ , %	50 100

МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА. РЕКЛАМА

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С РУКОВОДСТВОМ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ.

Телефон для заявок: +375 (17) 357 31 70, e-mail: info@integral.by. ОАО «ИНТЕГРАЛ»-УПРАВЛЯЮЩАЯ КОМПАНИЯ ХОЛДИНГА «ИНТЕГРАЛ»

У 2 пациентов в послеоперационном периоде развилась коронавирусная пневмония: у одного – на 4-е сутки, у второго – на 6-е сутки констатирован летальный исход.

Средняя продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре составила 9,2 койко-дня.

■ ВЫВОДЫ

1. Согласно нашим данным, наиболее эффективным методом лечения рака пищевода является хирургический в объеме трансторакальной субтотальной эзофагэктомии (по типу Льюиса) с двухуровневой двухзональной лимфодиссекцией (2F), что соответствует выводам ведущих мировых центров.
2. Послеоперационные осложнения наблюдались у 37 (18,8%) оперированных пациентов. С внедрением нового способа профилактики несостоятельности внутриплеврального ПЖА за последние 3 года указанное послеоперационное осложнение не наблюдалось. Другим грозным хирургическим осложнением после операции по типу Льюиса явилась перфорация верхушки желудочного трансплантата, что мы наблюдали в 2 случаях (1,0%). Послеоперационная летальность составила 10 (5,1%) случаев.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013;381:400–12.
2. Tillyashaykhov M.N., Ibragimov Sh. N, Djanklich S.M. Oncological situation in Republic of Uzbekistan in 2021. 2022.
3. Seirsema P.D. Esophageal cancer. *Gastroenterol Clin N Am*. 2008;37:943–964.
4. Yendamuri S, Swisher S.G., Correa A.M. Hofstetter W., Ajami J., et al. Esophageal tumor length is independently associated with long-term survival. *Cancer*. 2009 Feb 1;115(3):508–516.
5. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant Neoplasms in Russia in 2017 (Morbidity and Mortality). 2018:11–144.
6. Gladilina I.A., Tryakin A.A., Zakhidova F.O., Malikhova O.A., Ivanov S.M., Kravets O.A., Shabanov M.A. Esophageal Cancer: Epidemiology, Risk Factors and Diagnostic Methods. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy*. 2020;3(1):69–76. doi: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-69-76. (in Russian)
7. Stilidi I.S., Bokhoyan V.Y., Ter-Ovonesov M.D., Results and prospects of surgical treatment of patient with cancer of thoracic esophagus. *Practical oncology*. 2003;4(2).
8. Yusupbekov A.A., Mitsuro Kanda, Usmanov B.B., Junichi Sakamoto et al. Surveillance of esophageal cancer in the Republic of Uzbekistan from 2000 to 2018. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2020;21:2281–2285.