

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2024, том 12, № 3

Eurasian Journal of Oncology

International scientific journal

2024, volume 12, number 3

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



Якорные часы на галерее, которая является мостом-переходом, соединяющим два здания страховой компании «Анкер» в Вене.

ISSN 2309-7485 (Print)

ISSN 2414-2360 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

onco.recipe.by

2024, том 12, № 3

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:

220035, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Тимирязева, 67, офис 1103, п/я 5
Тел.: +375 17 322-16-59
e-mail: onco@recipe.by

Подписка:

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь) индивидуальный индекс 00083; ведомственный индекс 000832.
В электронных каталогах на сайтах агентств: ООО «Прессинформ», ООО «Криэйтив Сервис Бэнд», ООО «Екатеринбург-ОПТ»,
ООО «Глобалпресс».

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Цена свободная.

Подписано в печать: 30.09.2024.

Тираж (Беларусь) 500 экз.

Заказ №

Формат 70х100 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)

Асатулаев Акмаль Фархатович, к.м.н., ассистент кафедры онкологии Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан)

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)

Малевиц 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, № 3

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:

67 Timiryazev st., office 1103, Minsk,
220035, Republic of Belarus, P.O. box 5

Phone: +375 17 322-16-59

e-mail: onco@recipe.by

Subscription:

in the Republican unitary enterprise «Belposhta» individual index – 00083; departmental index – 000832.

In electronic catalogs on web-sites of agencies: LLC "Pressinform", LLC "Kriativ Servis Bend", LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress".

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 30.09.2024.

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)

Akmal F. Asatulaev, Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Oncology, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

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. Tillyshaykhov, 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!**

Anker в переводе означает «якорь», откуда происходит название часов. Ничего общего ни с кораблями, ни с морем они не имеют. В начале XX века венская страховая компания «Анкер» выбрала своим символом часы. Они должны были символизировать быстротечность жизни, тем самым подталкивая клиентов к приобретению страховых продуктов. Страховщики заказали часы австрийскому скульптору и художнику Францу фон Мачу, известному своими росписями стен и потолков во многих общественных зданиях Вены.

Здание страховой компании с часами располагалось на торговой площади Hoher Markt – Верхний Рынок. Это название сохранилось до сих пор. Часы на рыночной площади, украшающие здание respectable страховой фирмы, должны были не только служить украшением, но и забавлять и удивлять публику. Францу фон Мачу это, несомненно, удалось. Часы показывают время без циферблата, в них играет музыка и движутся сменяющие друг друга фигуры – все основные персонажи истории Австрии. За 15 минут проплывают 12 фигур (или пар), сделанных из меди, каждая из которых обозначает свой час (цифра над головой). Рост фигур – 2,7 м. Их имена написаны на доске, расположенной рядом на доме № 10. Увидеть часы можно в любое удобное время совершенно бесплатно, а посмотреть музыкальное представление – только в 12 часов дня.

Анкерные часы – это уникальный образец стиля Art Nouveau, который царствовал в Европе на рубеже XIX–XX вв. Характерные черты стиля – отказ от строгих линий, присущих классицизму, декоративность, использование металла, стекла, мозаичных панно, плитки, ковки, щедрых орнаментов.



Оригинальные исследования

Потейко А.И., Красько О.В., Ревтович М.Ю.
Оценка возможности дооперационного
прогнозирования местной
распространенности первичной опухоли
(pT) у пациентов с раком желудка.
Часть 1227

Жерко И.Ю., Гуленко О.В.,
Рукша К.Г., Давыдов Д.А.,
Науменко Л.В., Портянко А.С.
Экспрессия FoxP3
как прогностический фактор
течения меланомы хориоидеи238

Ризаев Ж.А., Юлдашев С.Дж.,
Имран Аслам, Джиянбоев Н.С.
Острый миелоидный лейкоз
в пакистанской больнице
с ограниченными ресурсами248

Лутфуллаев Г.У.,
Кобилова Ш.Ш., Юнусова Н.А.
Особенности экссудативного среднего
отита при доброкачественных
новообразованиях носа,
околоносовых пазух и носоглотки256

Акрамов А.Р., Асатулаев А.Ф.
Динамика заболеваемости, возрастные
и морфологические особенности
первичных опухолей головного мозга
(Самарканд)263

Юсупова С.А., Гаффаров У.Б., Ибрагимов Д.Д.,
Кучкаров Ф.Ш., Ибрагимов Б.Д., Ризаев Ж.А.
Предраковые болезни губ у населения
в различных климатогеографических
зонах Республики Дагестан269

Убайдуллаев У.Э., Гафуров Э.Р.,
Туланов Б.Т., Раззоков У.С.
Проспективный анализ
сочетанной лучевой терапии
местнораспространенного
рака шейки матки
в Кашкадарьинской области277

Обзоры. Лекции

Мухамедова З.М.,
Махмудова А.Н.
Культурные и религиозные
аспекты паллиативной помощи
онкопациентам в Узбекистане:
учет и уважение разнообразия282

Дадамов А.Д.,
Абдихакимов А.Н.
Неоангиогенез с позиций эволюции
и микроциркуляторно-тканевой
теории канцерогенеза292

Врачебная практика

Фридман М.В., Прохоров А.В.
«Окультиный» метастатический
папиллярный рак щитовидной
железы в современной
клинической практике303

Фармакоэкономика

Лис А.П., Трухан А.В.,
Доломанова Е.В., Мавричев С.А.,
Короленко М.С., Кожанова И.Н.
Фармакоэкономическая позиция
олапариба в поддерживающей
терапии BRCA-ассоциированного
распространенного
рака яичников высокой степени
злокачественности313

Original Research*Patseika A., Krasko O., Reutovich M.*

Assessment of the Possibility of Preoperative
Prediction of Local Extension of the Primary
Tumor (pT) in Patients with Gastric Cancer.
Part 1228

*Zherka I., Gulenko O., Ruksha K., Davydov D.,
Naumenko L., Portyanko A.*

FoxP3 Expression as a Prognostic Factor
for Choroidal Melanoma239

*Rizayev J., Yuldashev S.,
Imran Aslam, Jiyanboyev N.*

Acute Myeloid Leukemia in a Resource-
Constrained Pakistan Hospital247

Lutfullayev G., Kobilova Sh., Yunusova N.

Features of Exudative Otitis Media in Benign
Neoplasms of the Nose, Paranasal Sinuses
and Nasopharynx257

Akramov A., Asatulaev A.

Dynamics of Incidence,
Age and Morphological Features
Primary Brain Tumors According
(Samarkand)263

*Yusupova S., Gaffarov U., Ibragimov D.,
Kuchkarov F., Ibragimov B., Rizaev Zh.*

Precancerous Diseases of the Lips
in the Population in Various Climatic
and Geographical Zones
of the Republic of Dagestan270

*Ubaydullaev U., Gafurov E.,
Tulanov B., Razzokov U.*

Prospective Analysis of Combined
Radiation Therapy for Locally
Spread Cervical Cancer
in Kashkadarya Region277

Reviews. Lectures*Mukhamedova Z., Makhmudova A.*

Cultural and Religious Aspects
of Palliative Care for Cancer Patients
in Uzbekistan: Accounting
and Respecting Diversity283

Dadamov A., Abdikhakimov A.

Neoangiogenesis from the Standpoint
of Evolution and Microcirculatory Tissue
Theory of Carcinogenesis293

Practice*Fridman M., Prokharau A.*

«Occult» Metastatic Papillary
Thyroid Carcinoma in Real-World
Clinical Practice304

Pharmacoeconomics*Lis A., Truhan A.,**Dolomanova E., Mavrichiev S.,
Korolenko M., Kozhanova I.*

Pharmacoeconomical Position
of Olaparib in the Maintenance
Therapy of BRCA-Associated
Advanced Ovarian Cancer
of High Malignancy314



Потейко А.И.¹, Красько О.В.², Ревтович М.Ю.³✉

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Оценка возможности дооперационного прогнозирования местной распространенности первичной опухоли (pT) у пациентов с раком желудка. Часть 1

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, анализ, написание статьи – Ревтович М.Ю.; сбор материала и анализ, обработка данных и написание статьи – Потейко А.И.; концепция и дизайн исследования, редактирование и анализ – Красько О.В.

Подана: 10.07.2024

Принята: 12.09.2024

Контакты: mihail_revtovich@yahoo.com

Резюме

Рак желудка продолжает занимать лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности как в мире, так и в Республике Беларусь. Недостаточная эффективность традиционных методов обследования (КТ, ВЭГДС, ЭУС) у пациентов с раком желудка создает предпосылки для неадекватного клинического стадирования и нерационального подхода к планированию объема противоопухолевых мероприятий. В связи с этим актуальным остается поиск дополнительных предикторов степени распространенности опухолевого процесса. Целью настоящего исследования стала оценка дискриминационной способности клиничко-морфологических характеристик опухолевого процесса и лабораторных показателей, определяемых в дооперационном периоде, в отношении наличия инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка (pT4). В основу исследования положен ретроспективный анализ результатов лечения 1054 пациентов, радикально оперированных по поводу неметастатического рака желудка. Для оценки дискриминационной способности характеристик использован ROC-анализ. Установлено, что точность дооперационной оценки местной распространенности рака желудка в отношении дискриминации групп pT4 и pT1–3 можно повысить при комплексном учете таких признаков, как макроскопическая форма роста первичной опухоли, ее размер и особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы, а также уровень фибриногена сыворотки.

Ключевые слова: рак желудка, дооперационное прогнозирование pT

Patseika A.¹, Krasko O.², Reutovich M.³

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

² United Institute of Informatics Problems, National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Assessment of the Possibility of Preoperative Prediction of Local Extension of the Primary Tumor (pT) in Patients with Gastric Cancer. Part 1

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, analysis and article writing – Reutovich M.; collection of material and analysis, data processing and article writing – Patseika A.; editing and analysis – Krasko O.

Submitted: 10.07.2024

Accepted: 12.09.2024

Contacts: mihailevich_reutovich@yahoo.com

Abstract

Gastric cancer remains the leading cause of morbidity and mortality both in the world and in the Republic of Belarus. The lack of effectiveness of traditional examination methods (CT, gastroscopy, EUS) in patients with gastric cancer creates the preconditions for inadequate clinical staging and an irrational approach to treatment option. In this regard, the search for additional predictors of the prevalence of the tumor process remains relevant. The purpose of this study was to assess the discriminatory ability of the clinical and morphological characteristics of the tumor process and laboratory parameters determined in the preoperative period regarding the presence of invasion of the gastric serosa by the primary tumor (pT4). The study was based on a retrospective analysis of the results of treatment of 1054 patients undergoing radical surgery for non-metastatic gastric cancer. ROC analysis was used to assess the discriminatory ability of the characteristics. It has been established that the accuracy of preoperative assessment of the local extent of cancer in relation to discrimination between the pT4 and pT1–3 groups can be increased by comprehensively taking into account such features as the macroscopic growth form of the primary tumor, its size and features of tissue differentiation of adenocarcinoma, as well as the level of serum fibrinogen.

Keywords: gastric cancer, preoperative prediction of pT

■ ВВЕДЕНИЕ

Агрессивный характер клинического течения местнораспространенного рака желудка с развитием прогрессирования опухолевого процесса в ранние сроки после проведенного радикального лечения диктует необходимость дифференцированного подхода к планированию объема противоопухолевых мероприятий. Основанием для этого может быть исходная степень распространенности опухолевого процесса, включающая оценку глубины инвазии стенки желудка (pT) и состояния регионарных лимфоколлекторов (pN).



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить дискриминационную способность клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса и лабораторных показателей, определяемых в дооперационном периоде, в отношении наличия инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT4).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения 1054 радикально оперированных по поводу рака желудка пациентов за 2008–2021 гг. в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Критериями включения в исследование были:

- 1) патогистологически подтвержденный диагноз аденокарциномы желудка без перехода первичной опухоли на пищевод;
- 2) отсутствие отдаленных метастазов;
- 3) отсутствие предоперационного противоопухолевого лечения, которое повлекло за собой посттерапевтические изменения первичной опухоли;
- 4) отсутствие в анамнезе сопутствующих острых и хронических воспалительных заболеваний, следствием которых могут быть изменения клеточного состава крови и уровня фибриногена.

В качестве потенциальных предикторов глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT) были исследованы: гистопатологические особенности опухоли, макроскопическая форма роста опухоли, ее размер и локализация в желудке, а также ряд лабораторных показателей, определенных за 1–2 суток до операции: уровень фибриногена до операции, общий анализ крови (абсолютное количество эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов). Также изучались отношения абсолютного количества нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), лимфоцитов к моноцитам (LMR), уровня фибриногена (г/л) к лимфоцитам ($10^9/\text{л}$) (FLR).

Статистический анализ

Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75], качественные – числом и процентами в группах в виде n (%). Сравнение в группах проводилось по критерию Манна – Уитни и критерию χ^2 соответственно.

Для оценки дискриминационной способности характеристик использован ROC-анализ. Значение площади под кривой (AUC) описывало информативность показателей в отношении бинарной классификации; оптимальный порог дискриминации количественных показателей определялся на основании индекса Юдена (Youden Index). При значении 95% нижнего доверительного интервала (ДИ) AUC выше 0,5 и значении AUC более 0,6 показатель считался информативным для дискриминации pT4 и pT1–3 до хирургического вмешательства, рассчитывались оптимальный порог и отношение шансов (ОШ) для значений выше и ниже порогового.

Многофакторный анализ проводился с помощью логистической регрессии и с последующим расчетом отношения шансов.

Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.3 [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка взаимосвязи глубины инвазии стенки желудка с рядом клинико-морфологических характеристик и лабораторных показателей приведена в когортах с различной глубиной инвазии первичной опухолью стенки желудка (табл. 1, 2). Выделение когорты pT4 связано со значительно худшим прогнозом рака желудка при данной распространенности опухолевого процесса, обусловленным высоким риском развития метастатической перитонеальной диссеминации у ряда пациентов с pT4 [2, 3], что делает целесообразным дополнение существующего стандарта лечения рака желудка интраперитонеальной термохимиотерапией [4].

Установлено, что глубина инвазии первичной опухолью стенки желудка, равно как и инвазии серозной оболочки, взаимосвязана с рядом указанных в таблице признаков, за исключением пола пациентов: при инфильтративных опухолях в сравнении с экзофитными; при некогезивной аденокарциноме (high-grade) в сравнении с когезивной (low-grade); при тотально-субтотальном поражении желудка в сравнении с изолированным поражением одного из отделов желудка. Оценка изменений ряда лабораторных показателей, включая клеточные индексы (NLR, PLR, LMR, FLR)

Таблица 1
Взаимосвязь клинико-морфологических факторов и патоморфологической глубины инвазии стенки желудка (pT)
Table 1
Relationship of clinical and morphological factors and pathomorphological depth of invasion of the gastric wall (pT)

Клинико-морфологические факторы	Т-дескриптор		Всего	p-value
	pT1–3, n=596	pT4, n=458		
Демографические характеристики				
Возраст (Me [Q25; Q75])	64 [55; 71]	66 [57; 73]		0,013
Пол, n (%):				>0,99
муж	357 (59,9)	274 (59,8)	631 (59,9)	
жен	239 (40,1)	184 (40,2)	423 (40,1)	
Клинико-морфологические характеристики				
Размер опухоли, см (Me [Q25; Q75])	3 [2; 5]	6 [5; 9]	1054 (100%)	<0,001
Поражение отделов желудка, n (%):				<0,001
1–2 отдела	504 (84,6)	315 (68,8)	819 (77,7)	
тотальное/ субтотальное поражение, (C16,2+C16,3, C16,8)	92 (15,4)	143 (31,2)	235 (22,3)	
Макроскопическая форма роста опухоли, n (%):				<0,001
типы III–IV (%)	266 (44,6)	312 (68,1)	578 (54,8)	
типы I–II (%)	330 (55,4)	146 (31,9)	476 (45,2)	
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы, n (%):				<0,001
когезивная, low-grade, n (%)	269 (45,1)	109 (23,9)	378 (35,9)	
некогезивная, high-grade, n (%)	327 (54,9)	348 (76,1)	676 (64,1)	



Таблица 2
Взаимосвязь лабораторных показателей и патоморфологической глубины инвазии стенки желудка (pT)
Table 2
Relationship of laboratory parameters and pathomorphological depth of invasion of the gastric wall (pT)

Лабораторные показатели (Me [Q25; Q75])	Т-дескриптор		p-value
	pT1–3, n=596	pT4, n=458	
Уровень фибриногена, г/л	3,6 [3,1; 4,3]	4,2 [3,6; 5,1]	<0,001
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	272 [228; 328]	308 [252; 400]	<0,001
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,4 [5,3; 7,7]	6,9 [5,6; 8,3]	0,001
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,8 [1,4; 2,3]	1,7 [1,4; 2,2]	0,011
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	3,6 [2,8; 4,7]	4,2 [3,2; 5,4]	<0,001
Моноциты, ×10 ⁹ /л	0,5 [0,4; 0,7]	0,5 [0,4; 0,7]	0,051
NLR	1,9 [1,5; 2,6]	2,4 [1,8; 3,3]	<0,001
PLR	148 [113; 199]	185 [139; 254]	<0,001
LMR	3,7 [2,8; 4,6]	2,5 [1,9; 3,2]	<0,001
FLR	2,0 [1,5; 2,7]	2,5 [1,9; 3,2]	<0,001
FPR	0,013 [0,011; 0,017]	0,014 [0,010; 0,017]	0,745

Таблица 3
Однофакторный анализ дооперационных данных, прогнозирующих наличие инвазии серозной оболочки желудка (pT4)
Table 3
Univariate analysis of preoperative data predicting the presence of serosal invasion of the gastric wall (rT4)

Показатели	Результаты однофакторного анализа		
	AUC (95% ДИ)	Уровни сравнения	ОШ (95% ДИ)
Демографические показатели			
Возраст	0,55 (0,51–0,58)	>67,5 vs ≤67,5	1,4 (1,0–1,7)
Характеристики опухоли			
Макроскопическая форма роста первичной опухоли	0,62 (0,59–0,65)	инфильтративная vs экзофитная	2,6 (2,0–3,4)
Распространенность поражения стенки желудка	0,58 (0,55–0,61)	тотально-субтотальное vs изолированно 1–2 отдела	2,5 (1,8–3,4)
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы	0,61 (0,58–0,64)	некогезивная, high-grade vs когезивная, low-grade	2,6 (2,0–3,5)
Размер первичной опухоли	0,81 (0,78–0,83)	>4,25 vs ≤4,25	9,0 (6,7–12,1)
Лабораторные показатели			
Фибриноген	0,66 (0,62–0,69)	>3,8 vs ≤3,8	2,8 (2,1–3,6)
Тромбоциты	0,62 (0,59–0,66)	>325 vs ≤325	2,3 (1,7–3,0)
Лейкоциты	0,57 (0,53–0,60)	>7,0 vs ≤7,0	1,6 (1,2–2,0)
Лимфоциты	0,55 (0,51–0,58)	<2,0 vs ≤2,0	1,3 (1,0–1,8)
Нейтрофилы	0,60 (0,56–0,63)	>4,0 vs ≤4,0	1,9 (1,4–2,4)
Моноциты	0,53 (0,50–0,57)	>0,66 vs ≤0,66	1,3 (1,0–1,8)
NLR	0,61 (0,58–0,64)	>2,0 vs ≤2,0	2,0 (1,6–2,6)
PLR	0,63 (0,60–0,64)	>150 vs ≤150	2,3 (1,8–3,0)
LMR	0,57 (0,53–0,61)	<3,25 vs ≤3,25	1,7 (1,3–2,2)
FLR	0,64 (0,60–0,67)	>1,85 vs ≤1,85	2,6 (2,0–3,5)

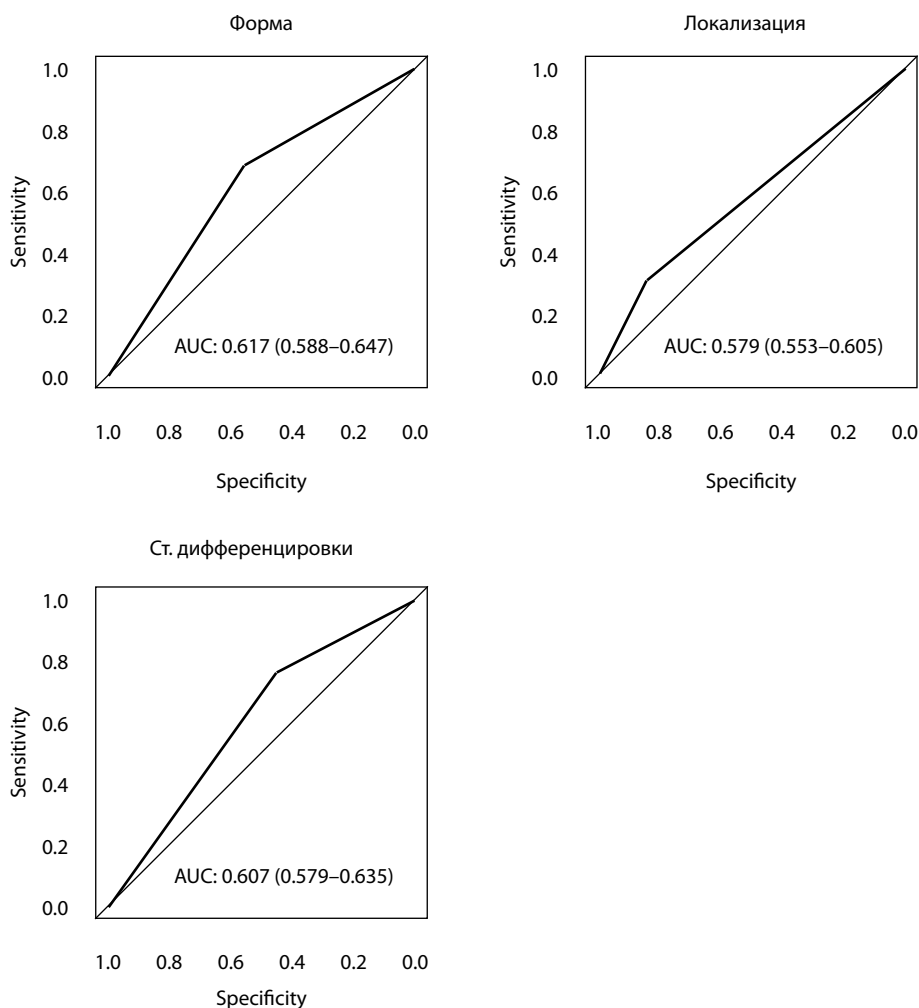


Рис. 1. ROC-кривые информативности для прогнозирования pT4 варианта макроскопической формы роста опухоли, особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы
Fig. 1. ROC curves for variant of the macroscopic form of tumor growth, features of tissue differentiation of adenocarcinoma of the primary tumor to predict pT4

и уровень фибриногена, подтвердила ранее описанную в литературе взаимосвязь между значениями данных показателей и различной глубиной инвазии стенки желудка [5–8].

Не было отмечено взаимосвязи между глубиной инвазии стенки желудка и абсолютным количеством моноцитов, а также индексом FPR.

Прогностическая значимость представленных в табл. 1 и 2 показателей оценена для продемонстрировавших взаимосвязь с глубиной инвазии стенки желудка (табл. 3).

Графически данные табл. 3 представлены на рис. 1–4.

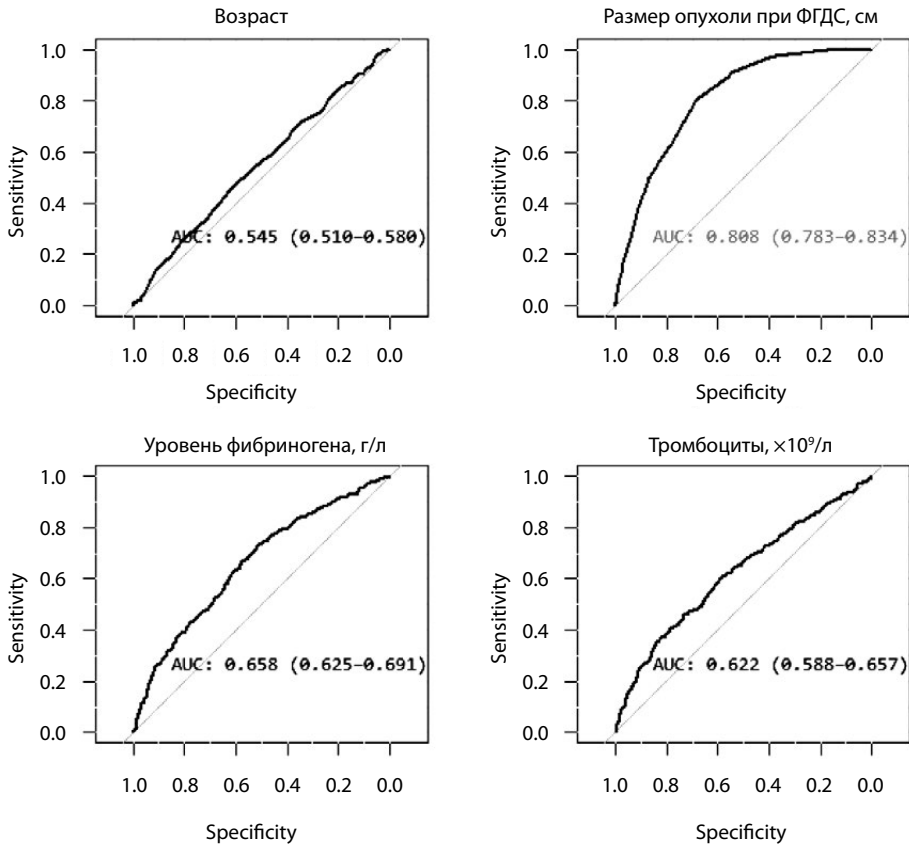


Рис. 2. ROC-кривые информативности для прогнозирования pT4 возраста, размера первичной опухоли, уровня фибриногена, абсолютного количества тромбоцитов
Fig. 2. ROC curves for age, primary tumor size, fibrinogen level, absolute platelet count to predict pT4

В многофакторный анализ были включены показатели, AUC у которых превысил 0,6. Не включены в многофакторный анализ показатели, не обладающие прогностической значимостью, т. е. со значением AUC 0,5 или близким к таковому (до 0,6), что соответствует случайному прогнозу (выбору). Параметры многофакторного анализа представлены в табл. 4.

Таким образом, прогнозировать наличие инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка можно на основании комплексной дооперационной оценки признаков, являющихся макро- и микроскопическими (гистологическими) характеристиками первичной опухоли, а также уровня фибриногена сыворотки. Значения абсолютного количества клеток периферической крови, а также клеточных индексов имеют ограниченное применение.

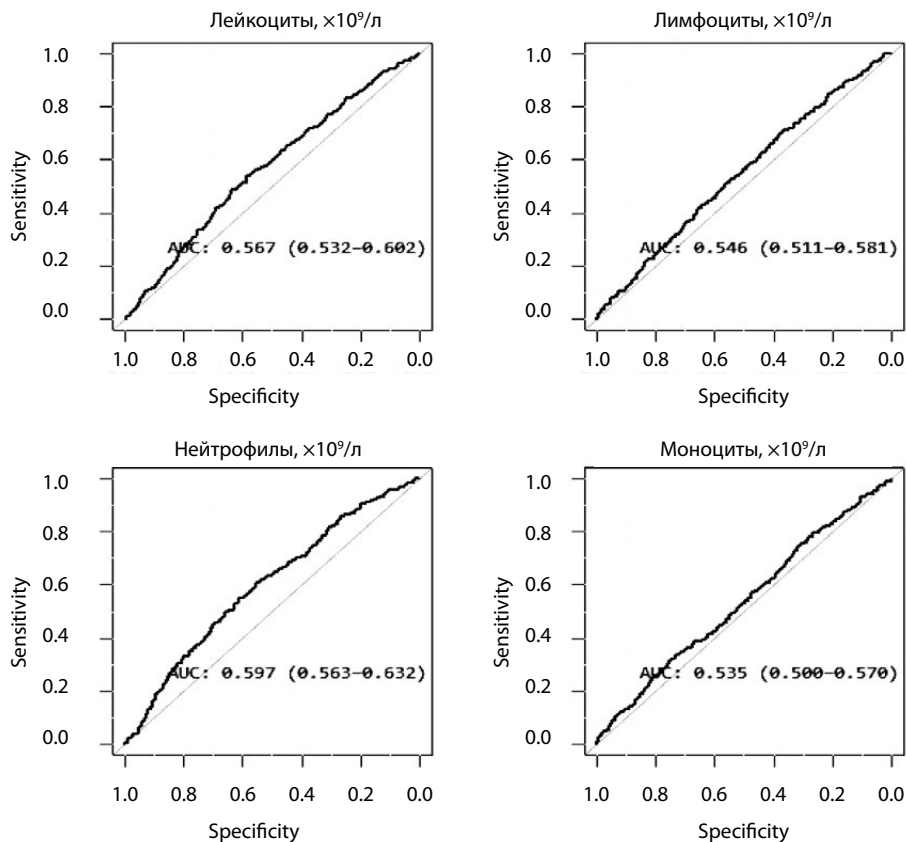


Рис. 3. ROC-кривые информативности для прогнозирования pT4 абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов
Fig. 3. ROC curves for absolute count of leukocytes, lymphocytes, neutrophils, monocytes to predict pT4

Таблица 4
Многофакторный анализ риска наличия инвазии первичной опухолью серозной оболочки (pT4) при раке желудка на основании дооперационных данных
Table 4
Multivariate analysis of the risk of serosal invasion in gastric cancer based on preoperative data

Факторы, ассоциированные с наличием pT4	Результаты логистической регрессии		
	Уровни сравнения	ОШ (95% ДИ)	p-value
Макроскопическая форма роста первичной опухоли	инфильтративная vs экзофитная	2,1 (1,6–2,9)	<0,001
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы	некогезивная, high-grade vs когезивная, low-grade	2,4 (1,7–3,3)	<0,001
Размер первичной опухоли	>4,25 vs ≤4,25	6,3 (4,6–8,6)	<0,001
Фибриноген сыворотки, г/л	>3,8 vs ≤3,8	1,6 (1,2–2,3)	0,004
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	>325 vs ≤325	1,4 (1,0–2,0)	0,077
NLR	>2,0 vs ≤2,0	1,2 (0,8–1,6)	0,413
PLR	>150 vs ≤150	1,2 (0,8–1,8)	0,275
FLR	>1,85 vs ≤1,85	1,4 (1,0–2,1)	0,078

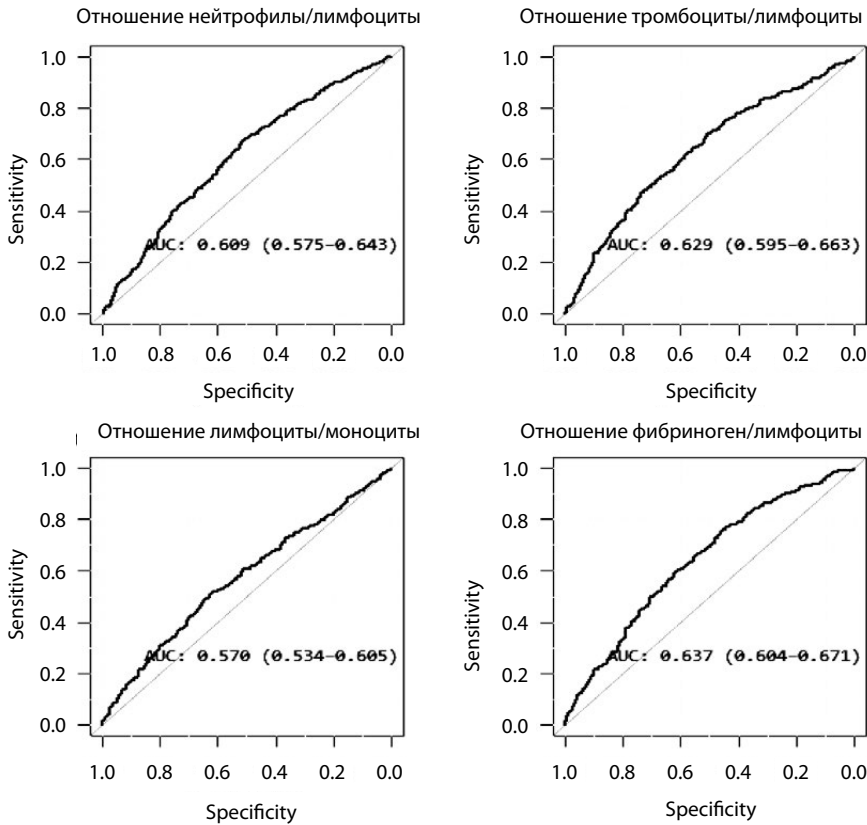


Рис. 4. ROC-кривые информативности для прогнозирования pT4 значений клеточных индексов (NLR, PLR, LMR, FLR)

Fig. 4. ROC-information curve for NLR, PLR, LMR, FLR to predict pT4

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Точное дооперационное стадирование рака желудка имеет важное значение для индивидуального подхода к планированию объема противоопухолевого лечения у радикально прооперированных пациентов в зависимости от исходной степени распространенности опухолевого процесса. Последняя, в свою очередь, определяет вероятность развития прогрессирования рака желудка по одному из вариантов – отдаленные лимфогематогенные метастазы и/или метакронная перитонеальная диссеминация (МПД). Применяемые в настоящее время различные методы инструментальной диагностики, включая эндоультрасонографию, компьютерную томографию, в том числе с внутривенным контрастным усилением, магнитно-резонансную томографию, демонстрируют недостаточную эффективность при оценке категории pT. Так, по данным некоторых авторов, оценка глубины опухолевой инвазии зачастую не соответствует патоморфологическому заключению (57–86%) [9, 10]. На важность адекватного дооперационного стадирования ранее было обращено

внимание в ряде исследований. В частности, отмечено, что неверное дооперационное стадирование рака желудка в сторону снижения стадии опухолевого процесса приводит к недостаточно эффективному противоопухолевому лечению из-за необоснованного уменьшения его объема, что негативно отражается на его результатах: показатели 5-летней общей выживаемости падают с 71,6% до 41,8%; особенно выраженными были различия в выживаемости при неточном определении категорий T4 и N [11]. Вместе с тем избыточность противоопухолевого лечения при завышении стадии влечет за собой неоправданный риск развития осложнений, наличие которых свидетельствует о превышении риска над пользой от проводимого лечения.

Данное исследование позволило оценить дискриминационную способность клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса и лабораторных показателей, определяемых в дооперационном периоде, в отношении наличия инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка (pT4). Необходимость выделения данной когорты пациентов из общего числа страдающих местнораспространенным раком желудка уже на дооперационном этапе обусловлена неблагоприятным прогнозом в связи с возможным развитием МПД. Последняя является основанием для изменения существующего стандарта лечения местнораспространенного рака желудка. Сегодня большинством исследователей признается недостаточная для предупреждения МПД эффективность современного подхода к лечению рака желудка, предполагающего проведение в дополнение к радикальному хирургическому лечению адъювантной или периоперационной химиотерапии [12, 13]. В связи с этим в ряде работ подчеркивается важность отклонения от существующей парадигмы лечения рака желудка за счет дополнительного применения у пациентов, имеющих высокую вероятность прогрессирования опухолевого процесса с развитием МПД, одного из вариантов интраперитонеальной химиотерапии [2, 4]. Основанием для подобного индивидуализированного подхода может быть именно точное дооперационное стадирование местнораспространенного рака желудка с целью определения местной распространенности первичной опухоли (pT).

В данном исследовании продемонстрирована высокая дискриминационная способность уровня фибриногена сыворотки (в сравнении с другими лабораторными показателями) прогнозировать наличие инвазии первичной опухолью серозной оболочки (pT4). Детальный механизм взаимосвязи между уровнем фибриногена и прогнозом клинического течения рака желудка не ясен [14]. Сообщается, что повышенный уровень фибриногена может стимулировать инвазию и миграцию опухолевых клеток, способствуя реализации механизма эпителиально-мезенхимального перехода, который считается ключевым этапом опухолевой прогрессии, характеризующейся aberrантной экспрессией виментина и E-кадгерина [15]. Кроме того, было показано, что фибриноген стимулирует выработку моноцитами провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6, участвующих в процессах опухолевой прогрессии и негативно влияющих на выживаемость пациентов в случае гиперпродукции [16].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не отрицая необходимость предоперационного обследования пациентов с использованием стандартного набора методов диагностики рака желудка, обращаем внимание на то, что точность дооперационной оценки местной распространенности



рака желудка можно повысить при комплексном учете таких признаков, как макроскопическая форма роста первичной опухоли, ее размер и особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы, а также уровень фибриногена сыворотки. Результаты данного исследования являются подтверждением вышесказанного. Именно комплексная дооперационная оценка перечисленных выше показателей позволит прогнозировать наличие инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка (pT4) и оптимизировать на основании этого тактику ведения пациентов с местнораспространенным раком желудка.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. R Core Team (2023). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org>
2. Reutovich M.Y., Krasko O.V., Sukonko O.G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in prevention of gastric cancer metachronous peritoneal metastases: a systematic review. *J. Gastrointest. Oncol.* 2021;12(Suppl. 1):5–17.
3. Nakamura K., Tajima K., Kanamori K., et al. Impact of subclassification of serosal invasion on the survival of patients with T4a gastric cancer. *In Vivo.* 2022;36(4):1923–1929.
4. Götte T.O., Piso P., Lorenzen S., et al. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type II/III adenocarcinoma—the phase III “PREVENT” (FLOT9) trial of the AIO/CAOG/ACO. *BMC cancer.* 2021 Oct 29;21(1):1158. doi: 10.1186/s12885-021-08872-8
5. Hu P., Wang W., He C. Fibrinogen-to-Lymphocyte Ratio Was an Independent Predictor of Lymph Node Metastasis in Patients with Clinically Node-Negative Advanced-Stage Gastric Cancer. *Int J Gen Med.* 2023 Apr 17;16:1345–1354.
6. Wakatsuki K., Matsumoto S., Migita K., et al. Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in patients with gastric cancer. *Surg Today.* 2019 Apr;49(4):334–342.
7. Song S., Cong X., Li F., Xue Y. The fibrinogen to mean platelet volume ratio can predict overall survival of patients with non-metastatic gastric cancer. *J. Gastric Cancer.* 2018 Dec;18(4):368–378.
8. Pan Y.C., Jia Z.F., Cao D.H., et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) could independently predict overall survival of resectable gastric cancer patients. *Medicine (Baltimore).* 2018 Dec;97(52):e13896.
9. Fairweather M., Jajoo K., Sainani N., et al. Accuracy of EUS and CT imaging in preoperative gastric cancer staging. *J. Surg. Oncol.* 2015 Jun;111(8):1016–20.
10. Han C., Lin R., Shi H., et al. The role of endoscopic ultrasound on the preoperative T staging of gastric cancer: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Sep;95(36):e4580.
11. Lin M., Chen Q.Y., Zheng C.H., et al. Effect of preoperative tumor under-staging on the long-term survival of patients undergoing radical gastrectomy for gastric cancer. *Cancer Res. Treat.* 2021;53(4):1123–1133.
12. Noh S.H., Park S.R., Yang H.K., et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1389–1396.
13. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 May 11;393(10184):1948–1957.
14. Cheng F., Zeng C., Zeng L., et al. Clinicopathological and prognostic value of preoperative plasma fibrinogen in gastric cancer patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Oct;98(40):e17310.
15. Zhang F., Wang Y., Sun P., et al. Fibrinogen promotes malignant biological tumor behavior involving epithelial–mesenchymal transition via the p-AKT/p-mTOR pathway in esophageal squamous cell carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017;143:2413–24.
16. Jensen T., Kierulf P., Sandset P.M., et al. Fibrinogen and fibrin induce synthesis of proinflammatory cytokines from isolated peripheral blood mononuclear cells. *Thromb. Haemost.* 2007;97:822–829.



Жерко И.Ю.¹✉, Гуленко О.В.¹, Рукша К.Г.², Давыдов Д.А.¹, Наumenко Л.В.¹,
Портянко А.С.¹

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Каролинский институт, Стокгольм, Швеция

Экспрессия FoxP3 как прогностический фактор течения меланомы хориоидеи

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Жерко И.Ю. – концепция исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование; Гуленко О.В. – сбор и обработка материала; Рукша К.Г. – сбор и обработка материала; Давыдов Д.А. – написание текста статьи, редактирование; Наumenко Л.В. – редактирование; Портянко А.С. – концепция исследования, редактирование.

Подана: 30.05.2024

Принята: 12.07.2024

Контакты: zherko.irina@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить прогностическое значение экспрессии FoxP3 в иммунном инфильтрате первичной меланомы хориоидеи.

Материалы и методы. Включено 50 пациентов с диагнозом «меланома хориоидеи». Выполнялось гистологическое исследование, а также иммуногистохимическое окрашивание образцов опухоли с антителами к FoxP3, CD3, CD68, CD34. Методом регрессионного анализа оценивалась взаимосвязь гистологических характеристик, характеристик опухолевого микроокружения, микрососудистого русла и показателей выживаемости.

Результаты. Выживаемость без прогрессирования статистически значимо связана с категорией pT (ОР 1,5 95% ДИ 1,1–3,3, $p=0,04$) соотношением CD3/CD68 >1 (ОР 7,9 95% ДИ 1,6–37,4, $p=0,009$) и соотношением FoxP3/CD3 $>0,5$ (ОР 6,9 95% ДИ 1,1–20,0, $p=0,04$). Медиана выживаемости в группе FoxP3/CD3 $>0,5$ составила 51 месяц, медиана выживаемости в группе FoxP3/CD3 $<0,5$ не достигнута.

Выводы. Высокое содержание FoxP3-позитивных Т-регуляторных клеток в составе иммунного инфильтрата является неблагоприятным прогностическим фактором при первичной меланоме хориоидеи. Риск прогрессирования заболевания при соотношении FoxP3/CD3 $\geq 0,5$ в 6,9 раза выше по сравнению с опухолями с низким содержанием Т-регуляторных лимфоцитов.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, иммунное микроокружение, прогноз, выживаемость без прогрессирования



Zherka I.¹, Gulenko O.¹, Ruksha K.², Davydov D.¹, Naumenko L.¹, Portyanko A.¹

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

² Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

FoxP3 Expression as a Prognostic Factor for Choroidal Melanoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Zherka I. – research concept, collection and processing of material, writing the text of the article, editing; Gulenko O. – collection and processing of material; Ruksha K. – collection and processing of material; Davydov D. – writing the text of the article, editing; Naumenko L. – editing; Portyanko A. – research concept, editing.

Submitted: 30.05.2024

Accepted: 12.07.2024

Contacts: zherko.irina@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the prognostic value of FoxP3 expression in the immune infiltrate of primary choroidal melanoma.

Materials and methods. Included 50 patients diagnosed with primary choroidal melanoma. Histological examination was performed, as well as immunohistochemical staining of tumor samples with antibodies to FoxP3, CD3, CD68, CD34. Regression analysis was used to evaluate the relationship between histological characteristics, characteristics of the tumor microenvironment, microvascular bed and survival rates.

Results. Progression-free survival was statistically significantly associated with the pT category (HR 1.5 95% CI 1.1–3.3, $p=0.04$) CD3/CD68 ratio more than 1 (HR 7.9 95% CI 1.6–37.4, $p=0.009$) and FoxP3/CD3 ratio more than 0.5 (RR 6.9 95% CI 1.1–20.0, $p=0.04$). The median progression free survival in the FoxP3/CD3 group greater than 0.5 was 51 months; the median progression free survival in the FoxP3/CD3 group less than 0.5 was not reached.

Conclusions. A high content of FoxP3-positive T-regulatory cells in the immune infiltrate is an unfavorable prognostic factor in primary choroidal melanoma. The risk of disease progression with a FoxP3/CD3 ratio ≥ 0.5 is 6.9 times was higher compared to tumors with a low content of T-regulatory lymphocytes in the tumor infiltrate.

Keywords: choroidal melanoma, immune microenvironment, prognosis, progression-free survival

■ ВВЕДЕНИЕ

Меланома хориоидеи является наиболее распространенной внутриглазной опухолью взрослых. Современные методы лучевой терапии позволяют эффективно достигать устойчивого локального контроля в 95% случаев впервые выявленного заболевания [1]. Тем не менее около 50% пациентов подвержено риску системного прогрессирования вне зависимости от метода лечения первичной опухоли [1]. В случае развития метастазов меланомы хориоидеи применяются как методы, направленные на локальную деструкцию поражений печени (радиочастотная абляция, резекция, хемоземболизация), так и системная терапия, включающая химио-, иммуно- и таргетную терапию [2]. Однако достаточно эффективной схемы лечения на сегодня

не существует. Медиана общей выживаемости пациентов с метастатической меланомой хориоидеи составляет 13 месяцев [3].

В отличие от кожной меланомы, эффективность иммунотерапии при меланоме хориоидеи ограничена. При этом ингибиторы контрольных точек являются наиболее эффективным методом лечения метастатической формы меланомы хориоидеи при невозможности применения методов локального лечения [4]. Также в 2022 году FDA и EMA одобрили назначение биспецифического антитела тебентафусп для лечения метастатической меланомы хориоидеи [5]. Таким образом, изучение иммунного инфильтрата опухоли представляет наибольший интерес с точки зрения разработки новых противоопухолевых молекул.

Нами ранее было установлено, что соотношение количества CD3- и CD68-позитивных клеток статистически значимо ассоциировано с показателями скорректированной выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациентов с первичной меланомой хориоидеи [6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить прогностическую значимость экспрессии FoxP3 в иммунном инфильтрате первичной меланомы хориоидеи. FoxP3 (скарфин) – транскрипционный фактор, являющийся ключевым маркером регуляторных Т-лимфоцитов, которые снижают активность противоопухолевого иммунного ответа [7]. При этом одним из важных параметров, характеризующих иммунный инфильтрат, является соотношение Т-клеток, участвующих в реализации противоопухолевого иммунного ответа, и регуляторных Т-лимфоцитов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках ретроспективного исследования проводился анализ медицинской документации, данных канцер-регистра и биопсийного материала 50 пациентов с диагнозом «меланома хориоидеи», проходивших лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова с 2009 по 2014 г. Все пациенты были прооперированы в объеме энуклеации глазного яблока. Динамическое наблюдение осуществлялось также в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова согласно национальным стандартам [8].

Включение в исследование осуществлялось по следующим критериям: энуклеация как единственный метод лечения, доступность медицинской документации, надлежащее качество биопсийного материала (парафиновых блоков). Пациенты исключались из исследования при наличии первично множественного метакронного или синхронного заболевания, в случае применения комплексного или комбинированного метода лечения, а также в случае наличия отдаленных метастазов на момент хирургического лечения первичной опухоли.

Гистологическое исследование проводилось на фиксированном в формалине операционном материале после окраски срезов гематоксилином и эозином. Интенсивность пигментации и распространенность некроза оценивались полуколичественным методом тремя независимыми исследователями. Гистологический тип – веретенноклеточный, эпителиоидноклеточный или смешанноклеточный – определялся согласно 5-му изданию классификации опухолей ВОЗ. Опухоли классифицировались как веретенноклеточные при наличии более 90% веретеновидных клеток, как



Таблица 1
Характеристики антител, использованных в исследовании
Table 1
Characteristics of the antibodies used in the study

Антитело	Клон	Разведение
FoxP3	Polyclonal	1:100
CD3	LN10	1:200
CD68	PG-M1	1:600

эпителиоидноклеточные – в случае, если более 90% клеток имели эпителиоидную морфологию. В остальных случаях диагностировался смешанноклеточный тип.

Гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования проводились после депигментации парафиновых срезов выдерживанием в 10% растворе H₂O₂. Использовались первичные антитела к FoxP3, CD3, CD68, CD34 с хромогеном диаминобензидином, гематоксилином Майера для контрокрашивания (табл. 1).

Подсчет количества позитивных клеток проводился в 5 непересекающихся полях зрения (объектив ×20) двумя независимыми исследователями.

Паттерны микрососудистого русла определялись в локусах наиболее высокой плотности сосудов согласно Folberg Retal. Существует 2 группы паттернов микрососудистого русла в первичной меланоме хориоидеи: линейные (прямые, параллельные, параллельные с пересечениями) и дугообразные (арки, арки с ветвлением, петли и сеть) [9].

Для оценки совместного влияния потенциальных факторов риска на выживаемость использовался регрессионный анализ. В анализе применялась непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса. Вычислялись величины относительного риска (ОР), их 95% доверительный интервал (ДИ) и статистические значимости. Переменные со значением $p < 0,1$ включались в многофакторный анализ. Переменные с коэффициентом корреляции $> 0,7$ по результатам корреляционного анализа Спирмена исключались из многофакторного регрессионного анализа.

Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработка данных и расчет статистических параметров проводились с использованием IBM SPSS Statistics 20.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 50 образцов меланомы хориоидеи с удовлетворительным качеством ИГХ-окрашивания. Клинико-демографическая характеристика данных пациентов приведена в табл. 2.

Медиана наблюдения составила 102,0 (95% ДИ 89,9–114,1) месяца.

Характеристики образцов по изученным гистологическим и ИГХ-параметрам приведены в табл. 3. Средняя толщина опухоли составила $7,8 \pm 2,9$ мм, средний базальный диаметр – $11,9 \pm 4,0$ мм.

Экспрессия FoxP3 характеризовалась выраженной вариабельностью. Маркер экспрессировался только в ядрах клеток иммунного инфильтрата. Не было зарегистрировано случаев цитоплазматической экспрессии. Скарфинпозитивные иммунные клетки присутствовали как среди опухолевых клеток, так и параваскулярно. Не было выявлено закономерностей в расположении скарфинпозитивных клеток относительно структур глаза и опухоли (см. рисунок).

Таблица 2
Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 2
Clinical and demographic characteristics of the patients included in the study

Признак	n (%)
Пол:	
мужской	13 (26,0%)
женский	37 (74,0%)
Средний возраст, лет	63,5 (10,7)
Категория pT:	
T1	2 (4,0%)
T2	18 (36,0%)
T3	19 (38,0%)
T4	11 (22,0%)
Метастазирование в течение периода наблюдения	15 (30,0%)
Смерть в течение периода наблюдения	16 (32,0%)

Таблица 3
Морфологическая характеристика изученных образцов
Table 3
Morphological characteristics of the studied samples

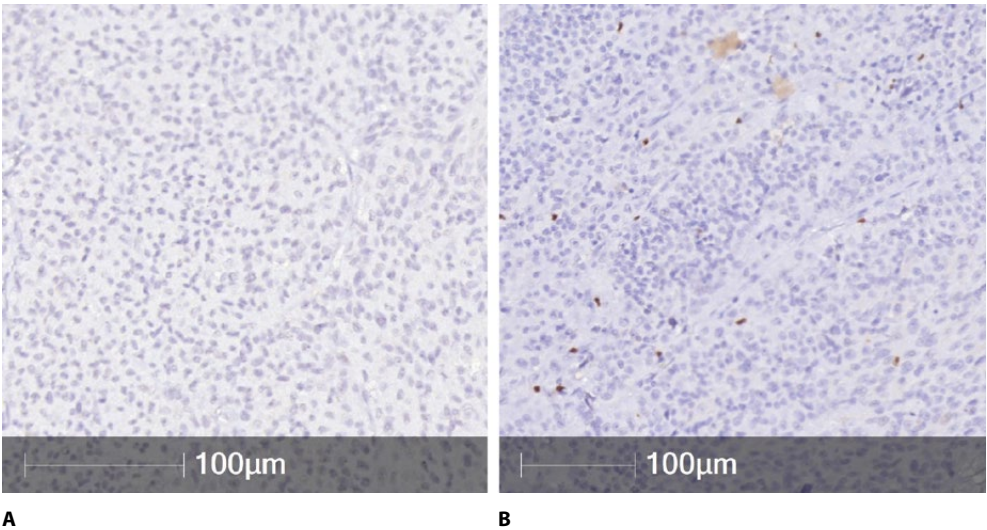
Признак	n (%)
Наличие пигмента	33 (66,0%)
Наличие эпителиоидных клеток	15 (30%)
Инвазия в зрительный нерв	5 (10,0%)
Инвазия в склеру	19 (38,0%)
Вовлечение ресничного тела	7 (14,0%)
Наличие сосудистых арок	15 (30%)
Варианты расположения CD68-позитивных клеток:*	
периваскулярный	17 (34,0%)
комбинированный	22 (44,0%)
диффузный	11 (22,0%)

Примечание: * ранее нами выделено 3 варианта расположения CD68-позитивных клеток относительно микрососудистого русла: 1) периваскулярный – клетки локализуются в основном возле сосудов опухоли; 2) комбинированный – клетки равномерно распределены между параваскулярным компартментом и компартментом опухолевых клеток; 3) диффузный – CD68-позитивные клетки расположены в основном среди опухолевых клеток [6].

В зависимости от содержания FoxP3-позитивных клеток в составе опухолевого инфильтрата все случаи были разделены на 2 группы: с наличием и отсутствием экспрессии FoxP3.

FoxP3-позитивные опухоли характеризовались периваскулярным паттерном расположения CD68-позитивных клеток. При этом не было выявлено статистически значимых корреляционных связей между количеством скарфинпозитивных и количеством CD3-позитивных клеток, количеством и паттерном расположения CD68-позитивных клеток, сосудистым паттерном.

В однофакторном регрессионном анализе наличие экспрессии FoxP3 было статистически значимо ассоциировано с худшими показателями выживаемости без прогрессирования (ОР 1,5 95% ДИ 1,4–3,5, $p=0,005$), но не скорректированной



A

B

Экспрессия FoxP3 в иммунном инфильтрате меланомы хориоидеи (ИГХ-окрашивание с АТ к скарфину, контрокрашивание гематоксилином Майера, увеличение $\times 200$): А – случай с отсутствием скарфинпозитивных клеток; В – случай с наличием скарфинпозитивных клеток в составе опухолевого инфильтрата
FoxP3 expression in the immune infiltrate of choroidal melanoma (IHC staining with AT to scarfin, Mayer hematoxylin staining, magnification $\times 200$): A – the case with the absence of scarfinpositive cells; B – the case with the presence of scarfinpositive cells in the tumor infiltrate

выживаемости (ОР 1,1 95% ДИ 0,39–3,0, $p=0,8$). Однако при соотношении количества скарфинпозитивных и CD3-позитивных клеток $>0,5$ риск прогрессирования был в 2 раза выше, чем при более низких значениях данного параметра (ОР 2,0 95% ДИ 1,05–9,0, $p=0,003$). Соотношение FoxP3/CD3 не оказывало влияния на показатели скорректированной выживаемости (ОР 1,4 95% ДИ 0,8–2,4, $p=0,2$) (табл. 4).

Таблица 4
Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки взаимосвязи морфологических признаков и показателей выживаемости без прогрессирования
Table 4
The results of a one-factor Cox regression analysis to assess the relationship between morphological features and progression-free survival rates

Фактор	Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса		
	ОР	95% ДИ	p
Наличие экспрессии FoxP3	1,5	1,4–3,5	0,005
Наличие эпителиоидных клеток	1,5	0,6–4,4	0,39
Категория pT (T3 против T1)	1,9	1,1–3,5	0,04
Наличие дугообразного паттерна микрососудистого русла	2,4	0,8–6,8	0,08
CD3/CD68 >1	5,1	1,6–16,2	0,005
FoxP3/CD3 $\geq 0,5$	2,0	1,05–9,0	0,003

Таблица 5
Независимые прогностические факторы в отношении выживаемости без прогрессирования по данным многофакторного регрессионного анализа
Table 5
Independent prognostic factors for progression-free survival according to multivariate regression analysis

Фактор	Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса		
	ОР	95% ДИ	p
Наличие экспрессии FoxP3	1,0	0,2–2,7	0,7
Категория pT (T3 против T1)	1,5	1,1–3,3	0,04
Наличие дугообразного паттерна микрососудистого русла	1,3	0,4–4,1	0,6
CD3/CD68 >1	7,9	1,6–37,4	0,009
FoxP3/CD3 ≥0,5	6,9	1,1–20,0	0,04

Таблица 6
Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от количества скарфинпозитивных клеток в поле зрения
Table 6
Progression-free survival rates depending on the number of scarfing positive cells in the field of vision

Группа	Показатель выживаемости, %			p
	1-летняя	3-летняя	5-летняя	
FoxP3/CD3 ≥0,5	100	66,7±27,7	33,3±27,2	0,03
FoxP3/CD3 <0,5	93,5±3,6	72,6±6,8	70,0±7,1	

Независимыми прогностическими факторами в отношении выживаемости без прогрессирования были категория pT (ОР 1,5 95% ДИ 1,1–3,3, p=0,04), соотношение CD3/CD68 >1 (ОР 7,9 95% ДИ 1,6–37,4, p=0,009) и соотношение FoxP3/CD3 >0,5 (ОР 6,9 95% ДИ 1,1–20,0, p=0,04) (табл. 5).

Медиана выживаемости в группе FoxP3/CD3 >0,5 составила 51 месяц, медиана выживаемости в группе FoxP3/CD3 <0,5 не достигнута. Показатели выживаемости в группах с разным соотношением скарфин- и CD3-позитивных клеток приведены в табл. 6.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

FoxP3 является молекулой – регулятором иммунного ответа, маркером дифференцировки Т-лимфоцитов в регуляторный фенотип и традиционно считается ингибитором иммунного ответа [7]. Некоторые исследования также демонстрируют, что FoxP3 может экспрессироваться в некоторых нормальных тканях (в эпителии молочной железы, предстательной железы, яичников) и опухолях (аденокарциноме поджелудочной железы, меланоме, раке мочевого пузыря) [10, 11]. В отдельных публикациях установлена способность FoxP3 как потенцировать, так и подавлять опухолевый рост [12].

Количество публикаций о роли FoxP3 в течении меланомы хориоидеи ограничено. Имеющиеся сообщения посвящены в основном изучению метастазов заболевания [13]. Публикации о роли маркера в патогенезе и течении кожной меланомы



противоречивы. В одних исследованиях большое количество FoxP3-позитивных клеток коррелировало с худшими показателями выживаемости [14], в других исследованиях не было выявлено взаимосвязи между уровнем экспрессии маркера и показателями выживаемости [15, 16]. В одном исследовании также было показано, что высокое содержание FoxP3-позитивных клеток связано с лучшим прогнозом [17].

В случае инвазивного рака молочной железы наличие в опухолевом инфильтрате скарфинпозитивных клеток было статистически значимо ассоциировано с худшим прогнозом в отношении общей выживаемости [18]. При этом наличие ядерной экспрессии FoxP3 в опухолевых клетках было ассоциировано с лучшими показателями общей выживаемости, а цитоплазматическая экспрессия – с худшим прогнозом [18]. Механизмы, за счет которых реализуется разнонаправленное влияние экспрессии FoxP3 на течение опухолевого процесса, требуют дальнейшего изучения.

Прогностическое влияние соотношения регуляторных и эффекторных Т-лимфоцитов было показано при изучении резектабельного рака желудка. Высокое соотношение FoxP3+/CD8+ было независимым прогностическим фактором в отношении худшей общей выживаемости [19].

Метаанализ, включавший 76 публикаций, показал, что высокое содержание FoxP3-позитивных Т-лимфоцитов было ассоциировано с худшим прогнозом для рака шейки матки, почечноклеточного рака, рака молочной железы, меланомы и с лучшими показателями выживаемости для колоректального рака, опухолей головы и шеи, плоскоклеточного рака пищевода [20].

Вероятно, в течении опухолевого процесса играет роль не только наличие FoxP3-позитивных клеток, но и тип экспрессирующих клеток, их фракция относительно других клеток иммунного инфильтрата, а также расположение по отношению к опухолевым клеткам и клеткам опухолевого микроокружения.

В настоящем исследовании была выявлена исключительно ядерная экспрессия скарфина в клетках иммунного опухолевого инфильтрата. В случае, когда фракция FoxP3-позитивных клеток превышала 0,5 среди всех Т-лимфоцитов (CD3-позитивных клеток), показатели выживаемости без прогрессирования были статистически значимо хуже, чем в случае, когда фракция скарфинпозитивных клеток составляла менее 0,5.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании установлено, что фракция FoxP3-позитивных клеток среди всех CD3-позитивных клеток является независимым прогностическим фактором развития метастазов меланомы хориоидеи наряду с категорией pT и соотношением CD3- и CD68-позитивных клеток. При соотношении FoxP3/CD3 $\geq 0,5$ риск прогрессирования меланомы хориоидеи увеличивался в 6,9 раза, а показатель 5-летней выживаемости без прогрессирования составил $33,3 \pm 27,2\%$. При этом аналогичный показатель составил $70,0 \pm 7,1\%$ при соотношении FoxP3/CD3 менее 0,5.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF, et al. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res.* 2011 Sep;30(5):285–95. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.003
2. Duh EJ, Schachat AP, Albert DM, et al. Long-term survival in a patient with uveal melanoma and liver metastasis. *Arch Ophthalmol.* 2004 Feb;122(2):285–7. doi: 10.1001/archophth.122.2.285

3. Algazi AP, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 2016;122(21):3344–3353.
4. Heppt MV, et al. Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: a systematic review. *Cancer Treat. Rev*. 2017;60:44–52.
5. Dhillon S. Tebentafusp: First Approval. *Drugs*. 2022 Apr;82(6):703–710. doi: 10.1007/s40265-022-01704-4
6. Zharko IYu, Gulenko OV, Ruksha KG, et al. Analysis of correlation between the characteristics of tumor immune infiltration and survival rates of patients with choroidal melanoma. *Eurasian Journal of Oncology*. 2023;11(1):47–59. (In Russian)
7. Deng G, et al. FoxP3 Post-translational Modifications and Treg Suppressive Activity. *Front Immunol*. 2019;18(10):2486. doi: 10.3389/fimmu.2019.02486
8. The Ministry of Health of the Republic of Belarus. *Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms: a clinical protocol*. Minsk: Professional Editions;2019. (In Russian)
9. Folberg R, et al. Microcirculation patterns other than loops and networks in choroidal and ciliary body melanomas. *Ophthalmology*. 2001;108:996–1001.
10. Frattini V, et al. FOXP3, a novel glioblastoma oncosuppressor, affects proliferation and migration. *Oncotarget*. 2012;3(10):1146–1157.
11. Tan B, et al. FOXP3 is not mutated in human melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012.
12. Kim M, et al. Expression of FoxP3 in colorectal cancer but not in Treg cells correlates with disease progression in patients with colorectal cancer. *PLoS One*. 2013;8(1):53630.
13. Tosi A, et al. The immune cell landscape of metastatic uveal melanoma correlates with overall survival. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1):154. doi: 10.1186/s13046-021-01947-1
14. Gerber AL, et al. High expression of FOXP3 in primary melanoma is associated with tumour progression. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):103–109.
15. Melsted WN, et al. HLA class Ia and Ib molecules and FOXP3+ TILs in relation to the prognosis of malignant melanoma patients. *Clin Immunol*. 2017;183:191–197.
16. Sebestyén T, et al. Correlation with lymphocyte infiltration, but lack of prognostic significance of MECA-79-positive high endothelial venules in primary malignant melanoma. *Melanoma Res*. 2018;28(4):304–310.
17. Ladoire S, et al. Biomarkers of immunogenic stress in metastases from melanoma patients: correlations with the immune infiltrate. *Oncoimmunology*. 2016;5(6):1160193.
18. Takenaka M, Seki N, Toh U, et al. FOXP3 expression in tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes is associated with breast cancer prognosis. *Mol Clin Oncol*. 2013 Jul;1(4):625–632. doi: 10.3892/mco.2013.107
19. Shen Z, Zhou S, Wang Y, et al. Higher intratumoral infiltrated Foxp3+ Treg numbers and Foxp3+/CD8+ ratio are associated with adverse prognosis in resectable gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010 Oct;136(10):1585–95. doi: 10.1007/s00432-010-0816-9
20. Shang B, Liu Y, Jiang SJ, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 Oct 14;5:15179. doi: 10.1038/srep15179



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.11.3.002>



Rizayev J.¹, Yuldashev S.¹, Imran Aslam¹, Jiyanboyev N.²

¹ Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

² University of Health Sciences, Bukhara, Uzbekistan

Acute Myeloid Leukemia in a Resource-Constrained Pakistan Hospital

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept, design and analysis – Rizayev J., Yuldashev S., Jiyanboyev N.; collection of materials and manuscript writing – Imran Aslam.

Submitted: 23.05.2024

Accepted: 12.07.2024

Contacts: farma.km@mail.ru

Abstract

Purpose. In environments with limited resources, anthropogenic myeloid leukemia demographics and clinical outcomes are the subjects of this study.

Materials and methods. Between the months of January 2005 and April 2022, The Pakistan Institute of Medical Sciences (PIMS) Department of Medical Oncology in Islamabad conducted a retrospective study. A study was undertaken on a cohort of 334 patients diagnosed with acute myeloid leukemia (AML) in order to ascertain their age, gender, residence, and HBV/HCV status, peripheral film, bone marrow biopsy, flow cytometry, gene markers, cytogenetics, treatment, and outcome. The study found that induction therapy with Arabinoside-cytarabine and daunoblastina was effective in achieving complete remission in most patients, and Any death that occurred within three weeks after commencing chemotherapy was considered to be treatment-related mortality. The age of patients was classified into subgroups, and further analysis of the data may provide insights into AML treatment outcomes in different age groups.

Results. The study included 334 those who are suffering from acute myeloid leukemia (AML) treated at PIMS Medical Oncology in Pakistan. The study found that older age, higher blasts percentage, refractory disease, and higher TRM were associated with worse prognosis in AML. Most patients experienced complete remission, whereas a smaller minority had incomplete or refractory illness. The presence of cytogenetic and molecular abnormalities, such as t (8;21), inv (16), NPM1, and IDH, has been determined to have prognostic importance.

Conclusion. The study highlights the importance of considering various factors when predicting treatment outcomes and prognosis in AML. Additionally, the findings may make it easier to make judgements on treatment and enhance the outcomes for patients. Treatment approaches for AML are highly individualized and depend on various factors in Punjab and KPK. Pakistanis with acute myeloid leukemia are younger and male.

Keywords: acute myeloid leukemia syndrome, acute promyelocytic leukemia, mortality

Ризаев Ж.А.¹, Юлдашев С.Дж.¹, Имран Аслам¹, Джиянбоев Н.С.²

¹ Самаркандский государственный медицинский университет,
Самарканд, Узбекистан

² Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино,
Бухара, Узбекистан

Острый миелоидный лейкоз в пакистанской больнице с ограниченными ресурсами

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, дизайн и анализ исследования – Ризаев Ж.А., Юлдашев С.Дж., Джиянбоев Н.С.; сбор материалов и написание рукописи – Имран Аслам.

Подана: 23.05.2024

Принята: 12.07.2024

Контакты: farma.km@mail.ru

Резюме

Цель. Определить демографические характеристики и клинические исходы антропогенного миелолейкоза.

Материалы и методы. В период с января 2005 г. по апрель 2022 г. в отделении медицинской онкологии Пакистанского института медицинских наук (PIMS) в Исламабаде было проведено ретроспективное исследование. В группу исследуемых вошли 334 пациента с диагнозом «острый миелолейкоз» (ОМЛ). Исследовались возраст, пол, место жительства пациентов, статус HBV/HCV, периферическая пленка, биопсия костного мозга, проточная цитометрия, генные маркеры, цитогенетика, оценивались методы лечения и результат. Исследование показало, что индукционная терапия арабинозид-цитарабином и даунобластином была эффективна для достижения полной ремиссии у большинства пациентов, а любая смерть, наступившая в течение трех недель после начала химиотерапии, считалась смертью, связанной с лечением. В ходе исследования пациенты были разделены на подгруппы по возрасту, и дальнейший анализ данных дал представление о результатах лечения ОМЛ в разных возрастных группах.

Результаты. Исследование показало, что пожилой возраст, более высокий процент blastов, рефрактерность заболевания и более высокий TRM были связаны с худшим прогнозом при ОМЛ. У большинства пациентов наблюдалась полная ремиссия, тогда как у меньшего количества была рефрактерная болезнь. Установлено, что наличие цитогенетических и молекулярных аномалий, таких как t (8;21), inv (16), NPM1 и IDH, имеет прогностическое значение.

Выводы. Исследование подтвердило важность учета различных факторов при прогнозировании результатов лечения при ОМЛ. Кроме того, полученные результаты могут облегчить принятие решений о лечении и улучшить результаты для пациентов. Подходы к лечению ОМЛ в Пенджабе очень индивидуальны и зависят от различных факторов.

Ключевые слова: синдром острого миелолейкоза, острый промиелоцитарный лейкоз, смертность



■ INTRODUCTION

Acute myeloid leukemia (AML) is a relatively uncommon disease that primarily affects adults. Only 1% of US adult deaths are cancer-related [1]. The median age of patients around the world the patient is 65 years old at the time of diagnosis [1]. There is a correlation between the occurrence of acute myeloid leukemia (AML) and the patient's age [2]. Historically high mortality rates [3], and poor prognosis [4].

In bone marrow aspiration or biopsy, at least 20% blasts in the bone marrow or peripheral blood confirm AML. In patients with acute myeloid leukemia, some genetic alterations are present, myeloid sarcoma, and CNS involvement with myeloblasts may be diagnosed without bone marrow blast [5]. It is possible to identify cell membrane antigens using flow cytometry immunophenotyping [6]. In AML treatment, the response, and the outcome are all determined by the findings from cytogenetic and molecular genetic testing [7].

Full remission and disease-free survival can be predicted with some degree of accuracy based on certain clinical characteristics at Young age [8], good performance status [8] on the bone marrow, as well as abnormalities [9] tend to be seen as positive contributions.

Taking into consideration the results of the cytogenetic and molecular studies, acute myeloid leukemia is classified into three risk groups: favorable, unfavorable, and intermediate. Intermediate-risk individuals are treated with regular chemotherapy, and those with poor prognosis should undergo allogeneic stem cell transplantation after remission induction [2]. Over the course of over half a century, when it came to the treatment of AML, the 7+3 regimen continued to be the core of standard therapy over the years.

Disseminated intravascular coagulation is a defining feature of acute promyelocytic leukemia, a specific subtype of acute myeloid leukemia (AML) that represents 5–10% of all cases. This condition necessitates prompt identification and treatment, distinguishing it from other forms of AML that may not require immediate intervention. Arsenic trioxide (ATO) and all-trans retinoic acid (ATRA) are currently being used as medicinal treatments, patients with APML go from having a condition that is extremely fatal to one that only has a moderately fatal outcome and curable [11]. According to the results of the benefits of ATRA-ATO treatment, as demonstrated by the APL0406 examination significantly outweigh those of ATRA chemotherapy over the course of time, and the treatment is noticeably more successful in patients who do not have a high risk of developing APL patients [12]. ATRA in combination with chemotherapy is still the treatment that is considered typical for patients who are at a high risk [13].

Cytogenetic abnormalities with AML treatment

Cytogenetic and molecular AML. These subtypes have good, moderate, or bad abnormalities and prognoses. Patient risk determines therapy outcomes.

Positive anomalies include the values of Inv (16)/t (16;16) and t (15;17). The therapy and prognosis are both improved by anomalies. Consolidation therapy with high-dose cytarabine (HiDAC) has the potential to improve t (8;21) and inv(16)/t(16;16), but further treatment with ATRA and ATO may be helpful for t (15;17).

Normal karyotype, trisomy 8, and t (9;11) are intermediate-risk. Molecular testing may stratify risk in normal karyotype patients. Trisomy 8 is worse than favorable-risk but better than unfavorable. aggressive treatment for t (9;11).

Complex karyotype, monosomy 5 or 7, and chromosomal 3 or 11q23 abnormalities are harmful. Anomalies may require allo-SCT. FLT3 inhibitors may help unfavourable FLT3-ITD mutation patients.

NPM1 and IDH mutations alter AML prognosis. HiDAC consolidation may improve NPM1 mutation and normal karyotype prognosis. IDH inhibitors may enhance prognosis in normal-karyotype IDH mutation patients.

AML's cytogenetic and molecular abnormalities predict treatment results. Allo-SCT is needed for risky abnormalities. FLT3 and IDH inhibitors help some.

Leukaemia therapy response, prognosis, OS, DFS, and other factors

Lymphoblastic leukaemia.

Younger patients do better.

Higher diagnostic WBC counts worsen prognosis.

Ph+ Philadelphia chromosome worsens prognosis.

Initial therapy: Complete remission (CR) improves prognosis.

Relapse within a year decreases prognosis.

CLL: Age: Older patients suffer.

Rai or Binet stage: Worse prognosis.

Mutated IGHV improves prognosis.

Del(17p) and TP53 mutations worsen prognoses.

Initial treatment response: CR individuals fared better.

First treatment: Patients who need treatment within 2 years of diagnosis have a worse prognosis.

Age: Older folks fare worst.

Performance improves prognosis.

t(8;21) or inv(16) are better than complicated karyotype or monosomy 5 or 7.

Initial treatment response: CR individuals fared better.

Relapse within a year decreases prognosis.

Myeloid leukemia:

Older adults do worse.

Sokal/Hasford score: Riskier diagnoses worsen prognosis.

MMR or deeper response improves prognosis.

Response time: MMR or deeper responses within a year improve prognosis.

Therapy adherence improves prognosis.

Conclusion, age, disease stage or risk score, cytogenetic and molecular abnormalities, responsiveness to first therapy, duration to recurrence or progression, and drug adherence can affect leukemia treatment response, prognosis, OS, DFS, and other outcomes. These criteria govern therapy.

■ MATERIALS AND METHODS

The study examined patient medical records retrospectively. diagnosed with AML and treated the Pakistan Institute of Medical Oncology (PIMS) in Islamabad. There was a total of 334 participants who participated in the trial who had been diagnosed with AML.

All patients with AML were diagnosed through the use of bone marrow aspiration and trephine biopsy. Flow cytometry and immunophenotyping were identified as the techniques utilised in the majority of the instances. The coagulation and biochemical



profile, as well as the serology for hepatitis B and C, and echocardiography were performed on each and every patient.

Patients received an infusional regime consisting of daunoblastina 60 mg/m² for three days (D3 A7) and an infusional regime consisting of 200 mg/m² of arabinoside-cytarabine for seven days during the induction therapy. On day 28, a bone marrow biopsy was conducted on the preponderance of patients who underwent the surgical procedure. The requisites for complete remission were determined to be blasts below 5%, the absence of extramedullary illness, an absolute neutrophil count exceeding 1000, and a platelet count surpassing 100,000. In cases of partial remission, bone marrow blasts ranged from 5–19%. More than twenty percent of patients had refractory illness. The term "treatment-related mortality" (TRM) refers to any death that occurs within three weeks of administration of induction chemotherapy.

Medical records include blood counts, blast percentage, flow cytometry, gene markers, and treatment, which affect results. Individuals were then divided into subgroups based on their age. This encompassed individuals in the age groups of 12–18 years, 19–40 years, 41–60 years, and over 60 years.

■ RESULTS

Participating in the research were 334 AML patients who were receiving treatment at PIMS Medical Oncology in Islamabad, Pakistan. A trephine biopsy, bone marrow aspiration, immunophenotyping, and flow cytometry were conducted on the vast majority of the patients. Patients were given an infusional regime consisting of daunoblastina 60 mg/m² for three days and an infusional regime consisting of 120 mg/m² of daunoblastina for seven days during the induction therapy. Some of the categories of information that were taken from the patient's medical records included the relevant information includes the patient's age, gender, address, blood counts, percentage of blasts, results from flow cytometry, gene markers, and details on the treatment., and result are all important factors to consider. Other categories of information included the patient's treatment.

The study found that older age was associated with a worse prognosis, with patients above 60 years of age having a lower OS and DFS compared to younger age groups. One of the other characteristics that was discovered to be associated with a poorer prognosis was a larger percentage of blasts seen, refractory disease, and higher TRM. In terms of treatment outcomes, the study found that the majority of patients achieved complete remission, while a smaller proportion achieved partial remission or had refractory disease. The OS and DFS rates were higher in individuals who had complete remission as compared to patients who did not have complete remission.

The study identified specific cytogenetic and molecular abnormalities, including inv (16) and t (8;21), which were correlated with a more favourable prognosis, while others, such as complex karyotype and monosomy 5 or 7, were associated with a poorer prognosis. Moreover, the research revealed that gene mutations, including FLT3-ITD and IDH, may have prognostic significance and could potentially guide treatment decisions.

Overall, the study highlights the importance of considering various factors, including age, disease stage, cytogenetic and molecular abnormalities, response to therapy, and adherence to therapy, when predicting treatment outcomes and prognosis in AML. The findings of this study may help guide treatment decisions to improve AML outcomes.

As previously mentioned, Cytogenetic and molecular abnormalities divide acute myeloid leukemia (AML) into numerous subgroups. These subtypes can be classified as favorable, intermediate, or unfavorable risk based on the particular anomalies, as well as their prognostic significance. The risk category assigned to a patient can help guide treatment decisions and predict treatment outcomes.

Examples of Cytogenetic and molecular subtypes of AML include:

- AML with t (8;21) or RUNX1-RUNX1T1 fusion, which is classified as a favorable risk subtype
- AML with inv (16)/t (16;16) or CBFB-MYH11 fusion: Favorable risk subtype
- AML with t (15;17) or PML-RARA fusion: Favorable risk subtype
- AML with normal karyotype: Intermediate risk subtype
- Complex karyotype AML: Risky subclass
- AML with monosomy 5 or 7: Unfavorable risk subtype
- AML with FLT3-ITD mutation: Unfavorable risk subtype
- AML with NPM1 mutation: Favorable risk subtype in patients with normal karyotype
- AML with IDH1 or IDH2 mutation: Unfavorable risk subtype in normal-karyotype individuals

As more research is conducted in this area, cytogenetic and molecular categorization of AML subgroups, which signify major abnormalities, is continually undergoing development.

AML is a diverse illness with many genetic and molecular abnormalities. These anomalies include chromosomal, gene, and epigenetic abnormalities. Chromosomal abnormalities:

In 5–10% of acute myeloid leukemia (AML) cases, the t (8;21) translocation is associated with a good prognosis. This mechanism joins the AML1 (RUNX1) gene on chromosome 21 and the ETO (RUNX1T1) gene on chromosome 8.

The genetic rearrangement referred to as inv (16)/ t (16;16) is linked to a favorable outcome and is detected in approximately 5–10% of AML cases. This process may cause the CBFB and MYH11 genes on chromosome 16 to join.

The specific chromosomal rearrangement, referred to as t (15; 17), is linked to a favorable outlook and is detected in around 10–15% of AML cases. This mechanism results in the fusion of the PML gene on chromosome 15 and the RARα gene on chromosome 17.

Complex karyotype: Three or more chromosomal abnormalities indicate a poor prognosis. Gene mutations:

FLT3-ITD: About 25% of AML cases have this FLT3 gene internal tandem duplication, which has a dismal prognosis.

NPM1: This mutation in the NPM1 gene is found in about 30% of AML cases and is typical karyotype patients have a good prognosis.

IDH1/2: Mutations in the IDH1 or IDH2 genes are found in about 20% of AML cases and are linked with poor prognosis in normal karyotype patients. TP53: Mutations in the TP53 gene are found in about 10% of AML cases and are associated with a poor prognosis.

Epigenetic changes

DNA methylation: Abnormal DNA methylation patterns have been observed in AML and can lead to gene silencing and altered gene expression.

Histone modifications: Alterations in histone modifications alter gene expression and cause AML.

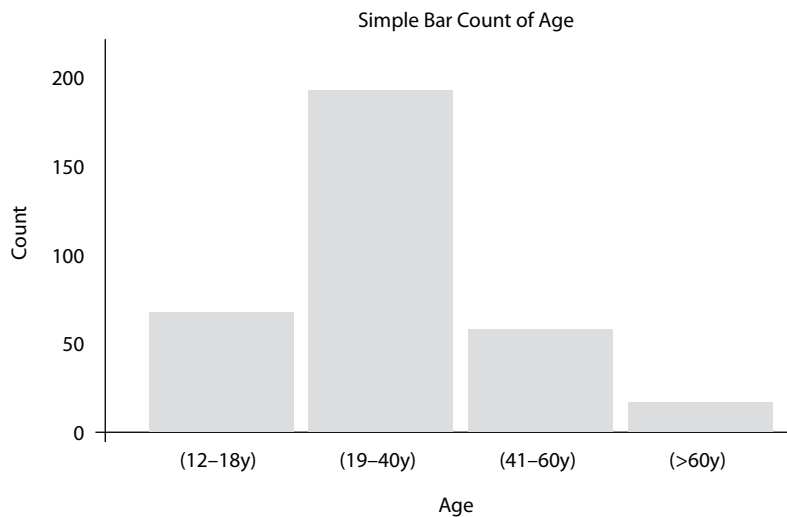


Fig. 1. Age distribution

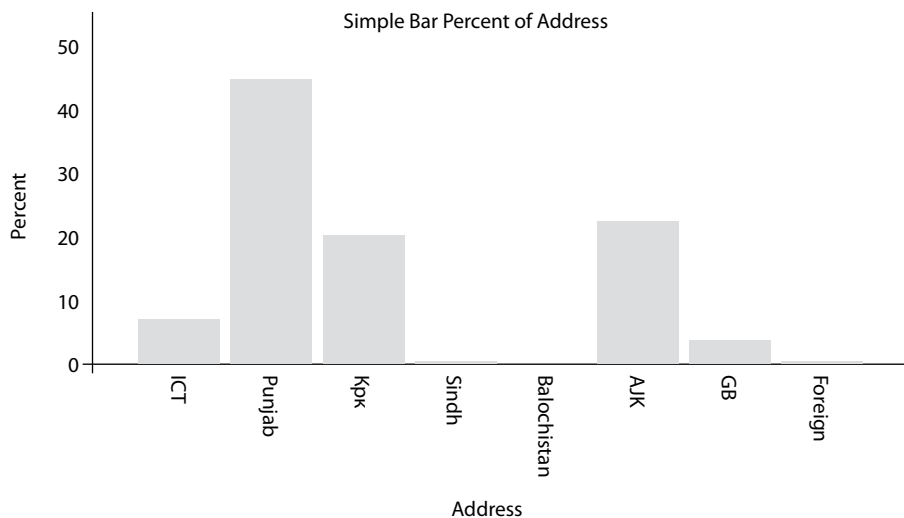


Fig. 2. Demographic distribution

Overall, the identification of these genetic and molecular abnormalities in AML can help guide treatment decisions and predict treatment outcomes.

■ DISCUSSION

The results of the study done at PIMS Medical Oncology in Islamabad, Pakistan, give important information about how people with acute myeloid leukemia (AML) are diagnosed, how they are treated, and how well they do afterward. The study looked

at 334 people who had been identified with AML. The aspiration of bone marrow was successful in confirming the diagnosis in the majority of the cases. techniques such as immunophenotyping, flow cytometry, and trephine biopsies.

According to the findings of the study, induction therapy with Arabinoside-cytarabine and daunoblastina did a good job of reaching the desired results. Patients have gone into complete remission in a significant number of cases. Complete remission entailed fewer than 5% blasts, no extramedullary illness, and 1,000 or more neutrophils and 100,000 platelets. Refractory illness was more than 20% bone marrow blasts, while partial remission was 5–19%. Any death within 3 weeks of induction chemotherapy was considered treatment-related mortality (TRM).

The study also identified several factors that can affect treatment response, prognosis, overall survival (OS), disease-free survival (DFS), and other outcomes in AML. These factors included age, performance status, cytogenetic and molecular abnormalities, response to initial therapy, and time to relapse. In particular, the presence or absence of specific cytogenetic and molecular abnormalities can help guide treatment decisions and predict treatment outcomes. For example, patients with AML and t (8;21), inv(16) / t (16;16), or t (15;17) abnormalities are associated with a better prognosis, while those with complex karyotype or FLT3-ITD mutations have a worse chance of getting better and may need more aggressive treatment, such includes the transplanting of stem cells from external sources.

Overall, the results of the study show how important it is for people with AML to get a correct diagnosis, a risk assessment, and individualized treatment. The identification of cytogenetic and molecular abnormalities can help guide treatment decisions and predict treatment outcomes, and this research may lead to novel targeted treatments that increase therapy efficacy and patient outcomes.

REFERENCES

1. Siegal R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *A Cancer Journal of Clinicians*. 2020;70(1):7–30.
2. Liersch R., Muller-Tidow C., Berdel W.E., Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults – biological significance and clinical use. *Br J Haematol*. 2014;165:17–38.
3. Newell L.F., Cook R.J. Advances in acute myeloid leukemia. *BMJ*. 2021;375:2026–30.
4. Lai C., Doucette K., Norsworthy K. Recent drug approvals for acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):100–3.
5. Ljubomir Jakovic et al. The predictive value of morphological findings in early diagnosis of acute myeloid leukemia with recurrent cytogenetic abnormalities. *Leuk Res*. 2018 Dec;75:23–28.
6. Xu B., Hu C., Miao X.D., et al. Immunophenotyping of 106 adult patients with acute leukemia by flow cytometry. *Academic journal of first medical college of PLA*. 2003;23:1043–1046.
7. Schlenk R.F., Döhner H. Genomic applications in the clinic: use in treatment paradigm of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;(1):324–30.
8. Appelbaum F.R., Gundacker H., Head D.R., et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006; May 1:3481–5.
9. Koenig K.L. et al. AML with myelodysplasia related changes and treatment advances. *Genes (Basel)*. 2020;July 24:845.
10. Yoon J.H., Kim H., Kwak D., et al. Comparison of the effects of early intensified induction chemotherapy and standard 3+7 chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood Res*. 2017;52:174–83.
11. Lo-Coco F., Avvisati G., Vignetti M., et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:111–21.
12. Platzbecker U., Avvisati G., Cicconi L., et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:605–12.
13. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K., et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukemia in all risk groups (AML17): results of a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1295–305.
14. Nasretidinova M.T., Nabiev O.R. (2020) Features of manifestation of optokinetic nystagmus in Meniere's disease. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*, 2020;14(4):7319–7321.
15. Nasretidinova M., Utemuratova G., Dawletmuratov A., et al. Advances in Biomimetics in Imitation of the Laws of Nature. *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering*, 2020;53:77–84.



16. Agababyan I., Yarasheva Z., Nasretidinova M. The Importance of Echocardiography in the Detection of Early Chronic Heart Failure in Elderly Patients. *Cardiology in Belarus*, 2022;14(3):313–318.
17. Yusupov A.A., Yusupova M.A., Yusupova N.A., et al. Results of Treatment of Terminal Painful Glaucoma Using the Method of Micropulse Transcleral Cyclophotocoagulation. *Oftalmologiya. Vostochnaja Evropa*, 2023;13(1):16–29.
18. Nasretidinova M., Khayitov A. Improved Approach in the Treatment of Maxillary Sinus Cysts. *Surgery Eastern Europe*, 2022;11(2):200–206
19. Ziyadullaev Sh.Kh., Khudaiberdiev Sh.Sh., Aripova T.U., et al. Immune changes in synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Immunologiya*, 2023;44(5):653–662.
20. Yuntao Li, Yuting Zhang, Guoxing You, et al. Tangeretin attenuates acute lung injury in septic mice by inhibiting ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation via regulating PLK1/AMPK/DRP1 signaling axis. *Inflammation Research*, 2023;73:47–63.
21. Indiaminov S.I., Kim A.A. Epidemiological aspects and a current approach to the problem of carbon monoxide poisoning. *Russian Journal of Forensic Medicine*, 2020;6(4):4–9.
22. Pelcovits A., et al. Acute Myeloid Leukemia: A Review. *RI Med J*(2013). 2020 April 1;103(3):38–40.
23. Chauhan P., et al. Real world challenges in the management of acute myeloid leukemia: a single centre experience from North india. *Ann Hematol*. 2022 Jun;101(6):1261–73.
24. Khalid A., et al. Clinicoepidemiological features of adult leukemias in Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 1997 Apr;47(4):119–22.
25. Mendes F.R., da Silva W.F., da Costa Bandeira de Melo R., et al. Predictive factors associated with induction-related death in acute myeloid leukemia in a resource-constrained setting. *Ann Hematol*. 2022 Jan;101(1):147–154.



Лутфуллаев Г.У.✉, Кобилова Ш.Ш., Юнусова Н.А.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Особенности экссудативного среднего отита при доброкачественных новообразованиях носа, околоносовых пазух и носоглотки

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: обзор литературы, подбор и анализ данных – Кобилова Ш.Ш.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Лутфуллаев Г.У., Кобилова Ш.Ш., Юнусова Н.А.

Подана: 28.04.2024

Принята: 12.07.2024

Контакты: lutfullaev688@scientifictext.ru

Резюме

В структуре распространенных оториноларингологических заболеваний первое место занимают болезни, поражающие нос и придаточные пазухи, затем следуют заболевания уха. При этом большинство заболеваний уха сопровождается как острой, так и зачастую хронической потерей слуха. Эпидемиологические данные показывают, что более половины людей, страдающих от потери слуха, находятся в трудоспособном возрасте и что эффективные методы лечения потери слуха имеют решающее значение с социальной и экономической точки зрения. ЭСО характеризуется длительным течением, устойчивостью к традиционным методам лечения и склонностью к рецидивам после лечения. Кроме того, ЭСО связан с необратимой потерей слуха, которая может быть обусловлена как самим заболеванием, так и его последствиями; эти особенности ЭСО имеют большое значение, поскольку современная концепция качества жизни особенно важна в здравоохранении. Согласно опубликованным литературным данным, ЭСО является распространенным заболеванием у детей. Однако последние эпидемиологические данные свидетельствуют о растущей частоте ЭСО у взрослых с лор-заболеваниями. В Узбекистане проблема экссудативного среднего отита находится в центре внимания исследователей, где изучаются показатели чувствительности тимпанометрии, комплексные методы диагностики и хирургического лечения, эффективность диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий при слуховой патологии. На сегодняшний день диагностика и лечение ЭСО при новообразованиях носа, придаточных пазух и носоглотки изучены недостаточно. Не рассмотрены взаимосвязи между заболеваниями, в частности воспалительными и опухолевыми процессами слухового прохода, и их осложнениями. Это в определенной степени объясняет высокую частоту врачебных ошибок. Исходя из вышеизложенного, были определены приоритетность и актуальность данного исследования. **Ключевые слова:** экссудативный средний отит, средние отиты у детей, новообразования носа, околоносовых пазух и носоглотки, диагностика, статистика



Lutfullayev G., Kobilova Sh., Yunusova N.
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Features of Exudative Otitis Media in Benign Neoplasms of the Nose, Paranasal Sinuses and Nasopharynx

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kobilova Sh. – literature sources selection, statistical data processing, analysis and interpretation of results; Lutfullayev G., Kobilova Sh., Yunusova N. – research concept and design collection of material, processing, writing text.

Submitted: 28.04.2024

Accepted: 12.07.2024

Contacts: lutfullaev688@scientifictext.ru

Abstract

In the structure of common otorhinolaryngological diseases, diseases affecting the nose and paranasal sinuses occupy the first place, followed by ear diseases. Most ear diseases are accompanied by both acute and often chronic hearing loss. Epidemiological data show that more than half of people suffering from hearing loss are of working age and that effective methods of treating hearing loss are crucial from a social and economic point of view. Otitis media with effusion (OME) is characterized by a prolonged course, resistance to traditional treatment methods, and a tendency to recur after treatment. In addition, OME is associated with irreversible hearing loss, which can be caused by both the disease itself and its consequences; these features of OME are of great importance as the modern concept of "quality of life" is particularly important in healthcare. According to published literature data, OME is a common disease in children. However, recent epidemiological data indicate an increasing frequency of OME in adults with ENT diseases. In Uzbekistan, the problem of exudative otitis media is in the focus of researchers, where indicators of tympanometry sensitivity, comprehensive methods of diagnosis and surgical treatment, the effectiveness of diagnostic, therapeutic, and rehabilitative measures for auditory pathology are studied. To date, the diagnosis and treatment of OME in neoplasms of the nose, paranasal sinuses, and nasopharynx are insufficiently studied. The relationships between diseases, particularly inflammatory and tumorous processes of the auditory passage, and their complications have not been considered. This to some extent explains the high frequency of medical errors. Based on the above, the priority and relevance of this research have been determined.

Keywords: exudative otitis media, middle ear infections in children, neoplasms of the nose, paranasal sinuses, and nasopharynx, diagnosis, statistics

■ ВВЕДЕНИЕ

Экссудативный средний отит (ЭСО) – распространенное воспалительное заболевание среднего уха, характеризующееся скоплением серозной слизи в полости за барабанной перепонкой. Согласно литературным данным, ЭСО чаще всего встречается у детей. Однако последние данные свидетельствуют об увеличении частоты встречаемости ЭСО среди взрослых отоларингологических патологических структур.

По проблеме ЭСО у детей опубликовано большое количество современных исследований и научных работ. Во многих из них совпадают взгляды авторов на этиологию и патологию, разработаны методы диагностики и подходы к лечению и реабилитации пациентов с ЭСО. Этиология и патогенез ЭСО изначально не рассматривались с точки зрения возрастных особенностей. Считалось, что этиология заболевания не зависит от возрастных особенностей. Это послужило основанием для общепринятого мнения о главной роли дисфункции труб в установленной группе возбудителей [4, 12, 13]. Поскольку характер клинической картины ЭСО у взрослых неоднозначен, результаты лечения часто неудовлетворительны, а частота рецидивов очень высока, потребовались более детальные исследования этиологии этого состояния. Результаты таких исследований, проведенных в последние годы, изменили взгляд авторов на ЭСО как на моногенное заболевание. По мнению многих исследователей, именно сочетание воспалительных процессов и длительной тубарной дисфункции играет основную роль в этиологии ЭСО. Объединив все имеющиеся в литературе данные, все этиологические факторы можно разделить на соответствующие группы. Например, специфичность строения носовой (54%) и барабанной камер (53%), задержка развития функции слухового прохода у пациентов с полицефалией, а также левая евстахиева труба шире правой – общие анатомические особенности у пациентов с ЭСО. Многие исследователи также изучали ряд факторов, влияющих на воспалительный процесс. Согласно этим исследованиям, вероятность развития экссудативного среднего отита возрастает с увеличением системной интоксикации [5, 6]. Кроме того, переход от острого к хроническому среднему отиту связан с дисфункцией системного и местного иммунитета [2, 26, 28]. Антибиотикотерапия также поддерживает хроническое воспаление, повышая устойчивость микроорганизмов к лечению [7, 15, 17].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу исследования положены результаты обследования и комплексного лечения 103 пациентов с экссудативным средним отитом в возрасте от 11 до 82 лет и 20 практически здоровых лиц, обратившихся в оториноларингологическое отделение Самаркандского государственного медицинского института в период с 2020 по 2023 г., разделенных на 3 группы: доброкачественные новообразования носа – 55 пациентов с экссудативным средним отитом (ЭСО) с ДНН, ОНП и НГ в качестве I основной группы, 48 пациентов с экссудативным средним отитом с хроническим риносинуситом (ХРС) в качестве II группы сравнения и 20 практически здоровых лиц в качестве контрольной группы.

В нашем исследовании использовались следующие критерии отбора пациентов:

- 1) клинические данные: жалобы на снижение слуха, шум в ушах, ощущение заложенности, ощущение переливания жидкости в ухе, аутофонию;
- 2) результаты отоскопии: изменение цвета барабанной перепонки, помутнение, втяжение или выбухание, наличие объема жидкости или пузырьков в барабанной полости;
- 3) нарушение слуха по результатам пороговой тональной аудиометрии;
- 4) патологический тип тимпаногаммы (тип В).



■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты распределения пациентов по возрастным категориям приведены на рис. 1.

Анализ распределения пациентов по возрасту показал, что в I группе (ЭСО при ДНН, ОНП и НГ) наибольший удельный вес составили подростки до 17 лет (34,5%) и молодые взрослые в возрасте 18–44 лет (34,5%), тогда как во II группе (ЭСО при ХРС) 52,1% составили молодые взрослые и 25% – люди среднего возраста (45–59 лет).

В основной группе было значительно больше пациентов мужского пола (71%), но и в группе сравнения мужчин было немного больше (58%) (рис. 2).

При анализе пациентов I группы в зависимости от гистологической структуры новообразования (рис. 3) наиболее часто встречались ангиофибромы и папилломы (53 и 20% соответственно), затем фибромы (13%), гемангиомы (9%) и геморрагические полипы (5%).

На рис. 4 представлен анализ историй болезни. Исследования показали, что пациенты с ДНН, ОНП и НГ обратились к врачу более чем через 6 месяцев (87,3%), в то время как большинство пациентов с ХРС – до 6 месяцев (60,4%).

Жалобы пациентов в обеих группах были схожи. Самой распространенной жалобой в обеих группах была назальная одышка: 54 пациента в основной группе (98,1%) и 46 пациентов в контрольной группе (95,8%). Вторым по частоте симптомом в основной группе было ощущение инородного тела (92,7%), а в контрольной группе – гнойные или слизистые выделения из носа (93,7%). Частота эпистаксиса также наблюдалась в 38,1% случаев в группе лечащего врача. Оториноларингологические симптомы чаще встречались в группе лечащего врача (50,9%), нарушение слуха (45,4%,

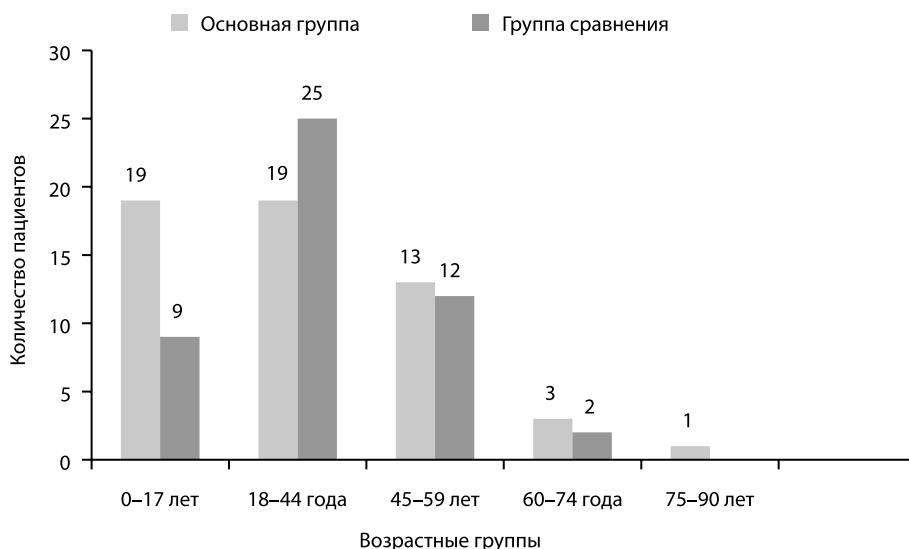


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту
Fig. 1. Distribution of patients by age

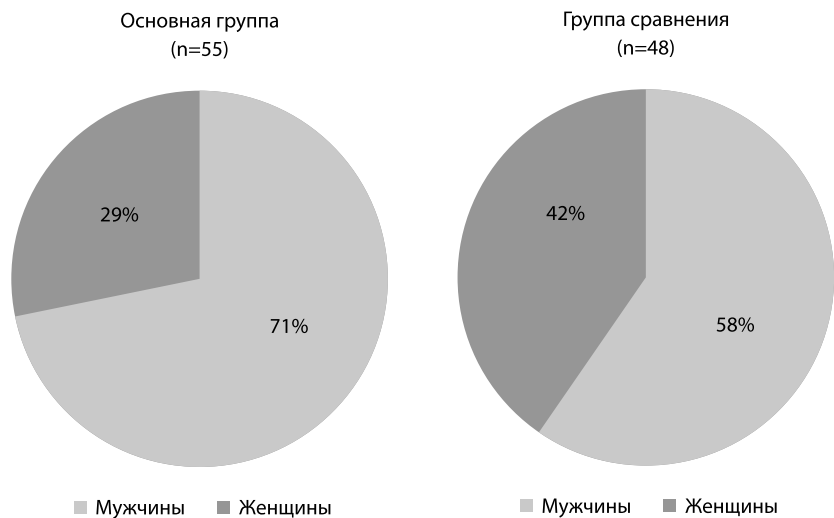


Рис. 2. Распределение пациентов по полу
Fig. 2. Distribution of patients by gender

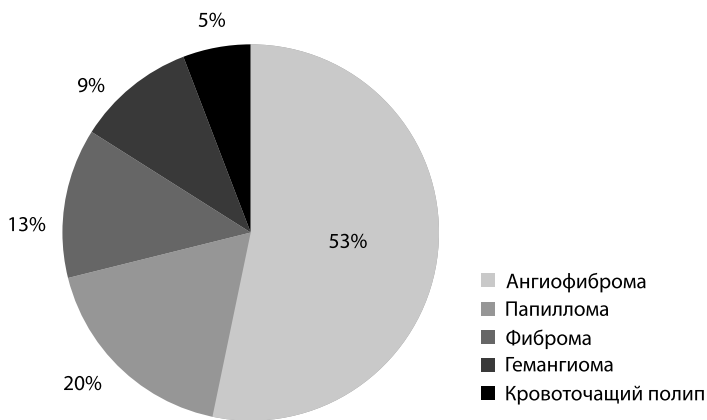


Рис. 3. Частота встречаемости доброкачественных новообразований
Fig. 3. Frequency of benign neoplasms

37,5%), шум в ушах (41,8%) и звон в ушах (31,2%) по сравнению с 47,9% в контрольной группе, в то время как в группе сравнения ощущение переливания жидкости в ухе было у 33,3%, 20,0% в группе лечащего врача, аутофония (18,1%) и 25% в группе сравнения. Анамнестическое исследование показало, что 41 (74,5%) человек из основной группы жаловался на одностороннюю проекцию, в то время как 26 (54,2%) человек из группы сравнения имели одностороннюю и 22 (45,8%) двустороннюю проекцию.

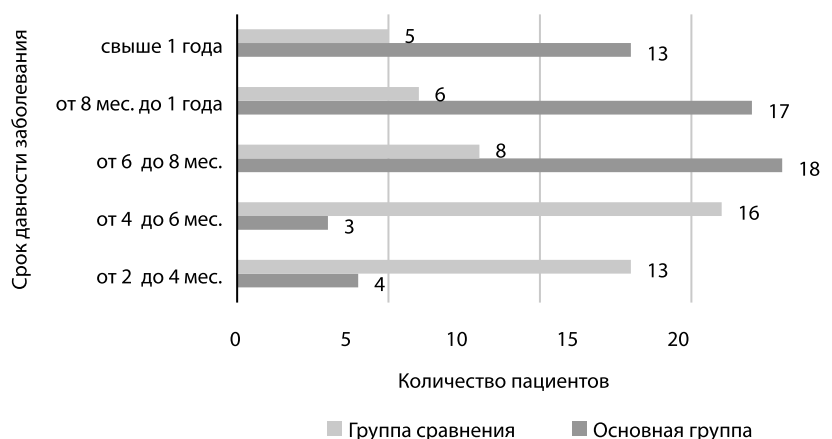


Рис. 4. Распределение пациентов по сроку давности заболевания
Fig. 4. Distribution of patients by duration of disease

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При среднем экссудативном отите на фоне доброкачественных новообразований носа, пазух и носоглотки присутствуют назальные симптомы (затруднение носового дыхания, ощущение инородного тела), а также постепенно нарастающие отологические симптомы, характеризующиеся односторонней дисфункцией уха в 74,5% (дисфункция вентиляции слуховой трубы III–IV степени, кондуктивная и смешанная тугоухость I–II степени, наличие патологической тимпанограммы типа B). Сочетание этих симптомов является профилактическим критерием онконастороженности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hammarén-Malmi S, Saxen H, Tärkkanen J, Mattila P.S. Adenoidectomy does not significantly reduce the incidence of otitis media in conjunction with the insertion of tympanostomy tubes in children who are younger than 4 years: a randomized trial. *Pediatrics*. 2005;116:185–189.
2. Vlastarakos P.V., Nikolopoulos T.P., Korres S., Tavoulari E., Tzagaroulakis A., Ferekidis E. Grommets in otitis media with effusion: the most frequent operation in children. But is it associated with significant complications. *Eur J Pediatr*. 2007;166:385–391.
3. Hochman J, Blakley B, Abdoh A, Aleid H. Post-tympanostomy tube otorrhea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:8–11.
4. Yaman H, Yilmaz S., Alkan N., Subasi B., Guclu E., Osturk O. Shepard grommet tympanostomy tube complications in children with chronic otitis media with effusion. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:1221–1224.
5. Saliba I., Boutin T., Arcand P., Froelich P., Abela A. Advantages of subannular tube vs. repetitive transtympanic tube technique. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137:1210–1216.
6. Rakover Y., Keywan K., Rosen G. Comparison of the incidence of cholesteatoma surgery before and after using ventilation tubes for secretory otitis media. *Int J Otorhinolaryngol*. 2000;56:41–44.
7. Boonacker C.W., Rovers M.M., Browning G.G., Hoes A.W., Schilder A.G., Burton M.J. Adenoidectomy with or without grommets for children with otitis media: an individual patient data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2014;18:1–118.
8. Nasretidinova M.T., Nabiev O.R. Features of manifestation of optokinetic nystagmus in Meniere's disease. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*. 2020;14(4):7319–7321.
9. Nasretidinova M., Utemuratova G., Dawletmuratov A., Matveev A., Kaigorodov D., Kalinin E., Mustaev O. Advances in Biomimetics in Imitation of the Laws of Nature. *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering*. 2020;53:77–84.
10. Agababyan I., Yarasheva Z., Nasretidinova M. The Importance of Echocardiography in the Detection of Early Chronic Heart Failure in Elderly Patients. *Cardiology in Belarus*. 2022;14(3):313–318.
11. Yusupov A.A., Yusupova M.A., Yusupova N.A., Nasretidinova M.T., Vasilenko A.V., Boboyev S.S. (). Results of Treatment of Terminal Painful Glaucoma Using the Method of Micropulse Transcleral Cyclophotocoagulation. *Oftalmologiya. Vostochnaja Evropa*. 2023;13(1):16–29.
12. Nasretidinova M., Khayitov A. Improved Approach in the Treatment of Maxillary Sinus Cysts. *Surgery Eastern Europe*. 2022;11(2):200–206.
13. Ziyadullaev Sh.Kh., Khudaiberdiev Sh.Sh., Aripova T.U., Rizaev J.A., Kamalov Z.S., Sultonov I.I., Pardaev B.B., Kim A.A. Immune changes in synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Immunologiya*. 2023;44(5):653–662.

14. Yuntao Li, Yuting Zhang, Guoxing You, Danwen Zheng, Zhipeng He, Wenjie Guo, Kim Antonina, Ziyadullaev Shukhrat, Banghan Ding, Jie Zan, Zhongde Zhang. Tangeretin attenuates acute lung injury in septic mice by inhibiting ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation via regulating PLK1/AMPK/DRP1 signaling axis. *Inflammation Research*. 2023;73:47–63.
15. Indiaminov S.I., Kim A.A. Epidemiological aspects and a current approach to the problem of carbon monoxide poisoning. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2020;6(4):4–9.
16. Wang M.C., Wang Y.P., Chu C.H., Tu T.Y., Shiao A.S., Chou P. The protective effect of adenoidectomy on pediatric tympanostomy tube re-insertions: a population-based birth cohort study. *PLoS One*. 2014;9:e101175.
17. Rosenfeld R.M., Culpepper L., Doyle K.J., et al. Clinical practice guideline: otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:95–118.
18. Rosenfeld R.M., Shin J.J., Schwartz S.R., et al. Clinical practice guideline: otitis media with effusion (update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154:S1–S41.
19. Capaccio P., Torretta S., Marcianti G.A., Marchisio P., Forti S., Pignataro L. Endoscopic adenoidectomy in children with otitis media with effusion and mild hearing loss. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2016;9:33–38.
20. Koltai P.J., Chan J., Younes A. Power-assisted adenoidectomy: total and partial resection. *Laryngoscope*. 2002;112:29–31.
21. Rodriguez K., Murray N., Guarisco J.L. Power-assisted partial adenoidectomy. *Laryngoscope*. 2002;112:26–28.
22. Costantini F., Salamanca F., Amaina T., Zibordi F. Videoendoscopic adenoidectomy with microdebrider. *Acta otorhinolaryngol. Ital*. 2008;28:26–29.
23. Vlastos I.M., Houlakis M., Kandiloros D., Manolopoulos L., Ferekidis E., Yiotak I. Adenoidectomy plus tympanostomy tube insertion versus adenoidectomy plus myringotomy in children with obstructive sleep apnoea syndrome. *J Laryngol Otol*. 2011;125:274–278.
24. Coyte P.C., Croxford R., McIsaac W., Feldman W., Friedberg J. The role of adjuvant adenoidectomy and tonsillectomy in the outcome of the insertion of tympanostomy tubes. *N Engl J Med*. 2001;344:1188–1195.
25. Gates G.A., Avery C.A., Prihoda T.J., Cooper J.C. Effectiveness of adenoidectomy and tympanostomy tubes in the treatment of chronic otitis media with effusion. *N Engl J Med*. 1987;317:1444–1451.
26. Van Zon A., van der Heijden G.J., Dongen T.M. van, Burton M.J., Schilder A.G. Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9.
27. Griffin G., Flynn C.A. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011.
28. Ertugay C.K., Cingi C., Yaz A., et al. Effect of combination of montelukast and levocetirizine on otitis media with effusion: a prospective, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol*. 2013;133:1266–1272.
29. Simpson S.A., Lewis R., van der Voort J., Butler C.C. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011.
30. Bhargava R., Chakravarti A. A double-blind randomized placebo-controlled trial of topical intranasal mometasone furoate nasal spray in children of adenoidal hypertrophy with otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol*. 2014;35:766–770.
31. Moore R.A., Commings D., Bates G., Phillips C.J. S-carboxymethylcysteine in the treatment of glue ear: quantitative systematic review. *BMC Fam Pract*. 2001;2:3.
32. Reidpath D.D., Glasziou P., Del Mar C. Systematic review of autoinflation for treatment of glue ear in children. *BMJ*. 1999;318:1177–1178.
33. Perera R., Glasziou P.P., Heneghan C.J., McLellan J., Williamson I. Autoinflation for hearing loss associated with otitis media with effusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.
34. Williamson I., Vennik J., Harnden A., et al. An open randomised study of autoinflation in 4- to 11-year-old school children with otitis media with effusion in primary care. *Health Technol Assess*. 2015;19:1–150.
35. Califano L., Salafia F., Mazzone S., D'Ambrosio G., Malafronte, Vassallo A. A comparative randomized study on the efficacy of a systemic steroid therapy vs. a thermal therapy in otitis media with effusion in children. *Minerva Pediatr*. 2014;68:241–249.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.11.3.010>
УДК: 616-006.48; 614.1:614.71



Акрамов А.Р., Асатулаев А.Ф.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Динамика заболеваемости, возрастные и морфологические особенности первичных опухолей головного мозга (Самарканд)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли одинаково важный вклад в создание статьи.

Подана: 11.03.2024

Принята: 12.07.2024

Контакты: sammu@sammu.uz

Резюме

Первичные опухоли головного мозга – это разнородная группа опухолей, различных по гистологическому строению, злокачественности и клиническому течению, общим для которых является происхождение из тканей, составляющих ЦНС и ее оболочки. В работе изучена динамика заболеваемости, морфологические и возрастные особенности опухолей головного мозга.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, гистологические варианты, опухоли головного мозга детского возраста, частота встречаемости

Akramov A., Asatulaev A.

Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Dynamics of Incidence, Age and Morphological Features Primary Brain Tumors According (Samarkand)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: authors contributed equally to the article.

Submitted: 11.03.2024

Accepted: 12.07.2024

Contacts: sammu@sammu.uz

Abstract

Primary tumors of the central nervous system unite tumors that differ in histological structure, malignancy and clinical course, common to them is their origin from the tissues that make up the central nervous system and its membranes. The work studied the dynamics of incidence, morphological and age-related characteristics of brain tumors.

Keyword: brain tumors, histological variants, childhood brain tumors, incidence

■ ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости первичные опухоли головного мозга составляют 2% и занимают 4-е место как причина смертности у взрослых со злокачественными новообразованиями, а у детей до 18 лет являются 2-й по частоте причиной смертности [1, 7].

Несмотря на значительное улучшение диагностических методов, таких как МСКТ и МРТ, использование их при помощи контрастных растворов, а также расширение возможности как оперативных, так и неинвазивных методов лечения, частота встречаемости, инвалидности и процент смертности все еще остаются высокими [1, 3, 5, 7].

Первичные опухоли головного мозга – это разнородная группа опухолей, различных по гистологическому строению, злокачественности и клиническому течению, общим для которых является происхождение из тканей, составляющих ЦНС и ее оболочки. Для специализированного подхода к лечению, а также оценки прогноза этих опухолей морфологическая структура является основным фактором [3, 5].

Первичные опухоли головного мозга у детей в структуре злокачественных новообразований детского возраста занимают 2-е место после лимфопролиферативных заболеваний и 1-е место среди солидных опухолей, и они составляют около 20% всех злокачественных новообразований детского возраста. У детей до подросткового возраста часто встречаются опухоли головного мозга эмбрионального происхождения. В подростковой группе отмечается уменьшение частоты эмбриональных опухолей, типичных для детей, и возрастает число и астроцитомы различной степени дифференцировки [2, 4, 6].

Первичные опухоли головного мозга как у взрослых, так и у детей часто выявляются при распространении патологического процесса и в запущенных стадиях, поэтому радикальное оперативное вмешательство и применение других методов лечения становятся малоэффективными. В связи с этим изучение распространенности и динамики заболеваемости опухолей головного мозга является актуальным.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить динамику заболеваемости, морфологические и возрастные особенности опухолей головного мозга по данным Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу исследования положены сведения из историй болезни 762 пациентов, у которых диагностированы первичные опухоли головного мозга, получивших лечение в Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии (СФ РСНПЦОиР) с 2018 по 2023 г. Все пациенты постоянно проживали в г. Самарканде и Самаркандской области на момент установления диагноза.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В годы исследования в г. Самарканде функционировали более 10 компьютерных томографов и 3 магнитно-резонансных томографа, этого было достаточно для охвата населения Самаркандской области нейровизуальными аппаратами. Кроме этого,



некоторые пациенты проходили обследование и лечение в Республиканском научно-исследовательском институте и за рубежом.

Изучение динамики заболеваемости первичных опухолей головного мозга показало: в 2018 г. число первично зарегистрированных в СФ РСНПЦОиР пациентов составило 88 человек; в 2019 г. – 91, в 2020 г. – 117; в 2021 г. – 152; в 2022 г. – 168, а в 2023 г. – 146. Полученные результаты показывают, что в динамике за 5 лет отмечается ежегодный неуклонный рост первичных опухолей ЦНС, за последний год он остановился. По сравнению с 2018 г. в 2022 г. прирост заболеваемости составил в 2 раза.

Это может быть связано с увеличением численности населения Самаркандской области, улучшением доступа к современным методам нейровизуализации и, возможно, многократным увеличением в последние десятилетия использования мобильных телефонов либо бытового контакта с электромагнитными полями, которые являются факторами риска опухолей ЦНС.

Заболеваемость мужского и женского населения: мужчины составляли 50,9%, женщины – 49,1%, соотношение 1 : 0,8. Частота встречаемости первичных опухолей головного мозга сельского населения – 91,3%, городского – 8,7%.

Соотношение городского и сельского населения пациентов показано на рис. 2.

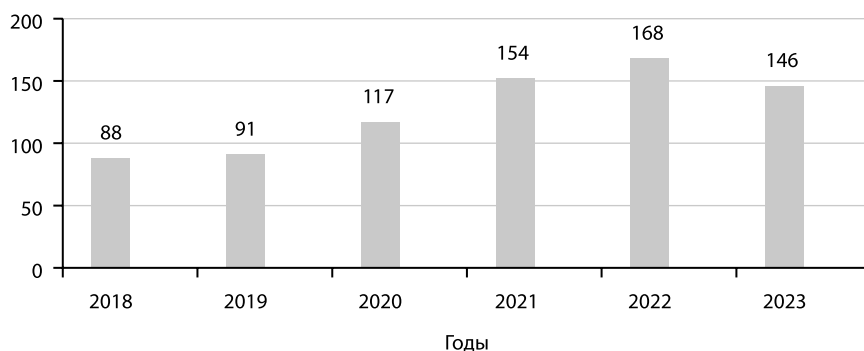


Рис. 1. Динамика заболеваемости первичными опухолями ЦНС (762 пациента)

Fig. 1. Dynamics of the incidence of primary tumors of the CNS (762 patients)

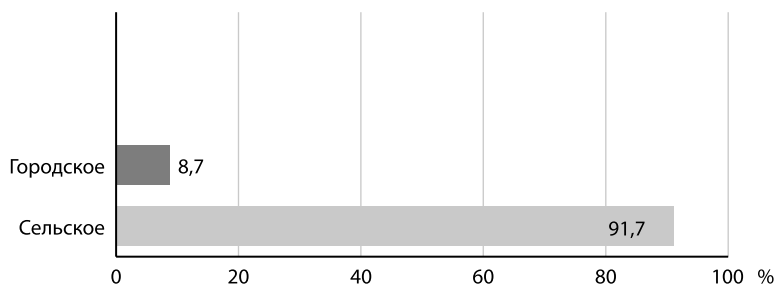


Рис. 2. Соотношение городского и сельского населения

Fig. 2. The ratio of urban and rural population

Таблица 1
Распределение пациентов первичными опухолями ЦНС по возрасту
Table 1
Distribution of patients with primary CNS tumors by age

Возраст	Количества пациентов	В процентном отношении
До 18 лет	78	10,2%
С 18 до 30 лет	175	23,0%
С 30 до 50 лет	290	38,1%
С 50 до 70 лет	219	28,7%
Всего	762	100%

Как видно из рис. 2, заболеваемость сельского населения значительно больше, чем городского, соотношение 10,5 : 1. Причиной является численность сельского населения, которая больше, чем городского.

По возрасту пациенты распределились следующим образом: до 18 лет – 10,2% (78); 18–30 лет – 23,0% (175); 30–50 лет – 38,1% (290); 50–70 лет – 28,7% (219) пациентов (табл. 1).

По данным О. Желудкова (2011), опухоли головного мозга у детей до 19 лет составляют 3,5–4,0 на 100 тыс. детского населения. Пациентов с первичными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) до 18 лет было 14,6% (Агзамов И.М. и др., 2015). Полученные нами данные показывают, что заболеваемость у детей до 18 лет составляет 9,4%.

Как видно, первичные опухоли ЦНС чаще всего встречались в возрасте 30–50 лет (37,4% от всех случаев).

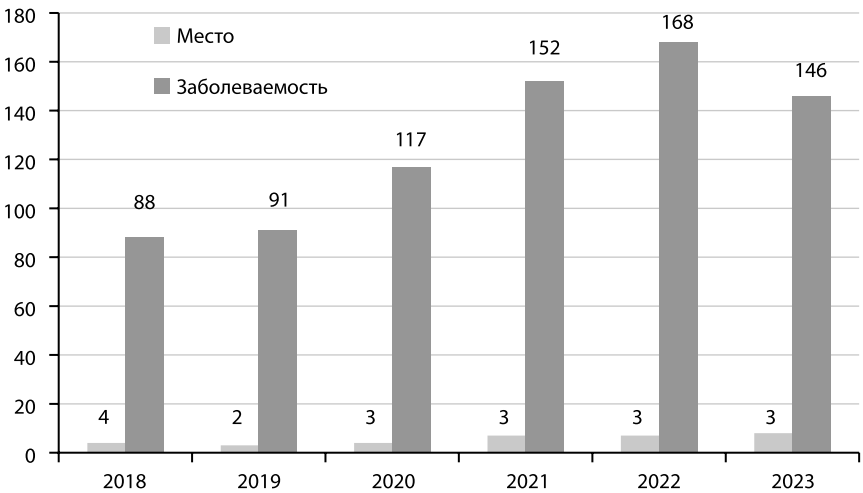


Рис. 3. Место первичных опухолей ЦНС в структуре общей заболеваемости
Fig. 3. The place of primary CNS tumors in the structure of general morbidity



Таблица 2
Распределение пациентов с первичными опухолями ЦНС по гистологическому варианту
Table 2
Distribution of patients with primary CNS tumors by histological variant

Гистологический вариант	Количество пациентов	В процентном отношении
Астроцитомы	523	68,6%
Глиобластома	202	26,5%
Медуллобластома	33	4,3%
Краниофарингиома	4	0,5%
Всего	762	100%

Первичные опухоли ЦНС в общей структуре заболеваемости СФ РСНПЦОиР в 2018 г. занимали 4-е место и составляли 5,1%; в 2019 г. – 2-е место и 3,8%; в 2020 г. – 3-е место и 6,3%; в 2021 г. – 3-е место и 6,6%; в 2022 г. – 3-е место и 7,2%; в 2023 г. – 3-е место и 6,7%. Как видно, в структуре общей заболеваемости СФ РСНПЦОиР первичные опухоли головного мозга находятся стабильно на 3-м месте (рис. 3).

Взрослым пациентам (n=708) проведено морфологическое исследование, и при этом обнаружены следующие гистологические варианты: астроцитомы – у 523 (68,6%) пациентов; глиобластома – у 202 (26,5%); медуллобластома – у 33 (4,3%); краниофарингиома – у 4 (0,5%) пациентов, а у 54 (7,1%) пациентов морфологическая верификация диагноза не была произведена. При отсутствии гистологических данных опухоли головного мозга были классифицированы на основе данных МСКТ или МРТ и особенностей клинического течения (табл. 2).

Количество пациентов с различными гистологическими типами первичных опухолей головного мозга в процентном соотношении показано в табл. 3. Как видно, почти у 90% пациентов гистологический вариант составляли астроцитомы – 64,4% и глиобластома – 25,1%. Изучение гистологического варианта первичных опухолей ЦНС у детей до 18 лет показало медуллобластому – 39 (50%); астроцитому – 16 (20,5%); менингиому – 9 (11,5%); глиому и эпендимому – по 7 (8,9%). Полученные данные показывают, что у детей до 18 лет преобладают эмбриональные опухоли (медуллобластома) и астроцитомы, тогда как у взрослых чаще встречаются астроцитомы и глиальные опухоли. Эти данные соответствуют литературным данным.

Таблица 3
Распределение пациентов с первичными опухолями ЦНС у детей до 18 лет
Table 3
Distribution of patients with primary CNS tumors in children under 18 years of age

Гистологический вариант	Количество пациентов	В процентном отношении
Медуллобластома	39	50%
Астроцитомы	16	20,5%
Менингиома	9	11,5%
Глиома	8	10,3%
Эпендимомы	6	7,7%
Всего	78	100%

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных данных и изучение динамики заболеваемости первичными опухолями головного мозга показывают, что количество первично выявленных пациентов за 6 лет имеет тенденцию к увеличению в 2 раза и занимает стабильно 3-е место. Соотношение сельского населения на 10,5 раза больше, чем городского. Из морфологических вариантов у половины (50%) пациентов детского возраста имела место медуллобластома, тогда как у более половины взрослых (64,4%) – астроцитомы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Agzamov I.M., Ulitin A.Yu., Agzamov M.K. Epidemiology of primary brain tumors in the Samarkand region. *Ross. neurosurgeon. zhur. them. prof. Polenova*. 2015;VII(4):5–12.
2. Dyachenko A.A., Subbotina A.V., Izmailov T.R., Krasilnikov A.V., Valkov M.Yu. Epidemiology of primary brain tumors: (literature review). *Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia*. 2013;1(issue 13-1):11.
3. Kovalev G.I., Muzlaev G.G. Epidemiology of primary brain tumors in the Krasnodar region. *Proceedings of the IV Congress of Neurosurgeons of Russia*. 2006. P. 178–179.
4. Konovalov A.N., Kokhlov A.B., Cherekaev V.A., Golanov A.B., Kobayakov G.L., Belov A.I., Zaitsev A.M. Tumors of the central nervous system. Chissova V.I. and Davydov M.I., eds. M.: GEOTARmedia; 2008. P. 1012–1045.
5. Ishmatov R.F. Brain tumours: analysis of epidemiology figures and neurooncology service status in the Ulyanovsk region. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2013;77(1):62–65.
6. Kaprina H., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (Morbidity and mortality). M.: MNIOL im. P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2021.
7. Zheludkova O. Treatment of brain tumors in children. *Doctor*. 2011;12:22–27.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.11.3.004>
УДК 616.31-006.6:(470.63)



Юсупова С.А.¹, Гаффаров У.Б.²✉, Ибрагимов Д.Д.², Кучкаров Ф.Ш.², Ибрагимов Б.Д.³,
Ризаев Ж.А.²

¹ Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

² Самаркандский государственный медицинский университет,
Самарканд, Узбекистан

³ Ташкентский транспортный университет, Ташкент, Узбекистан

Предраковые болезни губ у населения в различных климатогеографических зонах Республики Дагестан

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Подана: 28.02.2024

Принята: 24.06.2024

Контакты: usmongafforov@mail.ru

Резюме

Болезни слизистой оболочки рта и губ являются важной проблемой современной стоматологии, так как данные патологии имеют не только медицинское, но и социальное значение. Их своевременная диагностика вызывает значительные трудности, а их лечение не всегда бывает успешным. Не менее важен социальный аспект проблемы, так как поражения лица, в частности губ, неблагоприятно сказываются на качестве жизни пациентов. При изучении структуры болезней красной каймы губ, регистрируемых у взрослого населения на приеме в типовой стоматологической поликлинике г. Москвы, после анализа обращений 1971 пациента выявлено 212 (11,7%) человек, которым выставлен диагноз «доброкачественное новообразование губ». Эта патология характеризуется отсутствием объективных признаков раковой опухоли, однако при наличии патогенных факторов она малигнизируется. Клинические проявления данной группы заболеваний разнообразны, что затрудняет их диагностику. Для выявления особенностей структуры и распространенности предраковых болезней губ в различных регионах Республики Дагестан (равнинном, предгорном и горном) за 3 года было проведено обследование взрослого населения, охватывающее основные возрастные группы, при этом выявлено 1673 пациента с предраковой патологией губ в трех климатогеографических зонах Республики Дагестан. Среди предраковых болезней губ в республике чаще всего выявляли красный плоский лишай губ – у 483 (28,9%) пациентов от общего количества лиц с предраковой патологией. На втором месте шла папиллома губ – у 456 (27,3%) жителей республики; далее следовали лейкоплакия – у 194 (11,6%) пациентов и бородавчатый предрак – у 161 (9,6%) пациента. Количество пациентов с ограниченным предраковым гиперкератозом и гиперплазией губ находилось примерно на одном уровне – 138 (8,2%) и 136 (8,1%) человек соответственно. Реже всего встречалась у пациентов кератоакантома губ – у 105 (6,3%) человек.

Ключевые слова: предраковые болезни губ, распространенность, климатогеографические зоны Республики Дагестан

Yusupova S.¹, Gaffarov U.², Ibragimov D.², Kuchkarov F.², Ibragimov B.³, Rizaev Zh.²

¹ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

² Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

³ Tashkent Transport University, Tashkent, Uzbekistan

Precancerous Diseases of the Lips in the Population in Various Climatic and Geographical Zones of the Republic of Dagestan

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 28.02.2024

Accepted: 24.06.2024

Contacts: usmongaffarov@mail.ru

Abstract

Diseases of the mucous membrane of the mouth and lips are currently an important problem of modern dentistry, since this pathology is not only a medical, but also a social problem. Timely diagnosis of them is a significant difficulty, and the treatment of this pathology is not always successful. The social aspect of the problem is equally important, since lesions of the face, in particular the lips, adversely affect the quality of life of patients. When studying the structure of diseases of the red border of the lips, registered in the adult population at an appointment in a typical dental clinic in Moscow, an analysis of the appeals of 1971 patients revealed 212 (11.7%) people who were diagnosed with benign lip neoplasm. This pathology is characterized by the absence of objective signs of a cancerous tumor, however, in the presence of pathogenic factors, they become malignant. The clinical manifestations of this group of diseases are diverse, which makes their diagnosis difficult. To identify the features of the structure and prevalence of precancerous lip diseases in various regions of the Republic of Dagestan (plains, foothills and mountains), an adult population survey covering the main age groups was conducted over three years, while 1,673 patients with precancerous lip pathology were identified in three climatogeographic zones of the Republic of Dagestan. Among precancerous lip diseases in the republic, lichen planus erythematosus was most often detected in 483 (28.9%) patients out of the total number of patients with precancerous pathology. Lip papilloma was diagnosed in the second place in 456 (27.3%) residents of the republic, followed by leukoplakia in 194 (11.6%) and warty precancerous in 161 (9.6%) patients. The number of patients with limited precancerous hyperkeratosis and lip hyperplasia was approximately at the same level – 138 (8.2%) and 136 (8.1%) patients, respectively. It was least common in patients with keratoacanthoma of the lips, in 105 (6.3%) patients.

Keywords: precancerous lip diseases, prevalence, climatogeographic zones of the Republic of Dagestan



■ ВВЕДЕНИЕ

В структуре опухолей и опухолеподобных образований лица и шеи удельный вес злокачественных опухолей относительно невелик. Однако рост заболеваемости, высокая смертность, выраженные деформации лица, тяжелые функциональные нарушения после проведенного лечения по поводу распространенных опухолей требуют повышения эффективности работы стоматологов по профилактике, ранней и своевременной диагностике рассматриваемых опухолей [1, 4, 5]. Подход к выбору путей решения этих задач должен быть дифференцированным с учетом локализации, тканевой принадлежности, биологической характеристики опухолевого процесса [1].

У детей опухоли имеют характерные особенности происхождения, патоморфологической структуры и клинических проявлений. В детском возрасте преобладают доброкачественные опухоли и опухолеподобные процессы, для которых характерен очень быстрый рост, поэтому все диагностические мероприятия должны выполняться в максимально короткие сроки, а лечение необходимо начинать незамедлительно после установления диагноза. При несоблюдении этих правил у детей развивается выраженная деформация лица, которая в дальнейшем потребует многоэтапного хирургического лечения в условиях стационара [2, 3].

По данным ряда исследований, онкологическая заболеваемость с локализацией опухоли в челюстно-лицевой области увеличивается [1–6]. Этому способствуют такие факторы, как ухудшение экологической обстановки, вредные привычки, несвоевременное обращение к врачу-стоматологу для лечения стоматологических заболеваний и профилактических осмотров, сложность диагностики и лечения предраковых заболеваний полости рта (лейкоплакия, красный плоский лишай, хроническая травма слизистой оболочки рта). На этом фоне необходима активизация ранней диагностики онкологических заболеваний на стоматологическом приеме, ответственность и квалификация врачей-стоматологов всех специализаций в вопросах онкологической настороженности.

В наше время онкологическая заболеваемость и борьба с ней являются важными задачами в медицине и в стоматологии в частности [1, 2]. По данным Международного фонда исследований рака (World Cancer Research Fund International), онкологическая заболеваемость и смертность напрямую связаны с уровнем развития экономики и, несмотря на достаточно высокий уровень жизни в мире, продолжает постоянно расти [3]. По данным ВОЗ (1993), поражение раком органов и тканей рта находится на 4-м месте после рака легкого, желудка и колоректальной зоны [4].

Опухоли челюстно-лицевой области разнообразны как по морфологическому строению, так и по вариабельности клинических проявлений, поэтому ранняя диагностика и лечение данных заболеваний до настоящего времени вызывают затруднения [6].

Стандартный алгоритм диагностики включает в себя опрос и осмотр. Наиболее часто используются визуальный и визуально-инструментальный методы, также применяют цитологические, гистологические методы, методики витального окрашивания, стоматоскопию, биомикроскопию. Существует и гистохимический метод, цитометрия ДНК, люминесцентное, радиоизотопное исследования, электронная микроскопия. Перспективна разработка методики спектроскопии [4]. Гистологический метод является основным для дифференциальной диагностики у врача-стоматолога [6]. При данном исследовании материала пользуются двумя классификациями: клинической классификацией А.Л. Машкиллесона (1970) и классификацией ВОЗ (2005).

В настоящее время большой популярностью пользуются методы онкоскрининга. По данным современных литературных источников, скрининг – это система первичного отбора лиц со скрыто протекающим заболеванием путем применения простых, безопасных и недорогих методов с целью дальнейшего углубленного обследования [6, 13]. Сегодня достаточно широко используется аутофлуоресцентная стоматоскопия. В основе данного метода лежит различие интенсивности и спектрального состава эндогенного (аутофлуоресцентного) излучения здоровых тканей и патологических очагов при возбуждении в УФ-спектре. В месте имеющегося злокачественного новообразования отмечается резкое снижение интенсивности аутофлуоресцентного излучения [1, 10]. По данным Н.Н. Булгаковой и соавт., при аутофлуоресцентной диагностике неизменная слизистая оболочка обладает зеленоватым свечением. Красное свечение характерно для очагов воспаления вследствие наличия эндогенных порфиринов на поверхности языка из-за налета из микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. Очаги веррукозной лейкоплакии и красного плоского лишая визуализируются в виде темных участков без видимого свечения. Свечение с красновато-коричневым или розовым оттенком говорит о злокачественности процесса. При аутофлуоресцентном осмотре очаги поражения имеют большую площадь, чем при традиционном осмотре в белом свете. Проведение осмотра занимает несколько минут, является неинвазивным, бесконтактным и не требует применения дорогостоящих реактивов [7].

Учитывая приведенные выше данные, своевременная и правильная диагностика становится нужным этапом клинического подхода при комплексном лечении и профилактике развития злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. Болезни слизистой оболочки рта и губ являются важной проблемой современной стоматологии, так как данные патологии имеют не только медицинское, но и социальное значение [1]. Их своевременная диагностика составляет значительные трудности, а лечение не всегда бывает успешным. Не менее значим социальный аспект проблемы, так как поражения лица, в частности губ, неблагоприятно сказываются на качестве жизни пациентов [2]. Неблагоприятное влияние на состояние слизистой оболочки полости рта и губ оказывает ряд внутренних и внешних факторов. Так, распространенность болезней губ в значительной мере зависит от пола, возраста, образа жизни, характера питания, условий труда, климатогеографических условий и экологических факторов [3, 4]. Несомненную роль в развитии злокачественных новообразований слизистых оболочек рта и губ играют предраковые состояния [5]. Распространенность предраковых болезней красной каймы губ среди взрослого населения в литературе практически освещена мало и противоречиво, в основном проведены такие исследования у детей [6]. В изучении структуры болезней красной каймы губ, регистрируемых у взрослого населения на приеме в типовой стоматологической поликлинике г. Москвы, при анализе обращений 1971 пациента выявлено 212 (11,7%) человек, у которых поставлен диагноз «доброкачественное новообразование губ» (D10.0) [7].

Распространенность предраковых болезней губ в различных климатогеографических регионах Российской Федерации значительно отличается в зависимости от регионов страны, также имеются отличия в распространении этих болезней в различных государствах, хотя сравнительная статистика затруднена, так как часто исследователи объединяют патологию слизистой оболочки рта и губ. В последние годы,



несмотря на появление различных современных методик диагностики и лечения предраковых болезней, наблюдают тенденцию к росту заболеваемости [8]. В связи с этим важной задачей стоматологов является максимально раннее, неинвазивное выявление признаков, способствующих развитию предикторных изменений слизистой оболочки рта и губ [9, 10]. Тщательного рассмотрения в практике врача-стоматолога требуют заболевания, отличающиеся большой склонностью к озлокачествлению (облигатные предраки красной каймы губ) [11]. Эта патология характеризуется отсутствием объективных признаков раковой опухоли, однако при наличии патогенных факторов малигнизируется. Клинические проявления данной группы заболеваний разнообразны, что затрудняет их диагностику. С другой стороны, прогноз зависит от целого ряда факторов, прежде всего от природы канцерогенов, а также локального статуса и общего состояния организма. При исключении неблагоприятных воздействий возможно обратное развитие элементов поражения, стабилизация процесса без существенных изменений либо дальнейшее развитие без склонности к перерождению. Сохранение неблагоприятного фона приводит к малигнизации очага поражения [12].

В Республике Дагестан наблюдаются достаточно суровые климатические условия, такие как резкие перепады атмосферного давления и температуры воздуха, избыток ультрафиолетового облучения, высокая влажность, которые отрицательно влияют на распространенность стоматологической патологии населения. Суровые климатические условия проживания и недостаток фтора в питьевой воде (менее 0,16 г/л) оказывают негативное влияние на состояние здоровья тканей рта у жителей горной климатогеографической зоны Республики Дагестан [13]. Кроме того, воздействие этих негативных факторов осложняется недостаточным уровнем стоматологической помощи, неудовлетворительной индивидуальной гигиеной рта и низкой мотивацией к сохранению стоматологического здоровья [14]. Несмотря на достаточно значительную распространенность этой патологии, никто из исследователей не изучал структуру и распространение предраковых болезней губ в Республике Дагестан.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распространенность, частоту и структуру предраковых болезней губ у взрослого населения Республики Дагестан в различных климатогеографических зонах.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Территории Дагестана присуща вертикальная зональность, вследствие чего условно выделяются три климатогеографические области: низменная (равнинная), составляющая 44% общей площади региона, предгорная – 15,8%, горная – 40,2%. Соседство равнин и высоких гор, моря и пустынь создало разнообразие климатических условий. Для выявления особенностей структуры и распространенности предраковых болезней губ в различных регионах Республики Дагестан (равнинном, предгорном и горном) в течение 3 лет проводилось обследование взрослого населения, охватывающее основные возрастные группы. При этом было выявлено 1673 пациента с предраковой патологией губ в трех климатогеографических зонах Республики Дагестан.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Принадлежность к возрастным группам от 18 до 90 лет (молодой возраст – 18–44 года; средний возраст – 45–59 лет; пожилой возраст – 60–74 года; старческий возраст – 75–90 лет).
2. Принадлежность к женскому или мужскому полу.
3. Наличие различных видов предраковой патологии губ.
4. Добровольное информированное согласие обследуемых на участие в исследовании.
5. Отсутствие соматической патологии в декомпенсированной форме.

Критериями исключения из исследования служили:

1. Наличие фоновой патологии губ, к которой относят метеорологический и актинический хейлит, хроническую трещину губ, постлучевой хейлит, красную волчанку.
2. Наличие злокачественной патологии красной каймы губ.
3. Наличие тяжелых системных болезней у пациентов в виде рака, туберкулеза, болезней системы кровообращения в стадии декомпенсации или в стадии ремиссии менее 6 месяцев и активных аутоиммунных процессов, которые могли бы оказать влияние на течение стоматологических заболеваний.
4. Применение пациентами лекарственных препаратов, которые усугубляют течение стоматологических заболеваний (иммуноподавляющие средства, антидепрессанты, противосвертывающие лекарства, цитостатики).

В равнинной зоне выявлены 445, в предгорной зоне 659 и горной зоне 569 пациентов с предраковыми болезнями губ. Анализ материалов проведенного обследования взрослого населения позволил установить уровень обращаемости по поводу предраковых болезней губ у населения различных климатогеографических зон республики.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На консультативном приеме при обследовании 1673 пациентов были диагностированы у них следующие виды предраковых болезней губ: красный плоский лишай, папиллома, лейкоплакия, бородавчатый предрак, ограниченный предраковый гиперкератоз, гиперплазия, кератоакантома.

Среди предраковых болезней губ в республике чаще всего выявляли красный плоский лишай губ – у 483 (28,9%) человек из общего количества пациентов с предраковой патологией. На втором месте шла диагностика папилломы губ – у 456 (27,3%) жителей республики, далее следовали лейкоплакия – у 194 (11,6%) человек – и бородавчатый предрак – у 161 (9,6%) пациента. Количество пациентов с ограниченным предраковым гиперкератозом и гиперплазией губ находилось примерно на одном уровне – 138 (8,2%) и 136 (8,1%) человек соответственно. Реже всего встречалась кератоакантома губ – у 105 (6,3%) пациентов.

Сравнительное изучение количества пациентов с различными видами предраковых заболеваний губ в разных климатогеографических зонах Республики Дагестан дало статистически значимые данные. Статистическая значимость показателей у пациентов с красным плоским лишаем губ чаще выявлена в горной климатогеографической зоне ($p < 0,05$) по сравнению с равнинной и предгорной зонами – у 257 (15,4%), 94 (5,6%) и 132 (7,9%) человек соответственно. Статистическая значимость показателей у пациентов с папилломами губ чаще выявлена в предгорной



климатогеографической зоне ($p < 0,05$) по сравнению с горной – у 207 (12,4%) и 87 (5,2%) человек соответственно. Статистическая значимость показателей у пациентов с лейкоплакиями губ чаще выявлена в предгорной климатогеографической зоне ($p < 0,05$) по сравнению с равнинной и горной – у 102 (6,1%), 32 (1,9%) и 60 (3,6%) человек соответственно. Статистическая значимость показателей у пациентов с бородавчатым предраком губ чаще выявлена в предгорной климатогеографической зоне ($p < 0,05$) по сравнению с равнинной и горной – у 91 (5,4%), 39 (2,3%) и 31 (1,9%) человека соответственно. Статистическая значимость показателей ограниченного предракового гиперкератоза губ чаще выявлена в предгорной климатогеографической зоне ($p < 0,05$) по сравнению с равнинной – у 65 (3,9%) и 27 (1,6%) человек соответственно; в то же время в горной зоне эта патология также чаще встречалась по сравнению с равнинной зоной – у 46 (2,7%) и 27 (1,6%) человек соответственно. Статистическая значимость показателей у пациентов с гиперплазией губ больше выявлена в горной климатогеографической зоне ($p < 0,05$) по сравнению с предгорной – у 57 (3,4%) и 29 (1,7%) человек соответственно; также эта патология чаще встречалась в равнинной зоне по сравнению с предгорной – у 50 (3%) и 29 (1,7%) человек соответственно. Сравнение распространенности кератоакантомы губ у пациентов в различных климатогеографических зонах не достигало статистической значимости ($p > 0,05$).

Таким образом, у населения в республике чаще всего выявляли следующую предраковую патологию губ: красный плоский лишай обнаружен у 28,9% пациентов, на втором месте папиллома губ (27,3%), далее лейкоплакия (11,6%) и бородавчатый предрак (9,6%). Количество пациентов с ограниченным предраковым гиперкератозом и гиперплазией губ находилось примерно на одном уровне – 8,2% и 8,1% соответственно. Реже всего выявляли у пациентов кератоакантому губ, которая составила 6,3%. Установлено, что статистическая значимость показателей у пациентов с красным плоским лишаем чаще была в горной климатогеографической зоне по сравнению с равнинной и предгорной зонами – 15,4%, 5,6% и 7,9% соответственно. Статистическая значимость показателей у пациентов с папилломами чаще выявлена в предгорной климатогеографической зоне по сравнению с горной – 12,4% и 5,2% соответственно. Статистическая значимость показателей у пациентов с лейкоплакиями чаще выявлена в предгорной климатогеографической зоне по сравнению с равнинной и горной – 6,1%, 1,9% и 3,6% соответственно. У пациентов с бородавчатым предраком губ статистическая значимость показателей чаще выявлена в предгорной климатогеографической зоне по сравнению с равнинной и горной – 5,4%, 2,3% и 1,9% соответственно. Статистическая значимость показателей у пациентов с ограниченным предраковым гиперкератозом чаще выявлена в предгорной климатогеографической зоне по сравнению с равнинной – 3,9% и 1,6% соответственно; в то же время в горной зоне эта патология также чаще встречалась по сравнению с равнинной зоной – 2,7% и 1,6% соответственно. Статистическая значимость показателей у пациентов с гиперплазией чаще выявлена в горной климатогеографической зоне по сравнению с предгорной – 3,4% и 1,7% соответственно, также эта патология чаще встречалась в равнинной зоне по сравнению с предгорной – 3% и 1,7% соответственно. При сравнительном анализе распространенности кератоакантомы у пациентов в различных климатогеографических зонах статистически значимых показателей не выявлено. Таким образом, предраковая патология губ чаще выявлялась

у населения предгорной зоны, несколько меньше пациентов было в предгорной зоне, и наименьшее количество пациентов с предраковой патологией губ встречалось в равнинной климатогеографической зоне.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чаще всего выявляли следующую предраковую патологию губ: красный плоский лишай обнаружен у 28,9% пациентов, на втором месте диагностировали папиллому губ – у 27,3%, далее следовали лейкоплакия у 11,6% и бородавчатый предрак у 9,6% пациентов. Количество пациентов с ограниченным предраковым гиперкератозом и гиперплазией губ находилось примерно на одном уровне – 8,2% и 8,1% соответственно. Реже всего встречалась у пациентов кератоакантома губ, которая составила 6,3%. При сравнительном анализе количества пациентов с различными видами предраковых болезней губ в различных климатогеографических зонах республики выявлено, что статистическая значимость показателей у пациентов с красным плоским лишаем чаще была в горной климатогеографической зоне по сравнению с равнинной и предгорной зонами – 15,4%, 5,6% и 7,9% соответственно. Статистическая значимость показателей у пациентов с папилломами чаще выявлена в предгорной климатогеографической зоне по сравнению с горной – 12,4% и 5,2% соответственно. Статистическая значимость показателей у пациентов с лейкоплакиями чаще выявлена в предгорной климатогеографической зоне по сравнению с равнинной и горной – 6,1%, 1,9% и 3,6% соответственно. У пациентов с бородавчатым предраком губ статистическая значимость показателей чаще выявлена в предгорной климатогеографической зоне по сравнению с равнинной и горной – 5,4%, 2,3% и 1,9% соответственно. Статистическая значимость показателей у пациентов с ограниченным предраковым гиперкератозом чаще выявлена в предгорной климатогеографической зоне по сравнению с равнинной – 3,9% и 1,6% соответственно; в то же время в горной зоне эта патология также чаще встречалась по сравнению с равнинной зоной – 2,7% и 1,6% соответственно. Статистическая значимость показателей у пациентов с гиперплазией чаще выявлена в горной климатогеографической зоне по сравнению с предгорной – 3,4% и 1,7% соответственно; также эта патология чаще встречалась в равнинной зоне по сравнению с предгорной – 3% и 1,7% соответственно.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ibragimov D.D., Mavlyanova U.N., Kuchkorov F.Sh., et al. The Cause of Development of Odontogenic Osteomyelitis Due to Untimely Surgical Dental Tactics (A Case from Practice). *Scientific Progress*. 2021;2(5):287–291.
2. Ibragimov D.D., Kuchkorov F.Sh. The use of modern antiseptics in combination with osteoregenerative drugs after complex wisdom tooth extraction surgeries. *Current Issues in Dentistry*. 2021; 852–855.
3. Shukurova Z.S., Ibragimov D.D., Kuchkorov F.Sh., et al. The use of Furasol and Faringosol Salvhanol preparations in the treatment of patients with jaw periostitis. In: *Proceedings of the International Scientific and Practical Conference "Innovative Solutions in Maxillofacial Surgery"*. Tashkent State Dental Institute. P. 42.
4. Narzikulov F., Kuchkorov F., Ibragimov D. Application of Eludril Pro in the complex treatment for the prevention of implantitis development. *Days of Young Scientists*. 2022;1:88–89.
5. Tuychieva M.A., Kuchkorov F.Sh., Ibragimov D.D., et al. Prevention of alveolar ridge deformation after tooth extraction surgery. In: *Proceedings of the International Scientific and Practical Conference "Innovative Solutions in Maxillofacial Surgery"*. Tashkent State Dental Institute. P. 67.
6. Ismatov F., Ibragimov D., Gaffarov U., et al. Assessment of risk factors influencing dental health in higher education students. 2021; 721–732.
7. Ibragimov D.D., Gaffarov U.B., Kuchkarov F.Sh. Results of the application of osteoregenerative drugs for traumatic injuries of the facial skeleton. *International Scientific Journal of Biology and Medicine Problems*. 2017;4:1–98.
8. Kuchkorov F.Sh., Akramov H.M., Ibragimov D.D. Pathways for Rehabilitation of Patients with Combined Facial Bone Injuries Considering Clinico-Statistical Analysis. *Science of the Young – Science of the Future. New Science*. 2023;2(2):2.
9. Ibragimov D.D., Mavlyanova U.M., Gaffarov U.B., et al. The case of hemifacial microsomia in blood brothers. *Theoretical & Applied Science Founders: Theoretical and Applied Science*. 2021;9:793–795.
10. Ibragimov D.D., Gaffarov U.B., Iskhakova Z.Sh., et al. Clinical observation of the presence of a large concrement in the duct of the submandibular salivary gland. 2018;11:447.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.11.3.009>



Убайдуллаев У.Э.✉, Гафуров Э.Р., Туланов Б.Т., Раззоков У.С.
Кашкадарьинский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Карши, Узбекистан

Проспективный анализ сочетанной лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки в Кашкадарьинской области

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли одинаково важный вклад в создание статьи.

Подана: 08.05.2024

Принята: 12.07.2024

Контакты: info@cancercenter.uz

Резюме

Настоящее исследование основано на результатах лечения 52 пациентов с местнораспространенной карциномой шейки матки. Проанализированы безрецидивная и общая годовая выживаемость пациентов, влияние некоторых факторов на показатели выживаемости. Анализ динамики комбинированной лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки показывает, что общая годовая выживаемость составляет $98,1 \pm 0,8\%$, безрецидивная выживаемость – $69,2 \pm 1,7\%$. Установлено, что большая часть рецидивов возникает в течение первых 6–9 месяцев после первичного лечения. Выявлено влияние на сроки наблюдения некоторых факторов организма и опухоли, таких как репродуктивный возраст, стадия заболевания, поражение параметрия, непосредственные результаты лечения и степень лучевого патоморфоза.

Ключевые слова: рак шейки матки, лучевая терапия, выживаемость

Ubaydullaev U., Gafurov E., Tulanov B., Razzokov U.

Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and practical Medical Center of Oncology and Radiology, Karshi, Uzbekistan

Prospective Analysis of Combined Radiation Therapy for Locally Spread Cervical Cancer in Kashkadarya Region

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 08.05.2024

Accepted: 12.07.2024

Contacts: info@cancercenter.uz

Abstract

The current study is based on treatment results of 52 patients with locally spread cervical carcinoma. Re- currence-free and overall one-year survival rate of patients, influence of

some factors on indices of survivability have been analyzed. The analyses of follow-up of combined radiotherapy of locally spread cervical carcinoma shows that overall one-year survival rate is $98,1 \pm 0,8\%$ and recurrence-free survival rate is $69,2 \pm 1,7\%$. It is determined that most part of recurrences occurs during the first 6-9 months after the initial treatment. Influence of some factors of an organism and a tumor as reproductive age, disease stage, parametrium involvement, direct treatment results and degree of radial pathomorphism on the follow-up has been detected.

Keywords: cervical cancer, radiation therapy, survival

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) – одна из распространенных опухолей женской репродуктивной системы. По данным ВОЗ, ежегодно в мире выявляют около 470 000 новых случаев РШМ. Каждый год почти 250 000 женщин умирают от данного заболевания [4].

Ежегодно в Узбекистане выявляется около 1851 случая, в Кашкадарьинской области около 115 случаев РШМ. Распространенные опухоли составляют почти 1/3 всех выявленных случаев [1]. За последнее десятилетие отмечается неблагоприятная картина увеличения пациентов в молодом возрасте, имеющих распространенный опухолевый процесс, что существенно снижает результаты их лечения. Несмотря на относительно удовлетворительную (42,4%) 5-летнюю выживаемость пациентов с местнораспространенным РШМ, большое число пациенток этой категории погибают от прогрессирования заболевания, рецидивов и метастазов опухоли [2–6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективно изучить эффективность сочетанной лучевой терапии у пациентов с местнораспространенным РШМ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сочетанная лучевая терапия по радикальной программе, как единственный метод лечения, проведена у 52 пациенток с местнораспространенным РШМ в 2023 г. Возраст женщин варьировал от 31 до 72 лет, медиана $49,25 \pm 1,53$ года.

Диагноз подтвержден морфологически у всех пациенток. Преобладает гистологический тип – плоскоклеточный вариант рака шейки матки, который был диагностирован в 94,6% случаев: у 23,2% пациентов плоскоклеточный неороговевающий рак, а в 71,4% – ороговевающий плоскоклеточный рак. Аденокарцинома обнаружена у 3 пациентов (5,4%).

II стадия по FIGO установлена у 21 (40%) женщины, в 28 (53,8%) случаев выставлена III стадия, а IVB стадия – у 3 (5,8%) пациенток.

При анализе полученных клинических данных оценивалась безрецидивная и общая 1-летняя выживаемость пациентов (по Kaplan – Meier), также оценено влияние некоторых факторов на показатели выживаемости [3]. Статистические расчеты выполнены на персональном компьютере с помощью лицензионного пакета SPSS v. 15.0.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя суммарная очаговая доза на точку «А» составила $87,13 \pm 0,95$ Грей с минимумом 85 и максимумом 98,96 Грей. Большая часть пациентов получила суммарную очаговую дозу на точку «А» от 85 до 88,5 Грей.

Средняя суммарная очаговая доза на точку «Б» составила $58,16 \pm 0,79$ Грей и варьировала от 51 до 74 Грей. Подавляющее большинство пациентов – 62,5% получили на точку «Б» от 53 до 65 Грей, более 65 Грей подведено у 19,6% пациентов. В 17,9% случаев суммарная очаговая доза на точку «Б» составила меньше 53 Грей.

Результаты лечения прослежены у 52 пациентов. Среднее время наблюдения за данной группой пациенток составило $6,33 \pm 0,2$ мес. Медиана наблюдения – 6 мес. Максимальный срок наблюдения составил 15, а минимальный – 3,8 мес.

Как видно из рис. 1, к концу года наблюдения отмечается незначительное изменение общей выживаемости по сравнению с безрецидивной выживаемостью после сочетанной лучевой терапии у пациентов с местнораспространенным РШМ.

Из общего числа 52 пациентов у 33 ($63,46 \pm 1,2\%$) не было симптомов рецидива заболевания, у 19 ($36,54 \pm 1,2\%$) наблюдался рецидив заболевания. Общая выживаемость составляет $98,1 \pm 0,8\%$, безрецидивная выживаемость пациентов после сочетанной лучевой терапии – $69,2 \pm 1,7\%$.

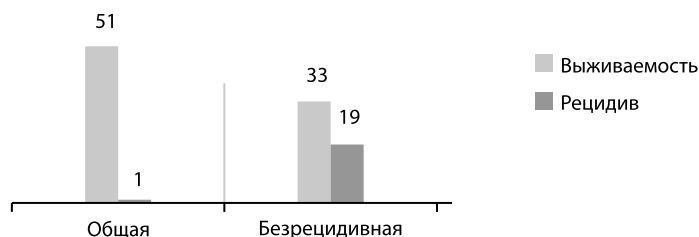


Рис. 1. Выживаемость пациентов
Fig. 1. Patient survival

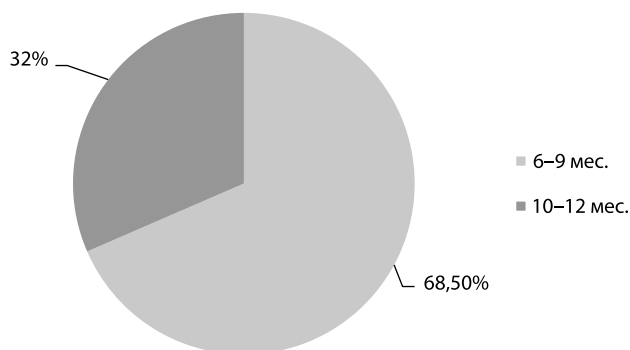


Рис. 2. Сроки рецидива
Fig. 2. Terms of relapse

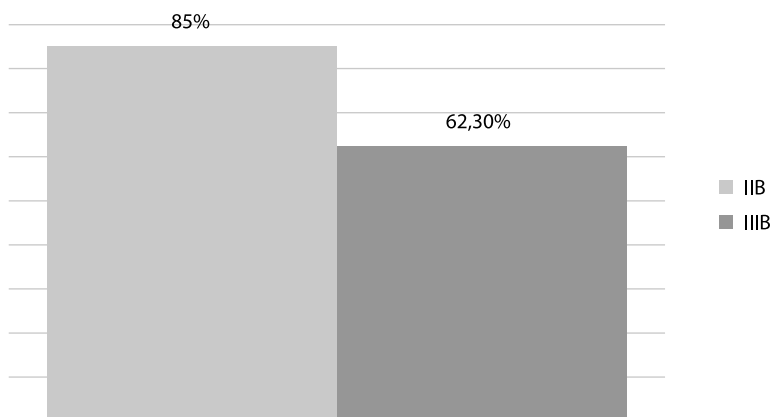


Рис. 3. Стадии заболевания
Fig. 3. Stages of the disease

Частота рецидивов к концу года наблюдения уменьшается (рис. 2), сроки рецидива у 13 пациентов определены от 6–9 мес. (68,5%), у 6 пациентов – до 10–12 мес. (31,5%).

Мы оценили влияние репродуктивного возраста на результаты лечения. Так, выявлены лучшие исходы заболевания у женщин, которые находились в состоянии менопаузы. Эти данные, на наш взгляд, заслуживают внимания и дальнейшего изучения. Так, различия в выживаемости начинаются уже с конца первого года наблюдения и составляют $94,7 \pm 5,1\%$ у женщин менопаузального возраста и $6,0 \pm 6,6\%$ в репродуктивном периоде.

Клиническая стадия заболевания, как показатель распространенности опухолевого процесса, оказывает значительное влияние на результаты сочетанной лучевой терапии (рис. 3). Мы не анализировали отдельно результаты лечения при IIA и IIIA стадиях из-за малого количества пациентов. Но сравнение показателей безрецидивной выживаемости при IIB и IIIB стадиях выявило статистическую значимость различий: $85,0 \pm 8,4\%$ и $62,3 \pm 12,1\%$ на 2023 г. наблюдения соответственно.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ отдаленных результатов сочетанной лучевой терапии при местнораспространенном РШМ показал, что общая выживаемость составляет $98,1 \pm 0,8\%$, безрецидивная выживаемость – $69,2 \pm 1,7\%$. Выявлено, что наибольшее число рецидивов случается в первые 6–9 мес. после завершения лечения. Установлено влияние репродуктивного возраста, клинической стадии, вовлечения параметрия, непосредственного клинического эффекта на отдаленные результаты лечения.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tilyashajhov M.N., Ibragimov SH.N., Dzhanklich S.M. The state of oncological care to the population of the Republic of Uzbekistan in 2022 (statistical materials). Tashkent; 2023. P. 93.
2. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.T., et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N. Eng. J. Med.* 1999;340:1144–1153.
3. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from in-complete observations. *J. Am. Statistic. Assoc.* 1958;53:457–481.
4. Parken D.M. Death from cervical cancer. *Lancet.* 1999;84:797.
5. Morris M., Eifel P.J., Lu J., et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared to pelvic and para aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999;340:1137–1143.
6. Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N., et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin vs. hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1999;17:1339–1348.



Мухамедова З.М.¹✉, Махмудова А.Н.²

¹ Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

² Самаркандский государственный медицинский университет,
Самарканд, Узбекистан

Культурные и религиозные аспекты паллиативной помощи онкопациентам в Узбекистане: учет и уважение разнообразия

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Подана: 23.04.2024

Принята: 11.06.2024

Контакты: muhamedova_zamir@mail.ru

Резюме

Паллиативная помощь – это комплексная медицинская, психологическая и социальная поддержка пациентов с неизлечимыми заболеваниями и их семей. В Узбекистане эта тема является актуальной, так как число онкологических пациентов, как и во всем мире, растет, а доступность и качество паллиативной помощи оставляют желать лучшего. В статье проводится анализ ситуации с паллиативной помощью онкопациентам в Узбекистане, сравнивается опыт других стран, выявляются проблемы и противоречия, а также предлагаются рекомендации по улучшению положения в этой сфере. Паллиативная помощь онкопациентам в Узбекистане требует комплексного и системного подхода, включающего усиление роли государства, повышение информированности и осведомленности населения, развитие кадрового потенциала и материально-технической базы, а также сотрудничество с международными и неправительственными организациями.

Цель. Дать общую картину состояния паллиативной помощи онкопациентам в Узбекистане, выявить ее проблемы и перспективы.

Ключевые слова: паллиативная помощь, онкология, Узбекистан, биоэтика, здравоохранение



Mukhamedova Z.¹, Makhmudova A.²

¹Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Samarkand State Medical University, Smarkand, Uzbekistan

Cultural and Religious Aspects of Palliative Care for Cancer Patients in Uzbekistan: Accounting and Respecting Diversity

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 23.06.2024

Accepted: 11.06.2024

Contacts: muhamedova_zamir@mail.ru

Abstract

Palliative care is comprehensive medical, psychological and social support for patients with terminal illnesses and their families. In Uzbekistan, this topic is relevant, since the number of cancer patients, as throughout the world, is growing, and the availability and quality of palliative care leaves much to be desired. The article analyzes the situation with palliative care for cancer patients in Uzbekistan, compares the experience of other countries, identifies problems and contradictions, and also offers recommendations for improving the situation in this area. Palliative care for cancer patients in Uzbekistan requires an integrated and systematic approach, including strengthening the role of the state, increasing awareness of the population, developing human resources and material and technical base, as well as cooperation with international and non-governmental organizations.

Purpose. To give a general picture of the state of palliative care for cancer patients in Uzbekistan, to identify its problems and prospects.

Keywords: palliative care, oncology, Uzbekistan, bioethics, healthcare

■ ВВЕДЕНИЕ

Паллиативная забота представляет собой всесторонний подход, целью которого является повышение уровня жизни людей, страдающих от неизлечимых болезней. В ее состав включаются медицинское обслуживание, эмоциональная поддержка, уход за пациентами, а также другие виды помощи, нацеленные на минимизацию боли и других симптомов заболевания. Паллиативная помощь ориентирована на содействие пациентам в поддержании как можно более высокой активности на протяжении всей жизни и уважение их права на достойную смерть [1].

Цели и задачи паллиативной помощи состоят в следующем:

- минимизировать болезненные ощущения и другие тяжелые симптомы через своевременное выявление заболеваний и тщательный анализ состояния здоровья;
- выработать восприятие смерти как естественной части жизненного цикла;

- предоставить эмоциональную и духовную поддержку как пациентам, так и их родственникам;
- гарантировать условия для поддержания высокого качества жизни и активности до ее завершения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Статья основана на качественном исследовании, включающем анализ литературы, документов, статистики.

Основополагающие принципы паллиативной поддержки заключаются в уважении жизни и смерти, избегании действий, направленных на ускорение или замедление приближения смерти, интеграции психологической и духовной помощи в уход за пациентами, а также в создании системы всесторонней поддержки для пациентов и их близких.

Актуальность и значимость паллиативной помощи для Узбекистана обусловлены рядом факторов, таких как:

- высокая заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний, которые требуют специализированной помощи и ухода;
- недостаточное развитие онкологической службы, особенно в регионах, что приводит к низкому доступу к диагностике, лечению и реабилитации онкопациентов;
- низкий уровень информированности и осведомленности населения о паллиативной помощи, ее целях и принципах, а также о правах и возможностях пациентов и их семей;
- отсутствие или недостаток квалифицированных кадров, способных оказывать паллиативную помощь на разных уровнях здравоохранения;
- недостаточное обеспечение лекарственными средствами, в том числе обезболивающими, для облегчения страданий пациентов;
- недостаточное внимание к психологическим и духовным потребностям пациентов и их семей, а также к социальной защите и поддержке.

В связи с этим в 2017 г. Президент Узбекистана Шавкат Мирзиёев подписал указ, в котором поручил разработать программу развития онкологической службы и медико-психологической помощи онкопациентам, а также концепцию развития ядерной медицины [2]. Эти документы направлены на улучшение качества и доступности медицинской помощи онкопациентам, в том числе паллиативной, а также на повышение эффективности профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний. Особое внимание уделяется развитию международного сотрудничества в области онкологии и ядерной медицины, а также повышению квалификации и мотивации специалистов.

Таким образом, паллиативная помощь онкопациентам в Узбекистане является важной и актуальной темой, которая требует комплексного подхода и совершенствования на всех уровнях. Паллиативная помощь способствует не только облегчению страданий пациентов, но и повышению их жизненного оптимизма и достоинства. Паллиативная помощь также оказывает положительное влияние на семью и общество, снижая социальные и экономические последствия онкологических заболеваний. Паллиативная помощь является неотъемлемой частью права человека на здоровье и должна быть доступна для всех нуждающихся в ней.



В выступлении на видеоселекторном совещании 5 февраля 2024 г. Президент Мирзиёев Ш.М. отметил, что в нашей стране существует серьезная проблема с обеспечением лекарственными средствами для онкологических пациентов, которые вынуждены покупать их по завышенным ценам. Он также поручил правительству и Министерству здравоохранения принять меры по решению этой проблемы, в том числе по снижению цен на лекарства, увеличению их производства внутри страны, созданию специального фонда поддержки онкопациентов и их семей, а также по развитию системы паллиативной помощи на всех уровнях. Эти меры будут способствовать улучшению качества жизни и облегчению страданий онкопациентов в Узбекистане.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения предпринимает меры для преодоления серьезного недостатка в области качественного предоставления паллиативного ухода, как указано на официальном сайте <https://www.who.int>. Согласно доступным данным, в мире только каждый десятый человек, нуждающийся в паллиативной поддержке, действительно ее получает. При этом потребности в оказании помощи людям с опасными для жизни заболеваниями будут продолжать возрастать по мере старения населения и увеличения бремени неинфекционных заболеваний. Ожидается, что к 2060 г. число лиц, нуждающихся в паллиативной помощи, увеличится почти вдвое. Всемирная организация здравоохранения сегодня подчеркнула критическую необходимость укрепления онкологических служб в государствах с низким и средним доходом. ВОЗ выражает опасения, что при продолжении текущих трендов мир столкнется с увеличением случаев рака на 60% в течение следующих 2 десятилетий. Ожидается, что наибольший прирост заболеваемости (около 81%) придется на страны с низким и средним доходом, где на сегодняшний день уровень выживаемости является наихудшим. Это объясняется прежде всего необходимостью направления ограниченных здравоохранительных ресурсов на борьбу с инфекционными заболеваниями и улучшение здравоохранения матерей и детей, в то время как возможности для профилактики, диагностики и лечения рака остаются ограниченными [4]. По данным 2019 г., услуги по комплексному лечению рака были доступны в более чем 90% стран с высоким уровнем дохода и менее чем в 15% стран с низким доходом.

Таким образом, необходимы безотлагательные и согласованные действия во всем мире для расширения доступа к качественным услугам паллиативной помощи. В целях решения этой проблемы ВОЗ предлагает 2 новых информационных ресурса для оказания поддержки странам в проведении оценки развития паллиативной помощи и повышении качества услуг паллиативной помощи. Предоставление паллиативной помощи в большинстве стран сильно отстает от потребностей в этих важнейших услугах. Согласно оценкам, ежегодно в паллиативной помощи нуждаются более 56,8 миллиона человек, включая 25,7 миллиона в последний год жизни, из которых 78% живут в странах с низким и средним уровнем дохода. Согласно данным Международного агентства по изучению рака, в 2020 г. в мире было выявлено 19,3 миллиона новых случаев рака, а 10 миллионов человек умерло от этого заболевания [5]. Ежегодно в Узбекистане выявляется свыше 20 тысяч случаев рака, при этом количество онкологических пациентов в республике составило более 100 тысяч [5]. Самые

распространенные виды рака в Узбекистане – это рак желудка, рак легких, рак шейки матки, рак молочной железы и рак пищевода [6].

Онкологические заболевания в 2020 г.: 19,3 миллиона новых случаев и 10 миллионов летальных исходов [5].

Ежегодно в Узбекистане выявляется свыше 20 тысяч случаев рака, при этом количество онкологических пациентов в республике составило более 100 тысяч [6]. В 2020 г., согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, глобальная онкологическая угроза привела к летальному исходу 10 миллионов индивидов, что подчеркивает актуальность и необходимость усиления борьбы с онкологическими патологиями. В этом контексте Республика Узбекистан под руководством Президента Шавката Мирзиёева апробировала амбициозную программу, нацеленную на кардинальное улучшение качества и доступности онкологических услуг на период с 2017 по 2021 г. Данная инициатива была оформлена соответствующим президентским постановлением в апреле 2017 г., которое артикулирует стратегическую необходимость адресации первоочередных вызовов, связанных с интенсификацией профилактических мероприятий против раковых заболеваний и повышением стандартов оказания онкологической поддержки населению с целью их выравнивания с международными нормами и практиками.

В рамках этой программы предусматривалась комплексная стратегия, включающая в себя закупку современного хирургического оборудования, необходимого для повышения эффективности хирургического вмешательства в онкологии, и строительство 4 региональных хосписов в ключевых городах республики: Ташкенте, Ургенче, Фергане и Самарканде. Эти учреждения должны были стать важными центрами паллиативной помощи, обеспечивающими качественную поддержку и уход за пациентами в терминальной стадии онкологических заболеваний. Дополнительно программа предполагала организацию отделений паллиативной медицины во всех онкологических диспансерах страны к 2022 г., что должно было способствовать интеграции комплексного подхода к лечению и поддержке онкологических пациентов, учитывая их физические, психоэмоциональные и социальные потребности.

Таким образом, предпринятые Республикой Узбекистан меры демонстрируют стратегический подход к проблеме онкологии, который включает в себя не только улучшение технической и процедурной базы онкологической помощи, но и развитие системы паллиативной поддержки, ориентированной на достижение максимального качества жизни для пациентов, сталкивающихся с неизлечимыми стадиями заболевания.

Основные проблемы в онкологической помощи и решении онкологических проблем в Узбекистане можно сформулировать следующим образом:

- Низкая ранняя диагностика и профилактика рака, что приводит к высокой смертности и позднему обращению к специалистам.
- Недостаточное финансирование и материально-техническое оснащение онкологических учреждений, что снижает качество и доступность лечения.
- Нехватка квалифицированных кадров, особенно в регионах, а также недостаточное обучение и повышение квалификации медицинского персонала в области онкологии.
- Отсутствие или недоразвитость системы паллиативной помощи, которая обеспечивает облегчение страданий и поддержку качества жизни онкопациентов и их семей.



- Низкий уровень информированности и осведомленности населения о причинах, симптомах, методах профилактики и лечения рака, а также о правах и возможностях пациентов.
- Существование социальных, культурных, религиозных и этических барьеров, которые мешают распространению и признанию онкологической помощи как неотъемлемой части медицинской системы.

Для решения этих проблем необходимо проводить комплексные меры, включающие:

- Усиление государственной поддержки и стимулирования развития онкологической службы, в том числе через увеличение финансовых и материальных ресурсов, создание специализированных центров и лабораторий, внедрение современных технологий и оборудования.
- Повышение качества и доступности диагностики и лечения рака, в том числе через разработку и соблюдение единых стандартов и протоколов, лекарственное обеспечение и реабилитацию, развитие телемедицины и мобильных бригад.
- Повышение квалификации и мотивации медицинского персонала, занимающегося онкологией, в том числе через обучение и повышение квалификации, аттестацию и сертификацию, повышение заработной платы и социальной защиты, создание условий для научной и творческой деятельности.
- Развитие системы паллиативной помощи, в том числе через утверждение законодательной и нормативной базы, создание специализированных учреждений и служб, обучение и поддержку медицинского и немедицинского персонала, волонтеров и семей пациентов, обеспечение психолого-социальной помощи и духовной поддержки.
- Повышение уровня информированности и осведомленности населения о раке, в том числе через проведение массовых информационно-просветительских кампаний, организацию скрининговых исследований, создание горячих линий и консультативных центров, вовлечение СМИ и общественных организаций.
- Преодоление социальных, культурных, религиозных и этических преград, которые мешают развитию онкологической помощи, в том числе через сотрудничество и диалог между всеми заинтересованными сторонами, учет религиозных и культурных ценностей и потребностей пациентов и их семей, формирование толерантного и гуманного отношения к онкопациентам в обществе [8]. К основным нормативно-правовым актам, регулирующим оказание онкологической и паллиативной помощи в Узбекистане, относится постановление Президента Республики Узбекистан от 04.04.2017, которое определяет основные направления, задачи, мероприятия и показатели развития онкологической службы и медико-психологической помощи онкопациентам, концепцию развития нуклеарной медицины в республике, а также регулирует правовые, организационные и экономические основы оказания паллиативной медицинской помощи, ее виды, формы, условия и порядок, права и обязанности субъектов паллиативной медицинской помощи [9]. Кроме того, существуют и другие документы, касающиеся этой сферы, такие как приказы, инструкции, методические рекомендации и т. д.

Противоречия в паллиативной помощи онкопациентам могут возникать из-за различных взглядов пациентов, их семей, медицинских работников, религиозных деятелей, государственных органов и общества на ценность жизни, смысл страдания, право на выбор и смерть. Например, некоторые пациенты могут желать

продолжать активное лечение, даже если оно не приносит пользы, а другие могут отказаться от него в пользу паллиативной помощи. Некоторые семьи могут скрывать от пациентов истинный диагноз и прогноз, а другие могут считать это неэтичным. Некоторые медицинские работники могут испытывать трудности в принятии решений об обезболивании, отказе от лечения, а другие могут быть уверены в своих действиях. Некоторые религиозные деятели могут осуждать паллиативную помощь как нарушение воли Бога, а другие могут поддерживать ее как проявление милосердия. Некоторые общественные группы могут воспринимать паллиативную помощь как отказ от борьбы с болезнью, а другие могут видеть в ней заботу о достоинстве человека.

Для разрешения этих противоречий необходимо учитывать индивидуальные потребности и предпочтения пациентов и их семей, а также уважать их права, достоинство и автономию. Также необходимо содействовать диалогу и сотрудничеству между всеми заинтересованными сторонами, обеспечивая информированность, образование, консультацию и поддержку. Кроме того, необходимо развивать законодательную и нормативную базу, регулирующую паллиативную помощь, а также выделять достаточные ресурсы для ее оказания. Все это способствует улучшению качества жизни онкопациентов и их семей, а также повышению этического уровня медицинской практики.

Каковы основные этические принципы и дилеммы, связанные с паллиативной помощью онкопациентам? Это:

- Уважение прав, достоинства и автономии пациента и его семьи.
- Соблюдение принципов справедливости, равнодушия и благотворности.
- Баланс между пролонгацией жизни и облегчением страданий.
- Отказ от активного прекращения жизни или содействия в самоубийстве.
- Учет психологических, социальных, духовных и экзистенциальных потребностей пациента и его семьи.
- Коммуникация и информирование пациента и его семьи о диагнозе, прогнозе, лечении и паллиативной помощи.
- Сотрудничество и координация между различными участниками паллиативной помощи, в том числе медицинскими работниками, психологами, социальными работниками, духовниками, волонтерами и другими.
- Обучение и поддержка медицинского персонала, занимающегося паллиативной помощью, в этических вопросах.

Узбекистан – светское государство, но значительная часть населения – это верующие мусульмане. Здесь представляет интерес роль мусульманской биомедицинской этики в паллиативной помощи онкопациентам [10]. Мусульманская биомедицинская этика – система этических норм и ценностей, основанных на исламских источниках, таких как Коран, Сунна, фикх и иджитihad. Какие же вопросы могут быть рассмотрены в этом контексте, освещение каких особенностей мусульманской биомедицинской этики необходимо в отношении паллиативной помощи онкопациентам? Назовем некоторые:

- Признание жизни как дара и аманата от Аллаха, который нельзя нарушать или прекращать без Его воли.
- Понимание страдания как испытания и очищения для пациента и его семьи, которое требует терпения и смирения.



- Соблюдение запрета на убийство, самоубийство и эвтаназию, а также на применение средств, вызывающих умиротворение или потерю сознания, если они не обусловлены медицинской необходимостью.
- Уважение к религиозным обрядам и практикам пациента и его семьи, таким как молитва, пост, чтение Корана, дарение садаки и другие.
- Предоставление духовной помощи и поддержки пациенту и его семье, в том числе с помощью имама, муллы, ходжи и других религиозных деятелей.
- Учет культурных и этнических различий между мусульманами разных стран и регионов, а также между мусульманами и немусульманами в вопросах паллиативной помощи.

Паллиативная помощь привлекает активное внимание в мусульманских общинах, что связано с достижениями современной медицины: с одной стороны, с эффективным уменьшением боли, с другой – с осознанием ее ограничений при лечении определенных болезней. Мусульмане по всему миру, столкнувшись с неизлечимыми недугами, испытывают трудности в вопросах разрешимости или запрета методов уменьшения боли, предложенных научной медициной, в том числе поддерживающего лечения. Паллиативная помощь способствует улучшению качества жизни страдающих от неизлечимых заболеваний, однако возникают вопросы: во-первых, учитывая, что, по учениям исламского права, страдания и боль могут способствовать очищению от грехов, целесообразно ли применять обезболивание? Во-вторых, соответствуют ли религиозным предписаниям методы лечения боли, способные вызвать иатрогенную зависимость, ускорить конец жизни, ухудшить сознание или даже привести к его потере? Как паллиативная забота, ориентированная на управление болью, укладывается в рамки исламских учений? В исламе период умирания является временем размышлений и покаяния, подготовки к встрече с Божественным, поэтому верующий сосредоточивается на молитвах и чтении Корана, стремясь получить прощение за грехи у своих близких. Также верующим рекомендуется сохранять терпение перед лицом боли и страдания, так как это не только способствует искуплению грехов, но и обещает награду в загробной жизни. В центре исламской этической дискуссии находится сложность биоэтического многообразия в мусульманском мире, основанного на деонтологическо-телеологической этике, где деонтологические принципы определяют правильность поступков независимо от их последствий, в то время как телеологические принципы оценивают действия на основе их исхода. Человеческие страдания рассматриваются через призму свободы выбора, а ислам подчеркивает роль Божественного предвидения и всемогущества в контроле над страданиями, тесно связанными с духовным развитием. В исламе духовность и мораль тесно связаны, поэтому моральные решения отражают стремление к Богу. Исламская биоэтика, опираясь на Шариат, Коран и Сунну, служит руководством в этих вопросах. Для мусульман важно предпринимать все возможные шаги для предотвращения преждевременной смерти, но не любыми средствами. В случаях, когда медицинские специалисты уверены в неизбежности смерти и отсутствии методов лечения, способных улучшить состояние или качество жизни пациента на последнем этапе, прекращение или отказ от интенсивной терапии становится приемлемым. Это основано на принципе ислама «не причинять вреда и не подвергаться вреду». При этом основное питание не должно прекращаться, так как это может быть расценено как смерть от голода, что противоречит исламскому закону. Решение о прекращении

лечения рассматривается как допуск к естественной смерти и должно приниматься коллективно с информированным согласием, после обсуждения с семьей пациента и медицинским персоналом, включая 3 врачей, например в случае смерти мозга. Этот подход также применим к пациентам в состоянии постоянной вегетативной функции.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой статье мы исследовали, как культурные и религиозные факторы влияют на паллиативную помощь онкопациентам в Узбекистане и как уважать разнообразие в этой области. Мы оценили текущее состояние паллиативной помощи в стране, сравнили его с опытом других стран, выделили основные проблемы и предложили возможные решения. Мы пришли к выводу, что паллиативная помощь в Узбекистане нуждается в комплексном и системном подходе, который включает в себя следующие аспекты:

- Усиление роли государства в регулировании и финансировании паллиативной помощи.
- Повышение информированности и осведомленности населения, медицинских работников и религиозных лидеров о паллиативной помощи.
- Развитие кадрового потенциала и материально-технической базы для оказания качественной паллиативной помощи.
- Сотрудничество с международными и неправительственными организациями, которые могут предоставить экспертизу, обучение и поддержку.

Мы также подчеркнули, что паллиативная помощь в Узбекистане должна учитывать культурные и религиозные аспекты в их многообразии, поскольку в Узбекистане более 14 конфессий, но самая многочисленная – мусульманская.

Мы акцентируем внимание на том факте, что, несмотря на многообразие трансформаций в области медицины, паллиативная медицинская практика продолжает занимать позицию категорического противодействия практике эвтаназии, одновременно демонстрируя глубокую преданность аспектам физического, психологического и духовного измерений процесса умирания. В этом контексте мы выражаем призыв к активизации научных исследований и дальнейшему развитию паллиативной помощи в Республике Узбекистан в соответствии с глобальными стандартами, при этом осуществляя адаптацию и интеграцию уникальных национальных традиций и ценностных ориентаций.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Palliative care. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>.
2. Resolution of the President of the Republic of Uzbekistan on measures for the further development of specialized medical care for the population of the Republic of Uzbekistan for 2017–2021, On further improvement of the system of providing hematology and oncological services to the population. Available at: <https://president.uz/ru/lists/view/4406>.
3. WHO is taking steps to address the glaring shortage of quality palliative care services (who.int). Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/05-10-2021-who-takes-steps-to-address-glaring-shortage-of-quality-palliative-care-services>.
4. WHO outlines measures to save 7 million lives from cancer on February 4, 2020. Press Release. Geneva. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/04-02-2020-who-outlines-steps-to-save-7-million-lives-from-cancer>.
5. Oncological diseases in 2020: 19.3 million new cases and 10 million deaths. Available at: <https://news.un.org/ru/story/2020/12/1392562>.
6. Navruzov S.N., Aliyeva D.A. Oncology of Uzbekistan: achievements and prospects. Republican Oncological Research Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. *ROJ*. 2016;21(1-2):72–75. doi: 10.18821/1028-9984-201521-1-72-75



7. Indiaminov S.I., Kim A.A. Epidemiological aspects and a current approach to the problem of carbon monoxide poisoning. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2020;6(4):4–9.
8. Resolution of the President of the Republic of Uzbekistan, dated 04.04.2017 No. PP-2866 No. PP-2866 "On measures for the further development of oncological services and improvement of oncological care to the population of the Republic of Uzbekistan for 2017–2021. Available at: <https://lex.uz/docs/3150747>.
9. Mukhamedova Z.M. Palliative care: modernity and traditions of Muslim biomedical ethics. *The Humanitarian Treatise*. 2018;(21):38–40.
10. The Koran 2:54, 4:146, 39:10, 99:7–8. Sahih al-Bukhari. 1994.
11. Daar SA, Khitamy BA. Bioethics for clinicians. 21. Islamic bioethics. *Can Med Assoc J*. 2001;164:60–63.
12. Ebrahim AFH. The living will (Wasiyat Al-Hayy): a study of its legality in the light of Islamic jurisprudence. *Med Law*. 2000;19:147–160.
13. Sachedina A. End-of-life: the Islamic view. *Lancet*. 2005;366:774.
14. Ejam S.S., Saleh R.O., Catalan Opulencia M.J., Karampoor S., Mirzaei R. Pathogenic role of 25-hydroxycholesterol in cancer development and progression. *Future Oncology*. 2022;18(39):4415–4442.
15. Boudlaie H., Boghosian A., Ahmad I., Wekke I.S., Makhmudova A. Investigating the mediating role of moral identity on the relationship between spiritual intelligence and Muslims' self-esteem. *BHTS Teologiese Studies*. 2022;78(4):a7570.



Дадамов А.Д.^{1, 2}✉, Абдихакимов А.Н.²

¹ Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

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

Неоангиогенез с позиций эволюции и микроциркуляторно-тканевой теории канцерогенеза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, анализ приведенных работ, написание текста – Дадамов А.Д.; подбор материала, редактирование – Абдихакимов А.Н.

Подана: 27.05.2024

Принята: 12.07.2024

Контакты: dadamdent@yandex.com

Резюме

Цель. Показать в обзоре роль одной из важных составляющих адаптационного синдрома – ангиогенеза в механизме канцерогенеза, а также его очевидно позитивную роль при многих патологических и стрессовых состояниях.

Материалы и методы. На большом литературном и собственном материале сделана попытка дифференцировать роль нарастающего ангиогенеза в случае, когда он рассматривается как симптом, свидетельствующий о канцеризации ткани, а также при целом ряде патологических состояний (болезней), когда тот же симптом способствует регенерации ткани, адаптации к экстремальным ситуациям. Особое внимание уделено нарушению механизмов в зоне зарождающейся опухоли, разыгрывающихся в жидкостной среде на уровне интерстиция (артериовенозных и лимфатических капилляров), приводящих к повышенной гидратации опухолевой зоны, нарушению соотношения гидростатического и онкотического давлений (нарушается равновесие Старлинга), что также провоцирует ангиогенез.

Исходя из устоявшегося положения о том, что канцерогенез – процесс многостадийный, структурные изменения, обнаруживаемые на уровне генома клетки, следует считать далеко запущенными, за которыми непременно следует клон трансформированных клеток с измененным фенотипом [1–3]. В итоге воздействие факторов на эписомальном уровне признано характерным для доброкачественных опухолей и, видимо, предраковых состояний; изменения в геноме клетки приводят к ее малигнизации. В этой связи на фоне роста опухоли особого внимания заслуживают теории, раскрывающие механизмы нарушений физиологических функций, биохимических реакций (фермент-субстратных соотношений), морфологических структур. Такой подход с диагностических позиций следует признать более оправданным, так как способен выявить ранние стадии трансформации клеток на уровне заинтересованной ткани. Одна из таких теорий – микроциркуляторно-тканевая, касается непосредственно опухолевой зоны, а именно той картины, которая разыгрывается на уровне артериовенозных и лимфатических капилляров заинтересованного очага и которую следует рассматривать, несомненно, началом нарушений в региональном лимфатическом звене.



Результаты. Проводя сопоставление вновь образованной сосудистой сети при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях и при карциномах, особого внимания заслуживают исследования, касающиеся функционального состояния эндотелиальных клеток (ЭК) сосудов, те факторы, которые способны влиять на метаболизм этих клеток, вызывать в них воспалительные и ангиогенные реакции. Среди последних важное место отводится уровню насыщения клеток кислородом [4–6].

Выводы. Анализируя работы, связанные с ролью гипоксии в развитии карцином и последующим усилением роста сосудистой сети, мы пришли к заключению, что это звенья одной цепи: гипоксия (GIF) приводит к появлению фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который и запускает механизм реализации ангиогенеза. Ведущая роль в прогрессирующем росте сосудов отводится ЭК, адаптивные сдвиги в которых в ответ на гипоксию приводят к диффузному утолщению и разрастанию сосудистой сети. Таким образом, исходя из изложенного, нет оснований рассматривать VEGF как фактор, направленный исключительно на стимуляцию канцерогенеза, так как в эволюционном предназначении механизм направлен на морфофункциональное восстановление пораженной ткани при различных экстремальных состояниях и болезнях, к которым, несомненно, следует отнести и онкопатологию.

Ключевые слова: ангиогенез, эндотелиальные клетки, адаптация, малигнизация, лимфоузлы, интерстиций, артериовенозный капилляр, лимфовенозный шунт

Dadamov A.^{1,2}, Abdikhakimov A.²

¹Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

Neoangiogenesis from the Standpoint of Evolution and Microcirculatory Tissue Theory of Carcinogenesis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, analysis of the cited works, writing the text – Dadamov A.; selection of material, editing – Abdikhakimov A.

Submitted: 27.05.2024

Accepted: 12.07.2024

Contacts: dadamdent@yandex.com

Abstract

Purpose. Show in the review the role of one of the important components of the adaptation syndrome - angiogenesis in the mechanism of carcinogenesis, as well as its obviously positive role in many pathological and stressful conditions.

Materials and methods. Based on a large literature and our own material, an attempt was made to differentiate the role of increasing angiogenesis in the case when it is considered as a symptom indicating tissue cancerization, as well as in a number of pathological conditions (diseases), when the same symptom contributes to tissue regeneration and adaptation to extreme factors. Particular attention is paid to the disruption of mechanisms in the zone of an incipient tumor, which play out in the liquid environment at the level of

the interstitium (arteriovenous and lymphatic capillaries), leading to increased hydration of the tumor zone, a violation of the ratio of hydrostatic and oncotic pressures (the Starling equilibrium is disrupted) at the level of capillaries, which also provokes angiogenesis.

Based on the well-established position that carcinogenesis is a multi-stage process, structural changes detected at the level of the cell genome should be considered far advanced, which are certainly followed by a clone of transformed cells with an altered phenotype [1–3]. As a result, the influence of factors at the episomal level is recognized as characteristic of benign tumors and, apparently, precancerous conditions; Having penetrated into the cell genome, the damaging agent leads to cell malignancy. In this regard, against the background of tumor growth, theories that reveal the mechanisms of disturbances in physiological functions, biochemical reactions (enzyme-substrate ratios), and morphological structures deserve special attention. This approach from a diagnostic point of view should be considered more justified, because is able to detect the early stages of cell transformation at the level of the tissue concerned. One of these theories, the microcirculatory-tissue theory, concerns directly the tumor zone, namely the picture that plays out at the level of the arteriovenous and lymphatic capillaries of the affected focus, and which should undoubtedly be considered the beginning of disorders in the regional lymphatic link.

Results. When comparing the newly formed vascular network in chronic cardiovascular diseases and carcinomas, studies concerning the functional state of vascular endothelial cells (ECs) and those factors that can influence the metabolism of these cells and cause inflammatory and angiogenic reactions in them deserve special attention. Among the latter, an important place is given to the level of cell oxygen saturation [4–6].

Conclusions. Analyzing the work related to the role of hypoxia in the development of carcinomas and the subsequent increase in the growth of the vascular network, you come to the conclusion that these are links in the same chain: hypoxia (GIF) leads to the appearance of vascular endothelial growth factor (VEGF), which triggers the mechanism of angiogenesis. The leading role in the progressive growth of blood vessels is played by ECs, adaptive changes in which in response to hypoxia lead to diffuse thickening and proliferation of the vascular network. Thus, based on the above, there is no reason to consider VEGF as a factor aimed exclusively at stimulating carcinogenesis, since in its evolutionary purpose the mechanism is aimed at the morphofunctional restoration of the affected tissue in various extreme conditions and diseases, which, undoubtedly, include oncopathology.

Keywords: angiogenesis, endothelial cells, adaptation, malignancy, lymph nodes, interstitium, arteriovenous capillary, lymphovenous shunt

Концепция тесной связи между усиливающимся ангиогенезом при карциномах и плохим прогнозом получила широкое признание. Приоритет этого открытия принадлежит американскому хирургу и экспериментатору J. Folkman [7]. Было показано, что рост числа микрососудов в опухолевой ткани может служить неудовлетворительным прогнозом и свидетельствовать о нарастающей малигнизации. Эксперименты на животных и наблюдения за пациентами свидетельствуют, что метастазирование в регионарные лимфатические узлы (РЛУ) коррелирует, в частности,



и с лимфангиогенезом. В противовес вышесказанному группа исследователей рассматривает усиление сосудистого рисунка в зоне опухоли, скорее, как компенсаторный механизм с возможностью формирования лимфовенозных контактов на капиллярном уровне интерстиция, что способствует лучшему оттоку лимфы из заинтересованной зоны, повышает чувствительность к терапии [8, 9]. В то же время разрастание лимфатических сосудов столь же эффективно может служить и для транспорта опухолевых клеток. Следует заметить, что в норме из лимфатических капилляров, и тем более сосудов, лимфа ввиду значительной разницы в давлении (в венозном русле оно существенно выше) не имеет возможности проникнуть в венозную сеть. Однако в свете микроциркуляторно-тканевой теории канцерогенеза при нарушении равновесия Старлинга между отдельными жидкостными компартментами интерстициального жидкостного пространства в зоне опухоли (артериального, венозного и лимфатического) факт смешения венозной и лимфатической жидкостных сред, вероятно, может иметь место [10, 11].

Исходя из ранее проведенных нами исследований по водно-электролитному обмену в лабораториях Института физиологии АН УзССР, показавших, что если в оптимальных условиях в тканях животных наблюдается относительное постоянство отдельных жидкостных сред, то при адаптации к тепловым нагрузкам и другим экстремальным факторам имеют место перемещения значительных объемов жидкости и электролитов между экстрацеллюлярным (интерстициальным) и внутриклеточным жидкостными пространствами [12, 13].

Процесс малигнизации сопровождается локальным нарушением микроциркуляции, и в частности региональной лимфатической сети, приводит к характерному уплотнению тканей и далее развитию лимфостаза, увеличению и блокированию РЛУ. Проводимое химиолучевое лечение, ускоряя апоптоз (некроз) клеточной массы, приводит к нарастанию «биологического мусора» в интерстициальной зоне опухоли, способствует дополнительной нагрузке на региональную лимфатическую сеть, вовлеченную и без того в патологический процесс [14–17]. Разветвлению сосудистой сети по мере роста опухоли часто сопутствует нарушение целостности эндотелия капилляров, появление слепых сосудистых концов, что также способствует увеличению перфузии жидкости из сосудов, возрастанию гидростатического давления и росту объема интерстициального жидкостного пространства в зоне опухоли. По поводу качества вновь образовавшихся сосудов нет единого мнения; есть сведения, что они неполноценны, дегенеративны, «дырявые» [17–20].

Ангиогенез в экстремальных условиях выполняет адаптивные функции, обеспечивает восстановление поврежденных органов и тканей: заживление ушибов и ран, формирование коллатералей при заготовке стебля Филатова (механизм восстановления кровоснабжения в стебле долгое время оставался спорным), регенерацию тканей и восстановление функций после инсультов и инфарктов, положительно влияет на исход многих патологических состояний (терапевтический ангиогенез). Ангиогенез – процесс энергоемкий, требующий усиленного метаболизма ЭК для обеспечения пролиферации и миграции сосудистой сети [21–23].

Признанной стратегией при необходимости блокирования ангиогенеза является ограничение метаболизма ЭК. Функциональная активность ЭК помимо онкологических поражений различных локализаций сопряжена со многими патологическими состояниями, в основе механизма которых лежат сосудистые нарушения,

и в частности это болезни сердечно-сосудистой системы [24, 25]. Уровень метаболизма ЭК в значительной степени зависит от гликолиза и выработки АТФ. Показано, что значительное снижение выработки АТФ может быть вызвано ингибцией ключевых ферментов гликолиза – гексокиназы и пируваткиназы, а также разобщением окислительного фосфорилирования (ОФ) путем блокады цепи передачи электронов в митохондриях (МХ). Подавление энергообмена в ЭК способствует поддержанию их на уровне относительного покоя, снижению их митотического индекса. Промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот необходимы для поддержания ОФ в метаболизме ЭК. Однако ЭК до 85% энергии при достатке глюкозы потребляют посредством анаэробного гликолиза, что указывает на незначительную роль МХ в выработке АТФ. О второстепенной роли аэробного (митохондриального) гликолиза при канцерогенезе свидетельствуют также многочисленные исследования, указывающие на снижение числа МХ при карциномах различных локализаций; исключением является мозговая ткань, в которой чрезмерная активность МХ способствует ускоренному делению опухолевых клеток [22, 23, 26]. Последнее время роль МХ при канцерогенезе пересматривается; выявлена их возможность влиять на миграцию опухолевых клеток, формирование метастазов [27, 28]. Ингибирование гликолиза препятствует выработке энергии в ЭК, синтезу ангиомассы. Помимо глюкозы ЭК для поддержания метаболизма нуждаются в жирных кислотах (ЖК), которые преимущественно извлекаются из кровотока, но при необходимости ЭК способны синтезировать ЖК и самостоятельно [29–31].

Для определения степени вовлеченности сосудистой сети в опухолевый процесс и ее визуализации, проведения малоинвазивных эндоваскулярных вмешательств используется ангиография и включает артериографию, флебографию и лимфографию. Если проведение первых двух из названных манипуляций на сосудах широко практикуется, обеспечивает достоверную визуализацию и не представляет больших технических сложностей, то лимфография в силу малой скорости движения лимфы (по мере метастазирования лимфоузлов отток из заинтересованной зоны может быть резко нарушен) технически сложна и не всегда возможна [32–34].

Ультразвуковая диагностика (УЗД) позволяет сегодня визуализировать сосудистое окружение опухоли, регионарных ЛУ, определять скорости кровотока в регионарных сосудах (рис. 1). Проведенные нами УЗ-исследования с использованием доплеровских технологий у пациентов с карциномами области головы и шеи также свидетельствуют о нарастании сосудистого рисунка в малигнизированных тканях и метастазированных ЛУ [35].

Лимфатическая система как третий компонент сердечно-сосудистой системы (наряду с артериальной и венозной) была описана у человека к середине XVII в. европейскими анатомами. Показана ее посредническая роль между артериальным и венозным звеньями, установлены места возврата лимфы в венозное русло по правому и левому (грудному) протокам [36].

Заслуживают внимания данные, свидетельствующие об образовании значительно больших объемов интерстициального жидкостного компартмента в зонах опухолей в сравнении с нормальными тканями. По данным исследователей, рост новообразования сопровождается повышением давления жидкости в интерстиции (interstitial fluid pressure – IFP), окружающем опухоль, – развивается интерстициальная гипертензия до 60 мм Hg против 20 мм Hg в норме. Так, если интерстициальный

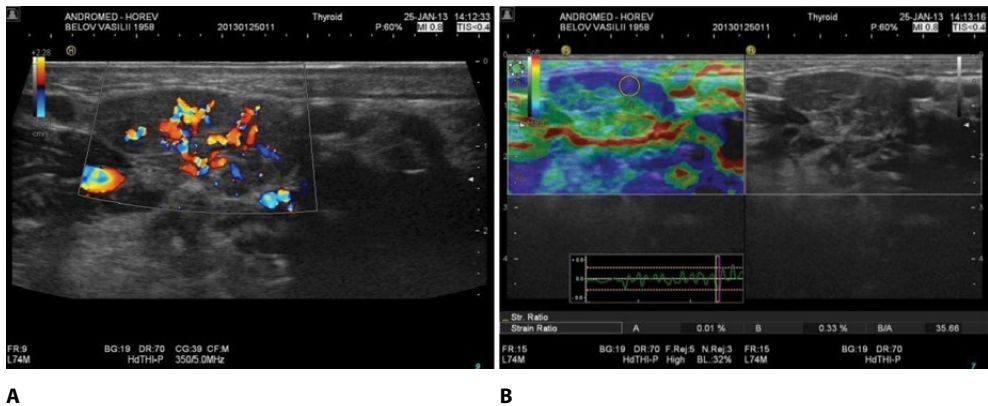


Рис. 1. УЗИ лимфатического узла подчелюстной области при раке дна полости рта:
А – при ЦДК центральных отделов ЛУ кровотоки усилены; **В** – при СЭГ центральные отделы прокрашены зеленым паттерном; (SR=2,17), периферические отделы – с преобладанием синего (говорит о малигнизации – SR=35,66; пороговое значение – 8,0 у. е.)
Fig. 1. Lymph node of the submandibular region for cancer of the floor of the mouth: A – with CDK of the central parts of the lymph nodes, the blood flow is increased; **B** – with SEG, the central sections are painted with a green pattern (SR=2.17), peripheral parts – with a predominance of blue (speaks for malignancy – SR=35.66; threshold value – 8.0 c. u.)

компаратмент в нормальных тканях оценивают в 2–3% потока плазмы, то в зоне зарождающейся опухоли выход плазмы в окружающий интерстиций может достигать 10–12%. Интерстиций в зоне опухоли характеризуется большим количеством мобильной жидкости в сравнении с таковой в нормальной ткани, где жидкость менее подвижна и находится преимущественно в состоянии геля [14, 18, 24]. Не исключено, что начальный механизм развития ангиогенеза, в силу имеющих место возрастных атеросклеротических изменений в сосудах, непосредственно связан с нарушением динамического равновесия Старлинга между жидкостными компартментами (артериальным, венозным и лимфатическим (рис. 2, 3)) на уровне капилляров интерстициального пространства заинтересованной зоны [10, 18, 37].

Аппаратная диагностика (УЗИ, КТ, МРТ) широко практикуется при новообразованиях различных локализаций. Исследования позволяют идентифицировать анатомические детали, дифференцировать опухоль от сосудистой патологии, воспалительного процесса.

МРТ позволяет выявлять зоны с повышенной гидратацией тканей (характерно для солидных опухолей), определять метастазы в отдаленных органах. Контрастирование при МРТ повышает уровень исследования, дает дополнительную возможность визуализации структур. По данным исследователей, определенные преимущества при МРТ дает метод диффузионной спектральной томографии (DWI – diffusion weight imaging), позволяющий выявлять скопление жидкости в заинтересованной зоне, запутанность сети капилляров, нарушения в движении воды. Вследствие большей инфильтрации заинтересованной зоны на томограмме возникает картина перифокального отека. На снимках вокруг темного участка виден размытый ореол неправильной формы. Такой симптом может свидетельствовать об опухолевом очаге [38].

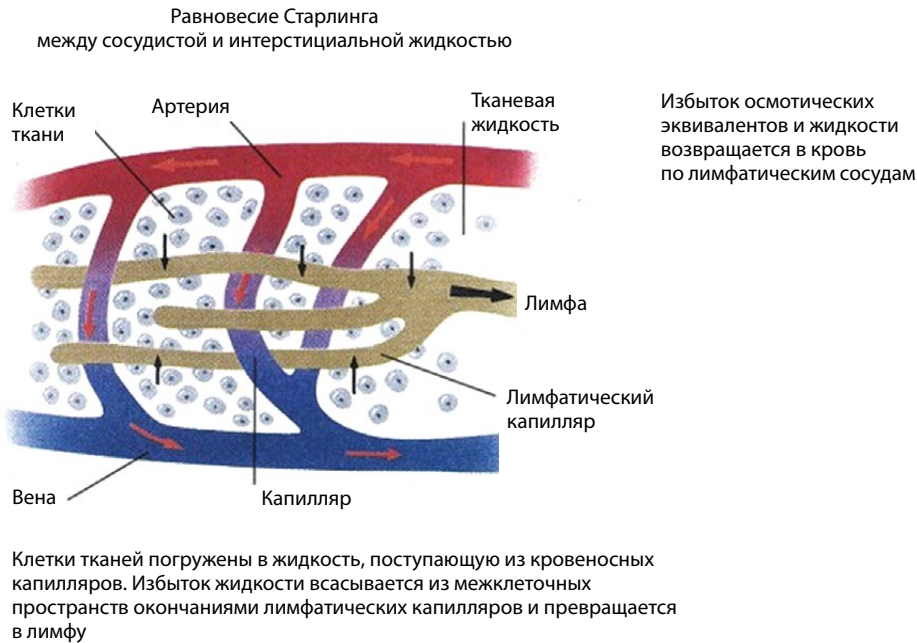


Рис. 2. Схема соотношения артериальной, венозной и лимфатической систем с интерстициальным (межклеточным) пространством (avatars.mds.yandex.net)
Fig. 2. Scheme of the relationship of the arterial, venous and lymphatic systems with the interstitial (intercellular) space (avatars.mds.yandex.net)

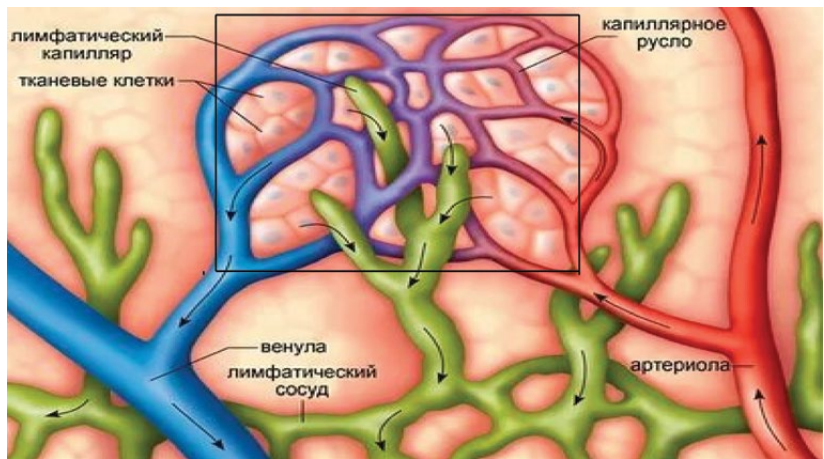


Рис. 3. Участок клеток (помещен в прямоугольник), пронизанный артериальными, венозными и лимфатическими капиллярами (avatars.mds.yandex.net)
Fig. 3. A section of cells (placed in a rectangle), penetrated by arterial, venous and lymphatic capillaries (avatars.mds.yandex.net)



Метод непрямой лимфографии стал возможным в связи с выявлением лимфотропных свойств у ряда растворов (этиодол, липиодол, йодолипол, лимфотраст). Лимфангиография с использованием обычного гадолиниевого контраста используется для диагностики лимфатической сети в области головы и шеи, других локализаций. В основе метода лежит способность лимфатических капилляров всасывать водорастворимые и масляные рентгеноконтрастные вещества, которые вводятся в кожу, подкожную клетчатку, где таким образом создается депо вещества. Из такого депо растворы проникают по отводящим лимфатическим сосудам в регионарные лимфоузлы и делают их доступными для рентгенологического исследования. По степени проникновения контраста в ЛУ судят об их функциональном состоянии. Пораженные метастазами ЛУ не накапливают коллоид или собирают в значительно меньшем количестве. При значительных размерах (пораженности) ЛУ на лимфограммах может наблюдаться полная блокада распространения контраста [40, 41].

Флуоресцентная лимфография – неотъемлемая часть современного подхода к диагностике лимфостазов (лимфедем). Методика с введением индоцианина способна показать патологические зоны с нарушенным лимфотоком (лимфостаз), выбрать участок, где возможно провести лимфовенозное шунтирование. Лимфография с индоцианином зеленым позволяет визуализировать лимфатическое русло в режиме реального времени. Флуоресцентная лимфография имеет более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с лимфосцинтиграфией, признана на сегодня золотым стандартом в визуализации лимфедем. Флуоресцентная лимфография способна отслеживать и определять зону повреждения лимфатического русла, размеры патологического очага и при запущенных вариантах патологии [42].

Последние годы с развитием микрохирургической техники, ее малой инвазивностью и значительным лечебным эффектом в клиническую практику внедряются методы лимфовенозного шунтирования. Лимфовенозные анастомозы (ЛВА) восстанавливают пути оттока лимфы, обходя места ее блокировки; осуществляется соединение лимфатических сосудов с конкретной подкожной веной. Диаметры сосудов, с которыми приходится работать, не превышают 0,6–0,7 мм. Для пациентов с лимфедемой (перенесших мастэктомию) операция является эффективным методом восстановления лимфатического русла и функции верхней конечности. Для контрастирования лимфатического русла в качестве красителя чаще используется натриевая соль гидроксида диэтиламмония, имеющая фиолетовую окраску [32–34].

Интерстициальная жидкость – один из компонентов общего внеклеточного жидкостного пространства организма, заполняющий промежутки между клетками. Функция интерстициальной жидкостной среды заключается в обеспечении и поддержании динамического равновесия и относительного постоянства внутриклеточной жидкостной среды, связанной с белками плазмы и нуклеопротеидами ядра. Картина, представленная на рис. 4, разыгрывается вначале на уровне артериовенозных соединений, где артериальный капилляр, потеряв скорость кровотока и гидростатическое давление, переходит в капилляр венозный. При этом часть плазмы крови (в норме 2–3%) не переходит в венозное русло и как бы омывает клеточную массу (количество жидкости зависит от функционального состояния клеток: возрастных особенностей, влияния экстремальных факторов, болезней) и именуется интерстициальной (межклеточной) жидкостью. В силу различий давления в капиллярах (более высокого – гидростатического в артериальных и относительно низкого –

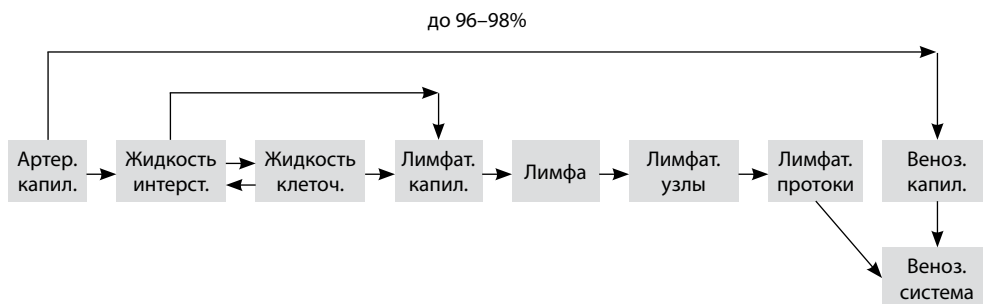


Рис. 4. Ориентировочная схема поэтапного движения лимфы в организме (норма)

Fig. 4. Approximate diagram of the gradual movement of lymph in the body (norm)

онкотического в венозных) интерстициальная жидкость выполняет посредническую роль между артериальной и венозной жидкостными средами и дает начало формированию лимфатического звена. Известно, что на уровне интерстиция давление в артериальной части капилляра на уровне 40 мм рт. ст., венозной – 20 мм рт. ст., а в лимфатических прекапиллярах приближается к 0 и даже может быть отрицательным [5, 14, 18].

Все рассматриваемые жидкостные среды, находясь в постоянном динамическом равновесии, обеспечивают функционирование клеточной массы. Продукты обмена клеточной деятельности – чужеродные белки и вирусы, пройдя через барьеры лимфатических узлов, попадают с током лимфы в кровь, где дополнительно обезвреживаются и далее выводятся из организма. Интерстициальная жидкость образована той частью плазмы крови, которая не перешла сразу в венозный капилляр, а, заполнив межклеточное пространство, обеспечивает нормальное функционирование клеток [17, 18, 20].

С клинических позиций интерстициальная жидкостная среда рассматривается как открывшийся ресурс для ранней диагностики (выявления возможных биомаркеров), а также как мишень для проведения в первую очередь химиотерапевтического лечения [8, 37, 39]. Именно интерстиций в зоне опухоли и якобы создаваемый им эффект повышенной проницаемости (ЭПП) считался «королевскими воротами» для доставки лекарств к пораженным клеткам. Таргетирование опухоли на основе наномедицинских препаратов стало многообещающим подходом в химиотерапии пациентов. Однако публикации результатов экспериментальных и клинических исследований последних лет свидетельствуют о значительных расхождениях в ЭПП опухолей у животных и человека, что заставляет пересматривать прежние разработки с использованием наномедицинских препаратов [22, 41].

Придерживаясь капиллярно-тканевой теории канцерогенеза, опухолевую жидкостную среду интерстиция следует рассматривать как объект для ранней (до появления лимфоузлов) диагностики опухоли. Предпринятые нами попытки обнаружить злокачественные клетки в зоне опухолевой интерстициальной жидкости не привели к ожидаемым результатам; методика взятия цитологического материала нуждается в совершенствовании. Тем не менее считаем, что вероятность обнаружения в ней



злокачественных клеток достаточно высока.

Возможности МРТ-диагностики при опухолях далеко не исчерпаны. При необходимой напряженности магнитного поля аппарата вероятность идентификации водных разделов в зоне новообразования очевидна. Используя метод диффузионно-взвешенной визуализации (DWI – T2ВИ), гидратированные ткани, имея яркий МР-сигнал на томограммах, на фоне солидной опухоли должны, очевидно, контрастироваться.

Следуя законам эволюции, ангиогенез, имеющий место при карциномах, не следует рассматривать как фактор специфический, направленный исключительно на стимуляцию канцерогенеза, так как механизм вырабатывался тысячелетиями для морфофункционального восстановления органов и тканей при целом ряде экстремальных состояний, патологических состояний (заболеваний), к которым, несомненно, следует отнести и онкопатологию.

Многочисленные данные о тесной связи ангиогенеза, помимо карцином, с целым рядом патологических состояний в организме (болезни ССС, жировой обмен и другие) должны привлечь внимание исследователей к изучению функционального состояния клеток эндотелия сосудов, к возможным изменениям в белково-липидных комплексах мембран этих клеток при отдельных видах патологии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zilber L.A. *Virogenetic theory of tumor development*. Moscow: Nauka; 1968.
2. Patkin E.L., Quinn John. Epigenetic mechanisms of susceptibility to complex human pathologies. *Ecological Genetics*. 2010;t.8b(4s):45–56.
3. Muizhnek E.L., Kiselev V.I., Ashrafyan L.A. *Genetics – for doctors and pharmacists*. Available at: BookMos.ru. 2024. P. 336.
4. Warburg O. *Über den Stoffwechsel der Tumoren*. Berlin; 1956.
5. Goel S, Duda DG, Xu L., et al. Normalizing the vasculature for the treatment of cancer and other diseases. *Physiol Rev*. 2011;91(3):1071–121. doi: 10.1152/physrev.00038.2010
6. Astashkin E.I. The influence of hypoxia on the vital activity of tumor cells and its correction with the help of chemical agents and medications. *J Farmateka*. 2016;(9):20–27.
7. Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr. Mol. Med*. 2003;3:643–651.
8. Bgatova N.P., Meshalkin Yu.P., Izaak T.I. Microvasculature of experimental lymphosarcoma and metastasis of tumor cells upon administration of nanoparticles. *Bull. SO RAMS*. 2008;(5):18–25.
9. Semkin V.A., Vozgoment O.V., Nadtochiy A.G. Clinical picture and ultrasound manifestations of secondary lymphedema of the maxillofacial region. *Dentistry*. 2022;101(1):7–12.
10. Dzasokhov A.S. On the influence of the interstitial fluid space on carcinogenesis. *Tissue theory of cancer. Creative surgery and oncology*. 2014;1(9):70–78.
11. Parleuison EK, James EL, Prime SS. Senescence – derived extracellular Molecules as modulator of oral cancer development. A mini review. *Gerontology*. 2016;62(4):417–424.
12. Makhmudov E.S. Some mechanisms of water and electrolyte exchange under high temperature conditions. In: *Body functions in hot climates and some issues of adaptation*. Tashkent: Publishing house "FAN"; 1975. P. 19–23.
13. Dadamov A.D. *Age-related features of water-electrolyte metabolism under thermal influences* (PhD Theses). Frunze; 1978. 18 p.
14. Kucherlapati R, Jain RK. Onset of abnormal blood and lymphatic vessel function and interstitial hypertension in early stages of carcinogenesis. *Cancer Res*. 2006 Apr 1;66(7):3360–64. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2655
15. Warburton G., Nikitakis N.G., Roberson P. Histopathological and lymphangiogenic parameters in relation to lymph node metastasis in early stage oral squamous cell carcinoma. *J. Oral. Maxillofac. Surg*. 2007;65:475–484.
16. Titov V.N. C-reactive protein is a test for the violation of the "purity" of the intercellular environment of the body due to the accumulation of "biological debris" of large molecular weight. *Clin. lab. diagn*. 2008;(2):3–14.
17. Christiansen A, Detmar M. Lymphangiogenesis and cancer. *Genes Cancer*. 2011;2:1146–58. doi: 10.1177/1947601911423028
18. Wagner M., Wiig H. Tumor interstitial Fluid Formation> characterisation and clinical implications. *Front Oncol*. 2015 May 26;5:115. doi: 10.3389/fonc.2015.00115.
19. Zibirov R.F., Mozerov S.A. Characteristics of the tumor cellular microenvironment. *Oncology Journal named after P.A. Herzen*. 2018;7(2):67–72.
20. Wiig H, Swartz MA. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiol Rev*. 2012;92:1005–60.
21. Daniel JM, Penzkofer D, Teske R., et al. Inhibition of miR-92a improves reendothelialization and prevents neointimal formation after vascular injury. *Cardiovascular studies*. 2014;103(4):564–72. doi: 10.1093/cvr/cvu162
22. Missiaen R, Morales-Rodriguez F, Ilen G. Targeting endothelial metabolism for antiangiogenesis therapy: a pharmacological perspective. *Vascul Pharmacol*. 2017;90:8–18. doi: 10.1016/j.vph.2017.01.001

23. Godo S., Takahashi J., Zasuda S., et al. Endothelium in coronary macrovascular and microvascular diseases. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2021;78:119–129.
24. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med.* 2003;9(6):603–653. doi: 10.1038/nm0603-653
25. Velikanova E.A., Golovkin A.S., Mukhamadiyarov R.A. The influence of VEGF in free and liposomal forms on angiogenesis in conditions of experimental myocardial infarction. *J Funda-mental Research.* 2014;10(part 3):482–486.
26. Potemina T.E., Guzikov E.V. *Mitochondrial changes in carcinogenesis as a target of antitumor therapy* (review). West. Medical Institute REAVIZ. 2020;(4):65–73.
27. Denisenko TV, Gorbunova AS, Zhivotovsky B. Cell death – based treatment of lung adenocarcinoma. *Frontiers Media S.A. (Lausanne, Switzerland).* 2018;t.7. doi: c.e355
28. Ihlen G, de Ziv P, Simons M, Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. *Circ.Res.* 2015;116:1231–1244. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.3
29. Cantelmo AR, Conradi LK, Bradic A., et al. Inhibition of the glycolytic activator PFKFB3 in the endothelium induces tumor vascular normalization, prevents metastasis and improves chemotherapy. *Cancer Cell.* 2016;30(6):968–85. doi: 10.1016/j.c cell.2016.10.006
30. Rokhleva K, Weiss K, Miranda-Santos I. Metabolism of endothelial cells in health and disease. *Trends in Cell Biology.* 2018;28:224–236. doi: 10.1016/j.tcb.2017.10.010
31. Li H., Sun H. Carmeliet P. Distinctive features of endothelial cell metabolism in health and disease. *Cell Metabolism.* 2019;30:414–433. doi: 10.1016/o.cmet.2019.08
32. Gromov P, Gromova I. Characterization of the Tumor Secretome from Tumor Interstitial Fluid (TIF). *Methods Mol Biol.* 2016;1459:231–47. doi: 10.1007/978-1-4939-3804-9_16
33. Dudnikov A.V., Kurochkina O.S. History of reconstructive surgery for lymphedema. Question reconstruction and plast. *Hir.* 2017;2(61):80–91.
34. Olszewsky W.L. Lymph Stasis: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *CRC Press.* 2019. 646 p.
35. Dadamov A.D. Ultrasound Dopplerography and Sonoelastography of soft tissue neoplasms of the head and neck. *Central Asian Medical Journal.* 2017;1-2:74–77.
36. Sinelnikov R.D. Atlas of human anatomy. *Lymphatic system.* 2017;2:428–459.
37. Baronzio G, Parmar G, Baronzio M, Kiselevsky M. Tumor Interstitial fluid: proteomic determination as a possible source of biomarkers. *Cancer Genomics Proteomics.* 2014;11:225–37.
38. Chen J, Zhen Z, Juan L, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Kidneys: Effects of Regional, Side and Hydration Variation on Functional Quantifications. *J Magn Reson Imaging.* 2023May;57(5):1576–1586.
39. Duraidi A.J., Tsbizova O.V. Nanotechnology in the treatment of cancer. *Biomedicine.* 2021;17(3E):26–27. doi: 10.33647//2713-0428
40. Serpukhovitin S.Yu., Bukhman A.I. *Indirect lymphography of the thyroid and parathyroid glands.* Chisinau;1991; PMID: 7414417.
41. Zhou H., Wang M., Zhang Y., et al. Functions and clinical significance of mechanical tumor microenvironment: cancer cell sensing, mechanobiology and metastasis. *Cancer Commun.* 2022 (London, May);42(5):374–400. doi: 10.1002/cac2.12294
42. Dvoretzky S.Yu., Kapshuk Ya.Yu., Komarov I.V., Akopov A.L. Application of fluorescent Angiography with indocyanine green in primary gastric esophagoplasty stem in patients with malignant tumors of the esophagus. *J Surgery.* 2023;11:72–81.
43. Danhier F. To exploit the tumor microenvironment: Since the EPR effect fails in the clinic, what is the future of nanomedicine? *J Control Release.* 2016 Dec 28;244(Pt A):108–121.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.11.3.001>



Фридман М.В., Прохоров А.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

«Оккультный» метастатический папиллярный рак щитовидной железы в современной клинической практике

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Подана: 23.05.2024

Принята: 12.07.2024

Контакты: kupriyan@rambler.ru

Резюме

В статье представлены истории болезни трех пациенток с отдаленными метастазами «оккультного» папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ). Во всех наблюдениях по результатам клинического и инструментального исследования первичная локализация рака в щитовидной железе исключалась. Поражения легких/костей развились у двух пациенток, ранее перенесших органосохранные операции по поводу узловых новообразований щитовидной железы. Еще в одном наблюдении метастазы ПРЩЖ в легких были ошибочно диагностированы как первичная периферическая аденокарцинома, и только обращение пациентки в поликлинику по поводу пневмонии COVID-19 спустя 15 лет после проведенного лечения позволило ретроспективно выявить истинную природу опухоли. Таким образом, интратиреоидная локализация и индолентные гистологические характеристики ПРЩЖ не позволяют исключить последующее поражение внутренних органов. Метастатический вариант «оккультного» ПРЩЖ может стать диагностической проблемой: история минимального хирургического лечения узловых образований щитовидной железы должна учитываться у пациентов с впервые обнаруженными метастазами в легких/костях.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярный рак, отдаленные метастазы, микрокарцинома

Fridman M., Prokharau A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

"Occult" Metastatic Papillary Thyroid Carcinoma in Real-World Clinical Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 23.05.2024

Accepted: 12.07.2024

Contacts: kupriyan@rambler.ru

Abstract

The study aimed a clinical and morphological analysis of observations of "occult" papillary microcarcinoma of the thyroid gland in order to illustrate the problems that doctors of various specialties face when examining and treating patients. Objective diagnostic difficulties, as well as the lack of awareness about distant metastases of "occult" thyroid cancer are features that must be considered when analyzing this kind of observations at clinical and anatomical conferences or in forensic medical examinations. Therefore, clinical and morphological features of "occult" papillary thyroid cancer (PTC) with distant metastases in three patients were reported. The primary localization of cancer in the thyroid gland in all these observations was excluded based on the results of clinical and instrumental studies. Lung/bone lesions developed in two patients who had previously undergone organ-preserving surgical treatment of thyroid nodules. In another observation, PTC metastases in the lungs were mistakenly diagnosed as primary peripheral lung adenocarcinoma, and only the patient's visit for COVID-19 pneumonia 15 years after treatment made it possible to identify the true nature of the tumour retrospectively. Thus, intrathyroidal localization and indolent histological characteristics per se were not associated with "harmful" biological behaviour. Metastatic variant of "occult" PTC can pose a diagnostic challenge: a history of minimal surgical treatment of thyroid nodules should be considered in patients with newly diagnosed lung/bone metastases.

Keywords: thyroid gland, papillary cancer, distant metastases, microcarcinoma

■ ВВЕДЕНИЕ

Широкая доступность сонографического метода исследования привела к росту частоты неинвазивных и неметастазирующих микрокарцином щитовидной железы [1]. С клинической точки зрения подавляющее большинство такого рода узловых образований не беспокоят пациентов и не угрожают их жизни в долгосрочной перспективе. Хотя по результатам аутопсийных исследований при «окультиных» (недиагностированных, латентных) дифференцированных карциномах щитовидной железы относительно часто встречаются такие признаки промежуточного риска развития рецидива, как минимальное экстрагитреоидное распространение и микроскопическая инвазия мелких венозных сосудов [2], тем не менее в реальной клинической



практике рецидивы и прогрессирование папиллярных карцином размером до 10 мм встречаются редко, что дало основание Американской тиреоидной ассоциации отказать от тонкоигольной аспирационной биопсии при отсутствии клинических и сонографических признаков экстратиреоидного роста карциномы и увеличенных регионарных лимфатических узлов [3].

Таким образом, наиболее актуальной проблемой рака щитовидной железы остается не выбор лечебной тактики, а поиск оптимального баланса между возможностью обнаружить карциному на доклинической стадии и ненанесением вреда пациенту при хирургическом лечении опухоли, хотя и злокачественной, но не угрожающей жизни ни в ближайшем, ни в отдаленном периоде наблюдения.

Клинические наблюдения, представленные далее, выбраны с целью проиллюстрировать сложности и ошибки диагностики, которые возникли в процессе поиска не определяемых клиническими методами обследования папиллярных карцином щитовидной железы, причем у всех рассмотренных пациенток отдаленные метастазы были первым проявлением заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из клинической базы, включающей за период с 1995 по 2022 г. 17 442 наблюдения папиллярного рака щитовидной железы, были проанализированы истории болезни трех пациентов. Для морфологического анализа были доступны срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, а также использовались антитела к тиреоглобулину (клон 1D4), TTF1 (клон SPT24), Ki-67 (клон MM1), BRAF V600E (PathnSitu Biotechnologies).

Наблюдения из практики

Первой пациентке 1958 г. р. в возрасте 35 лет была произведена гемитиреоидэктомия с одиночным узлом щитовидной железы (микропрепараты не представлены). В 2021 г. в возрасте 63 лет у пациентки было выявлено опухолевое образование, локализованное в 9-м грудном позвонке с вовлечением головки 9-го ребра, и проведено хирургическое лечение. Обнаружен метастатический рак щитовидной железы с фолликулярной архитектурой. Цитоплазма опухолевых клеток диффузно и интенсивно накапливала антитела к тиреоглобулину. Дальнейшее обследование не выявило каких-либо изменений в щитовидной железе, подозрительных на рак. Также не было обнаружено локального рецидива или отдаленных метастазов. Уровни тиреоглобулина, кальция и ионизированного кальция в плазме находились в пределах нормы: 3,263 нг/мл, 2,34 ммоль/л и 0,96 ммоль/л соответственно. Была выполнена тотальная тиреоидэктомия с профилактической диссекцией центральных лимфатических узлов. В остатках щитовидной железы выявлен очаг фолликулярного варианта папиллярного рака диаметром 6 мм, рядом обнаружены следы шовного материала. Как первичная (в щитовидной железе), так и метастатическая (в позвонке) опухоли имели сходную гистологическую картину (рис. 1). Кроме того, обнаружена нефункционирующая аденома правой нижней паращитовидной железы размером 25 мм. Пациентке проведено лечение ^{131}I через 6 месяцев после операции. В настоящее время находится в ремиссии.

Вторая пациентка также родилась в 1958 г., в возрасте 25 лет (1983 г.) получила лечение папиллярной карциномы щитовидной железы (микропрепараты не представлены) в объеме лобэктомии и послеоперационной лучевой терапии в суммарной

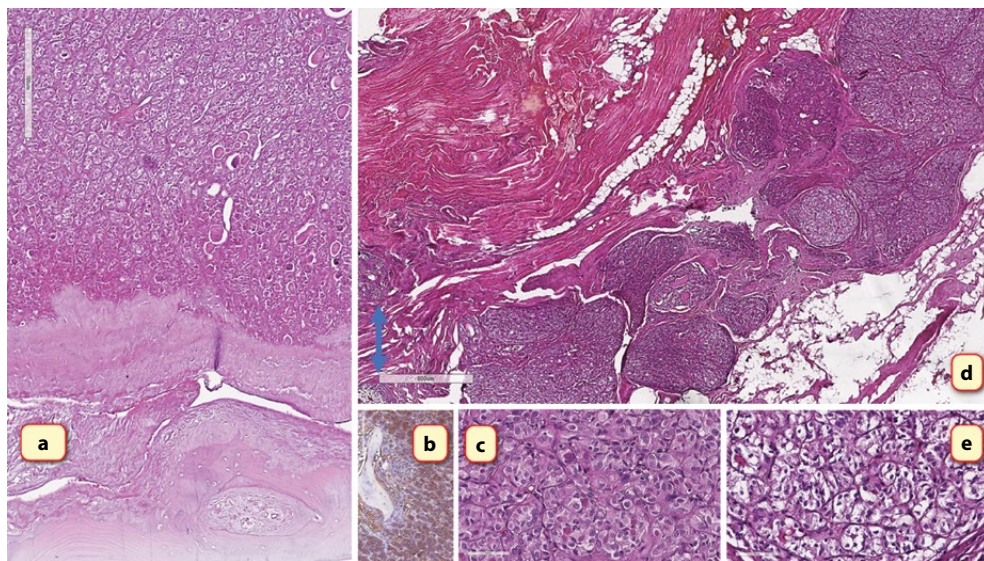


Рис. 1. Папиллярный рак щитовидной железы с метастазом в кости скелета (а, $\times 100$; б, $\times 200$ (окраска с антителом тиреоглобулин); в, $\times 400$: метастаз; д, $\times 200$ – разрастания первичной опухоли среди мышечной, жировой и фиброзной ткани, шовный материал обозначен двойной стрелкой; е, $\times 400$ – ядерные изменения, характерные для фолликулярного варианта папиллярного рака в первичной опухоли). Идентичная архитектоника первичной опухоли (д) и ее органного метастаза (а), а также тождественные специфические изменения в ядрах карциномы (в, е). Гематоксилин и эозин (кроме б)

Fig. 1. Papillary thyroid cancer with metastasis to the bones of the skeleton (a, $\times 100$; b, $\times 200$ (staining with thyroglobulin antibody), в, $\times 400$: metastasis; д, $\times 200$ – primary tumor growth among muscle, fat and fibrous tissue, suture material is indicated by a double arrow; е, $\times 400$ – nuclear changes characteristic of the follicular variant of papillary cancer in the primary tumor). Identical architectonics of the primary tumor (d) and its organ metastasis (a), as well as identical specific changes in the carcinoma nuclei (в, е). Hematoxylin and eosin (except b)

дозе 44 Грей (Гр). Двадцать шесть лет спустя, в возрасте 51 года (2009 г.), у нее был диагностирован светлоклеточный вариант почечноклеточного рака почки (ПКР) и выполнена резекция почки. Через 11 лет (2020 г.) в возрасте 62 лет у нее был выявлен единичный узел в нижней доле правого легкого, подозрительный на метастаз ПКР. Выполнена видеоторакоскопия с атипичной резекцией легкого. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования (положительная реакция с антителами к тиреоглобулину) позволили диагностировать метастатический папиллярный рак щитовидной железы (рис. 2а). Пациентке выполнена тиреоидэктомия с лимфодиссекцией, и в остатках щитовидной железы были обнаружены три топографически разделенных образования размером от 1 до 3 мм. Заслуживает внимания то, что эти небольшие по размеру очаги отличались друг от друга (NIFTP размером 3 мм (рис. 2b, 2c), инциденталомой размером 1 мм с обширным склеротическим участком (рис. 2d, 2e) и инвазивная папиллярная микрокарцинома размером 3 мм с равными долями фолликулярного и онкоцитарного вариантов строения (рис. 2f)). Ни одна из этих опухолей не имела папиллярной архитектоники, как в метастазе в легкое. Тем не менее гистологический вид клеток онкоцитарной части инвазивной папиллярной

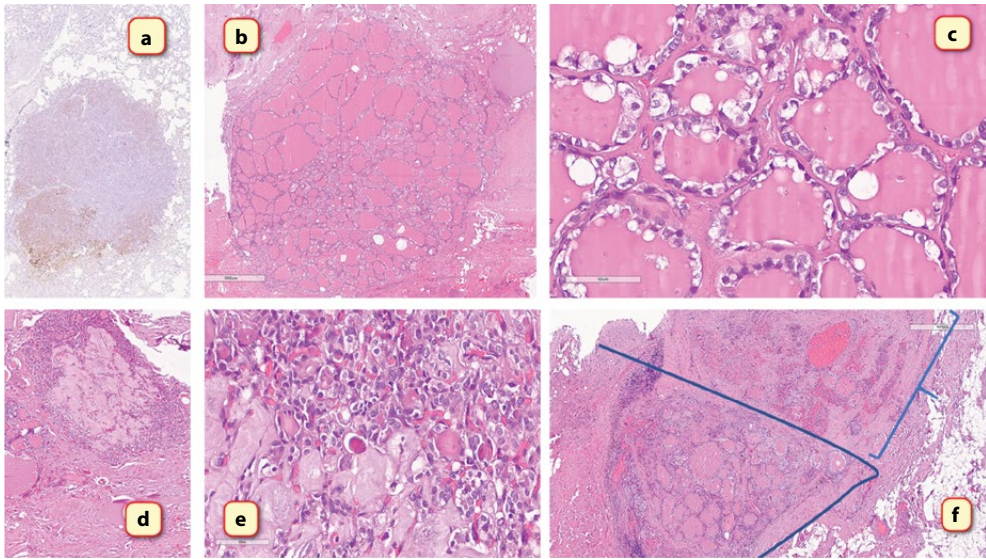


Рис. 2. Папиллярный рак щитовидной железы с метастазом в легких (а, $\times 8$ – метастаз в легких, окраска с антителом тиреоглобулин; b, c, d, e, f – опухолевые узлы в щитовидной железе, гематоксилин и эозин). NIFTP размером 3 мм: b, $\times 25$; c, $\times 400$. Инциденталомой размером 1 мм с обширным склеротическим участком: d, $\times 75$; e, $\times 400$. Инвазивная папиллярная микрокарцинома размером 3 мм с равными долями фолликулярного (внутри клина) и онкоцитарного (скобка) вариантов строения: f, $\times 33$

Fig. 2. Papillary thyroid cancer with metastasis in the lungs (a, $\times 8$ – metastasis in the lungs, staining with the thyroglobulin antibody; b, c, d, e, f – tumor nodes in the thyroid gland, hematoxylin and eosin). NIFTP size 3 mm: b, $\times 25$; c, $\times 400$. An incidentaloma measuring 1 mm with an extensive sclerotic site: d, $\times 75$; e, $\times 400$. Invasive papillary microcarcinoma of 3 mm in size with equal proportions of follicular (inside the wedge) and oncocyctic (bracket) variants of structure: f, $\times 33$

микрокарциномы был аналогичен клеткам на поверхности сосочков метастатического рака щитовидной железы (рис. 3). Пациентка прошла курс радиойодтерапии и в настоящее время находится в ремиссии.

История болезни третьей пациентки, 1943 г. р., также примечательна тем, что в возрасте 55 лет при проведении флюорографии у нее было диагностировано бессимптомное узловое образование верхней доли правого легкого размером 15 мм, которое постепенно увеличилось до 20 мм в 2001 г. и до 27 мм в 2007 г. Спустя 9 лет наблюдения появилось новое образование в верхней доле левого легкого размером 6 мм. При КТ-исследовании в том же 2007 г. были выявлены множественные очаги размером 2–5 мм по всем легочным полям обоих легких. По результатам биопсийного исследования одного из узлов была диагностирована папиллярная аденокарцинома, что дало основание диагностировать периферический рак легкого с диссеминацией. Пациентке было проведено 9 курсов системной химиолучевой терапии (58 Гр для правого легкого и 18 Гр для левого легкого). За время наблюдения самый первый очаг поражения (в верхней доле правого легкого) увеличился до 30 мм (в 2017 г.), тогда как все остальные ранее выявленные узлы были стабильными, и новых очагов опухолевого роста не наблюдалось. В 2022 г. после выздоровления

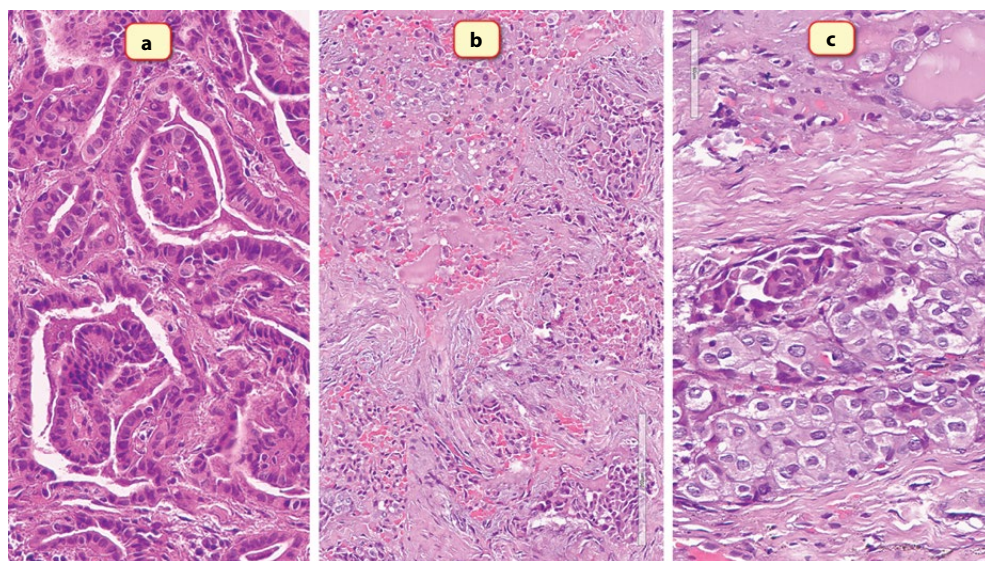


Рис. 3. Сравнительная морфологическая характеристика метастаза (а, $\times 400$) и первичной опухоли (b, $\times 180$: комплексы карциномы в просвете мелких сосудов; c, $\times 400$: характерные клеточные изменения). Гематоксилин и эозин

Fig. 3. Comparative morphological characteristics of metastasis (a, $\times 400$) and primary tumor (b, $\times 180$: carcinoma complexes in the lumen of small vessels; c, $\times 400$: characteristic cellular changes). Hematoxylin and eosin

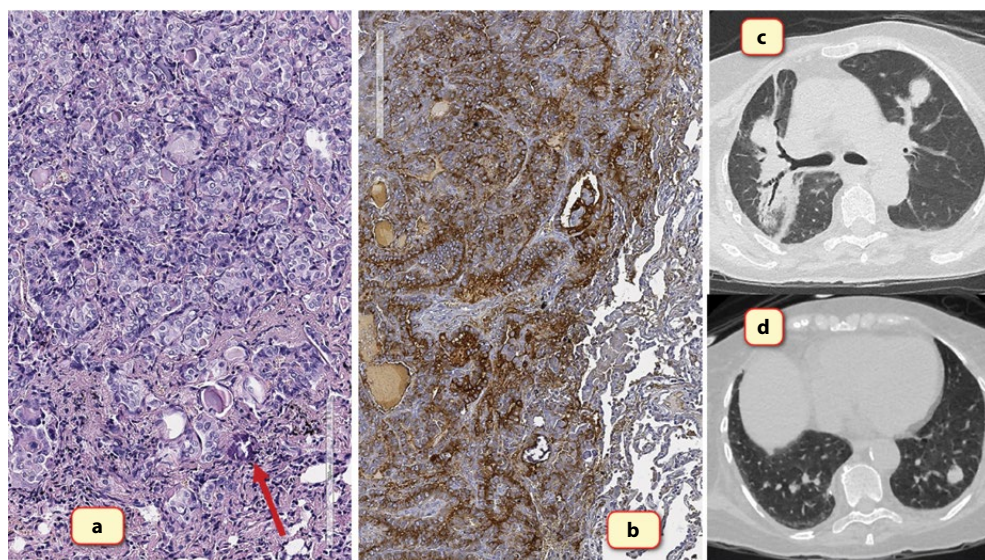


Рис. 4. Метастаз папиллярной карциномы в легком: а, $\times 200$, гематоксилин и эозин; b, $\times 180$, окраска с антителом тиреоглобулин – папиллярная и фолликулярная архитектоника, псаммомное тельце (стрелка); c, d – КТ-картина метастазов в легкие

Fig. 4. Metastasis of papillary carcinoma in the lung: a, $\times 200$, hematoxylin and eosin, b, $\times 180$, staining with thyroglobulin antibody – papillary and follicular architectonics, psammoma body (arrow); c, d – CT-picture of lung metastases

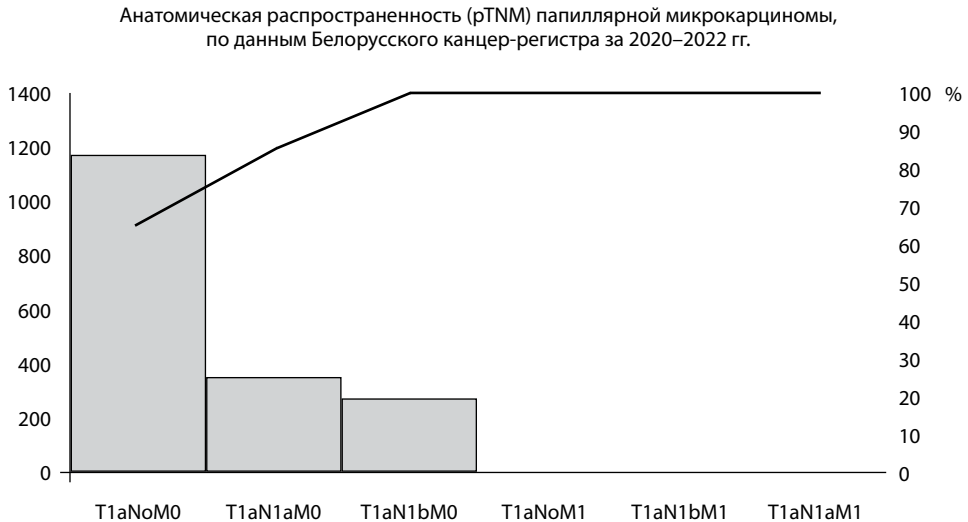


Рис. 5. Папиллярная микрокарцинома, классифицированная по pTNM, по результатам хирургического лечения белорусских пациентов за период 2020–2022 гг.
Fig. 5. Papillary microcarcinoma, classified by pTNM, based on the results of surgical treatment of Belarusian patients for the period 2020–2022

от пневмонии, вызванной COVID-19, пациентка вновь попала на прием к онкологу, и на этот раз внимание было обращено на необычную долгосрочную выживаемость пациентки с распространенной карциномой легкого.

Архивные гистологические микропрепараты были пересмотрены, и опухолевая ткань была положительно окрашена антителами к тиреоглобулину (рис. 4). Кроме того, из архивных историй болезни получена важная информация о длящемся на протяжении десятилетий бессимптомном узловом зобе. Лабораторная оценка выявила повышенный (157 нг/мл) уровень тиреоглобулина при нормальном уровне тиреотропного гормона (1,099 мЕд/л). Была диагностирована папиллярная карцинома щитовидной железы, хотя УЗИ щитовидной железы и лимфатических узлов шеи не выявило эхографических признаков, подозрительных на злокачественное новообразование. Пациентка отказалась от операции и была помещена под активное наблюдение.

У всех трех пациенток ткань карциномы щитовидной железы была исследована на наличие точечной мутации BRAF V600E с отрицательным результатом во всех случаях.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема диагностики и лечения микрокарцином остается в списке приоритетных во многих странах мира, включая Беларусь. Так, по данным Белорусского канцер-регистра за 2020–2022 гг., это новообразование было диагностировано у 6 из 10 пациентов (62,66%), госпитализированных в специализированные отделения с узлами щитовидной железы, где на дооперационном этапе подозревался

или по результату цитологического исследования верифицировался рак щитовидной железы. В этой группе без метастазов заболевание протекало у 65,3% пациентов, однако наблюдались и пациенты с наличием отдаленных метастазов при карциномах с распространением опухоли pT1aNo и pT1aN1b (рис. 5).

Официальное «признание» варианта папиллярного рака щитовидной железы, носящего название «неинкапсулированного (скрытого) склерозирующего рака», было получено после включения в Международную гистологическую классификацию опухолей щитовидной железы (ВОЗ, 1972 г.). В клиническом понимании использование этого термина правомочно при описании метастазов тиреоидной карциномы без пальпируемого узла в самом органе (в более современной трактовке – до выявления первичного опухолевого узла) [5, 6].

В действующей классификации опухолей эндокринной системы папиллярная микрокарцинома не считается отдельным подтипом [7]. Метастатический потенциал этого новообразования зависит от гистологических характеристик и наличия/отсутствия клинической симптоматики. Так, папиллярные микрокарциномы с клиническими проявлениями, как правило, обнаруживались в виде узлов от 6 до 10 мм, часто множественных, и сопровождалась экстраиреоидным распространением, лимфоваскулярной инвазией, метастазами. Несмотря на агрессивное хирургическое лечение, клинически значимые опухоли были способны прогрессировать и рецидивировать [6, 8]. Риск развития рецидива повышался и при наличии «агрессивных» морфологических вариантов рака щитовидной железы, распространенной сосудистой инвазии, росте в мышцах за пределами капсулы органа [3].

У первого из описанных пациентов заболевание дебютировало с одиночного органного метастаза. Диагноз был верифицирован с применением иммуногистохимического метода исследования, но клиническая и сонографическая картина не позволила обнаружить первичную опухоль. Тем не менее по результатам морфологического исследования был выявлен небольшой (6 мм) очаг фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы с экспансивным ростом. Архитектоника первичной и архитектоника метастатической карциномы были идентичны, что указывает на высокую вероятность причинной связи между этими новообразованиями. Таким образом, традиционная лечебная тактика, позволяющая проводить ограниченные хирургические вмешательства при интраиреоидной микрокарциноме «неагрессивного» морфологического строения, может быть неэффективной [6]. С другой стороны, шовный материал, обнаруженный в непосредственной близости от разрастаний рака, позволяет предположить, что имеет место рецидив через 28 лет после первой операции в 1993 г. и прогрессирование в виде поражения грудного позвонка. Размер удаленного в 1993 г. тиреоидного узла неизвестен, но, как показывают сходные наблюдения (например, у пациента, подвергнутого тотальной тиреоидэктомии в 1974 г. по поводу папиллярной карциномы с распространением T2 (односторонние множественные узлы) N0M0), в 2016 г. произошло прогрессирование процесса с поражением легких. Это позволяет заключить, что возврат клинически значимого заболевания может произойти даже спустя 40 и более лет после радикального лечения.

У второго пациента в анамнезе были сведения о двух злокачественных опухолях – папиллярном раке щитовидной железы и ПКР, а также о применении дистанционного облучения в лечении первой злокачественной опухоли. Временной



промежуток между вторым первичным злокачественным новообразованием и вновь обнаруженным метастатическим очагом в легких указывал на высокую вероятность прогрессирования ПКР. Однако гистологический анализ показал, что метастазы в легких принадлежат папиллярной карциноме щитовидной железы. В щитовидной железе были обнаружены три анатомически разделенные мелкие опухоли, и только одна из них имела единый очаг сосудистой инвазии и частично состояла из клеток, идентичных клеткам метастатического узла (папиллярная микрокарцинома, инфильтративный фолликулярный вариант).

Высокая частота мультифокального роста характерна для радиационно-индуцированного папиллярного рака щитовидной железы [11]. Как показано во многих эпидемиологических исследованиях, общий риск метакронных первичных злокачественных новообразований, не связанных со щитовидной железой, увеличивается у выживших после рака щитовидной железы. Наибольший риск метакронного первичного рака наблюдался в течение 5 лет после постановки диагноза и был повышен у более молодых пациентов. Однако не было обнаружено значимой связи между воздействием лучевой терапии и риском метакронных первичных заболеваний у взрослых, за исключением злокачественных новообразований костей и мягких тканей [9–11]. Таким образом, эффект потенциально канцерогенной терапии на развитие как тиреоидной, так и нетиреоидной карциномы у этого пациента сомнителен.

Поражения щитовидной железы можно рассматривать как мультифокальную метакронную (в 1983 г. и 2021 г.) папиллярную карциному щитовидной железы с отдаленными метастазами, первоначально представленную небольшой папиллярной микрокарциномой с сосудистой инвазией. В качестве альтернативной гипотезы можно предположить, что отдаленные метастазы медленно увеличивались и были обнаружены на 37-м году после гемитиреоидэктомии, а в остатках щитовидной железы за этот период наблюдения возникли три рецидивных новообразования низкой степени злокачественности.

Клинико-морфологическая характеристика в двух вышеописанных наблюдениях соответствует выводу о том, что у пациентов с раком щитовидной железы низкого риска рецидива и прогрессирования как отдаленные метастазы, так и первичные микрокарциномы щитовидной железы обнаруживаются синхронно [12]. Действительно, первичный и метастатический папиллярный рак щитовидной железы у описанных пациентов был случайно выявлен в одни и те же промежутки времени, хотя в обоих случаях метастазы экстращитовидной локализации были обнаружены несколько раньше.

Заболевание у третьей пациентки имело классическое клиническое течение скрытого метастатического рака щитовидной железы. Ошибка в диагностике легочного метастаза привела к избыточному лечению, но не повлияла на благоприятный прогноз. Даже отдаленные метастазы папиллярной микрокарциномы щитовидной железы, существовавшие на протяжении 25 лет, и наличие самой первичной опухоли не имели клинических проявлений.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендуемые алгоритмы диагностики и лечения узловых образований и дифференцированного рака щитовидной железы носят противоречивый характер. С одной стороны, можно согласиться, что у подавляющего большинства пациентов

папиллярный рак щитовидной железы протекает неагрессивно, для карцином менее 1 см характерен низкий метастатический потенциал, такого рода узловые образования даже не требуют интраоперационного гистологического и/или цитологического исследования при отсутствии клинических и сонографических признаков малигнизации. В приведенных нами наблюдениях все первичные опухоли имели фолликулярную архитектуру и в минимальной степени демонстрировали инвазивный рост. Даже без радикального хирургического лечения рак у этой группы пациентов в отдаленном периоде демонстрировал благоприятное течение. С другой стороны, клинко-морфологические особенности описанных новообразований противоречат мнению о том, что все небольшие или унифокальные интратиреоидные инкапсулированные или малоинвазивные карциномы щитовидной железы фолликулярной архитектуры совершенно безвредны для пациента. Нельзя не учитывать и возможность мультифокального роста микрокарцином, даже различной гистологической структуры. Поэтому тактика в отношении показаний к биопсии и объема операции требует дальнейшего обсуждения.

Приведены наблюдения папиллярного рака щитовидной железы небольших размеров в виде как одиночных узлов, так и многоочаговых образований, с отдаленными метастазами, развивавшимися синхронно или вследствие длительного прогрессирования. Все первичные опухоли имели фолликулярную архитектуру и в минимальной степени демонстрировали инвазивный рост. Метастазы в костях/легких демонстрировали солидный/трабекулярный/фолликулярный или преимущественно папиллярный рисунок, и клетки опухоли положительно реагировали с антителами к тиреоглобулину. С другой стороны, даже без радикального хирургического лечения рак у этой группы пациентов в отдаленном периоде демонстрирует благоприятное течение.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lamartina L, Deandreis D, Durante C, Filetti S. ENDOCRINE TUMOURS: Imaging in the follow-up of differentiated thyroid cancer: current evidence and future perspectives for a risk-adapted approach. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(5):185–202. doi: 10.1530/EJE-16-0088.
2. Robenshtok E, Neeman B, Reches L, Ritter A, Bachar G, Kaminer K, Shimon I, Mizrahi A. Adverse Histological features of differentiated thyroid cancer are commonly found in autopsy studies: implications for treatment guidelines. *Thyroid.* 2022;32(1):37–45. doi: 10.1089/thy.2021.0268.
3. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 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. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
4. Hedinger Chr., in collaboration with Sobin L.H. *Histological typing of thyroid tumours. International histological classification of tumours № 11.* World Health Organization, Geneva, 1974:22–23.
5. Lushnikov E.F., Vtyurin B.M., Cyb A.F. *Microcarcinoma of the thyroid gland.* M.: Medicina, 2003:17–23. (in Russian)
6. Lo C.Y., Chan W.F., Lang B.H., Lam K.Y., Wan K.Y. Papillary microcarcinoma: is there any difference between clinically overt and occult tumors? *World J Surg.* 2006;30(5):759–66. doi: 10.1007/s00268-005-0363-8.
7. Baloch Z.W., Asa S.L., Barletta J.A., Ghossein R.A., Juhlin C.C., Jung C.K., LiVolsi V.A., Papotti M.G., Sobrinho-Simões M., Tallini G., Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):27–63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3.
8. Anda Apiñániz E., Zafon C., Ruiz Rey I., Perdomo C., Pineda J., Alcalde J., García Goñi M., Galofré J.C. The extent of surgery for low-risk 1–4 cm papillary thyroid carcinoma: a catch-22 situation. A retrospective analysis of 497 patients based on the 2015 ATA Guidelines recommendation 35. *Endocrine.* 2020;70(3):538–543. doi: 10.1007/s12020-020-02371-9.
9. Rubino C., Cailleux A.F., Abbas M., Diallo I., Shamsaldin A., Caillou B., De Vathaire F., Schlumberger M. Characteristics of follicular cell-derived thyroid carcinomas occurring after external radiation exposure: results of a case control study nested in a cohort. *Thyroid.* 2002;12(4):299–304. doi: 10.1089/10507250252949423.
10. Rubino C., de Vathaire F., Dottorini M.E., Hall P., Schwartz C., Couette J.E., Dondon M.G., Abbas M.T., Langlois C., Schlumberger M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;89(9):1638–44. doi: 10.1038/sj.bjc.6601319.
11. Brown A.P., Chen J., Hitchcock Y.J., Szabo A., Shrieve D.C., Tward J.D. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):504–15. doi: 10.1210/jc.2007-1154.
12. Xu B., Tuttle R.M., Sabra M.M., Ganly I., Ghossein R. Primary thyroid carcinoma with low-risk histology and distant metastases: clinicopathologic and molecular characteristics. *Thyroid.* 2017;27(5):632–640. doi: 10.1089/thy.2016.0582.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.11.3.011>



Лис А.П.¹, Трухан А.В.²✉, Доломанова Е.В.², Мавричев С.А.², Короленко М.С.²,
Кожанова И.Н.³

¹ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

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

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Фармакоэкономическая позиция олапариба в поддерживающей терапии BRCA-ассоциированного распространенного рака яичников высокой степени злокачественности

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, систематический поиск литературы, фармакоэкономический анализ, подготовка публикации, редактирование статьи – Лис А.П., Кожанова И.Н., систематический поиск литературы, подготовка публикации, редактирование статьи – Трухан А.В., Короленко М.С., редактирование статьи – Доломанова Е.В., Мавричев С.А.

Подана: 17.08.2024

Принята: 27.09.2024

Контакты: nar_wen@mail.ru, annavladimir@rambler.ru

Резюме

В данной статье представлена фармакоэкономическая позиция олапариба в поддерживающей терапии BRCA-ассоциированного распространенного рака яичников высокой степени злокачественности. В ходе проведения «прецедентного» анализа ICUR, рассчитанный для олапариба, сравнивается с ICUR лекарственных препаратов, уже включенных в государственные ограничительные перечни, а именно с брентуксимабом, палбоциклибом и венетоклаксом. В результате установлено, что олапариб характеризуется меньшим значением ICUR – стоимостью одного дополнительного QALY, чем препараты венетоклакс и брентуксимаб, включенные в ограничительный перечень.

Ключевые слова: олапариб, рак яичников

Lis A.¹, Truhan A.², Dolomanova E.², Mavrichev S.², Korolenko M.², Kozhanova I.³

¹ City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomical Position of Olaparib in the Maintenance Therapy of BRCA-Associated Advanced Ovarian Cancer of High Malignancy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, systematic literature search, pharmacoeconomical analysis, publication preparation, article editing – Lis A., Kozhanova I., systematic literature search, publication preparation, article editing – Truhan A., Korolenko M., article editing – Dolomanova E., Mavrichev S.

Submitted: 17.08.2024

Accepted: 27.09.2024

Contacts: nar_wen@mail.ru, annavladimir@rambler.ru

Abstract

This article presents the pharmacoeconomic position of olaparib for maintenance therapy in patients with advanced BRCA-associated high-grade ovarian cancer. In a "precedent" analysis, the ICUR calculated for olaparib is compared with the ICUR of drugs already included in national health care system such as brentuximab, palbociclib, and venetoclax. The results show that olaparib has a lower ICUR (cost per additional QALY) than venetoclax and brentuximab, which are already included in the national health care system.

Keywords: olaparib, ovarian cancer

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди женщин во всем мире. По данным Белорусского канцер-регистра, в 2022 г. в структуре заболеваемости РЯ находился на 4-м месте после рака молочной железы, колоректального рака и рака тела матки. На его долю приходится 4,8% всех новых случаев заболевания. В структуре смертности от всех злокачественных опухолей РЯ занимает пятое место после колоректального рака, рака молочной железы, желудка, поджелудочной железы и составляет 5,9% от всех неоплазм. Среди злокачественных опухолей женских половых органов в структуре смертности РЯ занимает лидирующую позицию. Пик заболеваемости эпителиальными злокачественными новообразованиями яичников приходится на возрастной интервал 40–70 лет, средний возраст заболевших составляет 54 года [1].

Несмотря на значительные достижения в диагностике патологии, более чем в 50% случаев РЯ выявляется на III–IV стадиях заболевания, при которых 5-летняя скорректированная выживаемость не превышает 38,3% и 14,5% соответственно [2–4].

Трудности ранней диагностики, быстрый рост, раннее имплантационное метастазирование по серозным оболочкам малого таза и брюшной полости, неудовлетворительные результаты лечения распространенных форм – все это дает основание



считать рак яичников одной из наиболее злокачественных опухолей с крайне неблагоприятным прогнозом [6, 7].

Стандартным лечением пациентов, страдающих распространенным РЯ, является сочетание циторедуктивной операции и последующей химиотерапии препаратами платины и таксансодержащими препаратами. У большинства пациентов с данным видом опухоли при отсутствии остаточной опухоли (~80%) наблюдается полный ответ после первой линии лечения; у более чем 60% пациентов с остаточным заболеванием <1 см (оптимальная циторедукция) и у около 80% пациентов с остаточным заболеванием >1 см прогрессирование заболевания отмечается в течение 18 месяцев, часто из-за химиорезистентности [8–11]. Медиана продолжительности жизни после возникновения рецидива РЯ составляет 8–15 месяцев, а общая 5-летняя выживаемость не превышает 20–35% [12].

Наследственная предрасположенность к эпителиальному раку яичников, присутствующая по крайней мере у 15% пациентов, в большинстве случаев вызвана герминальными мутациями в генах BRCA1 или BRCA2 (breast cancer genes, ген рака груди). Гетерозиготные носители зародышевых мутаций BRCA1 или BRCA2 имеют повышенный пожизненный риск развития рака яичников (BRCA1 40–60%; BRCA2 11–30%) [13].

Наличие клинически значимых мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 вызывает потерю функции белков, кодируемых этими генами, в результате чего нарушается основной механизм репарации двунитевых разрывов ДНК. Альтернативные пути репарации (BER, NHEJ) не способны полностью исключить накопление большого числа ошибок в первичной структуре ДНК (геномная нестабильность), следствием чего является повышенный риск возникновения злокачественных новообразований, таких как рак молочной железы, рак яичников, рак простаты, рак поджелудочной железы [14].

При раке яичников мутации генов BRCA 1/2 выявляются в 22–28% случаев [14].

Лечение пациентов с РЯ в Республике Беларусь осуществляется согласно клиническому протоколу «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018). Согласно протоколу диагностики и лечения злокачественных новообразований у взрослого населения, поддерживающая терапия при распространенном раке яичников после завершения комплексного лечения, включающего циторедуктивную хирургию и химиотерапию препаратами платины и таксанами, не предусмотрена. Пациентки без поддерживающей терапии наблюдаются и обследуются согласно протоколу.

При выявлении у пациентов мутации в генах BRCA1/2 эффективной стратегией лечения является применение ингибитора поли(АДФ-рибоза)полимеразы (poly(ADPribose)polymerase, PARP-ингибитора) – олапариба. В случаях, когда блокируется фермент PARP, клетки не могут эффективно восстанавливать одонитевые разрывы. Во время репликации ДНК эти одонитевые разрывы переходят в двунитевые. Накопление двунитевых разрывов при нарушении их восстановления в случае мутации BRCA1/2 ведет к селективной гибели опухолевых клеток [14].

Ингибиторы PARP используют концепцию «синтетической летальности», которая описывает ситуацию, когда мутация в одном из двух генов по отдельности не имеет эффекта, но в комбинации приводит к гибели клетки. Показано, что клеточные линии с мутацией BRCA1 или BRCA2 обладают высокой чувствительностью к ингибиторам

PARP по сравнению с гетерозиготными мутантными клетками или клетками дикого типа [13]. Клиническое доказательство этой концепции при РЯ было впервые продемонстрировано в исследовании I фазы с повышением дозы ингибитора PARP, олапариба [15], а затем подтверждено в исследовании II фазы при использовании олапариба у пациентов с зародышевой мутацией BRCA1 или BRCA2 (частота ответов RECIST 33% в дозе 400 мг два раза в день), которое включало пациентов с резистентным к препаратам платины заболеванием [16].

В 3-й фазе рандомизированного двойного слепого международного исследования SOLO1 (NCT01844986) изучалась поддерживающая терапия олапарибом, которая обеспечила значительное улучшение выживаемости без прогрессирования по сравнению с плацебо у пациентов с впервые диагностированным распространенным раком яичников и мутацией BRCA, ответивших на химиотерапию первой линии с применением препаратов платины [17]. 390 пациентов были рандомизированы в группы олапариба и плацебо в соотношении 2 к 1 – 260 и 130 пациентов соответственно. Пациенты получали 300 мг олапариба в таблетках или плацебо два раза в день. Исследуемое лечение либо: (1) продолжалось до тех пор, пока исследователь не оценил объективное рентгенологическое прогрессирование заболевания; (2) было остановлено через 2 года у пациентов с полным ответом или без признаков заболевания; (3) продолжалось более 2 лет у пациентов с сохраняющимся частичным ответом; или (4) было остановлено, если другие критерии прекращения были выполнены.

Медиана выживаемости без прогрессирования не была достигнута в группе олапариба (95% ДИ не поддается расчету), в группе плацебо составила 13,8 месяца (95% ДИ 11,1–18,2).

Последующее наблюдение в течение 5 лет после завершения исследования SOLO1 показало медиану выживаемости без прогрессирования заболевания 56,0 месяца (95% ДИ 41,9 – не достигнут) в группе олапариба по сравнению с 13,8 месяца (11,1–18,2) в группе плацебо (ОР 0,33; 95% ДИ 0,25–0,43). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 48% (95% ДИ 41–55) в группе олапариба и 21% (95% ДИ 14–28) в группе плацебо [18]. Анализ общей выживаемости (ОВ) был проведен через 7 лет после рандомизации последнего пациента, при этом медиана продолжительности наблюдения за ОВ составила 88,9 (85,7–93,6) месяца в группе олапариба и 87,4 (84,3–91,7) месяца в группе плацебо [19]. Медиана ОВ не была достигнута в группе олапариба по сравнению с 75,2 месяца (95% ДИ, от 65,4 до недостигнутого) в группе плацебо, при ОР 0,55 (95% ДИ, от 0,40 до 0,76; $P=0,0004$) [20]. Медиана TFST (времени от рандомизации до первого последующего лечения или смерти, *time from random assignment to first subsequent therapy or death*) (зрелость данных 59,6%) составила 64,0 месяца (95% ДИ, 47,7–93,2) для олапариба по сравнению с 15,1 месяца (95% ДИ, 12,7–20,5) для плацебо, с ОР 0,37 (95% ДИ, от 0,28 до 0,48) [19].

Профиль безопасности олапариба оказался благоприятным: большинство нежелательных явлений были событиями 1-й и 2-й степени [20]. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 39% пациентов в группе олапариба и у 18% пациентов в группе плацебо [21]. Анемия была наиболее частым серьезным нежелательным явлением (у 22% пациентов в группе олапариба и у 2% пациентов в группе плацебо). Никакие нежелательные явления, произошедшие во время исследования



или в течение 30 дней после его прекращения, не привели к смерти. Нежелательные явления обычно корректировали прерыванием лечения или снижением дозы, реже отменой. Наиболее частыми побочными эффектами, которые привели к прекращению лечения, были тошнота и анемия [21].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе результатов фармакоэкономического исследования оценить целесообразность применения лекарственного препарата Линпарза (олапариб) для поддерживающей терапии пациентов с распространенным эпителиальным раком яичников высокой степени злокачественности в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При проведении фармакоэкономического исследования использовались анализ минимизации затрат, анализ «затраты – полезность», «прецедентный» анализ с учетом данных систематического обзора о применении лекарственного препарата Линпарза (олапариб) для поддерживающей терапии пациентов, страдающих распространенным эпителиальным раком яичников высокой степени злокачественности.

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.

Для проведения анализа используется формула:

$$CMA = DC1 - DC2,$$

где CMA – показатель разницы затрат;

DC1 – прямые затраты при применении 1-го метода;

DC2 – прямые затраты при применении 2-го метода.

Анализ «затраты – полезность» также является вариантом анализа эффективности затрат. Используется для оценки альтернативных технологий при условии, что 2 или более метода вмешательства дают различный клинический эффект. При данном анализе результаты вмешательства оцениваются критерием «полезности» с точки зрения пациента.

Для проведения анализа полезности затрат используется формула:

$$CUR = DC / Ut,$$

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

DC – прямые затраты;

Ut – утилитарность (полезность) метода лечения.

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

На основе данных об эффективности и стоимости сравниваемых альтернативных технологий рассчитан инкрементальный коэффициент «затраты – полезность» – ICUR (incremental cost-utility ratio), отражающий стоимость одного дополнительного QALY при применении более эффективной технологии. Для расчета инкрементального коэффициента «затраты – полезность» используется формула:

$$ICUR = (Cost1 - Cost2) / (Ut1 - Ut2),$$

где ICUR – инкрементальный коэффициент «затраты – полезность»;

Cost1, Cost2 – соответственно затраты на применение 1-го метода и 2-го метода, бел. руб.;

Ut1, Ut2 – соответственно показатели полезности при применении 1-го метода и 2-го метода, QALY.

В ходе проведения «прецедентного» анализа ICUR, рассчитанный для исследуемого лекарственного препарата, сравнивается с ICUR лекарственных препаратов, уже включенных в государственные ограничительные перечни. Результат «прецедентного» анализа позволяет определить экономическую целесообразность применения лекарственного препарата олапариб и его место в ограничительном списке.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ минимизации затрат. Для проведения анализа минимизации затрат был изучен протокол «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018) на предмет поддерживающей терапии пациентов с распространенным эпителиальным раком яичников высокой степени злокачественности с мутацией BRCA. Установлено, что для данной категории пациентов поддерживающая терапия не предусмотрена. В качестве технологии сравнения была выбрана схема наблюдения за пациентками без лечения. Согласно протоколу, пациентки, прошедшие курс лечения, наблюдаются по следующему режиму: первые два года – один раз в 3 месяца, третий год – один раз в 4 месяца, четвертый и пятый год – один раз в полгода, шестой и последующие годы – один раз в год. При каждом посещении врача проводится комплексный гинекологический осмотр, выполняется забор крови на определение уровня СА-125 либо, по показаниям, маркеры AFP, бета-хорионический гонадотропин, NSE. Каждые полгода предусмотрено проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости и малого таза, а также КТ или МРТ органов брюшной полости и малого таза и комплексное обследование молочных желез ежегодно. Так, средние затраты на наблюдение за пациентами в первые два года составят 961,00 бел. руб., за третий год – 844,10 бел. руб., за четвертый и пятый – 727,21 бел. руб. и в шестом и последующих – 610,31 бел. руб. при включении в анализ стоимости услуг по прейскуранту цен для граждан Республики Беларусь Минского городского клинического онкологического центра (по состоянию на апрель 2024 года).

Затраты на год лечения лекарственным препаратом олапариб (таблетки, покрытые оболочкой 150 мг) составят 163 870,40 бел. руб. по данным электронной



торговой площадки Белорусской универсальной товарной биржи (по состоянию на 24.04.2024), что значительно превышает затраты на ведение пациентов без лечения.

Анализ «затраты – полезность». На основании РКИ SOLO1 построена модель ведения пациента с распространенным РЯ высокой степени злокачественности с мутацией BRCA: на протяжении 24 месяцев пациент получает олапариб в дозе 300 мг (2 таблетки по 150 мг) 2 раза в день [22, 23], наблюдается по схеме согласно протоколу лечения.

Первая технология сравнения представляет собой прием пациентом олапариба в течение 24 месяцев и наблюдение по схеме протокола лечения до прогрессирования заболевания на протяжении 56 месяцев (время до объективного рентгенологического прогрессирования, по результатам РКИ SOLO1, ветвь олапариба).

Вторая технология сравнения представлена вариантом «без лечения» и подразумевает наблюдение за пациентом согласно протоколу диагностики и лечения на протяжении 13,8 месяца (время до объективного рентгенологического прогрессирования, по результатам РКИ SOLO1, ветвь плацебо).

В данной модели и технологиях сравнения учитывались только прямые медицинские затраты (затраты на лекарственную терапию) и затраты на ведение пациентов согласно протоколу лечения.

Значения показателя состояния здоровья у пациентов с РЯ были оценены по результатам ответов на опросник EQ-5D, собранным в РКИ ICON7 [24]. Для пациентов с РЯ показатель качества жизни в период без прогрессирования заболевания принят 0,718 при любой схеме лечения или без него. Для данного исследования принято, что показатель полезности не изменялся на всем протяжении лечения и наблюдения. Не учитывались изменения полезности вследствие нежелательных явлений.

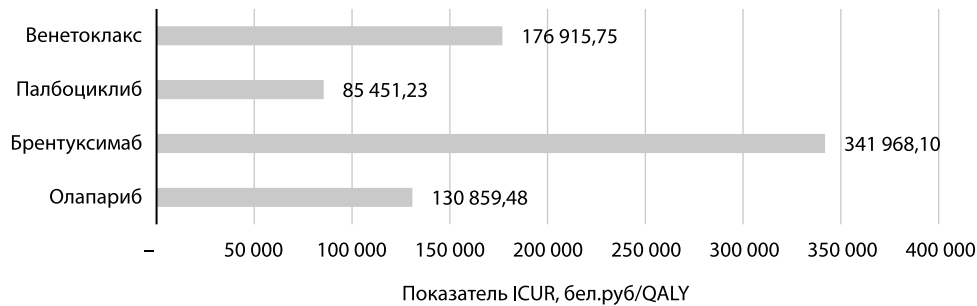
Результаты расчета показателя CUR для технологий сравнения показали, что наибольшая стоимость года качественной сохраненной жизни при применении олапариба в среднем составляет 99 073,22 бел. руб., тогда как стоимость года качественной жизни без лечения в среднем составляет 1 871,75 бел. руб.

«Прецедентный» анализ. Учитывая высокую стоимость лекарственного препарата олапариб и показатель CUR, рассчитан инкрементальный коэффициент стоимости дополнительной единицы полезности (QALY) – ICUR. Данный показатель составил 130 859,48 бел. руб./QALY.

Для проведения «прецедентного» анализа фармакоэкономический показатель (ICUR), рассчитанный для исследуемого препарата, сравнивается с результатами расчета этого же фармакоэкономического показателя для препаратов, уже включенных в Республиканский формуляр лекарственных средств Республики Беларусь.

В основе «прецедентного» анализа лежат понятия справедливости и равенства прав, в соответствии с которыми если пациентам с одним заболеванием когда-либо в условиях данной системы здравоохранения был обеспечен доступ к лекарственным препаратам (прецедентный случай), то их фармакоэкономический профиль был признан приемлемым, и будет справедливо обеспечить пациентов с другим заболеванием лечением, которое проводится лекарственными препаратами с фармакоэкономическим профилем, не уступающим профилю лекарственного препарата, уже включенного в Республиканский формуляр [25–27].

В качестве препаратов-прецедентов были выбраны: брентуксимаб (лиофилизированный порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора



Инкрементальные коэффициенты «затраты – полезность» для препаратов, включенных в «прецедентный» анализ
Incremental cost-utility ratios for drugs included in the "precedent-based" analysis

для инфузий 50 мг) для лечения лимфомы Ходжкина [28–30], палбоциклиб (капсулы 125 мг) для лечения рака молочной железы [31, 32] и венетоклакс (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 50 мг, 100 мг) для лечения хронического лимфолейкоза [33, 34]. Стоимость лечения по каждой схеме рассчитывалась по данным электронной торговой площадки Белорусской универсальной товарной биржи (по состоянию на 24.04.2024) (см. рисунок).

Из представленных данных видно, что олапариб характеризуется меньшим значением ICUR – стоимостью одного дополнительного QALY, чем препараты венетоклакс и брентуксимаб, включенные в ограничительный перечень.

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

С развитием современной инновационной терапии при BRCA-ассоциированном распространенном раке яичников появилась возможность проведения поддерживающей терапии олапарибом пациентам, которым ранее рекомендовалось наблюдение. По данным РКИ SOLO1, применение олапариба демонстрирует увеличение времени до прогрессирования заболевания (56 месяцев против 13,8 месяца без лечения). В соответствии с «прецедентным» анализом инкрементальный коэффициент «затраты – полезность» олапариба ниже, чем инкрементальные коэффициенты «затраты – полезность» для препаратов брентуксимаб, венетоклакс, уже включенных в Республиканский формуляр лекарственных средств, что показывает экономическую целесообразность применения олапариба для поддерживающей терапии пациентов с РЯ высокой степени злокачественности с мутацией BRCA на основании подхода равенства и справедливости.

На момент публикации лекарственный препарат олапариб включен в Республиканский формуляр Республики Беларусь.



ВОЗМОЖНОСТЬ МЕЧТАТЬ

ЛИНПАРЗА
в терапии
распространенного
рака яичников

ВОЗМОЖНОСТЬ ПЕРЕОСМЫСЛИТЬ

ЛИНПАРЗА
в терапии раннего
и метастатического
HER2-негативного
рака молочной
железы

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОТИВОСТОЯТЬ

ЛИНПАРЗА
в терапии
метастатической
аденокарциномы
поджелудочной
железы

ВОЗМОЖНОСТЬ БОРоться

ЛИНПАРЗА
в терапии метастатического
кастрационно-
резистентного рака
предстательной
железы

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг).
Португальское название препарата: Линпарза; Международное непатентованное название: олапариб; Регистрационный номер: 10913/21 от 12.02.2021.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Для женщин: Линпарза показана в качестве монотерапии: поддерживающей терапии взрослых пациентов с распространенным (стадии III и IV по классификации FIGO) эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком высокой степени злокачественности с мутациями гена BRCA1/2 (герминальными или соматическими), у которых получен ответ (полный или частичный) после завершения химиотерапии первой линии с применением препаратов платины. Поддерживающая терапия взрослых пациентов с чувствительным к препаратам платины рецидивирующим эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком высокой степени злокачественности, у которых получен ответ (полный или частичный) на химиотерапию с применением препаратов платины. Линпарза в комбинации с бевацизумабом показана при поддерживающей терапии взрослых пациентов с распространенным (стадии III и IV по классификации FIGO) эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком высокой степени злокачественности, у которых получен ответ (полный или частичный) после завершения химиотерапии первой линии на фоне препаратов платины в комбинации с бевацизумабом, а чей рак связан с положительным статусом дефицита гомологичной рекомбинации (HRD), определенным или мутациями гена BRCA1/2 или геномной нестабильностью. Для мужчин: Линпарза показана в качестве монотерапии или в комбинации с эндроксидной терапией у взрослых пациентов с HER2-негативным раком молочной железы высокого риска с герминальными мутациями генов BRCA1/2, ранее получавших неадекватную или адекватную химиотерапию (см. разделы 4.2 и 5.1), а также в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с HER2-негативным метастазировавшим или метастатическим раком молочной железы с герминальными мутациями генов BRCA1/2. Пациенты должны были получить предыдущую терапию антрациклином и таксаном в качестве (но) адекватной терапии или по поводу метастатического заболевания, кроме тех случаев, когда эти виды лечения не подошли этим пациентам (см. раздел 5.1). У пациентов с гормоно-рецептор-положительным раком молочной железы должно было наступить прогрессирование заболевания на фоне предыдущей эндроксидной терапии или после нее, либо эндроксидная терапия должна была считаться непереносимой для них. Абсолютно противопоказана поджелудочной железе. Линпарза

показана в качестве монотерапии для поддерживающего лечения взрослых пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы и герминальными мутациями гена BRCA1/2, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания через как минимум 16 недель лечения препаратами платины в режиме химиотерапии первой линии. Для предоперативной железы: Линпарза показана в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты и мутациями гена BRCA1/2 (герминальными или соматическими), у которых прогрессирование заболевания произошло после предыдущей терапии, которая включала новый гормональный препарат, а также в комбинации с абиратероном и преднизолоном или преднизолоном для лечения взрослых пациентов с мРПД, которые не показали монотерапии (см. раздел 5.1). Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1; кормление грудью во время лечения и в течение 1 месяца после приема последней дозы (см. раздел 4.6 общей характеристики лекарственного препарата). Способ применения и дозы: Рекомендуемая доза Линпарзы при монотерапии или в комбинации с бевацизумабом составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) два раза в сутки, что эквивалентно общей суточной дозе 600 мг. Таблетки 100 мг доступны для снижения дозы. Нежелательные реакции: прием Линпарзы был связан с появлением нежелательных реакций (НР), как правило, легкой или средней степени тяжести (CTCAE I или 2 степени) и, как правило, появлению НР не требовало прекращения лечения. Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными реакциями в клинических испытаниях у пациентов, получавших монотерапию Линпарзой (≥ 10%), являлись тошнота, утомляемость, анемия, рвота, диарея, снижение аппетита, головная боль, нейтропения, диспепсия, кашель, лейкопения, головокружение, одышка и диспестия. Нежелательные реакции ≥ 3 степени, встречающиеся у > 2% пациентов, включали анемию (14%), нейтропению (5%), утомляемость/астению (4%), лейкопению (2%) и тромбоцитопению (2%). Нежелательными реакциями, которые чаще всего приводили к прекращению приема или уменьшению дозы монотерапии, являлись анемия (16%), рвота (6%), тошнота (2%), утомляемость/астения (6%) и нейтропения (6%). Нежелательные реакции, которые чаще всего приводили к окончательному прекращению приема препарата, включали анемию (1,7%), тошноту (0,9%), утомляемость/астению (0,8%), тромбоцитопению (0,7%), нейтропению (0,6%) и рвоту (0,5%).

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата от 09.02.2024.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза от 09.02.2024.

2. Banejee S, et al. Presented at ESMO Virtual Congress 2020. 19-21 September. Abstract #811MD

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Электронный источник: https://cebfby/RefBank/cebfby_idkdvstevnsh_sredstvbyresults

Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте frontiers-russia@astrazeneca.com или заполнить веб-форму <https://contactmedical.astrazeneca.com/content/astrazenecaschampionby/ru/amp-form.html>

000 «АстраЗенека Фармацевтикалс» 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 7, Басин «Юго», 30 этаж, комнаты 13, 14.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru

Номер одобрения BY-0073. Дата одобрения 26.08.2024. Дата истечения 26.08.2026.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Okeanov A., Polyakov S. (ed.) *Cancer in Belarus: facts and figures. Data analysis of the Belarusian Cancer Registry*, 2022. Minsk: State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Oncology of Medical Radiology named after N. N. Alexandrov", 2024;280 p.
- Banerjee S., Kaye S.B., Ashworth A. Making the best of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7:508–519.
- Banerjee S., Kaye S.B. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. *Clin Cancer Res*. 2013;19:961–968.
- State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus", web site. *Ovarian cancer treatment stages 1, 2, 3. Symptoms, signs, metastases, prognosis*. Available at: <https://omr.by/lechenie-opukholej/ginekologicheskie-opukholi/rak-yaichnikov> (accessed 24.07.2024). (in Russian)
- Efimova O., Safonova M. Epidemiology of ovarian cancer in the early stages. *Acta Medica Eurasica*. 2018;4:9–18. (in Russian)
- Stewart C., Ralyea C., Lockwood S. Ovarian cancer: An integrated review. *Semin. Oncol. Nurs*. 2019;35:151–156.
- McMullen M., Madariaga A., Lheureux S. New approaches for targeting platinum-resistant ovarian cancer. *Semin. Cancer Biol*. 2020;77:167–181.
- Reid B.M., Permeth J.B., Sellers T.A. Epidemiology of ovarian cancer: A review. *Cancer Biol. Med*. 2017;14:9.
- Kim S., Han Y., Kim S.I., Kim H.-S., Kim S.J., Song Y.S. Tumor evolution and chemoresistance in ovarian cancer. *NPJ Precis. Oncol*. 2018;2:20.
- Foley O.W., Rauh-Hain J.A., Del Carmen M.G. Recurrent epithelial ovarian cancer: An update on treatment. *Oncology*. 2013;27:288.
- Cortez A.J., Tudrej P., Kujawa K.A., Lisowska K.M. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2018;81:17–38.
- Ashrafyan L., Kiselev V., Muizhnek E., et al. Ovarian cancer: concept of pathogenesis and principles of therapy. *Oncology. Journal named after P.A. Herzen*. 2015;4(3):73–81. (in Russian)
- Moschetta M., George A., Kaye S.B., et al. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1449–55. doi: 10.1093/annonc/mdw142. Epub 2016 Mar 31.
- Lyubchenko L., Bateneva E., Abramov I., et al. Hereditary breast and ovarian cancer. *Malignant tumors*. 2013;2:53–61. doi: 1100.18027/2224-5057-2013-2-53-61 (in Russian)
- Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A., et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009;361:123–134.
- Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376:245–251.
- Friedlander M., Moore K.N., et al. Patient-centred outcomes and effect of disease progression on health status in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation receiving maintenance olaparib or placebo (SOLO1): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):632–642. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00098-X. Epub 2021 Apr 13.
- Banerjee S., Moore K.N., et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1721–1731. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00531-3. Epub 2021 Oct 26. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021;22(12):e539.
- DiSilvestro P., Banerjee S., et al.; SOLO1 Investigators. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):609–617. doi: 10.1200/JCO.22.01549. Epub 2022 Sep 9.
- National Cancer Institute at the National Institutes of Health. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (accessed 24.07.2024).
- Moore K., Colombo N., et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858. Epub 2018 Oct 21.
- General characteristics of the drug. *Lynparza, film-coated tablets 150mg. Approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus*. February 12, 2021, No. 10913/21. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/10913_21_s.pdf (accessed 05.04.2024). (in Russian)
- General characteristics of the drug. *Venkleksta, coated tablets 100 mg. Approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus*. March 5, 2020, No. 10795/20. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/10795_20_s.pdf (accessed 05.04.2024). (in Russian)
- Neyt M., Vlayen J., Devriese S., et al. First- and second-line bevacizumab in ovarian cancer: A Belgian cost-utility analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0195134.
- Yagudina R., Koroleva N. *Rare diseases and orphan drugs*. M.: Publishing House "Medical Information Agency" LLC. 2015;776 p. (in Russian)
- Fishman J.C. Pharmacoeconomic analyses of treatments for rare disease. *Pharmaceuticals, Policy and Law*. 2012;14(1):51–67. doi: 10.3233/pp1-2011-0336
- General characteristics of the drug. *Adcetris (brentuximab vedotin), for injection 50mg. Approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus*. August 29, No. 2019 10286/14/16/19/21. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/10286_14_16_19_21_s.pdf (accessed 05.04.2024). (in Russian)
- Evens A.M., Connors J.M., Younes A., et al. Older patients (aged ≥60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHOLON-1 study. *Haematologica*. 2022;107(5):1086–1094. doi: 10.3324/haematol.2021.278438
- Swinburn P., Shingler S., Acaster S., et al. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(6):1839–45. doi: 10.3109/10428194.2014.970542. Epub 2014 Nov 3.
- General characteristics of the drug. *Ibrance, capsules 125mg. Approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus*. January 19, 2021, No. 10459/16/17/19/21. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/10459_16_17_19_21_s.pdf (accessed 05.04.2024). (in Russian)
- Zhang Y., Zeng X., Deng H., et al. Cost-Effectiveness Analysis of Adding Palbociclib as a Second-Line Endocrine Therapy for HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer From the US and Chinese Perspectives. *Clin Ther*. 2019;41(6):1175–1185. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.033. Epub 2019 May 17.
- Lidgren M., Wilking N., Jönsson B., et al. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res*. 2007;16(6):1073–81. doi: 10.1007/s11136-007-9202-8. Epub 2007 Apr 28.
- Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B.F., et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood*. 2022;140(8):839–850. doi: 10.1182/blood.2021015014
- Kosmas C.E., Shingler S.L., Samanta K., et al. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(5):1320–6. doi: 10.3109/10428194.2014.961012. Epub 2015 Jan 14.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте **www.recipe.by**.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan I. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисовочные подписи. Подрисовочная подпись должна быть переведена на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.

ОБЛУЧАТЕЛИ-РЕЦИРКУЛЯТОРЫ ОРБН-90 и ОРВУ-75

Регистрационное удостоверение МЗ РБ № ИМ-7.113658



Питание:
230 ± 23 В



Лампа бактерицидная:
2 шт



Габариты:
1120(Д)х1550(Ш)х165(В) мм
690(Д)х170(Ш)х170(В) мм



ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

	ОРБН-90	ОРВУ-75
Номинальная мощность лампы, Вт	30	15
Суммарный бактерицидный поток ламп ΣФ, Вт	20	12
Производительность облучателя Про, м³/час	150*	81*
Частота, Гц	50 ± 0,5	50 ± 0,5
Потребляемая мощность, Вт, не более	120	65
Класс защиты от поражения электрическим током по ГОСТ 30324.0	I	I
Масса, кг, не более	6,5	4,5
Средний срок службы, лет	5	5

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»