

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2024, том 12, № 4

Eurasian Journal of Oncology

International scientific journal

2024, volume 12, number 4

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



«Удивительные часы Лунда» (Horologium mirabile Lundense) в кафедральном соборе Лунда в Швеции.

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



9 772309 748006



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

onco.recipe.by

2024, том 12, № 4

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: 18.12.2024.

Тираж (Беларусь) 500 экз.

Заказ №

Формат 70х100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490 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 онкомамологии 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)

Кондратович Виктор Александрович, к.м.н., главный врач УЗ "Минский городской клинический онкологический центр" (Минск)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рецензируемое издание

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

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

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

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

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

Электронная версия журнала доступна на сайте opco.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, № 4

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 "Krieitiv 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 18.12.2024.

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)

Viktor A. Kondratovich, Candidate of Medical Sciences, Chief Medical Officer of the Minsk City Clinical Hospital Cancer Center

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Peer-reviewed edition

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

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

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

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the 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!**



Часы Лунда представляют собой восхитительное произведение искусства, которому было суждено пролежать в хранилище почти столетие.

Кафедральный собор Лунда долгое время был главным собором Дании и всей Скандинавии – до передачи города Швеции, он был построен в 1085 году. А часы были установлены там лишь в 1424 году и украшали собор несколько сотен лет, пока в 1837 году не были разобраны и помещены в хранилище. Лишь спустя почти столетие, в 1923 году, старинные часы были вновь собраны и установлены в соборе. В процессе сборки часы отреставрировали и обновили, обеспечив точность времени до 2123 года. По истечении этого времени потребуются обновление механизма.

Часы Лунда оснащены двумя циферблатами: верхний показывает время суток, восход и заход Солнца, фазы Луны и положение Солнца в знаках. Фигурки двух рыцарей отмечают наступление каждого часа. Нижняя панель часов календарная, она позволяет определить следующую дату переходящих церковных праздников. В середине календарного циферблата изображен Святой Лаврентий – покровитель собора, в окружении зодиакального круга и четырех евангелистов. Вместо боя часы воспроизводят мелодию «In dulci jubilo» самого маленького органа церкви. Часы играют дважды в день – в 12:00 и 15:00, за исключением воскресений, когда самая ранняя игра имеет место в 13:00, чтобы не прерывать утреннюю мессу. Во время исполнения мелодии механизм передвигает несколько деревянных фигурок, символизирующих волхвов и их слуг, перед фигуркой Марии, держащей на руках младенца Иисуса.

Оригинальные исследования

*Ревтович М.Ю., Потейко А.И.,
Хуссейн Х.С., Красько О.В.*
Способ дооперационного
прогнозирования местной
распространенности первичной
опухоли (pT) у пациентов
с раком желудка.
Часть II 331

*Жерко И.Ю., Давыдов Д.А.,
Шуилова Е.П., Могиланчик А.Ф.,
Лавровиц М.Г., Портянко А.С.*
Прогностическое значение
экспрессии CD28 при первичной
меланоме хориоидеи 343

*Прохоров А.В., Гончаров А.Е.,
Летковская Т.А., Антоневиц Н.Г.,
Прохоров В.А., Фридман М.В.,
Зданович П.А., Тимохина О.В.*
Иммунотерапия на основе
аутологичных дендритных клеток
в комплексном
лечении резектабельного рака
поджелудочной железы 351

*Жаркова Е.Ю., Сергеева О.П.,
Романовская А.А., Мавричев С.А.*
Комбинированные режимы
неплатиновой химиотерапии,
используемые
при платинорезистентном
раке яичников 362

Алиева Л.К.
Ситуационный анализ
заболеваемости раком яичников
в Азербайджанской Республике 373

Обзоры. Лекции

Иванишкина-Кудина О.Л.
Гиперпластические заболевания
женской репродуктивной системы:
новые направления терапии
с применением препаратов –
производных индола
и его сочетаний 380

Врачебная практика

Фридман М.В., Колобухов А.Э., Барьяш В.В.
Столбчато-клеточный вариант
папиллярного рака щитовидной
железы: проблемы дифференциальной
диагностики и особенности
клинического течения 388

*Ватанха С.С., Фархадзаде К.Б.,
Ширинзаде С.Н.*
Архитектурные искажения,
обнаруженные на томосинтезе:
корреляция изображений
и гистопатологического анализа 398

Экспериментальная онкология

Сабиров Д.Р., Юсупова О.Ж., Пулатова К.М.
Влияние электромагнитных радиоволн
на экспериментальную опухолевую
модель Уокера 409

Original Research

- Reutovich M., Patseika A., Hussein H., Krasko O.*
Assessment of the Possibility of Preoperative Prediction of Local Extension of the Primary Tumor (pT) in Patients with Gastric Cancer. Part II 332

- Zherka I., Davydov D., Shupilova E., Mahilyanchyk A., Lavrovich M., Portyanko A.*
Evaluation of the Prognostic Value of CD28 Expression in Primary Choroidal Melanoma 344

- Prokharau A., Hancharou A., Letkovskaya T., Antonevich N., Prokharau V., Fridman M., Zdanovich P., Timohina O.*
Autologous Dendritic Cell Immunotherapy in the Complex Treatment of Resectable Pancreatic Cancer 352

- Zharkova E., Siarheyeva O., Romanovskaya A., Mavrichev S.*
Combined Regimens of Non-Platinum Chemotherapy Used in Platinum-Resistant Ovarian Cancer 363

- Aliyeva L.*
Situational Analysis of Ovarian Cancer Incidence in the Republic of Azerbaijan 374

Reviews. Lectures

- Ivaniskina-Kudina O.*
Hyperplastic Diseases of the Female Reproductive System: New Directions of Therapy Using Drugs of Indole Derivatives and its Combination 380

Practice

- Fridman M., Kolobuhov A., Bariash V.*
The Columnar Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Differential Diagnosis and Clinical Features 389

- Vatankha S., Farhadzade K., Shirinzade S.*
Architectural Distortions Detected on Tomosynthesis: Correlation of Images and Histopathological Analysis 399

Experimental Oncology

- Sabirov D., Yusupova O., Pulatova K.*
The Effect of Electromagnetic Radio Waves on Walker's Experimental Tumor Model 410



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.020>
УДК 616.33-006.6-089.17



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

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

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

³ Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Способ дооперационного прогнозирования местной распространенности первичной опухоли (pT) у пациентов с раком желудка. Часть II

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., Хуссейн Х.С.; концепция и дизайн исследования, редактирование и анализ – Красько О.В.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии специального финансирования (гранты и другие виды финансирования исследований).

Подана: 21.09.2024

Принята: 27.10.2024

Контакты: mihail_revtoich@yahoo.com

Резюме

Рак желудка (РЖ) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности как в мире, так и в Республике Беларусь. Недостаточная эффективность традиционных методов обследования у пациентов с РЖ создает предпосылки для неадекватного клинического стадирования и нерационального подхода к планированию объема противоопухолевых мероприятий. В связи с этим актуальным остается разработка и использование прогностических моделей, позволяющих точно оценить степень местной распространенности первичной опухоли у пациентов с РЖ. Целью настоящего исследования явилась разработка модели оценки вероятности наличия инвазии серозной оболочки желудка на основании дооперационных данных для оптимизации объема лечебных мероприятий и повышения результативности лечения РЖ. В основу исследования положен ретроспективный анализ результатов лечения 1054 пациентов, радикально оперированных по поводу неметастатического рака желудка. Для прогнозирования вероятности наличия pT4 по дооперационным данным использованы моновариантные и мультивариантные модели логистической регрессии. Разработана прогностическая модель, позволяющая оценить вероятность наличия у пациента инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка (pT4) на основании дооперационной оценки макроскопической формы роста первичной опухоли, ее размера, степени дифференцировки, уровня фибриногена до операции. Индекс конкордации разработанной модели – 0,826 (95% ДИ от 0,78 до 0,86). Повышение точности определения дооперационной категории Т создает предпосылки для оптимизации тактики ведения пациентов с неметастатическим РЖ за счет адекватного дооперационного планирования объема лечебных мероприятий.

Ключевые слова: рак желудка, дооперационное прогнозирование pT

Reutovich M.¹✉, Patseika A.¹, Hussein H.², Krasko O.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

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

³ United Institute of Informatics Problems, National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

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

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., Hussein H.; editing and analysis – Krasko O.

Funding: the authors declare no specific funding (grants or other types of research funding).

Submitted: 21.09.2024

Accepted: 27.10.2024

Contacts: mihail_revtovich@yahoo.com

Abstract

Gastric cancer (GC) occupies a leading position in the structure of morbidity and mortality both in the world and in the Republic of Belarus. The lack of effectiveness of traditional examination methods in patients with GC create prerequisites for inadequate clinical staging and an irrational approach to treatment option. In this regard, the development and use of prognostic models that allow the most accurate assessment of the degree of local spreading of the primary tumor in patients with GC remains relevant. The aim of this study was to develop a model for assessing the probability of the presence of invasion of the serous membrane of the stomach based on preoperative data to optimize the volume of therapeutic measures and improve the effectiveness of GC treatment. The aim of this study was to develop a model for assessing the probability of the presence of invasion of the gastric serosa based on preoperative data in order to optimize the volume of therapeutic measures and improve the effectiveness of GC treatment. The study is based on a retrospective analysis of the treatment results of 1054 patients who underwent radical surgery for non-metastatic gastric cancer. To predict the probability of the presence of pT4 based on preoperative data, monovariant and multivariant logistic regression models were used. A prognostic model has been developed that allows assessing the probability of the presence of invasion of the gastric serosa by the primary tumor (pT4) in a patient based on a preoperative assessment of the macroscopic form of growth of the primary tumor, its size, degree of differentiation, and the level of fibrinogen before surgery. The concordance index of the developed model is 0.826 (95% CI from 0.78 to 0.86). Increasing the accuracy of determining the preoperative T category creates the prerequisites for optimizing the tactics of managing patients with non-metastatic GC due to adequate preoperative planning of the volume of therapeutic measures.

Keywords: gastric cancer, preoperative prediction of pT



■ ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности в мире – по данным GLOBOCAN 2020, пятое место в структуре заболеваемости и четвертое место в структуре смертности от онкологической патологии [1]. В Республике Беларусь имеет место аналогичная ситуация и данная нозология остается одной из наиболее распространенных [2]. Стандартом радикального лечения РЖ является комбинация радикальной операции с адъювантной или периоперационной полихимиотерапией [3, 4], которые в ряде случаев дополняются интраперитонеальной химиотерапией [5]. В то же время при раннем РЖ (pT1) возможно применение малоинвазивных эндоскопических вмешательств (эндоскопическая резекция слизистой, эндоскопическая подслизистая диссекция), сопоставимых по радикальности со стандартным подходом [6]. В связи с этим важным представляется адекватное предоперационное стадирование РЖ в контексте персонифицированного подхода к планированию лечебных мероприятий, а именно хирургического компонента (стандартный подход или эндоскопические технологии) и лекарственного лечения (адъювантная системная или периоперационная полихимиотерапия, интраперитонеальная химиотерапия). Данные литературы свидетельствуют о практической невозможности точного дооперационного стадирования опухолевого процесса при РЖ, предполагающего оценку числовых значений категорий Т и N, с применением традиционного подхода на основе комплекса интраскопических методов диагностики (эндоультрасонография (ЭУС), компьютерная томография (МСКТ), в том числе с внутривенным контрастным усилением, магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости) [7–9]. Повышение точности дооперационной оценки глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (категории Т) при РЖ может быть осуществлено либо за счет совершенствования методов интраскопической диагностики (КТ, МРТ, ЭУС, УЗИ брюшной полости), либо путем разработки и использования прогностических моделей, позволяющих оценить вероятность выхода опухоли за пределы стенки желудка и метастатического поражения регионарных лимфоузлов, на основании одновременной оценки комплекса клинических и/или лабораторных факторов конкретного пациента.

Поскольку с точки зрения прогноза клинического течения и планирования противоопухолевого лечения более важным является наличие инвазии первичной опухолью серозной оболочки, оценка прогностической значимости анализируемых факторов приведена в когортах pT1–3 и pT4.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать модель оценки вероятности наличия инвазии серозной оболочки желудка по дооперационным данным для оптимизации объема лечебных мероприятий и повышения результативности лечения РЖ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения 1054 радикально оперированных пациентов по поводу местнораспространенного РЖ (mРЖ) в период 2008–2021 гг. в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Критериями включения в исследование были:

- 1) патогистологически подтвержденный диагноз аденокарциномы желудка;
- 2) предоперационное обследование, включая ФГДС и лабораторные исследования;
- 3) отсутствие перехода опухоли желудка на пищевод;
- 4) отсутствие отдаленных метастазов;
- 5) отсутствие предоперационного лечения (химиотерапии, лучевой терапии);
- 6) отсутствие в анамнезе сопутствующих острых и хронических воспалительных заболеваний, влияющих на клеточный состав периферической крови.

Во всех случаях глубина инвазии первичной опухолью стенки желудка была подтверждена патогистологически. В качестве потенциальных предикторов глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT) исследованы: гистопатологические особенности опухоли, макроскопическая форма роста опухоли, ее размер и локализация в желудке, лабораторные показатели анализов крови. Локализация опухоли в желудке, а также макроскопическая форма роста первичной опухоли оценивались по данным дооперационной ФГДС и/или МСКТ брюшной полости. Размеры опухолей измерены до 1 мм по данным МСКТ и/или ФГДС, при наличии расхождений в размерах учитывалось значение, полученное после выполнения эндоскопического исследования.

После операции проводилась патогистологическая оценка глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT-дескриптор) в соответствии с классификацией опухолей по системе TNM 8-го пересмотра, согласно которой: T1 – опухоль поражает собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой; T2 – опухоль поражает мышечную оболочку; T3 – опухоль поражает субсерозный слой; T4 – опухоль прорастает серозную оболочку и/или распространяется на соседние структуры [6]. Гистологический тип оценивали по классификации опухолей желудка ВОЗ [10].

Лабораторные исследования включали коагулограмму (определение уровня фибриногена), общий анализ крови (определение абсолютного количества эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов) и проводились за 1–2 дня до операции. Также оценено влияние на взаимосвязь местной распространенности первичной опухоли в стенке желудка и абсолютных значений тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, а также отношений абсолютного количества нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), лимфоцитов к моноцитам (LMR), уровня фибриногена (g/L) к лимфоцитам ($10^9/L$) (FLR), уровня фибриногена (g/L) к тромбоцитам ($10^9/L$) (FPR). Оценено прогностическое значение указанных выше лабораторных показателей.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, в контексте взаимосвязи проанализированных признаков с глубиной инвазии стенки желудка представлена в табл. 1 части I данной статьи.

Статистический анализ. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75]. Качественные показатели представлены числом и процентами в группах в виде n (%). Сравнение в группах проводилось по критерию Манна – Уитни и хи-квадрат-критерию соответственно. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две когорты – тестовую и обучающую – случайным образом. В предварительную модель включены прогностические факторы, которые показали свою дискриминационную способность (см. часть I



данной статьи), на обучающей когорте построена логистическая регрессия для прогноза вероятности инвазии серозной оболочки, применен алгоритм пошагового снижения размерности (backward stepwise). Далее модель была валидирована на тестовой когорте и рассчитаны параметры производительности модели.

Для оценки порогового значения прогноза, ассоциированного с инвазией серозной оболочки стенки желудка, проведен анализ выживаемости для тестовой когорты, результаты прогноза по модели разделены на три группы (0–33-й, 34–67-й и 67–100-й квантили прогнозных вероятностей) и дана оценка выживаемости в каждой из этих групп. На основе результатов принималось решение о пороговом значении прогноза, выше которого считается, что у пациента есть высокая вероятность инвазии серозной оболочки.

При оценке скорректированной выживаемости (СВ) в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием. Выживаемость представлена оценкой и ее стандартной ошибкой. Для оценки использовали метод множительных оценок Каплана – Мейера, стандартная ошибка (SE) рассчитывалась по формуле Гринвуда. Наблюдение кодировалось как «полное», если имелись данные о событии, при отсутствии информации о событии – как «цензурированное». Сравнительный анализ выживаемости осуществлялся по тесту log-rank Мантела – Кокса.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.3 [11]. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С практической точки зрения наиболее важным является точное выделение группы пациентов с наличием инвазии первичной опухолью серозной оболочки, так как при рТ4 существует высокая вероятность развития метакронной перитонеальной диссеминации даже после проведения радикального хирургического лечения и адъювантной ХТ [12], что диктует необходимость дополнения стандартного объема лечения (операция в сочетании с адъювантной или периоперационной полихимиотерапией) интраперитонеальной химиотерапией. В связи с этим взаимосвязь глубины инвазии стенки желудка, определяемой патогистологически (рТ), с рядом клинко-морфологических и лабораторных показателей, определяемых в дооперационном периоде, выполнена в группах пациентов со степенью распространенности рТ1–3 и рТ4. Результаты ранее изложены в части I данной статьи. На основании однофакторного и многофакторного анализа, проведенного с помощью логистической регрессии, было установлено, что 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 ряда лабораторных показателей, в частности уровня фибриногена сыворотки и ряда клеточных индексов – NLR, PLR, FLR.

При разработке прогностической модели на первом этапе все пациенты, включенные в исследование, были разделены случайным образом на две когорты – обучающую и тестовую. Обе когорты были сопоставимы по полу, возрасту, клинко-морфологическим характеристикам опухолевого процесса, а также по дооперационным значениям лабораторных показателей (табл. 1).

Таблица 1
Характеристика обучающей и тестовой когорт
Table 1
Characteristics of the training and test cohorts

Показатели	Когорты пациентов		p
	обучающая, n=527	тестовая, n=527	
Возраст (Me [Q25; Q75])	65 [56; 72]	64 [56; 73]	0,730
Пол:			0,258
– жен., n (%)	221 (41,9)	202 (38,3)	
– муж., n (%)	306 (58,1)	325 (61,7)	
Размер опухоли, см (Me [Q25; Q75])	5,0 [3,0; 7,0]	5,0 [3,0; 7,0]	0,808
Макроскопическая форма роста:			0,951
– типы I–II, n (%)	237 (45,0)	239 (45,4)	
– типы III–IV, n (%)	290 (55,0)	288 (54,6)	
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы:			0,563
– когезивная, Low grade, n (%)	184 (34,9)	194 (36,8)	
– некогезивная, High grade, n (%)	343 (65,1)	333 (63,2)	
pT4 (%)	298 (56,5)	298 (56,5)	>0,99
Поражение одного отдела желудка	395 (75,0)	424 (80,5)	0,038
Тотальное/субтотальное поражение, (C16.2+C16.3, C16.8), n (%)	132 (25,0)	103 (19,5)	
Лабораторные показатели			
Уровень фибриногена (Me [Q25; Q75])	3,8 [3,3; 4,6]	3,9 [3,3; 4,7]	0,527
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л (Me [Q25; Q75])	292,0 [236,0; 364,0]	285,0 [236,0; 357,0]	0,494
NLR (Me [Q25; Q75])	2,2 [1,6; 3,2]	2,1 [1,6; 3,1]	0,449
PLR (Me [Q25; Q75])	165,0 [122,0; 227,0]	163,0 [120,0; 220,0]	0,212
FLR (Me [Q25; Q75])	2,2 [1,7; 3,1]	2,2 [1,7; 2,9]	0,640

Разработка прогностической модели проведена на пациентах обучающей когорты с включением в модель признаков, продемонстрировавших статистическую значимость в многофакторном анализе, проведенном на всей когорте (часть I данной статьи).

Таким образом, прогностически значимыми для наличия инвазии первичной опухолью серозной оболочки являются: макроскопическая форма роста первичной опухоли, ее размер, степени дифференцировки, уровень фибриногена до операции. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования их при прогнозировании в дооперационном периоде факта наличия инвазии серозной оболочки желудка – pT4.

С целью оценки производительности модели (пригодности для прогноза), включающей в себя калибрование для предотвращения переобучения и смещения и оценку дискриминационной мощности модели, проведена процедура валидации полученной модели с сравнением показателей производительности модели на обучающей и тестовой когортах (табл. 3).

Представленные значения показателей производительности (индексы) свидетельствуют о сопоставимости моделей, построенных на обучающей и тестовой когортах. В частности, значения ранговой корреляции Соммерса (Dху) свидетельствуют о приемлемой согласованности моделей. Значения индекса дискриминации (D),



Таблица 2
Модель прогнозирования глубины инвазии стенки желудка, полученная на обучающей когорте (с использованием алгоритма снижения размерности)
Table 2
Model for predicting the depth of invasion of the stomach wall, obtained in a training cohort (using a dimensionality reduction algorithm)

Факторы, ассоциированные с глубиной инвазии стенки желудка	Результаты регрессионного анализа				
	Предварительная модель		Модель после снижения размерности		
	Коэффициент b	p	Коэффициент b	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Возраст, на 1 год	0,016	0,111	–	–	–
Log (размер опухоли, см)	1,642	<0,001	1,702	5,5 (3,8–8,3)	<0,001
Макроскопическая форма роста опухоли: инфильтративная vs неинфильтративная	0,70	0,002	0,665	1,9 (1,3–3,0)	0,002
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы: некогезивная, High grade vs когезивная, Low grade	0,60	0,013	0,511	1,7 (1,1–2,6)	0,029
Уровень фибриногена при повышении на 1 г/л	0,306	0,043	0,393	1,5 (1,2–1,8)	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,0007	0,712	–	–	–
NLR	0,011	0,893	–	–	–
PLR	–0,0005	0,848	–	–	–
FLR	0,062	0,666	–	–	–

Таблица 3
Показатели производительности модели на обучающей и тестовой когортах
Table 3
Performance indicators of the model in the training and test cohorts

Показатель	Когорты пациентов	
	обучающая	тестовая
Ранговая корреляция Соммерса Dxy	0,680	0,651
ROC (AUC)	0,840	0,826
Индекс дискриминации D	0,388	0,355
Индекс ненадежности U	–0,004	–0,004
Уклон модели S	1	0,976

существенно отличающиеся от 0, – об удовлетворительной дискриминационной способности, значения индекса ненадежности U, приближающиеся к 0, – о приемлемом согласии модели, построенной как на обучающей, так и на тестовой когорте. Значение калибровочного уклона (S), близкое к 1 (для тестовой когорты 0,976), свидетельствует о приемлемом общем согласии между моделью и данными тестовой когорты.

Как видно из информации, представленной на рис. 1, кривая калибровочного графика тестовой когорты на всем протяжении близка к диагональной прямой, что соответствует идеальному прогнозу. Средняя калибровочная ошибка составила 1,7%, 90-й квантиль ошибки (E90) достиг 3,1%. Индекс конкордации для тестовой

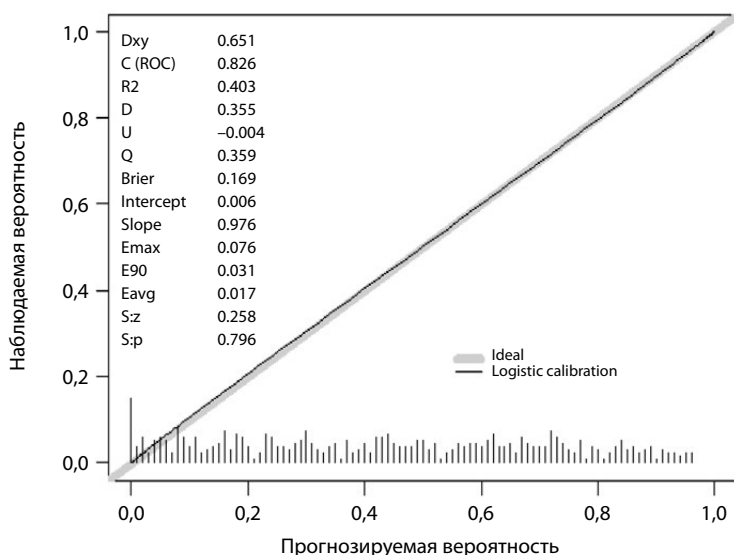


Рис. 1. Калибровочный график модели прогнозирования Т4 – тестовая когорта
Fig. 1. Calibration curve of the T4 prediction model – test cohort

когорты составил 0,826 (95% ДИ от 0,78 до 0,86). Все вышеизложенное свидетельствует о хорошей дискриминационной способности и высокой прогностической точности модели.

Математическое описание в виде формулы для индивидуального прогноза:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-PI}}, \quad (1)$$

где p – вероятность принадлежности к когорте pT4;

PI – линейная комбинация предикторов,

$$PI = -5,14 + 1,702 \times x_1 + 0,665 \times x_2 + 0,511 \times x_3 + 0,393 \times x_4,$$

$x_1 = \log$ (размер опухоли, см),

$$x_2 = \begin{cases} 1 & \text{Инфильтративная макроскопическая форма роста опухоли} \\ 0 & \text{Неинфильтративная макроскопическая форма роста опухоли} \end{cases},$$

$$x_3 = \begin{cases} 1 & \text{Некогезивная High grade (GIII) степень дифференцировки} \\ 0 & \text{Когезивная Low grade (GI–II) степень дифференцировки} \end{cases},$$

x_4 = уровень фибриногена, г/л.

Для определения групп риска наличия у пациента pT4 на основании вышеприведенной формулы 1 рассчитаны значения прогнозной вероятности наличия

у пациента pT4 для тестовой когорты. Полученный ряд значений был разбит на 3 квантиля (подгруппы с различным значением вероятности принадлежности к когорте pT4 – Q1 (q0-q33), Q2 (q34-q67), Q3 (q68-q100)) – рис. 2.

Установлено, что каждая из вышеуказанных подгрупп (квантилей) отличается друг от друга по величине СВ за 5-летний период наблюдения при попарном сравнении: Q1 – $87,4 \pm 2,7\%$; Q2 – $66,8 \pm 3,8\%$; Q3 – $46,9 \pm 4,1\%$ ($p_{\log\text{-rank}} < 0,05$). Пятилетняя СВ для тестовой когорты в группах истинно pT4 и pT1–3 составила: pT4 – $43,7 \pm 3,6\%$; pT1–3 – $84,1 \pm 2,3\%$. Поскольку показатели выживаемости в подгруппе Q1 не отличаются от таковых у пациентов с pT1–3 соответственно – $87,4 \pm 2,7\%$ и $84,1 \pm 2,3\%$ ($p_{\log\text{-rank}} > 0,05$), данную подгруппу с прогнозным значением вероятности p от 0 до 0,25 (включительно) считаем подгруппой относительно благоприятного прогноза с низкой вероятностью наличия pT4, в то время как пациентов с прогнозным значением вероятности $p > 0,25$ и более относим в подгруппу неблагоприятного прогноза с высокой вероятностью наличия pT4.

В последних двух подгруппах прогноз определяется в том числе наличием инвазии первичной опухолью серозной оболочки, обуславливающей высокую вероятность последующего прогрессирования опухолевого процесса с развитием метакронной перитонеальной диссеминации и/или отдаленных лимфогематогенных метастазов [13]. Последнее диктует необходимость дополнения существующего стандарта лечения интраперитонеальной химиотерапией в одном из известных вариантов для предупреждения развития метакронной перитонеальной диссеминации, на что ранее обращено внимание в ряде исследований [5].

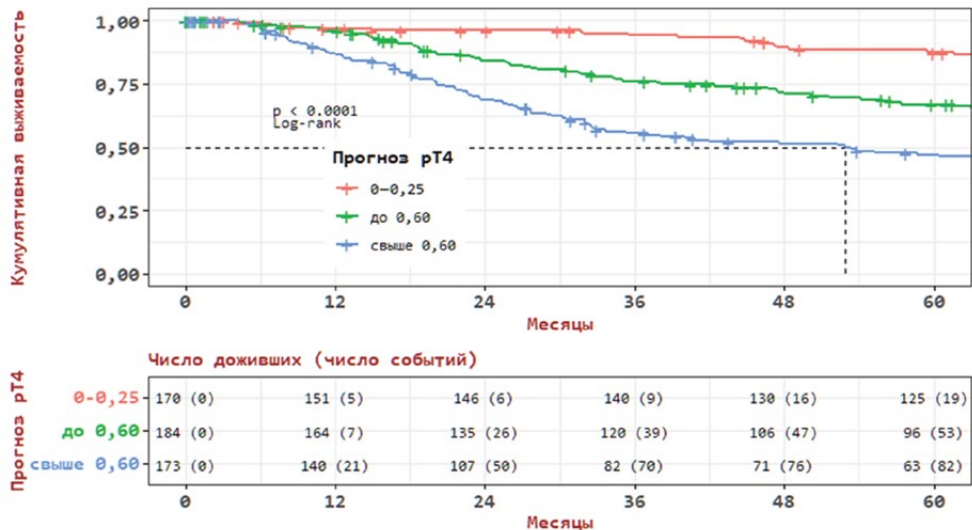


Рис. 2. Показатели СВ тестовой когорты в подгруппах с различными значениями прогнознй вероятности наличия у пациентов pT4

Fig. 2. Cancer-specific survival of the test cohort in subgroups with different values of the predicted probability of the patients having pT4

Таким образом, при получении после расчетов по формуле значений $p > 0,25$ применяемый в настоящее время стандарт лечения местнораспространенного рака желудка должен быть дополнен интраперитонеальной химиотерапией в одном из вариантов для предупреждения развития метакронной перитонеальной диссеминации. В ранее проведенных исследованиях было продемонстрировано, что подобный подход позволяет существенно улучшить отдаленные результаты лечения наиболее проблемной, с точки зрения развития прогрессирования опухолевого процесса, категории пациентов. В частности, было продемонстрировано увеличение показателей 3-летней общей выживаемости с $60,4 \pm 8,5\%$ до $76,5 \pm 10,3\%$, выживаемости, свободной от диссеминации, – с $66,5 \pm 7,6\%$ до $81,2 \pm 9,8\%$ [14].

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что точность определения T-стадии на дооперационном этапе (сT) в плане максимального ее приближения к патоморфологической категории pT, определяемой в послеоперационном периоде, можно увеличить благодаря комплексному учету и использованию ряда показателей: макроскопическая форма роста опухоли, размер первичной опухоли и степень ее дифференцировки, уровень фибриногена до операции в рамках использования разработанной прогностической модели.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

На важность адекватного дооперационного стадирования ранее было обращено внимание в ряде исследований. В частности, отмечено, что неверное дооперационное стадирование РЖ в сторону снижения стадии опухолевого процесса имеет своим следствием проведение недостаточно эффективного противоопухолевого лечения за счет необоснованного снижения его объема, что негативно отражается на его результатах, приводя к снижению показателей 5-летней общей выживаемости с $71,6\%$ до $41,8\%$ [15]. Применяемые в настоящее время различные методы инструментальной диагностики, включая ФГДС с ЭУС, МСКТ (в том числе с внутривенным контрастным усилением), МРТ, демонстрируют недостаточную эффективность при оценке категории сT. Так, по данным ряда авторов, оценка глубины опухолевой инвазии не соответствует патоморфологическому заключению в 57–86% случаев [16, 17]. В то же время подчеркивается важность адекватного дооперационного стадирования РЖ для достижения приемлемых отдаленных результатов лечения. Lin M. et al. [15] отметили статистически значимые различия в показателях 5-летней общей выживаемости в группе верно и неверно стадированных пациентов – $71,6\%$ против $41,8\%$ ($p < 0,001$). Возможным вариантом повышения точности дооперационного стадирования РЖ является применение всего комплекса доступных методов визуализации, что тем не менее не гарантирует адекватное клиническое стадирование РЖ в плане максимального приближения клинической стадии к патоморфологической [16]. В связи с этим более адекватным представляется применение прогностических моделей, учитывающих данные дооперационного обследования пациента. Ранее подобный подход был описан онкоурологами [18].

Проведенное исследование является одним из первых, предлагающих прогностическую модель для адекватного T-стадирования РЖ, и демонстрирует важность комплексной оценки результатов дооперационного обследования пациентов при оценке степени местной распространенности РЖ. Предлагаемый подход с использованием разработанной прогностической модели позволяет максимально



приблизить прогнозируемую на дооперационном этапе категорию pT к истинной патогистологически оцениваемой категории pT. Последнее позволит адекватно определить объем лечебных мероприятий на дооперационном этапе, избежав его избыточности в случае раннего РЖ и искусственного занижения объема в случае распространенного процесса, требующего проведения наряду с радикальным лечением периоперационной полихимиотерапии без или в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией [5].

■ ВЫВОДЫ

1. Факторами риска наличия у пациентов с РЖ инвазии первичной опухолью серозной оболочки являются: размер первичной опухоли (натуральный логарифм) – ОШ 5,5 (95% ДИ 3,8–8,3), $p < 0,001$; инфильтративный вариант макроскопической формы роста – ОШ 1,9 (95% ДИ 1,3–3,0), $p = 0,002$; тотальное/субтотальное поражение желудка – ОШ 1,8 (95% ДИ 1,1–3,0), $p = 0,029$; некогезивная аденокарцинома (high grade, GIII) – ОШ 1,7 (95% ДИ 1,1–2,9), $p = 0,029$; уровень фибриногена при повышении на 1 г/л – ОШ 1,5 (95% ДИ 1,2–1,8), $p < 0,001$.
2. Разработана прогностическая модель, позволяющая оценить вероятность наличия у пациента инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка (pT4) на основании дооперационной оценки макроскопической формы роста первичной опухоли, ее размера, степени дифференцировки, уровня фибриногена до операции. Индекс конкордации разработанной модели – 0,826 (95% ДИ от 0,78 до 0,86).
3. Комплексный учет клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса в рамках применения разработанной прогностической модели позволяет повысить точность дооперационного определения категории T, максимально приближая прогнозируемую категорию (pT) к истинной категории, определяемой при патогистологическом исследовании (pT). Последнее создает предпосылки для оптимизации тактики ведения пациентов с неметастатическим РЖ за счет адекватного дооперационного планирования объема лечебных мероприятий с учетом истинной степени местной распространенности опухолевого процесса (глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка) и возможности развития последующего его прогрессирования.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Okeanov A. *Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Register for 2011–2020*. Minsk: RNPC OMR named after N.N. Alexandrov, 2022:302 p. (in Russian)
3. 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):1389–96. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5
4. 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;393(10184):1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1
5. Götze 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/CAOGI/ACO. *BMC cancer.* 2021;21(1):1158. doi: 10.1186/s12885-021-08872-8
6. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer.* 2023;26:1–25. doi: 10.1007/s10120-022-01331-8

7. 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;95(36):4580. doi: 10.1097/MD.00000000000004580
8. Atici A.E., Cakir T., Reyhan E., et al. Preoperative use of PET/CT in patients with colorectal and gastric cancer and its impact on treatment decision making. *Int Surg*. 2016;101(7–8):318–327. doi: 10.9738/INTSURG-D-16-00006.1
9. Hwang S.W., Lee D.H. Is endoscopic ultrasonography still the modality of choice in preoperative staging of gastric cancer? *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13775–13782. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13775
10. Crețu O.I., Stepan A.E., Simionescu C.E., et al. Classification and Grading Systems in Gastric Adenocarcinomas. *Curr. Health Sci J*. 2022;48(3):284–291. doi: 10.12865/CHSJ.48.03.06
11. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. 2023. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <https://www.R-project.org/>
12. 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. doi: 10.21873/invivo.12913
13. Reutovich M., Krasko O., Sukonko O. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in prevention of gastric cancer metachronous peritoneal metastases: a systematic review. *J. Gastrointest. Oncol*. 2021;12(Suppl. 1):5–17. doi: 10.21037/jgo-20-129
14. Reutovich M., Krasko O., Ivanov A. The Effect of Anti-Tumor Drug Treatment on the Development of Metachronous Peritoneal Dissemination after Radical Surgery for pT4a-bN0-3M0 Gastric Cancer. *Eur. J. Oncol*. 2023;11(4):277–288. doi: 10.34883/PI.2023.11.4.015 (in Russian)
15. 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.
16. Fairweather M., Jajoo K., Sainani N., et al. Accuracy of EUS and CT imaging in preoperative gastric cancer staging. *J Surg Oncol*. 2015;111(8):1016–20. doi: 10.1002/jso.23919
17. Morgant S., Artru P., Oudjit A., et al. Computed tomography scan efficacy in staging gastric linitis plastica lesion: a retrospective multicentric French study. *Cancer Manag Res*. 2018;10:3825–3831. doi: 10.2147/CMAR.S163141
18. Mirylenka L., Sukonko O., Pravorov A. et al. Creation of the nomogram that predicts pathological local extent of the bladder cancer based on clinical variables. *Cancer Urology*. 2012;8(2):44–54. doi: 10.17650/1726-9776-2012-8-2-44-54 (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.014>



Жерко И.Ю.✉, Давыдов Д.А., Шупилова Е.П., Могилянчик А.Ф., Лаврович М.Г.,
Портянко А.С.

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

Прогностическое значение экспрессии CD28 при первичной меланоме хориоидеи

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Жерко И.Ю. – концепция исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование; Давыдов Д.А. – сбор и обработка материала, редактирование текста статьи; Шупилова Е.П. – сбор и обработка материала; Могилянчик А.Ф. – сбор и обработка материала; Лаврович М.Г. – сбор и обработка материала; Портянко А.С. – концепция исследования, написание текста статьи.

Подана: 25.06.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: zherko.irina@mail.ru

Резюме

Цель. Охарактеризовать экспрессию CD28 в иммунном инфильтрате первичной меланомы хориоидеи и определить ее прогностическое значение в отношении выживаемости без прогрессирования и скорректированной выживаемости.

Материалы и методы. В исследование включено 67 пациентов с первичной меланомой хориоидеи. Иммуногистохимическим методом изучены уровни и паттерны экспрессии CD28 в тканях опухоли. Проведен регрессионный анализ для выявления независимых факторов прогноза течения заболевания.

Результаты. Экспрессия CD28 регистрировалась на мембранах клеток иммунного инфильтрата в 36 (53,7%) случаях. Опухоли с наличием CD28-позитивного иммунного инфильтрата чаще характеризовались неблагоприятными признаками: отсутствием пигмента, фракцией Foxp3-позитивных клеток $>0,5$, наличием сосудистых арок, соотношением CD3/CD68 более 1. В случае когда содержание CD28-позитивных клеток превышало 1 в поле зрения, риск прогрессирования был выше в 4,9 раза (95% ДИ 1,9–12,5, $p<0,001$), риск смерти – в 3,1 раза (95% ДИ 1,3–7,2, $p=0,008$).

Заключение. Установлено, что наличие мембранной экспрессии CD28 ассоциировано с увеличением риска прогрессирования заболевания в 4,9 раза, смерти – в 3,1 раза.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, иммунный инфильтрат, прогноз

Zherka I. ✉, Davydov D., Shupilova E., Mahilyanchyk A., Lavrovich M., Portyanko A.
N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

Evaluation of the Prognostic Value of CD28 Expression in Primary Choroidal Melanoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Iryna Y. Zherka – research concept, collection and processing of material, writing the text of the article; Denis A. Davydov – collection and processing of material, article editing; Ekaterina P. Shupilova – collection and processing of material; Aliaksandra F. Mahilyanchyk – collection and processing of material; Maxim G. Lavrovich – collection and processing of material; Anna S. Portyanko – research concept, article editing.

Submitted: 25.06.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: zherko.irina@mail.ru

Abstract

Purpose. To examine CD28 expression in the immune infiltrate of primary choroidal melanoma and determine its prognostic value for progression-free survival and adjusted survival.

Materials and methods. 67 patients with primary choroidal melanoma were included. The levels and patterns of CD28 expression in tumor tissues were studied using immunohistochemical method. Regression analysis was performed to identify independent factors predicting the course of the disease.

Results. CD28 expression was recorded on the membranes of immune infiltrate cells in 36 (53.7%) cases. Tumors with the presence of a CD28-positive immune infiltrate were more often characterized by unfavorable signs: absence of pigment, fraction of Foxp3-positive cells >0.5, presence of vascular arches, CD3/CD68 ratio more than 1. In the case when the content of CD28-positive cells exceeded 1 in the field of view, the risk of progression was 4.9 times higher (95% CI 1.9–12.5, $p < 0.001$), the risk of death was 3.1 times higher (95% CI 1.3–7.2, $p = 0.008$).

Conclusion. It was found that the presence of membrane expression of CD28 is associated with an increase in the risk of disease progression by 4.9 times, and death by 3.1 times.

Keywords: choroidal melanoma, immune infiltrate, prognosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Меланома хориоидеи (МХ) – наиболее часто встречающаяся внутриглазная опухоль у взрослых [1]. Инцидентность МХ составляет от 1 до 9 на 100 000 населения в год [2]. Традиционно к клиническим факторам неблагоприятного течения МХ относят: возраст, мужской пол, большие размеры опухоли, вовлечение цилиарного тела, ассоциацию с окулярным и параокулярным меланозом, распространенную стадию согласно классификации AJCC (American Joint Committee on Cancer) [3]. Более высокая степень злокачественности опухоли также ассоциирована с эпителиоидным гистологическим типом, высокой митотической активностью, высокой плотностью опухолевых сосудов, наличием участков некроза [4], кровоизлияний [5], опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и макрофагов.



Высокая плотность микрососудов в опухоли является независимым фактором риска развития метастазов МХ [6]. Инфильтрация опухоли Т-лимфоцитами и макрофагами также была ассоциирована с худшим прогнозом [7–9]. Показатели 15-летней выживаемости составили 37% и 70% для группы с высоким и низким содержанием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов соответственно [10].

Изучение биологии МХ, в том числе ее иммунного микроокружения, потенциально имеет значение не только для прогноза течения заболевания, но и для понимания механизмов избегания опухолью иммунного ответа, поиска новых терапевтических мишеней, предсказания вероятности и степени ответа опухоли на иммунотерапию.

CD28 – молекула-костимулятор Т-клеточного рецептора, обеспечивающая активацию Т-лимфоцитов после связывания с CD80, экспрессируемым антигенпрезентирующими клетками [11]. CD28 в норме экспрессируется примерно 80% CD4-позитивных Т-лимфоцитов и примерно 50% CD8-позитивных Т-лимфоцитов [12].

После связывания CD28 с CD80 активируется экспрессия CTLA4, который в свою очередь связывается с CD80 с большей аффинностью, приводит к эндоцитозу CD28 [13], прерывая тем самым активирующее влияние CD28 [14]. Экспрессия CD28 на мембране CD8 Т-лимфоцитов также снижается в условиях хронической антигенной стимуляции (при опухолях или хронических инфекционных процессах) [15]. При этом снижение экспрессии CD28 ассоциировано с более низкой эффективностью анти-PD1-терапии [16].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить экспрессию CD28 в иммунном инфильтрате первичной меланомы хориоидеи и определить ее прогностическое значение в отношении выживаемости без прогрессирования и скорректированной выживаемости.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка экспрессии CD28 выполнена в образцах опухолевой ткани 67 пациентов с первичной меланомой хориоидеи, радикально пролеченных в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» с 2009 по 2014 г., для которых энуклеация была первым методом лечения.

Включение в ретроспективную когорту для исследования осуществлялось по следующим критериям:

- энуклеация как единственный метод лечения;
- доступность медицинской документации;
- надлежащее качество биопсийного материала (парафиновых блоков).

Критерии исключения:

- первично множественное метакхронное или синхронное заболевание;
- комплексное или комбинированное лечение первичной опухоли;
- наличие отдаленных метастазов на момент хирургического лечения.

Патогистологическое исследование образцов включало в себя определение гистологического типа опухоли, интенсивности пигментации, распространенности некроза, наличия инвазии опухоли в цилиарное тело и диск зрительного нерва, категории pT.

С помощью иммуногистохимического исследования с антителом к CD34 определялся паттерн микрососудистого русла в опухоли согласно Folberg R. et al. [17]. Также

проводилась оценка расположения антигенпрезентирующих клеток иммунного инфильтрата относительно опухолевых сосудов с помощью иммуногистохимического окрашивания срезов с использованием антител к CD68 [18]. Иммуногистохимическое исследование с антителом к CD28 выполнено на тканевых микрочипах (Tissue Microarray) с диаметром столбика каждого образца 3 мм. Для иммуногистохимического исследования использовались первичные антитела к CD28 (recombinant rabbit, разведение 1 : 300) с хромогеном диаминобензидином, гематоксилином Майера для контрокрашивания. Оценка окрашивания выполнялась двумя независимыми исследователями с подсчетом количества полиизивных клеток в 5 непересекающихся полях зрения ($\times 40$).

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% ДИ и статистические значимости. Переменные со значением $p < 0,1$ включались в многофакторный анализ. Переменные с коэффициентом корреляции более 0,7 по результатам корреляционного анализа Спирмена исключались из многофакторного регрессионного анализа. Для определения наличия статистически значимых различий в несвязанных группах использовали критерий хи-квадрат Пирсона.

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

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 1.

Медиана наблюдения – 74 (95% ДИ 38–105) месяца. Средний возраст пациентов, вошедших в когорту, составил $62,5 \pm 11,9$ года. Средняя толщина опухоли – $7,4 \pm 3,1$ мм, основание опухоли – $11,9 \pm 3,7$ мм.

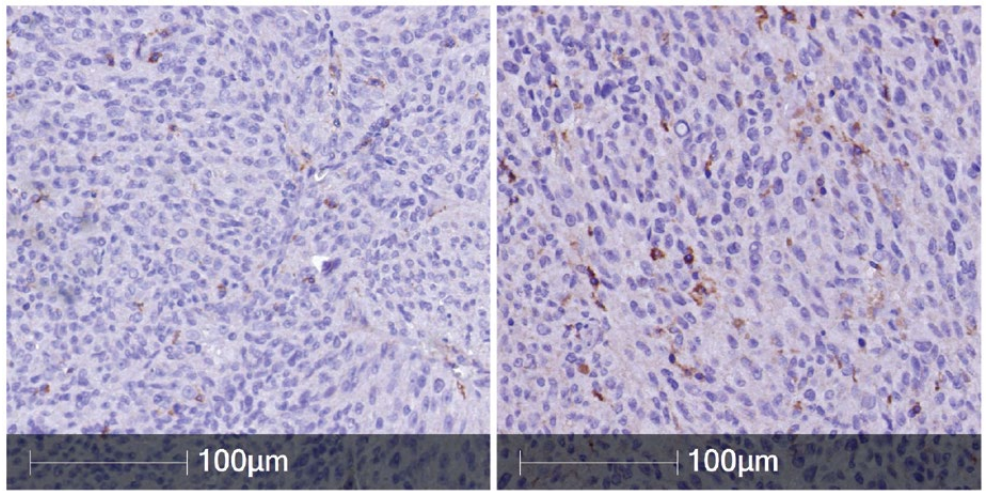
Экспрессия CD28 регистрировалась на мембранах клеток иммунного инфильтрата в 36 (53,7%) случаях (см. рисунок).

Была выявлена сильная корреляционная связь между количеством CD28+ и CD3+ клеток (коэффициент корреляции – 0,8, $p < 0,001$). Опухоли с наличием CD28-позитивного иммунного инфильтрата чаще характеризовались неблагоприятными признаками: отсутствием пигмента, фракцией Foxp3-позитивных клеток $> 0,5$, наличием сосудистых арок, соотношением CD3/CD68 более 1 (табл. 2).

При этом не было выявлено взаимосвязи между наличием CD28-позитивных клеток в составе иммунного инфильтрата, показателями выживаемости без прогрессирования (ОР 1,5, 95% ДИ 0,6–4,0, $p = 0,3$) и скорректированной выживаемости (ОР 1,2, 95% ДИ 0,5–2,9, $p = 0,6$) по данным однофакторного регрессионного анализа. В то же время показатели выживаемости были статистически значимо ассоциированы с фактором CD28+ > 1 клетки в поле зрения. В случае когда содержание CD28+ превышало 1 в поле зрения, риск прогрессирования был выше в 4,9 раза (95% ДИ 1,9–12,5, $p < 0,001$), риск смерти – в 3,1 раза (95% ДИ 1,3–7,2, $p = 0,008$). Показатели выживаемости в зависимости от количества CD28-позитивных клеток приведены в табл. 3 и 4.

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, n=67
Table 1
Clinical and demographic characteristics of the patients included in the study, n=67

Признак	n (%)
Пол:	
– мужской	23 (34,3)
– женский	44 (65,7)
Категория pT:	
– pT1	5 (7,5)
– pT2	25 (37,3)
– pT3	25 (37,3)
– pT4	12 (17,9)
Наличие эпителиоидных клеток в опухоли	27 (40,3)
Наличие сосудистых арок или петель	15 (22,4)
Паттерн расположения клеток иммунного инфильтрата:	
– периваскулярный	21 (31,3)
– смешанный	31 (46,3)
– диффузный	15 (22,4)
Наличие пигмента в опухоли	46 (68,7)
Наличие инвазии в зрительный нерв	6 (9,0)
Наличие инвазии в склеру	24 (35,8)
Наличие инвазии в цилиарное тело	12 (17,9)
Метастазирование за период наблюдения	20 (29,9)



A

B

Экспрессия CD28 в клетках иммунного инфильтрата меланомы хориоидеи, ИГХ-окрашивание с АТ к CD28, контрокрашивание гематоксилином Майера: А – отсутствие экспрессии CD28, В – экспрессия CD28 в клетках иммунного инфильтрата
CD28 expression in choroid melanoma immune infiltrate cells, IHC staining with AT to CD28, Mayer hematoxylin staining: A – absence of CD28 expression, B – CD28 expression in immune infiltrate cells

Таблица 2
Характеристика CD28+ и CD28– опухолей
Table 2
Characteristics of CD28+ and CD28– tumors

Показатель	CD28– (%)	CD28+ (%)	p
n	31	36	
pT1	3 (9,6)	2 (5,6)	0,025
pT2	11 (35,5)	14 (38,9)	0,022
pT3	13 (41,9)	12 (33,3)	0,03
pT4	4 (12,9)	8 (22,2)	0,022
Наличие пигмента в опухоли	26 (83,9)	20 (55,6)	0,001
Наличие эпителиоидных клеток в опухоли	11 (35,5)	16 (44,4)	0,1
Фракция Foxp3-позитивных клеток >0,5	2 (6,5)	4 (11,1)	0,001
Наличие сосудистых арок и петель	6 (19,4)	9 (25,0)	0,001
CD3/CD68 >1	8 (25,8)	11 (30,6)	0,04

Таблица 3
Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от количества CD28-позитивных клеток в иммунном инфильтрате
Table 3
Progression-free survival rates depending on the number of CD28-positive cells in the immune infiltrate

Группа	Показатель выживаемости, %			p
	1-летняя	3-летняя	5-летняя	
CD28+ <1 клетки в поле зрения	100	90,2±4,6	84,7±5,8	<0,001
CD28+ >1 клетки в поле зрения	86,4±7,3	53,1±10,9	47,8±11,0	

Таблица 4
Показатели скорректированной выживаемости в зависимости от количества CD28-позитивных клеток в иммунном инфильтрате
Table 4
Adjusted survival rates depending on the number of CD28-positive cells in the immune infiltrate

Группа	Показатель выживаемости, %			p
	1-летняя	3-летняя	5-летняя	
CD28+ <1 клетки в поле зрения	95,6±3,1	86,3±5,2	78,7±6,3	0,005
CD28+ >1 клетки в поле зрения	86,4±7,3	53,1±10,9	47,8±11,0	

■ ОБСУЖДЕНИЕ

CD28 является молекулой-коактиватором Т-клеточного рецептора, которая экспрессируется на Т-лимфоцитах всех типов и при связывании с CD80 обеспечивает их активацию [12]. В настоящем исследовании количество CD28-позитивных клеток предсказуемо позитивно коррелировало с количеством CD3-позитивных лимфоцитов.

CD28 играет ключевую роль в функционировании Т-клеток, включая процессы ремоделирования цитоскелета, продукцию цитокинов, дифференцировку [19]. Блокирование связывания CD28 с CD80 и CD86 приводит к иммуносупрессии за счет снижения активности эффекторных Т-лимфоцитов [19]. В частности, данный



механизм реализуется при участии CTLA4, который не только имеет большую, чем CD28, аффинность к CD80 и CD86, но и при связывании с ними приводит к интернализации CD28 [14].

Несмотря на широкое использование CTLA4-ингибиторов в лечении злокачественных опухолей различных локализаций, прогностическая роль CD28 в течении опухолевого процесса остается малоизученной.

Опубликовано несколько исследований, посвященных роли данной молекулы при аденокарциноме легкого. В частности, Sun et al. показали, что при высоком уровне экспрессии CD28 в инфильтрате первичной опухоли отмечается повышенный риск рецидива заболевания, но более низкий риск смерти. При этом первичные опухоли характеризовались более высоким уровнем экспрессии CD28 по сравнению с метастазами [20].

В другом исследовании была показана благоприятная роль высокого уровня CD28+CD8+ Т-лимфоцитов в периферической крови в отношении безрецидивной и общей выживаемости пациентов с аденокарциномой легкого после химиолучевого лечения или химиотерапии [21].

Нами было установлено неблагоприятное прогностическое значение высокого уровня экспрессии CD28 в иммунном микроокружении первичной МХ. Показатели выживаемости без прогрессирования и скорректированной выживаемости были практически в 2 раза выше при содержании CD28-позитивных клеток менее 1 в поле зрения.

Выявленная взаимосвязь объясняется тем, что более иммуногенные опухоли, характеризующиеся, как правило, более неблагоприятным прогнозом, содержат большое количество Т-лимфоцитов в иммунном инфильтрате, что коррелирует с большим количеством CD28-позитивных клеток. В то же время полезным было бы дополнительное изучение характера экспрессии CTLA4 в тканях первичной МХ, а также пространственных взаимоотношений CD28- и FoxP3-позитивных клеток для оценки фракции CD28-позитивных регуляторных Т-лимфоцитов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Были определены особенности и паттерны экспрессии CD28 в первичной меланоме хориоидеи. Установлено, что наличие мембранной экспрессии CD28 ассоциировано с увеличением риска прогрессирования заболевания в 4,9 раза, смерти – в 3,1 раза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Singh A.D. et al. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Ophthalmol. Clin. of North Am.*, 2005;18(1):75–84.
2. Singh A.D. et al. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*, 2011;118(9):1881–1885.
3. Kaliki S. et al. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J. of Ophthalmol.*, 2015;63(2):93–102.
4. Shields C.L. et al. American joint committee on cancer classification of uveal melanoma (anatomic stage) predicts prognosis in 7,731 patients: the 2013 Zimmerman lecture. *Ophthalmology*, 2015;122(6):1180–1186.
5. Damato B. et al. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog. in Retin. and Eye Res.*, 2011;30(5):285–295.
6. Mäkitie T. et al. Microvascular density in predicting survival of patients with choroidal and ciliary body melanoma. *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.*, 1999;40(11):2471–2480.
7. Bronkhorst I.H. et al. Different subsets of tumor-infiltrating lymphocytes correlate with macrophage influx and monosomy 3 in uveal melanoma. *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.*, 2012;53(9):5370–5378.
8. Bronkhorst I.H. et al. Detection of M2-macrophages in uveal melanoma and relation with survival. *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 2011;52(2): 643–650.

9. Luo H., Ma C. Identification of prognostic genes in uveal melanoma microenvironment. *PLoS One*. 2020;15(11):1242–1263.
10. De la Cruz P.O. Jr, Specht C.S., McLean I.W. Lymphocytic infiltration in uveal malignant melanoma. *Cancer*. 1990;65(1):112–115.
11. Sakamoto Y., Ishida T., Masaki A., et al. Clinicopathological significance of CD28 overexpression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*. 2022;113:349–361. doi: 10.1111/cas.15191
12. Esensten J.H., Helou Y.A., Chopra G., et al. CD28 costimulation: from mechanism to therapy. *Immunity*. 2016;44:973–988.
13. Rudd C.E., Taylor A., Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol Rev*. 2009;229:12–26.
14. Chen L., Flies D.B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:227–242.
15. Strioga M., Pasukoniene V., Characiejus D. CD8+ CD28– and CD8+ CD57+ T cells and their role in health and disease. *Immunology*. 2011;134:17–32.
16. Kamphorst A.O., Wieland A., Nasti T., et al. Rescue of exhausted CD8 T cells by PD-1-targeted therapies is CD28-dependent. *Science*. 2017;355:1423–1427.
17. Folberg R. et al. Microcirculation patterns other than loops and networks in choroidal and ciliary body melanomas. *Ophthalmology*. 2001;108:996–1001.
18. Zherko I.Yu., Gulenko O.V., Ruksha K.G. et al. Analysis of the relationship 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 Russ.)
19. Esensten J.H., Helou Y.A., Chopra G., et al. CD28 Costimulation: From Mechanism to Therapy. *Immunity*. 2016 May 17;44(5):973–88. doi: 10.1016/j.immuni.2016.04.020
20. Sun D., Tian L., Bian T., et al. The role of CD28 in the prognosis of young lung adenocarcinoma patients. *BMC Cancer*. 2020 Sep 23;20(1):910. doi: 10.1186/s12885-020-07412-0
21. Liu C., Jing W., An N., et al. Prognostic significance of peripheral CD8+CD28+ and CD8+CD28– T cells in advanced non-small cell lung cancer patients treated with chemo(radio)therapy. *J Transl Med*. 2019 Oct 17;17(1):344. doi: 10.1186/s12967-019-2097-7



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.015>



Прохоров А.В.¹✉, Гончаров А.Е.², Летковская Т.А.¹, Антоневиц Н.Г.², Прохоров В.А.¹, Фридман М.В.¹, Зданович П.А.¹, Тимохина О.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток в комплексном лечении резектабельного рака поджелудочной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Прохоров А.В., Гончаров А.Е.; сбор и обработка материала – Летковская Т.А., Антоневиц Н.Г., Прохоров В.А., Зданович П.А., Тимохина О.В., Фридман М.В.; написание текста – Прохоров А.В., Тимохина О.В.; редактирование – Прохоров А.В., Гончаров А.Е.

Подана: 05.07.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: aprokharau@gmail.com

Резюме

Введение. Радикальная хирургическая резекция и адъювантная полихимиотерапия (ПХТ) при раке поджелудочной железы (РПЖ) не позволяют значительно улучшить результаты 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а медиана выживаемости составляет менее 2 лет. Наше исследование предусматривало оценку эффективности иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток в комплексном лечении пациентов с резектабельным РПЖ.

Материалы и методы. В исследование были включены 28 пациентов с резектабельным РПЖ с IB–IIB стадией T2–3N0–2M0 (8-я редакция, 2017 г.), которым в адъювантном режиме в комплексное лечение была включена иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток (ДК). Контрольную группу составили 194 пациента, получивших комбинированное лечение (радикальную резекцию и ПХТ).

Результаты. Пациенты основной группы получили от 3 до 5 курсов иммунотерапии ДК (1 курс состоял из 5 введений не менее 1 млн ДК каждые 2–4 недели). Иммунотерапия аутологичными ДК не имела серьезных побочных эффектов. Показана высокая иммунологическая эффективность лечения, что проявилось в увеличении содержания антигенспецифических Т-клеток (АСК) и снижении уровня Т-регуляторных клеток у пациентов с РПЖ после лечения при помощи ДК. У большинства пациентов с РПЖ содержание циркулирующих опухолевых клеток достоверно уменьшалось после лечения ДК. Медиана общей выживаемости в основной группе составила 27 месяцев (контрольная группа – 16,5 месяца). 1-, 3- и 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 75,0%, 25,0% и 14,2% (контрольная группа – 50,7%, 19,6% и 10,8%) соответственно и общая выживаемость составила 78,5%, 25,0% и 14,2% (контрольная группа – 61,4%, 18,2% и 10,4%) соответственно.

Заключение. На небольшой когорте пациентов показано, что дополнительная терапия с включением иммунотерапии аутологичными ДК является эффективным и безопасным методом лечения. Показана высокая иммунологическая эффективность

лечения ДК. Применение иммунотерапии аутологичными ДК увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования и медиану общей выживаемости при адъювантном лечении резектабельного РПЖ. Тем не менее 5-летняя общая выживаемость остается неудовлетворительной. Дальнейшие исследования целесообразно сосредоточить на анализе эффективности иммунотерапии в зависимости от продолжительности лечения и количества ДК в биомедицинском клеточном продукте.

Ключевые слова: иммунотерапия, дендритные клетки, рак поджелудочной железы, химиотерапия

Prokharau A.¹✉, Hancharau A.², Letkovskaya T.¹, Antonevich N.², Prokharau V.¹, Fridman M.¹, Zdanovich P.¹, Timohina O.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Institute of Biophysics and Cell Engineering of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Autologous Dendritic Cell Immunotherapy in the Complex Treatment of Resectable Pancreatic Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Prokharau A., Hancharau A.; collection and processing of the material – Letkovskaya T., Antonevich N., Prokharau V., Zdanovich P., Timohina O., Fridman M.; writing – Prokharau A., Timohina O.; editing – Prokharau A., Hancharau A.

Submitted: 05.07.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: aprokharau@gmail.com

Abstract

Introduction. Radical surgical resection and adjuvant polychemotherapy (PCT) in pancreatic cancer (PC) do not allow to significantly improve the results of 5-year overall survival and progression-free survival, median survival is less than 2 years. Our study involves evaluating the efficacy of autologous dendritic cell immunotherapy in the complex treatment of resectable pancreatic cancer patients.

Materials and methods. The study included 28 patients with resectable PC with IB–IIB stages T2–3N0–2M0 (8th version, 2017), whose complex treatment in the adjuvant regime used autologous dendritic cell immunotherapy. The control group included 194 patients who had received combination treatment (radical resection and PCT).

Results. The patients of the main group received from 3 to 5 courses of dendritic cell (DC) immunotherapy (1 course consisted of 5 injections of at least 1 mln DCs each 2–4 weeks). Autologous DC immunotherapy had no serious side effects. The immunologic treatment efficacy is shown to be great, which manifested itself in increasing the antigen-specific T-cells (ASTCs) content and in decreasing T-regulatory cells of PC patients after DC treatment. The content of circulating tumor cells (CTC) of the majority of PC patients significantly decreased after DC treatment. Median overall survival in the main group was 27 months (in the control group, it was 16.5 months). 1-, 3- and 5-year progression-free survival was 75.0%, 25.0% and 14.2% (in the control group, it was 50.7%, 19.6% and 10.8%)



and overall survival was 78.5%, 25.0% and 14.2% (in the control group, it was 61.4%, 18.2% and 10.4%).

Conclusion. In a small cohort of patients, additional therapy with inclusion of autologous dendritic cell immunotherapy is found to be an effective and safe treatment method. The great immunologic efficacy of DC treatment is shown. Using autologous DC immunotherapy increases progression-free survival median and overall survival (OS) in the adjuvant treatment of resectable PC. Nevertheless, 5-year OS remains unsatisfactory. It is then advisable to focus on analyzing the immunotherapy efficacy depending on the duration of treatment and the number of DCs in a biomedical cell product (BMCP).

Keywords: immunotherapy, dendritic cells, pancreatic cancer, chemotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

РПЖ занимает четвертое место среди причин смертности от рака в Азии, США и Европе и остается одной из самых сложных проблем в онкологии [1]. В США в 2023 г. зарегистрировано 50 500 смертей от РПЖ [2]. По данным Белорусского канцер-регистра, за 2019 г. заболеваемость РПЖ в республике составила 13,6 на 100 тыс. населения, при этом 5-летняя скорректированная выживаемость при I–II стадиях составила 17,1%, при III стадии – 2,7%, при IV – 2,4% [3]. Следует отметить, что данный статистический анализ включает все злокачественные опухоли поджелудочной железы, в том числе и протоковую аденокарциному.

Хирургическое лечение в объеме резекционных вмешательств (ГПДР, пилоросохраняющей ПДР, дистальной резекции, панкреатэктомии) до настоящего времени остается единственным методом, позволяющим надеяться на долгосрочное выживание пациентов с РПЖ. Однако медиана выживаемости пациентов, перенесших только резекционные операции и панкреатэктомию, составляет 18–20 месяцев, а 5-летняя выживаемость – не более 10% [4]. Химиотерапия, включая адъювантную и неоадъювантную терапию, улучшает медиану безрецидивной выживаемости и 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) пациентов с РПЖ [5]. Согласно рандомизированным исследованиям, неоадъювантная химиотерапия с использованием режимов FOLFIRINOX и гемцитабина/pab-паклитаксела продемонстрировала ряд преимуществ по сравнению с только адъювантной химиотерапией и более высокий процент резекций с отрицательным краем и, соответственно, улучшение безрецидивной и ОВ [6–9]. Однако, несмотря на определенный прогресс в лечении, ОВ пациентов с РПЖ остается низкой. В основном это связано с трудностями ранней диагностики и биологически агрессивной природой РПЖ, которая характеризуется высоким потенциалом гематогенного и лимфогенного метастазирования на ранних стадиях [10, 11]. Достаточно сказать, что биологическая природа опухоли не позволяет до настоящего времени определить специфическую экспрессию рецепторов для разработки таргетного препарата. Эти данные подтверждают концепцию о том, что локализованный РПЖ является системным заболеванием, что подчеркивает необходимость разработки более эффективных стратегий адъювантной терапии, направленной на подавление как локорегионарного, так и отдаленного рецидива. Одним из направлений новой стратегии в лечении РПЖ является иммунотерапия аутологичными дендритными

клетками (ДК). ДК являются наиболее мощными антигенпрезентирующими клетками в организме, представляющими опухолевые антигены Т-лимфоцитам и вызывающими противоопухолевый иммунный ответ [12]. Ряд исследований показали, что терапия ДК эффективна при паллиативном лечении различных видов рака [13]. Множество публикаций демонстрирует, что адъювантная терапия ДК после лечебной резекции протоковой аденокарциномы поджелудочной железы может улучшить показатели бессобытийной и ОВ [14–16].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности применения иммунотерапии аутологичными ДК в адъювантном режиме в комплексном лечении пациентов с резектабельной протоковой аденокарциномой поджелудочной железы (ПАПЖ).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в рамках научно-технического проекта, зарегистрированного на сайте clinicaltrials.gov (NCT03114631). За период с 2000 по 2019 г. в электронную базу данных Минского городского клинического онкологического центра был включен 1221 пациент с установленными злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. В исследование были включены 222 пациента с верифицированной ПАПЖ, подлежащие радикальному хирургическому лечению с IB–IIB стадиями T2–3N0–2M0 (8-я редакция, 2017 г.). Сформированы 2 группы пациентов. Основная и контрольная группы статистически значимо не отличались по возрасту и гендерной принадлежности ($p > 0,05$). В основную группу рандомизированы 28 пациентов, которым в комплексную терапию была включена иммунотерапия аутологичными ДК. Средний возраст пациентов составил $61,9 \pm 8,7$ года (36–74 года). Остальные пациенты ($n=194$) составили контрольную группу.

Пациентам основной и контрольной групп были выполнены радикальные операции в объеме ГПДР, пилоросохраняющей ПДР, дистальной резекции со спленэктомией и дуоденопанкреатэктомией. У 5 пациентов основной группы ввиду местнораспространенного процесса выполнены комбинированные операции в объеме ГПДР, дополненные нефрэктомией ($n=1$), правосторонней гемиколэктомией ($n=1$), резекцией поперечно-ободочной кишки, резекцией воротной/верхнебрыжеечной вены ($n=2$). У 2 пациентов контрольной и у 1 пациента основной группы имели место положительные края резекции по парапанкреатической клетчатке. Пациенты обеих групп получали адъювантную ПХТ по схемам FOLFIRINOX или гемцитабин/паклитаксел. Иммунотерапия с использованием ДК проводилась пациентам основной группы в среднем через 21–25 дней после операции. Пациенты основной группы получили от 3 до 5 курсов иммунотерапии ДК (1 курс состоял из 5 введений не менее 1 млн ДК каждые 2–4 недели). Оценка клинической эффективности проводилась по показателям 1-, 3- и 5-летней ОВ и выживаемости без прогрессирования.

Исследование проводилось после одобрения локальным этическим комитетом и после подписания информированного согласия каждым пациентом на взятие крови для подготовки вакцины, морфологическое и иммуногистохимическое изучение образцов опухоли, иммунотерапию.

Морфологические и иммуногистохимические исследования. Гистологические препараты фрагментов опухоли окрашивали гематоксилином и эозином,



при необходимости применяли окраски на слизь альциановым синим и муцикармином для верификации диагноза и степени дифференцировки опухоли. Иммуногистохимическое исследование предусматривало определение частоты и характера экспрессии CD227 (Muc1), Wt1, HLA-A2, E-cadherin, CD34, Chromogranin A, S100, в том числе для исключения нейроэндокринной дифференцировки опухоли. Иллюстрации микропрепаратов выполнялись с использованием цифровой фотокамеры DC200 производства фирмы Leica.

Выделение моноцитов и получение ДК. Моноциты, выделенные градиентным центрифугированием из периферической крови, получали методом адгезии с последующим культивированием в течение 5 суток в питательной среде AIM-V, содержащей 1% АВ0-сыворотки и рекомбинантные человеческие цитокины (50 нг/мл ГМ-КСФ и 25 нг/мл ИЛ-4), в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ при 37 °С. На 5-е сутки производили индукцию созревания дифференцированных ДК (50 нг/мл ФНО-α и 50 мкг/мл дб-цАМФ) и праймирование ДК 1 мг/мл аутологичными опухолевыми антигенами и (или) синтетическими пептидами Muc1 и Wt1.

Определение иммунного статуса. Иммунофенотип лейкоцитов крови определяли стандартными методами [17]. Для определения некоторых минорных субпопуляций лейкоцитов (МЛСК гранулоцитарного и моноцитарного происхождения, субпопуляций Т-клеток, активированных Т-клеток, регуляторных Т-клеток, Т-клеток памяти, истощенных Т-клеток, ЕК-клеток, ЕКТ-клеток) разработана панель антител (см. таблицу).

Определение циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК). Инкубацию проводили в 5 пробирках объемом 15 мл по 1 мл исследуемой периферической крови с лизирующим раствором на протяжении 10 минут при 18–25 °С для лизиса эритроцитов. Для осаждения клеток центрифугировали пробирки 10 минут при 1500 об/мин, аккуратно удаляли супернатант пипеткой. Отмывали клетки от лизирующего раствора раствором DPBS, центрифугируя пробирки 10 минут при 1500 об/мин, удаляли супернатант пипеткой. Клетки инкубировали в 1 пробирке с антителами к молекулам CD326 (PE), CD45 (FITC) и интеркалирующим красителем To-Pro3 на протяжении 20 минут при 4–8 °С. Отмывали суспензию от несвязавшихся антител DPBS, центрифугируя пробирку 10 минут при 1500 об/мин, удаляли супернатант. Клетки суспендировали в 3–5 мл раствора DPBS и учитывали на проточном цитометре.

Панель антител исследования иммунного статуса пациентов, страдающих РПЖ
Antibody panel studies of the immune status of patients suffering from resectable pancreatic cancer

Панель антител	Канал флуоресценции							
	BV421	BV510	FITC	PE	PerCP	PC7	APC	APC-A750
Миелоидные супрессорные клетки	CD16	CD45	Lin	CD15	CD14	CD33	CD11b	HLA-DR
CD3+Т-клетки памяти, диф. и истощенные	CD8	CD45	CD4	CD62L	–	CD279	CD45RA	CD3
Т-регуляторные/активированные клетки	CD25	CD45	CD4	HLA-DR	–	CD127	Tim-3	CD3
Естественные киллерные клетки	CD336	CD45	CD16	CD335	–	CD57	CD3	CD56

Определение антигенспецифических Т-клеток (АСК). Для активации Т-клеток готовили 3 пробирки: 1) с DPBS в качестве отрицательного контроля; 2) с положительным контролем (20 нг/мл раствора ФМА); 3) с лизатом опухоли (100 мкг/мл); 4) с синтетическими пептидами (100 мкг/мл). В каждую пробирку добавляли 10 мкг/мл раствора монензина, гепаринизированную кровь (500 мкл). Пробирки инкубировали 5 ч при 37 °С. Активированную кровь инкубировали с антителами к CD3 (APC-Cy7) и CD8 (PB) на протяжении 15 мин при 4 °С с последующим лизисом эритроцитов. Клетки фиксировали 4%-ным раствором параформальдегида, пермеабилizировали 0,03% раствором сапонины. Инкубировали клетки с антителами к CD154 (PerCP) и ИНФ-γ (PE) на протяжении 20 мин при 4 °С. Результаты учитывали на проточном цитометре.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Statistica версии 12 (StatSoft, США). Значения показателей представлены в виде Me (25–75), где Me – медиана, а 25 и 75 – интерквартильный размах. Для сравнения выборок использовали непараметрические методы: U-критерий Манна – Уитни и W-критерий Уилкоксона. В качестве критерия достоверности различий показателей принимали уровень значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологические и иммуногистохимические исследования. У всех оперированных пациентов была верифицирована протоковая аденокарцинома с морфологическими подтипами. Иммуногистохимические исследования демонстрировали высокую экспрессию CD227 (Muc1), CD34 (Wt1) и от слабой до средней – экспрессию E-cadherin. С учетом подтверждения высокой экспрессии CD227 (Muc1), CD34 (Wt1) и в меньшей степени E-cadherin ДК были праймированы этими пептидами (рис. 1–3).

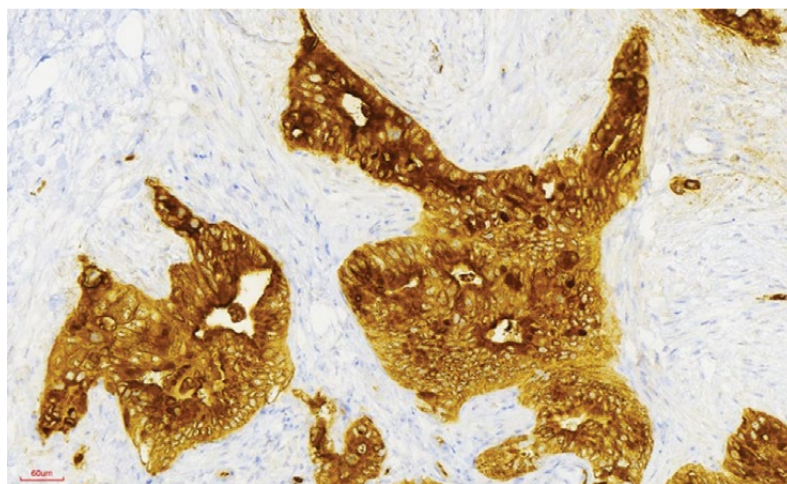


Рис. 1. ИГХ-окрашивание образца РПЖ с антителами к CD227 (Muc1). Хромоген ДАБ, контрокрашивание гематоксилином Майера (ув. ×400)

Fig. 1. IHC staining of a RPC sample with antibodies to CD227 (Muc1). Chromogen DAB, Mayer hematoxylin staining (×400)

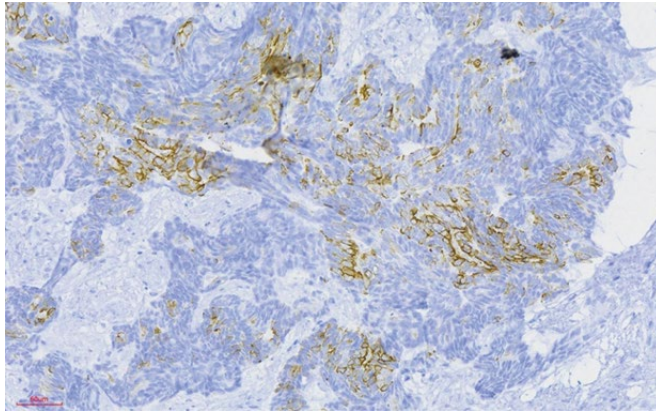


Рис. 2. ИГХ-окрашивание образца РПЖ с антителами к Wt1. Хромоген ДАБ, контрокрашивание гематоксилином Майера (ув. ×200)

Fig. 2. IHC staining of a RPC sample with antibodies to Wt1. Chromogen DAB, Mayer hematoxylin staining (×200)

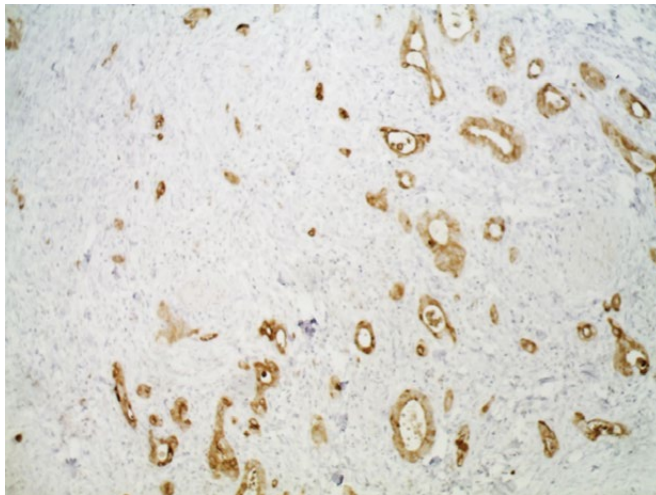


Рис. 3. ИГХ-окрашивание образца РПЖ с антителами к E-cadherin. Хромоген ДАБ, контрокрашивание гематоксилином Майера (ув. ×200)

Fig. 3. IHC staining of a RPC sample with antibodies to E-cadherin. Chromogen DAB, Mayer hematoxylin staining (×200)

Иммунологическая эффективность. Исследования включали определение в периферической крови до и после проведения иммунотерапии ДК некоторых минорных субпопуляций лейкоцитов, играющих важную роль в патогенезе онкозаболеваний (МЛСК гранулоцитарного и моноцитарного происхождения, субпопуляций Т-клеток, активированных Т-клеток, регуляторных Т-клеток, Т-клеток памяти, истощенных Т-клеток, ЕК-клеток, ЕКТ-клеток). Выявлено, что количество АСК после

иммунотерапии достоверно увеличилось у 13 из 17 пациентов (до – 0,15% (0,04–0,33), после – 0,45% (0,26–0,78), $p=0,001$), что свидетельствует о влиянии ДК на иммунитет. Относительное содержание субпопуляции PD-1⁺ истощенных Т-клеток после иммунотерапии снижалось (до – 8,82% (8,25–11,33), после – 5,35% (3,13–7,93), $p=0,003$), в то же время относительное содержание Tim-3⁺ истощенных Т-клеток увеличивалось (до – 0,14% (0,09–0,20), после – 0,18% (0,14–0,34), $p=0,033$). Количество Т-регуляторных клеток после иммунотерапии уменьшилось (до – 1,35% (0,90–2,00), после – 0,78% (0,45–1,04), $p=0,041$). Содержание ЦОК достоверно снижалось после иммунотерапии ДК. У 91% пациентов после лечения ДК содержание ЦОК составляло не выше 0,5 кл/мл, что является благоприятным прогностическим признаком.

Клиническая эффективность. В результате мониторинг пациентов с РПЖ, проходивших иммунотерапию аутологичными ДК, не выявил побочных эффектов терапии: аллергических реакций, гриппоподобных симптомов, анемии, тромбоцитопении, нарушения функции почек и печени, выраженных местных постинъекционных реакций, лейко- и лимфопении, уменьшения количества Т- и В-лимфоцитов. Таким образом, переносимость и безопасность применения способа клеточной терапии на основании обследования и изучения лабораторных показателей пациентов основной группы оценены как хорошие – постинъекционные реакции или побочные явления отсутствовали.

В нашем когортном анализе большинство пациентов получали FOLFIRINOX или гемцитабин/паклитаксел в качестве адъювантной ПХТ. Сравнительный анализ показателей выживаемости в основной и контрольной группах показал, что дополнение адъювантной лекарственной терапии иммунотерапией позволило увеличить медиану ОВ до 27 месяцев (контрольная группа – 16,5 месяца) (рис. 4).

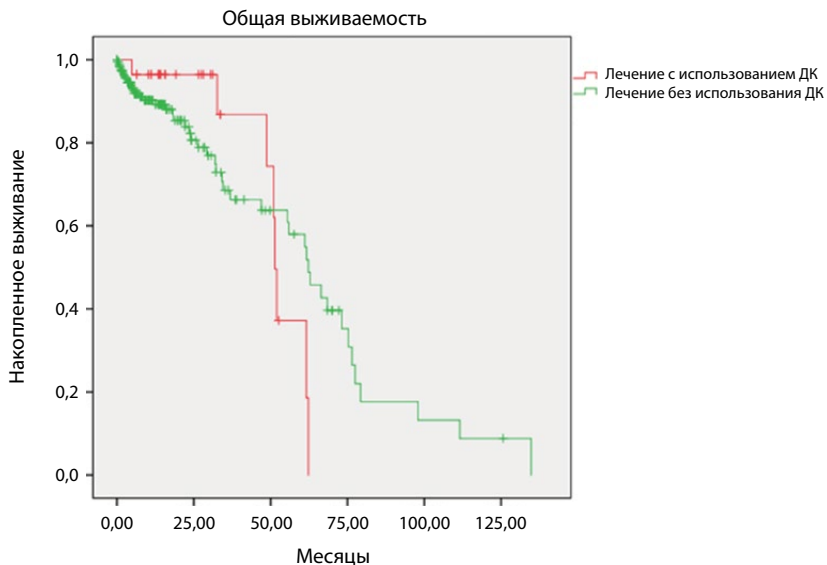


Рис. 4. Общая выживаемость основной и контрольной групп
Fig. 4. Overall survival of the main and control groups



При этом годовичная выживаемость составила 78,5% (контрольная группа 61,4%) ($p=0,048$, различия статистически значимы), 3- и 5-летняя выживаемость – 25,0% и 14,2% соответственно (контрольная группа 18,2% и 10,4%) ($p=0,048$ и $p=0,02$ соответственно).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ всех госпитализаций пациентов с РПЖ показал, что главной проблемой остается поздняя диагностика заболевания. По нашим данным, только 18,2% пациентов могли подлежать радикальному хирургическому лечению. По данным литературы, при резектабельном РПЖ медиана выживаемости без прогрессирования и медиана ОВ при стандартной терапии на основе 5-ФУ или гемцитабина в соответствии с рекомендациями остаются неудовлетворительными и составляют от 15,6 до 22,8 месяца соответственно [18, 19].

Полученные нами результаты продемонстрировали преимущество адъювантного лечения, дополненного иммунотерапией аутологичными ДК. Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее благоприятные результаты были получены при введении ДК более 5–6 млн клеток и при более чем 3 курсах иммунотерапии. В частности, это демонстрирует 3-летняя выживаемость без прогрессирования, которая составила в основной группе 25,0% по сравнению с контролем (19,6%) (рис. 5).

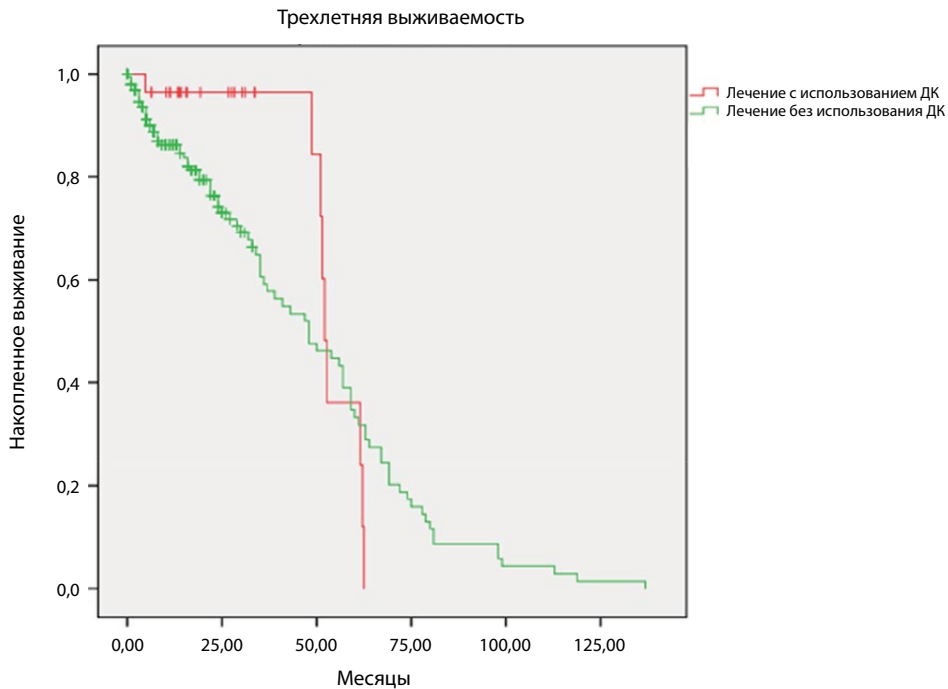


Рис. 5. 3-летняя выживаемость основной и контрольной групп
Fig. 5. 3-year survival rate of the main and control groups

Наши наблюдения позволяют предположить, что значительное улучшение показателей 3-летней бессобытийной выживаемости связано непосредственно с иммунотерапией, так как после 6–8 курсов ПХТ в течение одного года после операции на фоне безрецидивного периода пациенты уже не получали лекарственную терапию. Также можно предположить, что прогрессирование заболевания после 3 лет наблюдения может быть связано с отменой иммунотерапии и снижением ее иммунологической эффективности. Поэтому целесообразно рекомендовать иммунотерапию и в последующие годы наблюдения, возможно, с коррекцией временных интервалов вакцинотерапии.

За последние годы было проведено несколько клинических исследований, посвященных изучению положительных эффектов адъювантно-клеточной иммунотерапии у пациентов с РПЖ. Исследования продемонстрировали значительное увеличение медианы выживаемости по сравнению со стандартной терапией до 26–40 месяцев [13–15]. Тем не менее, как в обоих исследованиях, так и по нашим данным, показатели дожития остаются неудовлетворительными. Несмотря на то что рекомендуемыми независимыми прогностическими факторами могут быть возраст пациентов, поражение регионарных лимфатических узлов, положительный или отрицательный край резекции, мы не смогли найти корреляцию между локальной распространенностью заболевания, поражением лимфатических узлов, бессобытийной и ОВ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На небольшой когорте пациентов показано, что дополнительная терапия с включением иммунотерапии аутологичными ДК является эффективным и безопасным методом лечения. Показана высокая иммунологическая эффективность лечения ДК. Применение иммунотерапии аутологичными ДК увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования и медиану ОВ при адъювантном лечении резектабельного РПЖ. Тем не менее 5-летняя ОВ остается неудовлетворительной. По нашему мнению, дальнейшие исследования целесообразно сосредоточить на анализе эффективности иммунотерапии в зависимости от продолжительности лечения и количества ДК в биомедицинском клеточном продукте.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Henley S.J., Ward E.M., Scott S., et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National Cancer Statistics. *Cancer*. 2020;126:2225–2249. doi.org/10.1002/cncr.32802
2. Samuele Cannas, Charles M. Vollmer Jr. *JAMA Surg.* Published online April 24, 2024. doi:10.1001/jamasurg.2024.0419
3. Okeanov A.E., et al. (2021) *Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian Chancellor Register for 2010–2019.* Minsk: National Library of Belarus.
4. Loveday B., Lipton L., Thomson B. Pancreatic cancer: An update on diagnosis and management. *Aust. J. Gen. Pract.* 2019;48:826–831. doi: 10.31128/AJGP-06-19-4957
5. Conroy T., Hammel P., Hebbar M., et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N. Eng.J. Med.* 2018;379:2395–2406. doi.org/10.1056/nejmoa1809775
6. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:1011–1024. doi. org/10.1016/s0140-6736(16)32409-6
7. Eshmuminov D., Aminjonov B., Palm R.F., et al. FOLFIRINOX or gemcitabine-based chemotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: A multi-institutional, patient-level, meta-analysis and systematic review. *Ann. Surg. Oncol.* 2023;30:4417–4428. doi: 10.1245/s10434-023-13353-2
8. Yamaguchi J., Yokoyama Y., Fujii T., et al. Results of a phase II study on the use of neoadjuvant chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for borderline-resectable pancreatic cancer (NUPAT-01). *Ann. Sur.* 2022;275:1043–1049. doi: 10.1097/SLA.0000000000005430



9. Shigenori Ei, Shinichiro Takahashi, Toshihito Ogasawara, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Treatments for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: The Current Status of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treatment in Japan. *Gut Liver*. 2023 Sep 15; 17(5):698–710. doi: 10.5009/gnl220311
10. McGuigan A., Kelly P., Turkington R.C., et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J. Gastroenterol*. 2018;24:4846–4861. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846
11. Mizrahi J.D., Surana R., Valle J.W., et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395:2008–2020. doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30974-0
12. Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):265–77. doi: 10.1038/nrc3258
13. Sadeghzadeh M., Bornehdeli S., Mohahammadrezakhani H., et al. Dendritic cell therapy in cancer treatment; the state-of-the-art. *Life Sci*. 2020;254:117580. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117580
14. Lepisto A.J., Moser A.J., Zeh H., et al. A phase I/II study of a MUC1 peptide pulsed autologous dendritic cell vaccine as adjuvant therapy in patients with resected pancreatic and biliary tumors. *Cancer Ther*. 2008;6(B):955–964.
15. Nagai K., Adachi T., Harada H., et al. Dendritic Cell-based Immunotherapy Pulsed With Wilms Tumor 1 Peptide and Mucin 1 as an Adjuvant Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Curative Resection: A Phase I/IIa Clinical Trial. *Anticancer Res*. 2020;40(10):5765–5776. doi: 10.21873/anticancer.14593
16. Gansauge F., Poch B., Kleef R., et al. Effectivity of long antigen exposition dendritic cell therapy (LANEXDC®) in the palliative treatment of pancreatic cancer. *Curr Med Chem*. 2013;20(38):4827–35. doi: 10.2174/09298673113206660290
17. Goncharov A.E., et al. (2016) Indicators of T-cell immunity in adult patients with shingles and chickenpox. In: *Modern problems of human infectious pathology*. Minsk: RSML. Issue 9. Pp. 198–202.
18. Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A., et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013;310(14):1473–1481. doi:10.1001/jama.2013.279201
19. Maeda S., Unno M., Yu J. Adjuvant and neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *J Pancreatol*. 2019;2:100–106. doi.org/10.1097/JP9.0000000000000028



Жаркова Е.Ю.✉, Сергеева О.П., Романовская А.А., Мавричев С.А.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Комбинированные режимы неплатиновой химиотерапии, используемые при платинорезистентном раке яичников

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Жаркова Е.Ю. – концепция исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование; Сергеева О.П. – сбор и обработка материала, редактирование; Романовская А.А. – сбор и обработка материала; Мавричев С.А. – концепция исследования, редактирование.

Этические нормы: при проведении исследования и подготовке рукописи соблюдены этические нормы.

Финансирование: работа выполнена без спонсорской поддержки.

Подана: 08.11.2024

Принята: 12.12.2024

Контакты: enuot@gmail.com, o.gorolevich@gmail.com, alesia28917@gmail.com, smavrichev71@gmail.com

Резюме

Несмотря на значительные достижения в области хирургического лечения рака яичников и высокую чувствительность опухоли к препаратам платины, у около 70% пациентов спустя определенное время развивается рецидив заболевания. При возникновении рецидива рака яичников спустя менее чем 6 месяцев после завершения лечения с использованием препаратов платины (цисплатина или карбоплатина) заболевание считается платинорезистентным. Прогноз у таких пациентов неблагоприятный, и медиана общей выживаемости составляет всего 9–12 месяцев. Для лечения платинорезистентного рака яичников применяются различные неплатиновые лекарственные средства как в монорежиме, так и в виде дуплетов. В рамках исследования проведено сравнение эффективности трех комбинированных режимов лечения у пациентов с платинорезистентным раком яичников: АС (доксорубицин в сочетании с циклофосфамидом), GEMOX (гемцитабин в сочетании с оксалиплатином) и треосульфан в сочетании с иринотеканом. Пациенты с платинорезистентным раком яичников (n=232) получали лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в период с 2007 по 2019 г. Частота объективного ответа опухоли при применении комбинации треосульфана с иринотеканом составила 44,1%, при применении GEMOX – 24,4%, при применении АС – 23,4%. Медиана времени до прогрессирования для пациентов, которые получали лечение по схеме «треосульфана в сочетании с иринотеканом», составила 6,6 мес. (95% ДИ 6,6; 9,3), при применении режима GEMOX – 4,9 мес. (95% ДИ 4,7; 7,2), при применении АС – 2,6 мес. (95% ДИ 2,8; 4,8). Медиана времени до прогрессирования в группе иринотекана в сочетании с треосульфаном оказалась выше, чем в группе пациентов, получавших лечение по схеме GEMOX или АС (p=0,05).

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, платинорезистентность, гемцитабин, оксалиплатин, доксорубицин, циклофосфамид, треосульфан, иринотекан



Zharkova E. ✉, Siarheyeva O., Romanovskaya A., Mavrichev S.
N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

Combined Regimens of Non-Platinum Chemotherapy Used in Platinum-Resistant Ovarian Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Zharkova E. – research concept, collection and processing of material, writing the text of the article, editing; Siarheyeva O. – editing; Romanovskaya A. – collection and processing of material, editing; Mavrichev S. – research concept, editing.

Ethical standards: ethical standards have been observed during the research and preparation of the manuscript.

Funding: the work was completed without sponsorship.

Submitted: 08.11.2024

Accepted: 12.12.2024

Contacts: enuoti@gmail.com, o.gorolevich@gmail.com, alesia28917@gmail.com, smavrichev71@gmail.com

Abstract

Despite significant advances in the surgical treatment of ovarian cancer and the high sensitivity of the tumor to platinum-based antineoplastic drugs, about 70% of patients develop a relapse of the disease after a certain time. If a recurrence occurs less than 6 months after completion of treatment with cisplatin/carboplatin, the disease is considered platinum-resistant. The prognosis in such patients is unfavorable and the median overall survival is only 9–12 months. For the treatment of platinum-resistant ovarian cancer, various non-platinum drugs are used both in mono and in the form of duplets. The study compared the effectiveness of three combined treatment regimens in patients with platinum-resistant ovarian cancer: AC (doxorubicin + cyclophosphamide), GEMOX (gemcitabine + oxaliplatin), and treosulfan + irinotecan. Patients with platinum-resistant ovarian cancer (n=232) were treated at the N.N. Alexandrov Russian National Research Center of Oncology and Medical Radiology in the period from 2007 to 2019. The frequency of objective tumor response when using irinotecan + irinotecan was 44.1%, when using GEMOX – 24.4%, when using AC – 23.4%. The median time to progression for patients who were treated with treosulfan + irinotecan was 6.6 months (95% CI 6.6; 9.3), with GEMOX regimen – 4.9 months (95% CI 4.7; 7.2), with AC – 2.6 months (95% CI 2.8; 4.8). The median time to progression in the irinotecan + treosulfan group was higher than in the group of patients treated with GEMOX or AC ($p < 0.05$).

Keywords: ovarian cancer, chemotherapy, platinumresistance, gemcitabine, oxaliplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, treosulfan, irinotecan

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) является одним из самых агрессивных злокачественных заболеваний у женщин и занимает одно из ведущих мест среди причин смертности от рака женской репродуктивной системы. Ежегодно в мире диагностируется около 300 тысяч новых случаев заболевания [1]. Ранние стадии болезни часто остаются незамеченными из-за отсутствия выраженных симптомов, эффективных скрининговых методик, что делает диагностику и лечение особенно трудными.

Стандартом лечения при выявлении РЯ является выполнение максимально возможной циторедуктивной операции в сочетании с химиотерапией (ХТ). В качестве I линии лекарственного противоопухолевого лечения при РЯ во всем мире используется комбинация карбоплатина в сочетании с паклитакселом [2].

Однако, несмотря на высокую эффективность первой линии ХТ, примерно у 10% пациентов прогрессирование заболевания наступает уже в ходе лечения, а у 55–75% пациентов – в первые два года после его завершения [3].

Выбор лекарственной терапии во многом зависит от длины бесплатинового промежутка. Если рецидив заболевания произошел в сроки более чем через 6 месяцев с момента последнего введения препаратов платины, то заболевание считается платиночувствительным [4]. Таким пациентам показано назначение препаратов платины в сочетании с другими цитостатиками (чаще всего это гемцитабин, пегилированный липосомальный доксорубин и топотекан), а если прошло более двух лет – то возвращаются к ХТ первой линии: паклитаксел в сочетании с карбоплатином [4].

Если рецидив заболевания произошел менее чем через 6 месяцев с момента последнего введения препарата платины, то такое заболевание считается платинорезистентным, а если в ходе лечения – платинорефрактерным [4]. Пациентки с платинорезистентным РЯ имеют плохой прогноз. Медиана общей выживаемости (ОВ) составляет всего 9–12 мес., что в 2–2,5 раза меньше, чем при платиночувствительном РЯ [5].

Для лечения платинорезистентного РЯ используются различные лекарственные средства, как в виде монотерапии, так и в виде комбинированных режимов [5].

Таблица 1
Эффективность монокимиотерапии при платинорезистентном РЯ
Table 1
The effectiveness of monochemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer

Лекарственное средство	Результаты		Исследования
	Частота объективного ответа (%)	ВДП (мес.)	
Топотекан	12–18	2,4–2,8	G.J. Creemers et al. [6] A.P. Kudelka et al. [7] E.M. Swisher et al. [8] M.A. Bookman et al. [9] D.M. O'Malley et al. [10]
Паклитаксел	15–37	3,3–6,1	W.P. Guire et al. [11] J.T. Thigpen et al. [12] M. Markman et al. [13] P. Rosenberg et al. [14] M.A. Osman et al. [15] E.A. Eisenhauer et al. [16]
Пегилированный липосомальный доксорубин	9,1–30,4	3,4–6,0	C. Arcuri et al. [17] N. Katsumata et al. [18] G. Gorumlu et al. [19] I. Steppan et al. [20] M. Markman et al. [21] S.M. Campos et al. [22] J. Sehouli et al. [23]
Гемцитабин	12–19	2,0–5,0	B. Lund et al. [24] K. Yoshino et al. [25] J.D. Shapiro et al. [26] G. D'Agostino et al. [27]



Таблица 2
Эффективность комбинированных режимов
Table 2
Efficiency of combined modes

Комбинированный режим ХТ	Частота объективного ответа	Исследование
Гемцитабин + эпирубицин	43,3%	V. Mugria et al. [28]
Гемцитабин + ПЛД	37,5%	D. Pectasides et al. [29]
Гемцитабин + оксалиплатин	37,0%	S. Nishio et al. [30]

Как правило, назначаются неплатиновые лекарственные средства. Однако частота объективного лечебного ответа невысокая и варьирует от 9 до 37%, медиана времени до прогрессирования (ВДП) составляет 2,4–6,0 мес. (табл. 1).

Совместное применение нескольких цитостатиков, обладающих различными механизмами действия и не имеющих перекрестной резистентности, зачастую приводит к увеличению частоты объективного ответа опухоли на лечение до 40–45% [28–30] (табл. 2). Однако ограничивающим моментом применения комбинированных режимов системной терапии является частота возникновения побочных реакций III–IV степени выраженности, которая в ряде случаев достигает до 60% [29, 30].

В Республике Беларусь в период с 2006 г. по 2020 г. 264 пациентки получили лечение с использованием сразу нескольких неплатиновых лекарственных средств. Наиболее частыми комбинированными режимами, назначаемыми в качестве II линии ХТ, были АС (доксорубицин в сочетании циклофосфаном), GEMOX (гемцитабин в сочетании с оксалиплатином) и треосульфан в сочетании с иринотеканом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках ретроспективного моноцентрового исследования нами проведено сравнение эффективности трех комбинированных режимов ХТ. Основными критериями эффективности были ВДП и частота объективного ответа опухоли на лечение. В исследование вошли данные о 232 пациентах с платинорезистентным РЯ. Характеристика пациентов представлена в табл. 3. Группы были сопоставимы по всем основным критериям, имеющим прогностическое значение. У большинства пациентов во всех трех группах заболевание диагностировано на III–IV стадиях согласно классификации FIGO (Federation International of Gynecology and Obstetrics), самым частым морфологическом подтипом опухоли была серозная карцинома high-grade, всем пациентам на начальном этапе лечения были проведены хирургическое лечение и ХТ с использованием препаратов платины и паклитаксела.

152 пациента получили лечение по схеме «треосульфан в сочетании с иринотеканом». Данная схема была разработана в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить метод лечения платино- и паклитакселрезистентного РЯ», проведенной на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2016–2020 гг. Треосульфан вводили в дозе 6 г/м² в течение 30 минут, иринотекан – в дозе 180 мг/м² в течение 2 часов. Интервал между курсами составил 21 день. Лечение по схеме GEMOX (гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й день + оксалиплатин 100 мг/м² во 2-й день, интервал между курсами 2 недели) получили 33 пациента. 47 пациентов получили лечение в режиме АС: доксорубицин в дозе 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день. Интервал между курсами – 21 день.

Таблица 3
Характеристика пациентов
Table 3
Characteristics of patients

Режим ХТ	Треосульфан + иринотекан	GEMOX	АС
Количество пациентов	152	33	47
Возраст пациентов (медиана)	57 лет	59 лет	57 лет
Стадия заболевания (FIGO)			
I	11 (7,2%)	4 (12,1%)	2 (4,4%)
II	12 (7,9%)	2 (6,0%)	4 (8,5%)
III	76 (50,0%)	21 (63,7%)	29 (61,6%)
IV	53 (34,9%)	6 (18,2%)	6 (25,5%)
Морфология			
Серозная карцинома low-grade	5 (3,3%)	3 (9,1%)	1 (2,1%)
Серозная карцинома high-grade	121 (79,6%)	23 (69,6%)	40 (85,2%)
Муцинозная карцинома	3 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)
Светлоклеточная карцинома	2 (1,3%)	3 (9,1%)	0 (0,0%)
Эндометриоидная карцинома	4 (2,6%)	2 (6,1%)	1 (2,1%)
Недифференцированная карцинома	2 (1,3%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)
Карцинома без дополнительных уточнений	14 (9,2%)	2 (6,1%)	3 (6,4%)
Локализация метастазов			
По брюшине	128 (84,2%)	26 (78,8%)	33 (70,2%)
Заброшинные лимфоузлы	21 (13,8%)	6 (18,2%)	9 (19,1%)
Легкие	14 (9,2%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)
По плевре	18 (11,8%)	1 (3,0%)	3 (6,4%)
Печень	29 (19,0%)	8 (24,2%)	10 (21,3%)
Лимфатические узлы	45 (29,6%)	3 (9,1%)	7 (14,9%)
Надпочечник	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)
Пуп	5 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)
Кости	8 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Селезенка	2 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Мягкие ткани	3 (2,0%)	1 (3,0%)	1 (2,1%)

Медиана возраста включенных в исследования пациентов составила 57–59 лет. Во всех трех когортах пациентов более чем в 80% случаев заболевание изначально было выявлено в III–IV стадии согласно классификации FIGO. В структуре гистологических подтипов опухоли преобладала серозная карцинома высокой степени злокачественности (high grade) – в 79,6% в группе пациентов, получивших лечение в режиме треосульфан + иринотекан, в 69,9% в группе пациентов, получивших лечение по протоколу GEMOX, в 85,5% в группе пациентов, получивших лечение по протоколу АС. Локализация метастазов по брюшине выявлена более чем в 70% случаев во всех когортах пациентов. Всем без исключения пациентам выполнялась циторедуктивная операция (первичная или промежуточная циторедукция) и проводилась химиотерапия с использованием препаратов платины и таксанов.



До начала, а также в процессе лечения всем пациентам было проведено обследование. Полная оценка эффективности проводимого лечения была выполнена после каждого двух курсов ХТ при помощи инструментальных методов (компьютерной томографии (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ)).

Таким образом, критериями включения в ретроспективное исследование являлись:

- возраст старше 18 лет;
- наличие морфологически подтвержденного РЯ;
- проведение на первых этапах лечения циторедуктивного хирургического вмешательства и курсов ХТ с использованием препаратов платины (карбоплатина или цисплатина) и таксанов (паклитаксела или доцетаксела);
- возникновение рецидива болезни в ходе лечения производными платины, или спустя месяц после его завершения (платинорефрактерный РЯ), или менее чем через 6 месяцев после введения препаратов платины (платинорезистентный РЯ);
- отсутствие другой злокачественной опухоли.

Частота объективного ответа опухоли на лечение оценивалась в соответствии с критериями RECIST 1.1 (Response Evaluation Criterian Solid Tumors) [31].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10. Медиана ВДП оценена по методу Каплана – Майера.

Исследование согласовано этическим комитетом РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках исследования проведено сравнение эффективности разработанного режима ХТ (треосульфат в сочетании с иринотеканом) с группой исторического контроля. В ретроспективную группу были включены данные о 80 пациентах, которые получали лекарственное противоопухолевое лечение по следующим схемам комбинированной ХТ: АС + GEMOX.

Среднее количество проведенных курсов лечения составило 4,8 (95% ДИ 4,2–5,3) в группе пациентов, получавших лечение по схеме треоульфат в сочетании с иринотеканом, 4,6 (95% ДИ 4,1–5,0) в группе получавших лечение в режиме GEMOX и 3,2 (95% ДИ 2,9–3,7) в группе получавших лечение по схеме АС.

Оценена частота объективного ответа опухоли на лечение с использованием критериев RECIST 1.1. При использовании режима лечения треоульфат в сочетании с иринотеканом полная регрессия опухоли в ходе лечения зарегистрирована у 7 пациентов (4,6%), частичный ответ – у 60 (39,5%), стабилизация опухолевого процесса – у 46 (30,2%), прогрессирование заболевания – у 39 (25,7%). При применении режима GEMOX полный ответ опухоли на лечение зарегистрирован у 2 пациентов (6,1%), частичный ответ – у 6 пациентов (18,1%), стабилизация – у 10 пациентов (30,3%), прогрессирование заболевания – у 15 (45,5%). При использовании режима АС не было зарегистрировано ни одного полного ответа опухоли на терапию, у 11 пациентов (23,4%) была частичная регрессия опухоли, стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 17 пациентов (36,2%), прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано у 19 пациентов (40,4%) (рис. 1). Таким образом, частота объективного ответа опухоли при использовании комбинированного режима ХТ треоульфат

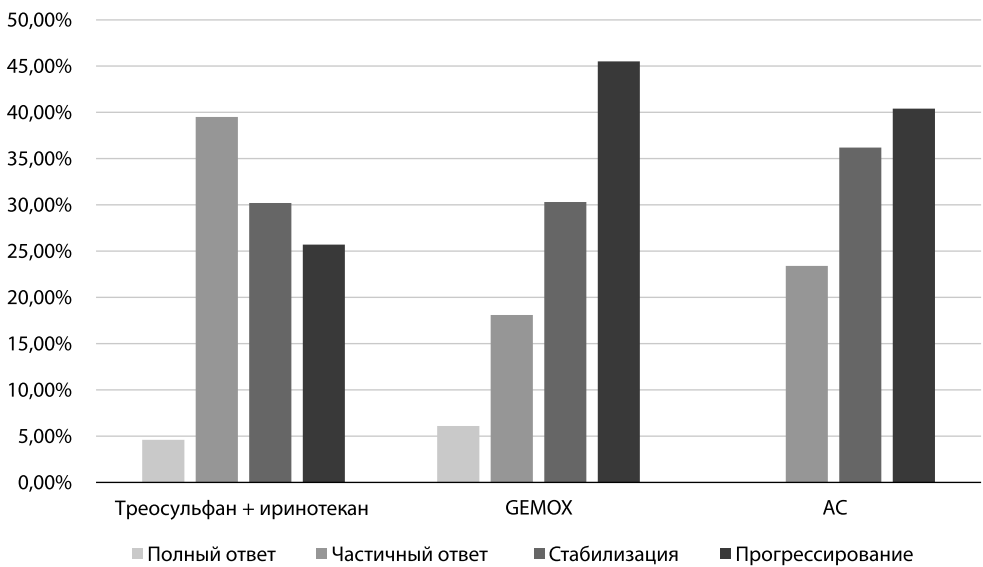


Рис. 1. Частота объективного ответа опухоли на лечение
Fig. 1. The frequency of an objective tumor response to treatment

в сочетании с иринотеканом на 19,7% больше, чем при применении режима GEMOX, и на 20,7% больше, чем при применении режима AC.

Медиана времени до прогрессирования при применении режима треосульфан в сочетании с иринотеканом составила 6,6 мес. (рис. 2), медиана ОВ составила 16,9 мес. (рис. 3).

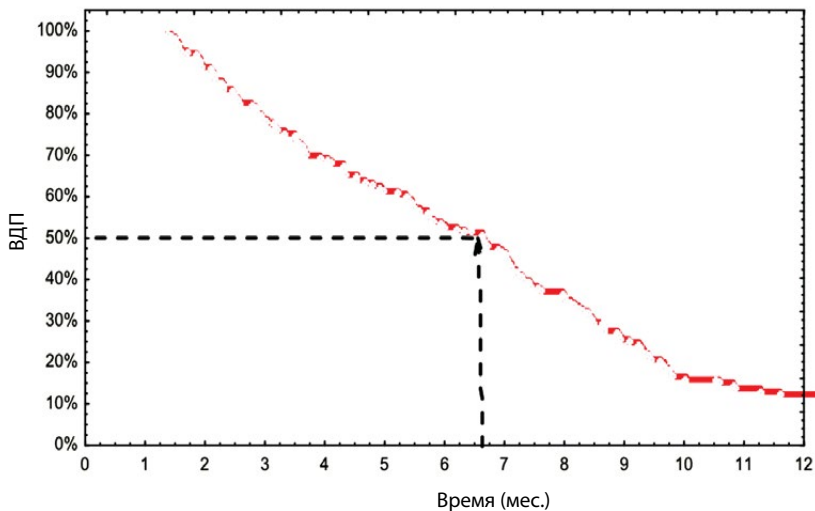


Рис. 2. Время до прогрессирования при применении треосульфана в сочетании с иринотеканом
Fig. 2. Time to progression when using treosulfan in combination with irinotecan

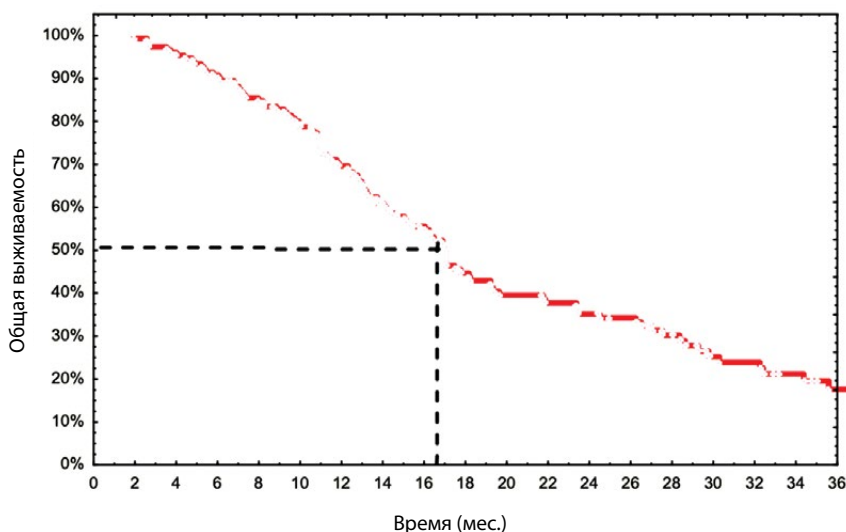


Рис. 3. Общая выживаемость при применении треосульфана в сочетании с иринотеканом
Fig. 3. Overall survival rate when using treosulfan in combination with irinotecan

Лечение в режиме АС получили 47 пациентов. Всего проведено 144 курса ХТ. Два курса терапии проведено 14 пациентам, 3 – 12 пациентам, 4 – 15 пациентам, 5 – 1 пациенту и 6 курсов – 5 пациентам. Среднее количество проведенных курсов – 3,2. Медиана ВДП составила 2,61 мес. (95% ДИ 2,4; 4,8).

Анализ медианы ВДП показал статистически значимое различие между режимом треосульфан в сочетании с иринотеканом и АС: 6,6 и 2,6 мес. соответственно ($p < 0,001$).

Сравнение ВДП двух комбинированных режимов ХТ (АС и треосульфан + иринотекан) отображено на рис. 4.

Лечение по схеме GEMOX получили 33 пациента. Всем пациентам после хирургического лечения в объеме максимально возможной циторедукции в качестве 1-й линии лечения проводилась ХТ с использованием препаратов платины (карбоплатин или цисплатин) и таксанов (паклитаксел либо доцетаксел). Всего проведено 112 курсов ХТ. Шесть пациентов получили 2 курса лечения, 10 пациентов получили 3 курса терапии, 8 пациентов – 3 курса, 4 пациента – 4 курса, 5 пациентов – 6 курсов. Среднее количество курсов – 3,2. Медиана ВДП достигла 4,8 мес. При сравнении медианы ВДП установлено статистически значимое различие между режимом треосульфан в сочетании с иринотеканом и GEMOX: 6,6 и 4,8 мес. соответственно ($p = 0,016$).

Сравнение эффективности двух комбинированных режимов ХТ (GEMOX и треосульфан + иринотекан) отображено на рис. 5.

Также важно отметить, что режим химиотерапии треосульфан в сочетании с иринотеканом обладает приемлемым уровнем токсичности. Гематологическая токсичность при применении разработанного режима ХТ зарегистрирована в 215 (27,1%) из 791 проведенного курса. В большинстве случаев нежелательные эффекты со стороны системы кроветворения соответствовали I–II степени выраженности.

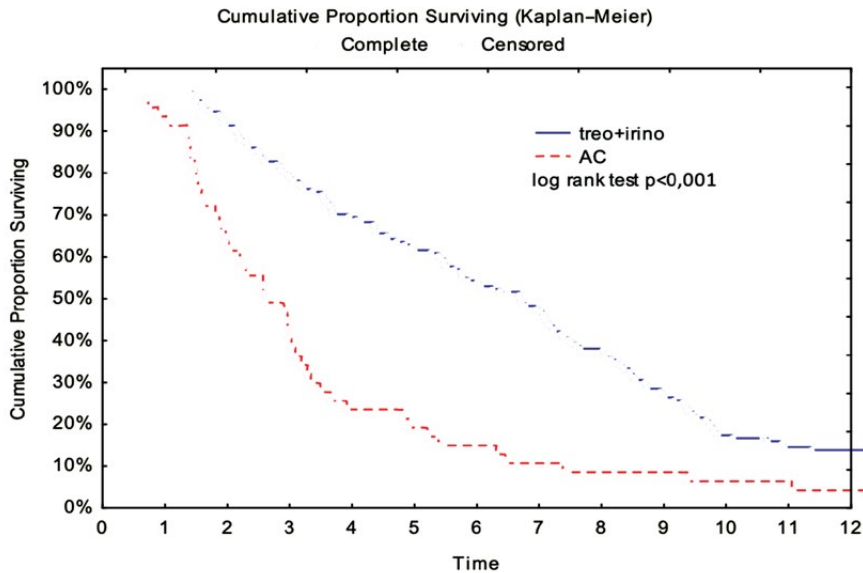


Рис. 4. ВДП при лечении в режиме АС и в режиме треосульфан + иринотекан
Fig. 4. Median time to progression during treatment in AC mode and in treosulfan + irinotecan mode

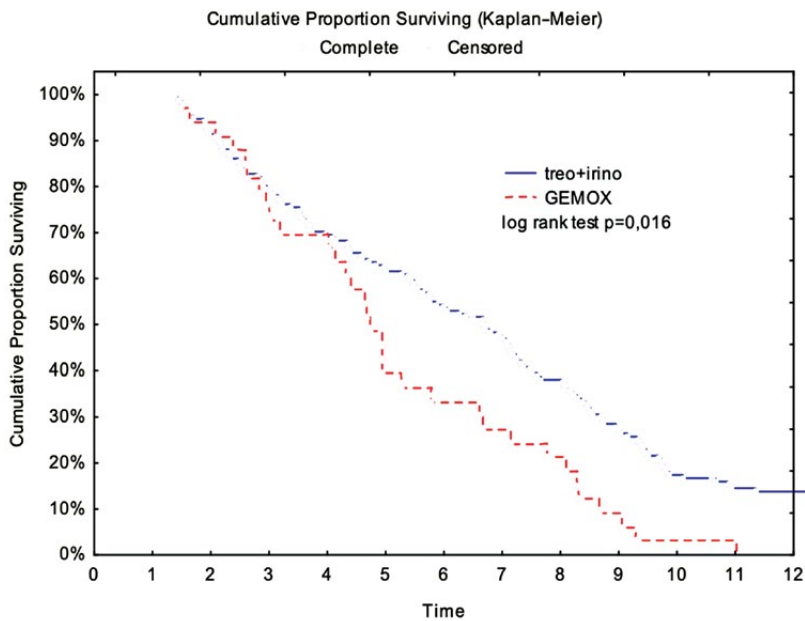


Рис. 5. ВДП при лечении в режиме GEMOX и в режиме треосульфан + иринотекан
Fig. 5. Median time to progression during treatment in GEMOX mode and in treosulfan + irinotecan mode



Нейтропения III–IV степени имела место в 7,8% курсов, анемия III–IV степени – в 1,9%, тромбоцитопения III–IV степени – в 0,5%. Наиболее частым негематологическим осложнением являлась диарея, развившаяся в 7,8% случаев, в 88,2% соответствовала I–II степени выраженности.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация треоосульфана с иринотеканом является предпочтительным выбором по сравнению с другими комбинированными режимами химиотерапии в условиях платинорезистентности РЯ. В дальнейшем необходимо проведение проспективных исследований для определения истинной ниши треоосульфана и иринотекана в лечении пациентов с РЯ, устойчивым к препаратам платины.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24(6):vi24–vi32.
2. Höglberg T.A., Glimelius B., Nygren P. Systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncologica*. 2001;40:340–360.
3. Johnston S.R.D. Ovarian Cancer: Review of the National Institute for Clinical Excellence (NICE) Guidance Recommendations. *Cancer Investigations*. 2005;23(34):8597–8605.
4. Stuart G.C.E., Kitchener H., Bacon M., et al. 2010 Gynecologic Cancer Inter Group (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer. Report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference International. *Journal of Gynecological Cancer*. 2011;21(4):750–755.
5. Davis A., Tinker A., Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: What is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecologic Oncology*. 2014;133(2):624–631.
6. Creemers G.J., Bolis G., Gore M., et al. Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14:3056–3061.
7. Kudelka A.P., Tresukosol D., Edwards C.L., et al. Phase II study of intravenous topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14:1552–1557.
8. Swisher E.M., Mutch D.G., Rader J.S., et al. Topotecan in platinum- and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 1997;66:480–486.
9. Bookman M.A., Malmstrom H., Bolis G., et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16:3345–3352.
10. O'Malley D.M., Azodi M., Makkenchery A., et al. Weekly topotecan in heavily pretreated patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2005;98:242–248.
11. Guire W.P., Rowinsky E.K., Rosenshein N.B., et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Annals of Internal Medicine*. 1989;111(4):273–279.
12. Thigpen J.T., Blessing J.A., Ball H., et al. Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(9):1748–1753.
13. Markman M., Blessing J., Rubin S.C., et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*. 2006;101:436–440.
14. Rosenberg P., Andersson H., Boman K. et al. Randomized trial of single-agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta Oncologica*. 2002;41(5):418–424.
15. Osman M.A., Elkady M.S., Nasr K.E. Weekly paclitaxel versus three-weekly paclitaxel in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian and peritoneal cancers: a phase III study. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2016;10:36–41.
16. Eisenhauer E.A., ten Bokkel W.W., Swenerton K.D., et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in elapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(12):2654–2666.
17. Arcuri C., Sorio R., Tognon G., et al. A Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2004;6:556–561.
18. Katsumata N., Fujiwara Y., Kamura T. et al. Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with mullerian carcinoma (Epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum-based chemotherapy: a phase II study of the Japanese gynecologic oncology group. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2008;38(11):777–785.
19. Gorumlu G., Kucukzeybek Y., Kemal-Gul M., et al. Pegylated liposomal doxorubicin in heavily pretreated epithelial ovarian cancer patients. *Journal of BUON*. 2008;13(3):349–352.
20. Steppan I., Reimer D., Sevelada U., et al. Treatment of recurrent platinum-resistant ovarian cancer with pegylated liposomal doxorubicin – an evaluation of the therapeutic index with special emphasis on cardiac toxicity. *Chemotherapy*. 2009;55(6):391–398.
21. Markman M., Kennedy A., Webster K. et al. Phase 2 trial of liposomal doxorubicin (40 mg/m²) in platinum/paclitaxel-refractory ovarian and fallopian tube cancers and primary carcinoma of the peritoneum. *Gynecologic Oncology*. 2001;7(3):369–372.
22. Campos S.M., Penson R.T., Mays A.R., et al. The clinical utility of liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2001;81(2):206–212.
23. Sehoul J., Camara O., Schmidt M., et al. Pegylated liposomal doxorubicin (CAELYX) in patient with advanced ovarian cancer: results of German multicenter observational study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2009;64(3):585–591.

24. Lund B., Neijt J. Gemcitabin in cisplatin-resistant ovarian cancer. *Seminars of Oncology*. 1996;23(10):72–76.
25. Yoshino K., Hiramatsu K., Enomoto T., et al. Salvage chemotherapy using gemcitabine for taxane/platinum-resistant ovarian cancer: a single institutional experience. *Anticancer Research*. 2012;32(9):4029–4033.
26. Shapiro J.D., Millward M.J., Rischin D., et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecologic Oncology*. 1996;63:89–93.
27. D'Agostino G., Amant F., Berteloot P. et al. Phase II study of gemcitabine in recurrent platinum- and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2003;88:266–269.
28. Murgia V., Sorio R., Griso C., et al. Multicenter phase 2 study of combined gemcitabine and epirubicin as second-line treatment for patients with advanced ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2010;20(6):953–957.
29. Pectasides D., Xiros N., Papaxoinis G., et al. Gemcitabine and pegylated liposomal doxorubicin alternating with cisplatin plus cyclophosphamide in platinum refractory/resistant, paclitaxelpretreated, ovarian carcinoma. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2008;108:47–52.
30. Nishio S., Sugiyama T., Shouji T., et al. Pilot study evaluating the efficacy and toxicity of irinotecan plus oral etoposide for platinum- and taxane-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2007;106(2):342–347.
31. *Common terminology criteria for adverse events v5.0 (CTCAE)*. Available at: ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (accessed 03.11.2022).



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.018>



Алиева Л.К.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Ситуационный анализ заболеваемости раком яичников в Азербайджанской Республике

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 17.06.2024

Принята: 12.09.2024

Контакты: xeyalcafarov4@gmail.com

Резюме

Введение. В глобальном масштабе рак яичников является восьмым по распространенности раком у женщин, на него приходится, по оценкам, 3,7% случаев и 4,7% смертей от рака в 2020 году.

Цель. Изучение заболеваемости и смертности от рака яичников в Азербайджанской Республике за период 2014–2023 гг.

Результаты. Изучены уровни заболеваемости и смертности от рака яичников в Азербайджане за период 2014–2023 гг. За 10-летний период наблюдения показатели экстенсивности заболевания у пациентов с раком яичников составили 4,9–6,0%. Значения коэффициентов интенсивности и пораженности увеличивались на протяжении наблюдаемого периода в диапазоне $6,2-7,5^{0}_{0000}$ и $26,9-43,6^{0}_{0000}$ соответственно. Выявленная вариабельность значений показателей смертности на протяжении изучаемого периода составила $3,7-4,0^{0}_{0000}$, летальности – 19,2–31,3%. Значения коэффициента агрессивности находились на среднем уровне (0,5–0,8). Наиболее высокие величины стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости были отмечены в 2014 г. в возрастных группах 50–59 и >75 лет ($2,0^{0}_{0000}$) и в 2023 г. – в возрастных группах 50–59 лет ($2,5^{0}_{0000}$) и 60–69 лет ($2,3^{0}_{0000}$).

Заключение. Величина 5-летней выживаемости у пациентов с раком яичников за изучаемый период составила в среднем 34,5% с амплитудой колебания в сторону увеличения данного показателя.

Ключевые слова: рак яичников, заболеваемость, пораженность, смертность, летальность, агрессивность, 5-летняя выживаемость

Aliyeva L.
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Situational Analysis of Ovarian Cancer Incidence in the Republic of Azerbaijan

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 17.06.2024

Accepted: 12.09.2024

Contacts: xeyalcafarov4@gmail.com

Abstract

Introduction. Globally, ovarian cancer is the eighth most common cancer in women, accounting for an estimated 3.7% of cases and 4.7% of cancer deaths in 2020.

Purpose. Study of morbidity and mortality from ovarian cancer in the Republic of Azerbaijan for the period 2014–2023.

Results. The levels of morbidity and mortality from ovarian cancer in Azerbaijan for the period 2014–2023 were studied. Over a 10-year follow-up period, the disease prevalence rates in patients with ovarian cancer amounted to 4.9–6.0%. The values of the intensity and attack rate increased during the observed period in the range $6.2\text{--}7.5\text{‰}$ and $26.9\text{--}43.6\text{‰}$ accordingly. The variability of mortality indicators during the study period was $3.7\text{--}4.0\text{‰}$, mortality – $19.2\text{--}31.3\%$.

The values of the aggressiveness coefficient were at an average level (0.5–0.8). The highest values of the age-standardized morbidity index were noted in 2014 in the age groups 50–59 and >75 years (2.0‰) and in 2023 – in the age groups 50–59 years (2.5‰) and 60–69 years (2.3‰).

Conclusion. The 5-year survival rate was on average 34.5% with an upward fluctuation in this indicator.

Keywords: ovarian cancer, morbidity, attack rate, mortality, lethality, aggressiveness, 5-year survival rate

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак яичника занимает 3-е место среди всех злокачественных опухолей гинекологических органов, 8-е место – среди всех злокачественных новообразований у женщин и составляет 3,4% всех злокачественных опухолей у женщин. Ежегодно в мире регистрируется более 165 тысяч новых случаев рака яичников и более 100 тысяч смертей от злокачественных опухолей яичников (данные Международного агентства по изучению рака). Наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости в северной части Европы и в Северной Америке – более 12 на 100 тыс. В 2020 г. 313 959 новых случаев рака яичника было зарегистрировано по всему миру (39 414 – в ЕС), что составило 1,6% всех злокачественных заболеваний [1, 2]. В течение последних 10 лет в Беларуси ежегодно злокачественными опухолями яичников болело в среднем 820–1000 женщин. Грубый интенсивный показатель заболеваемости женщин республики раком яичников составил $19,3\text{‰}$, стандартизованный показатель заболеваемости – $12,7\text{‰}$ [3].



Риск развития рака яичника в течение жизни женщин составляет 1,3–1,4%. Это означает, что рак яичника может развиваться у каждой 75–78-й женщины в течение их жизни и каждая 100-я женщина может умереть от данного заболевания. Чаще всего рак яичника встречается в возрасте 55–64 лет (средний возраст пациентов – 63 года), 80% случаев рака яичника наблюдается в возрасте старше 50 лет [2]. К сожалению, несмотря на проведение целенаправленных многоцентровых исследований, выявление пациентов с ранними стадиями остается низким. Более 60% пациентов в специализированное онкологическое учреждение поступают с III–IV стадиями. Поэтому крайне важно выявлять барьеры, препятствующие своевременной диагностике и лечению рака, и внедрять программы, обеспечивающие всеобщую доступность медико-санитарной помощи [3, 5].

Все вышесказанное является актуальным и для Азербайджанской Республики и становится важной предпосылкой для изучения заболеваемости и смертности от рака яичников в Азербайджане в целях выявления предполагаемых факторов риска и определения дальнейших возможностей профилактики заболевания.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение заболеваемости и смертности от рака яичников в Азербайджанской Республике за период 2014–2023 гг.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основой для изучения заболеваемости и смертности от рака яичников в республике послужили статистические данные отчетной формы № 7 за период 2014–2023 гг. Ситуационную характеристику оценивали на основе нижеследующих показателей: экстенсивный показатель (в %), интенсивный показатель (в ‰), показатель пораженности (в ‰), общий коэффициент смертности (в ‰), показатель летальности (в %), коэффициент агрессивности, величина 5-летней выживаемости (в %), стандартизованный по возрасту показатель. Для количественной оценки эпидемиологической ситуации были использованы методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии [6–8].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ заболеваемости населения Азербайджанской Республики раком яичников за период 2014–2023 гг. выявил достаточно неблагоприятную ситуацию в отношении данной нозологии, что нашло отражение при расчете показателей оценки заболеваемости населения республики. Так, показатели экстенсивности заболевания у населения за последние 10 лет составили 4,9–6,0% с незначительной вариацией, где наиболее высокий уровень данного показателя был отмечен в 2014 году (6,0%), наименьший – в 2020 г. (4,9%).

Анализ показателя интенсивности выявил незначительный его рост за весь период наблюдения (2014–2023 гг.). Как видно из рис. 1, значения коэффициента интенсивности заболеваемости раком яичников увеличивались на протяжении наблюдаемого периода в диапазоне $6,2\text{‰}$ (2014 г.) – $7,5\text{‰}$ (2023 г.), что говорит об увеличении заболеваемости к концу наблюдаемого периода в 1,2 раза.

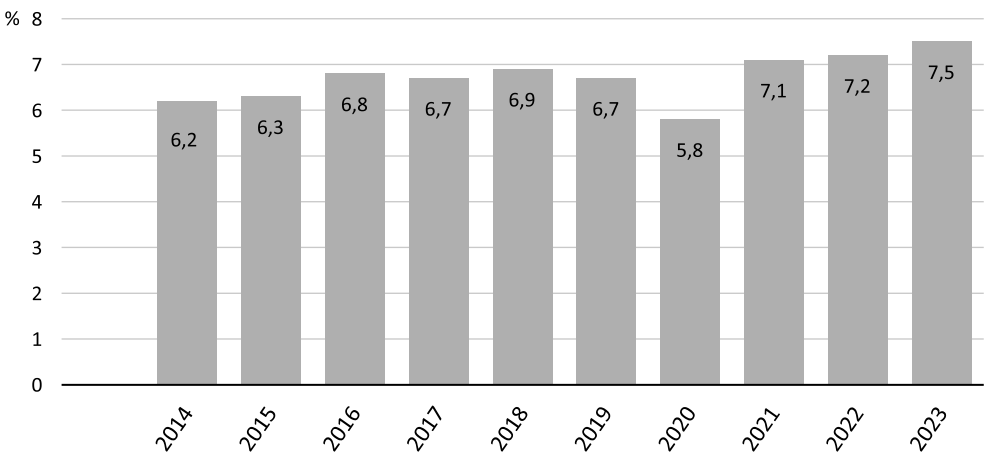


Рис. 1. Показатели интенсивности заболеваемости раком яичников в Азербайджанской Республике за период 2014–2023 гг.
Fig. 1. Indicators of the intensity of ovarian cancer incidence in the Republic of Azerbaijan for the period 2014–2023

Более наглядная картина увеличения заболеваемости наблюдается со стороны коэффициента пораженности, величина которого в 2014 г. составляла $26,9^{0/_{0000}}$ а в 2023 г. значения данного показателя составили уже $43,6^{0/_{0000}}$ с превышением в 1,6 раза.

Как показывает график на рис. 2, статистический анализ изучения смертности от рака яичников показал определенное увеличение данного показателя за последние 10 лет. Так, если в 2014 г. смертность от рака яичников составляла $3,7^{0/_{0000}}$ то в 2018 г. значения этого показателя составили уже $4,8^{0/_{0000}}$ несколько снижаясь к 2023 г. – $4,0^{0/_{0000}}$.

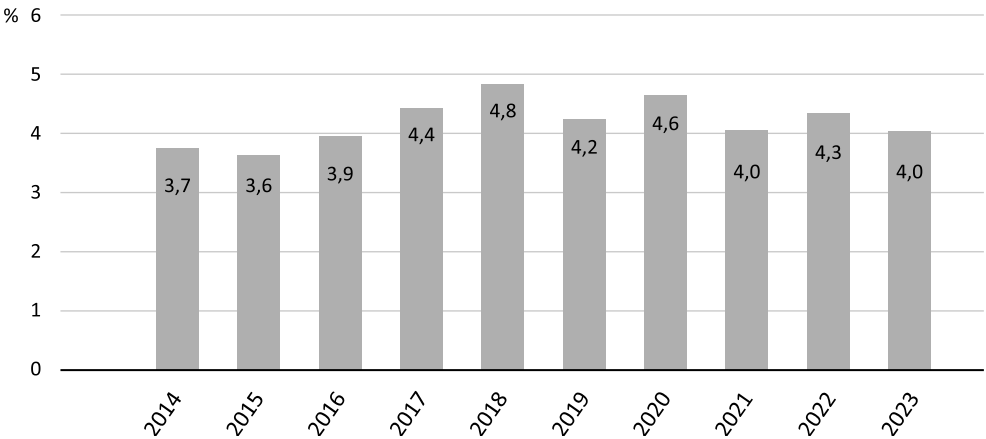


Рис. 2. Показатели смертности от рака яичников в Азербайджанской Республике за период 2014–2023 гг.
Fig. 1. Mortality rates from ovarian cancer in the Republic of Azerbaijan for the period 2014–2023



При расчете коэффициента летальности как критерия оценки тяжести заболевания выявленная вариабельность его значений на протяжении всего исследуемого периода составила 19,2–31,3%, где наименьшая величина данного показателя была отмечена в 2023 г. (19,2%), наибольшая – в 2020 г. (31,3%).

Что касается коэффициента агрессивности (индекс достоверности учета), то здесь был выявлен достаточно стабильный уровень его значений за исследуемый период (2014–2023 гг.). На протяжении 10 лет величина коэффициента агрессивности находилась на среднем уровне (0,5–0,8).

Величина 5-летней выживаемости у пациентов с раком яичников за изучаемый период составила в среднем 34,5% с амплитудой колебания в сторону увеличения данного показателя. Так, если в 2014 г. 5-летняя выживаемость составила 28,3%, то в 2023 г. этот показатель увеличился до 35,4%.

Отмечено, что эффективность специализированного лечения пациентов со злокачественными новообразованиями во многом определяется клинической стадией заболевания. Проведенные исследования выявили, что наиболее часто встречаемой клинической стадией пациентов с раком яичников были I–II стадии, процент которых варьировал за изучаемый период наблюдения от 35,4% до 48,0%. Для пациентов III стадии диапазон колебаний составил 28,9–39,8% и 18,8–25,4% в случае IV стадии. К концу изучаемого периода отмечается небольшое уменьшение числа пациентов с I–II стадией (48,0% против 36,2%) и, напротив, увеличение числа пациентов с III (с 33,2% до 38,4%) и IV (с 18,8% до 25,4%) стадиями.

С целью оценки суммарной характеристики заболеваемости, которую имела бы популяция при наличии стандартной возрастной структуры, были рассчитаны стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости (табл. 1).

Как видно из табл. 1, наименьшие значения величины заболеваемости отмечены в возрастной группе 0–17 лет ($0,02\text{‰}$). Начиная с возрастной группы 18–29 лет выявлено увеличение данного показателя, пик которого приходится на возрастные группы 50–59 и >75 лет ($2,0\text{‰}$). Величина стандартизованного показателя независимо от возраста составила $7,7\text{‰}$.

Таблица 1
Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости раком яичников в Азербайджанской Республике в 2014 году
Table 1
Age-standardized incidence rate of ovarian cancer in the Republic of Azerbaijan in 2014

Возраст	Интенсивный показатель (‰_{0000})	Средний стандарт	Стандартизованный показатель (‰_{0000})
0–17	0,08	24788,2	0,02
18–29	0,3	22116,6	0,07
30–39	2,4	15702,1	0,4
40–49	9,9	13802,6	1,4
50–59	15,4	13065,7	2,0
60–69	23,5	5837,4	1,4
70–74	31,9	1432,4	0,4
75>	15,3	13255,0	2,0
Σ	6,2	100000	7,7

Таблица 2
Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости раком яичников в Азербайджанской Республике в 2023 году
Table 2
Age-standardized incidence rate of ovarian cancer in the Republic of Azerbaijan in 2023

Возраст	Интенсивный показатель (°/0000)	Средний стандарт	Стандартизованный показатель (°/0000)	Мировой стандарт (°/0000)
0–17	–	24503,2	–	–
18–29	1,3	16140,6	0,2	0,2
30–39	2,4	18174,7	0,4	0,3
40–49	9,6	13286,9	1,3	1,2
50–59	20,8	12280,2	2,5	1,9
60–69	22,5	10407,4	2,3	1,6
70–74	14,6	2557,0	0,4	0,3
>75	10,4	2650,0	0,3	0,2
Σ	7,5	100 000	7,4	5,7

К концу изучаемого периода (табл. 2) заболеваемость женщин раком яичников в возрастной группе 0–17 лет не выявлена. Наименьшие значения величины данной заболеваемости отмечены в возрастной группе 18–29 лет ($0,2^{0/0000}$). Начиная с возрастной группы 40–49 лет наблюдается увеличение заболеваемости с достижением пика заболевания в возрастной группе 50–59 лет ($2,5^{0/0000}$) и 60–69 лет ($2,3^{0/0000}$), с последующим уменьшением данного показателя в возрастных группах 70–74 и >75 лет ($0,4^{0/0000}$ и $0,3^{0/0000}$ соответственно). Величина стандартизованного показателя независимо от возраста составила $7,4^{0/0000}$.

Таким образом, проведенные исследования выявили увеличение уровня заболеваемости женщин раком яичников на протяжении всего изучаемого периода, что свидетельствует о необходимости изменения традиционных профилактических программ, более рационального использования системы смотровых кабинетов и женских консультаций.

■ **ВЫВОДЫ**

1. Показатели экстенсивности заболевания раком яичников у женщин за последние 10 лет составили 4,9–6,0% с незначительной вариацией, где наиболее высокий уровень данного показателя был отмечен в 2014 году (6,0%), наименьший – в 2020 г. (4,9%).
2. Значения коэффициента интенсивности заболеваемости раком яичников увеличивались на протяжении наблюдаемого периода в диапазоне $6,2–7,5^{0/0000}$, что говорит об увеличении заболеваемости к концу наблюдаемого периода в 1,2 раза.
3. Аналогичная картина наблюдается и со стороны показателя пораженности, вариабельность которого составила $26,9–43,6^{0/0000}$, что выявило превышение в 1,6 раза.
4. Статистический анализ изучения смертности от рака яичников показал определенное увеличение данного показателя за последние 10 лет: $3,7^{0/0000}$ в 2014 г., $4,8^{0/0000}$ в 2018 г. и несколько снизился к 2023 г. – $4,0^{0/0000}$.



5. Выявленная вариабельность значений летальности на протяжении всего исследуемого периода составила 19,2–31,3%.
6. Величина коэффициента агрессивности на протяжении 10 лет находилась на среднем уровне (0,5–0,8).
7. Величина 5-летней выживаемости у пациентов с раком яичников за изучаемый период составила в среднем 34,5% с амплитудой колебания в сторону увеличения данного показателя.
8. Наиболее высокие величины стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости были отмечены в 2014 г. в возрастных группах 50–59 и >75 лет ($2,0^{0/}_{0000}$) и в 2023 г. – в возрастных группах 50–59 лет ($2,5^{0/}_{0000}$) и 60–69 лет ($2,3^{0/}_{0000}$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Webb P.M., Jordan S.J. Global epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21:389–400. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00881-3>
2. Ibishova L. Some epidemiological aspects of the incidence of ovarian cancer in the Republic of Azerbaijan over a 15-year observation period. *Surgery Eastern Europe*. 2023;12(2):223–228. (in Russian)
3. Chapter 27.1 Malignant ovarian tumors (C56). 344–367. Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000674_682632_27.pdf (in Russian)
4. Bayramov R. Factors and diseases contributing to the development of malignant tumors. Baku: "APOSTROF-A", 2021:552 p. (in Russian)
5. *Guide to early cancer diagnosis (Guide to cancer early diagnosis)*. Geneva, World Health Organization, 2018:38 p.
6. Beaglehole R., Bonita R., Kjellström T. *Fundamentals of epidemiology*. WHO, Geneva, 1994:17–47. (in Russian)
7. Merabishvili V. Breast cancer: incidence, mortality, survival (population study). *Voprosy of oncologii*. 2011;5:609–615. (in Russian)
8. Petrova G., Gretsova O., Kaprin A., Starinsky V. Characteristics and methods for calculating medical and statistical indicators used in oncology (*Methodological recommendations*). M.: FGBU Moscow Research Institute named after P.A. Herzen, Ministry of Health of the Russian Federation, 2014:40 p. (in Russian)



Иванишкина-Кудина О.Л.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Гиперпластические заболевания женской репродуктивной системы: новые направления терапии с применением препаратов – производных индола и его сочетаний

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.10.2024

Принята: 20.11.2024

Контакты: oxana.kudina@gmail.com

Резюме

Изучены литературные данные о проблеме гиперпластических заболеваний у женщин репродуктивного возраста и современные подходы к негормональному лечению и профилактике рецидивов, терапевтические вопросы применения препаратов на основе индолов в практике врачей – акушеров-гинекологов.

Ключевые слова: гиперплазия, гиперпролиферативные заболевания, эндометриоз, миома матки, индол-3-карбинол, альфа-галактозидаза

Ivaniskina-Kudina O.

Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel
of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Hyperplastic Diseases of the Female Reproductive System: New Directions of Therapy Using Drugs of Indole Derivatives and its Combination

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.10.2024

Accepted: 20.11.2024

Contacts: oxana.kudina@gmail.com

Abstract

The literature data on the problem of hyperplastic diseases in women of reproductive age and modern approaches to non-hormonal treatment and relapse prevention, therapeutic issues of the use of indole-based drugs in the practice of obstetricians and gynecologists have been studied.

Keywords: hyperplasia, hyperproliferative diseases, endometriosis, uterine fibroids, indole-3-carbinol, alpha-galactosidase

Эндора

Источник индола

300 мг

1 капсула
раз
в сутки



ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ЗДОРОВЬЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Эндора. Не является лекарственным препаратом. Не предназначена для лечения заболеваний. Имеются противопоказания. Производитель Lamyra LLP, Великобритания. Реклама.

[illegible]



До середины прошлого века лечение практически всех гиперпролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы рассматривалось специалистами исключительно с хирургической позиции. Все варианты гормональной и негормональной терапии оценивались как условно профилактические и/или противоречивые попытки отсрочить или отложить радикальные варианты вмешательств. Долгое время консервативная медикаментозная терапия воспринималась гинекологическим сообществом скептически и не оценивалась как полноценный метод лечения и подавления заболевания [8]. К сожалению, в настоящее время гиперпластические эстрогензависимые заболевания женской репродуктивной системы имеют тенденцию к росту во всем мире. Одновременно с этим радикально изменились возрастные рамки и возрастные риски развития этих заболеваний: если раньше принято было считать, что максимальная манифестация гиперпластических процессов приходится на средний и поздний репродуктивный возраст и возрастает в разы, то сегодня мы видим значительное увеличение количества этой патологии в молодом и раннем репродуктивном возрасте, и оно объективно сопровождается снижением репродуктивного потенциала. Для врачей – акушеров-гинекологов уже не являются шокирующими диагнозы миомы матки и эндометриоза у пациенток в 16–18-летнем возрасте.

Нередки случаи диагностики и гистологического подтверждения гиперплазии эндометрия у молодых женщин с нарушениями менструального цикла. Сместилась и заболеваемость наиболее часто встречающимися различными формами фиброзно-кистозной мастопатии: теперь до 45% случаев у женщин старше 40 лет и 45% у женщин моложе 30 лет. Проблемой медицинского ведения и терапии пациенток с наличием гиперпластических процессов нередко является общность механизмов патогенеза этих заболеваний, часто подразумевается сочетание нескольких видов патологии: так, мастопатии выявляются у 74–86% пациенток с миомой матки и у 69–87% – с генитальным эндометриозом, гиперплазия эндометрия с миомой матки – у 32–44% пациенток. Зачастую это ставит врача перед сложным выбором методов медикаментозной терапии, накладывая определенные ограничения особенно на гормональную длительную терапию, необходимую пациенткам, не выполнившим еще свою репродуктивную функцию полностью и заинтересованным в органосохраняющей терапии и беременности [9].

Гиперплазия органов женской репродуктивной системы имеет достаточно сложную картину, связанную с разнообразием патогенетических механизмов их развития, а также с гормонозависимым механизмом развития заболевания, в основе которых в первую очередь лежит развитие относительной или абсолютной гиперэстрогении. Кроме того, определяется прямая связь с дисбалансом продукции факторов роста и цитокинов, что приводит к нарушению регуляции между факторами, стимулирующими пролиферацию и апоптоз в тканях (EGF, TNF, VEGF, IL-1 и др.), что вызывает их гиперплазию. Ключевым механизмом патогенеза становится сочетание факторов: гиперэстрогения, метаплазия пролиферативных клеток и их инвазия, фибротические изменения и развитие в том числе асептического воспаления вокруг и внутри очагов гиперпролиферации. Не всегда в терапевтическом фокусе учитывается роль и последствия метилирования ДНК- и РНК-структур неопластических гиперпролиферативных клеток и их воздействие на окружающие ткани,

процессы развивающейся клеточной гипоксии, что играет особенно важную роль, если процесс затрагивает овариальную ткань в случае эндометриом яичника или при аденомиозе либо гиперплазии эндометрия, значимо снижая рецепторную чувствительность и овариальный резерв, приводя к репродуктивным нарушениям и потерям [10].

При этом стандартные подходы, основанные только на гормоноподавляющем базисе терапии, имеют значительные недостатки: в первую очередь это выраженный эффект рикошета по окончании терапии и возврат заболевания с еще большей степенью поражения тканей.

В связи с этим очевидной представляется необходимость разработки методов лечения, направленных на комплексную коррекцию всего спектра патогенетических механизмов гиперпластических процессов женской репродуктивной системы, которые могут применяться как эмпирически, так и в качестве сочетанной и адъювантной терапии для профилактики рецидивов [4]. Ожидается, что это предполагает поиск новых стратегий комплексной терапии пациенток молодого репродуктивного возраста с эстрогензависимой гиперпластической патологией.

Среди исследований по этой тематике одним из перспективных направлений сегодня является подход с использованием лекарственных препаратов на основе индол-3-карбинола (I3C), обладающего антиэстрогенным и антипролиферативным действием, которое связано со способностью селективно индуцировать апоптоз, ингибировать факторы роста и цитокины, стимулирующие пролиферацию тканей, изменять метаболизм эстрогенов в направлении преобладания антиканцерогенного метаболита, связанный с модулированием цитохромной системы таким образом, что образующаяся изоформа цитохрома P450 гидроксилирует эстрогены с образованием 2-гидроксиэстронов (2-OHE1), который является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами. I3C достоверно влияет на соотношение 2-OHE1 и 16-альфа-гидроксиэстронов, являющееся индикатором пролиферации.

Циркулирующие в кровотоке эстрогены неизбежно проходят через печень, где подвергаются метаболизму при участии цитохрома P450. В метаболизм эстрогенов вовлечены преимущественно три изоформы цитохрома P450: CYP1A2, CYP1B1, CYP3A4. Первая катализирует присоединение гидроксила в положение 2 углерода в молекуле эстрадиола (E1) и образует 2-гидроксипроизводное (2-OHE1), вторая изоформа – в положение 4 и 4-гидроксипроизводное (4-OHE1) и третья изоформа – в положение 16 с образованием 16-альфа-гидроксипроизводного (16-альфа-OHE1). Известно, что эстрон и эстрадиол представляют собой только 10–15% от всего количества эстрогеновых производных, а 85–90% – это метаболиты эстрогенов (преимущественно гидроксипроизводные). К тому же метаболиты эстрогенов обладают большей пролиферативной активностью, чем сам эстроген. 2-гидроксиэстрогены синтезируются при участии фермента CYP1A1 в печени и других тканях, в наибольшем количестве они содержатся в ткани молочной железы. Эти метаболиты обладают слабым эстрогенным действием (48% активности эстрадиола) и именно в связи с этим не оказывают пролиферативного воздействия на клетки. 16-гидроксиэстрогены – при участии цитохрома 3A4 образуется 16-альфа-OHE1. Митогенность этого метаболита



в 8 раз выше таковой эстрадиола, так как 16-альфа-ОНЕ1 может ковалентно и необратимо связываться с локусами эндоплазматической сети, наряду со связыванием с ядерными эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает стимуляцию на протяжении дней, а не часов, при этом эффект сохраняется до момента деградации связывающихся белков. 4-гидроксистерон (4-ОНЕ), являющийся другим метаболитом эстрогена, так же как и 16-альфа-ОНЕ1, обладает эстрогенной активностью (79% активности эстрадиола). Канцерогенное мутагенное действие 4-ОНЕ может объясняться влиянием его токсичных хиноловых метаболитов, индукцией образования свободных супероксидных радикалов и повреждением ДНК клеток. Таким образом, увеличение продукции этих метаболитов рассматривается как свидетельство качественных изменений в стероидогенезе и фактор развития некоторых злокачественных новообразований.

В одном из первых исследований Q. Meng и соавт. 2000 г. "Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor-alpha signaling in human tumor cells" было показано, что индол-3-карбинол, соединение, встречающееся в природе в овощах семейства крестоцветных (все виды капусты, брокколи, репа), проявляет мощную противоопухолевую активность за счет регуляции активности и метаболизма эстрогенов. Это исследование было разработано для определения влияния И3С на способность ингибировать ER-альфа. Используя репортерный ген, управляемый рецептором эстрогена, И3С значительно репрессировал активируемую 17 β -эстрадиолом (Е2) передачу сигналов ER-альфа дозозависимым образом. Индол-3-карбинол и ген 1 предрасположенности к раку молочной железы (BRCA1) синергически ингибировали транскрипционную активность ER-альфа. Более того, И3С подавлял экспрессию генов, чувствительных к эстрогенам, pS2 и катепсина-D и повышал экспрессию BRCA1. Ингибирующее действие И3С не способствовало его цитотоксическому действию, поскольку эта активность наблюдалась при концентрациях ниже токсических. Эти результаты также показали, что противоопухолевая активность И3С связана не только с его регуляцией активности и метаболизма эстрогенов, но также с его модуляцией транскрипционной активности ER, что дало важный толчок для изучения применения препарата в терапии гиперпластических эстрогензависимых заболеваний женской репродуктивной системы.

В экспериментальном исследовании J. Rudzitis-Auth и соавт. 2022 г. "Indole-3-Carbinol Inhibits the Growth of Endometriotic Lesions by Suppression of Microvascular Network Formation" было показано, что И3С ингибировал васкуляризацию и рост эндометриотических поражений, не оказывая антиангиогенных и антипролиферативных побочных эффектов на репродуктивные органы. Это было связано со значительно меньшим количеством пролиферирующих стромальных и эндотелиальных клеток и более низкой экспрессией проангиогенных сигнальных молекул рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2), фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и фосфорилированной внеклеточной сигналируемой киназы (pERK) в поражениях, обработанных И3С, по сравнению с контролем. Эти данные показывали, что И3С эффективно ингибирует образование эндометриотических поражений. Данное исследование предположило высокую перспективность использования данного метода лечения у женщин с эндометриозом и аденомиозом.

Сегодня многочисленными исследованиями подтверждено, что I3C проявляет антиоксидантные, противовоспалительные, антипролиферативные, антиангиогенные и проапоптотические свойства. Это делает его перспективным в лечении и профилактике всех гиперпластических пролиферативных процессов.

В публикации А.А. Сметник, В.П. Сметник и соавт. «Отечественный и международный опыт применения индол-3-карбинола в лечении заболеваний молочной железы и профилактики рака молочной железы» показано, что I3C влияет на множественные сигнальные пути и молекулы, контролирующие клеточное деление, апоптоз, ангиогенез, а также миграционную и инвазивную клеточную активность, регуляция которой нарушена в опухолевых клетках. В последние годы появилось большое количество данных, указывающих на то, что ряд эпигенетических изменений, таких как метилирование ДНК, модификации гистонов, экспрессия некодирующих микроРНК, играют значимую роль в канцерогенезе [12, 24].

Известно, что в популяциях населения, потребляющих большое количество овощей семейства крестоцветных, снижена частота некоторых онкологических заболеваний, а также понижены некоторые параметры оксидативного стресса. Есть основания считать, что по крайней мере отчасти эти эффекты обусловлены биологической активностью I3C. Недавний метаанализ 13 исследований («случай – контроль» и проспективных когортных) и 18 673 случаев позволил сделать вывод, что большое потребление овощей семейства крестоцветных было значимо связано с 15%-м снижением риска РМЖ [3].

Эффекты индол-3-карбинола:

- 1) стимулирует 2-гидроксипуть детоксикации эстрогенов;
- 2) модулирует рецепторы эстрогенов (антагонист альфа-рецепторов эстрогенов); стимулирует апоптоз раковых клеток;
- 3) ингибирует ангиогенез опухолей;
- 4) оказывает антиоксидантное воздействие.

Необходимо отметить, что для достижения эффекта и удержания результатов терапии пациенты вынуждены принимать индол-3-карбинол на протяжении нескольких месяцев, лет, а иногда и дольше [22, 23]. Учитывая тот факт, что I3C содержится в овощах семейства крестоцветных с высоким газообразующим потенциалом, одной из самых частых жалоб пациентов, проходящих терапию I3C, является диспепсический синдром (вздутие живота, повышенное газообразование, боль в животе), который является частой причиной уменьшения дозы I3C или его отмены. При выборе I3C следует обращать внимание на дозу ИКС на один прием, кратность приема и наличие дополнительных составляющих, которые улучшают переносимость I3C, комплаентность и, как следствие, эффективность терапии. Также обращает на себя внимание комбинация индола с ферментом компании «Ламира» – Эндора. В состав Эндоры входит индол-3-карбинол в оптимальной дозе (300 мг) и альфа-галактозидаза – фермент, который помогает расщеплять сложные углеводы, улучшает пищеварение, уменьшает дискомфорт в животе, предотвращает газообразование в кишечнике и, как следствие, улучшает переносимость, комплаентность и эффективность приема I3C [18–20].

Таким образом, препарат индол-3-карбинол в комбинации с ферментом альфа-галактозидазой (Эндора, компания «Ламира») из терапевтического звена лечения



пролиферативных заболеваний молочной железы прочно занял свою заслуженную нишу в гинекологии.

Значительным преимуществом терапии ИЗ с комбинации с ферментом альфа-галактозидазой (Эндора) являются:

- 1) возможность длительного назначения как в сочетании с гормональной терапией, так и отдельно;
- 2) отсутствие клинико-фармакологических ограничений по возрасту и у женщин, планирующих беременность;
- 3) возможность сочетания с антибактериальными и противовоспалительными препаратами;
- 4) возможность назначения как в до-, так и в послеоперационном периоде;
- 5) возможность назначения у женщин с экстрагенитальной патологией.

Лучше всего это было продемонстрировано в период пандемии COVID-19, когда многие стандартные варианты терапии были отложены, учитывались постковидные осложнения, особенно тромботические риски, при этом женщины нуждались в поддерживающем лечении с положительной динамикой и облегчением симптоматики.

В заключение можно сказать, что профилактика рака либо с помощью химиопрофилактических стратегий, основанных на встречающихся в природе агентах, либо просто путем пропаганды здоровых пищевых привычек должна иметь далеко идущие последствия для снижения заболеваемости раком и уменьшения социально-экономической нагрузки, поскольку эти стратегии являются наиболее экономически эффективными и практичными в своем роде. При этом будучи естественными с высокой степенью доступности для всех социально-экономических слоев населения, они предоставляют гораздо более широкий доступ для профилактического приема в целом.

Лекарственные препараты на основе встречающихся в природе фитохимических веществ продемонстрировали многообещающие химиопрофилактические эффекты в различных моделях *in vitro* и доклинических исследованиях, и в некоторых случаях были охарактеризованы механизмы их действия на молекулярном уровне.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Letyagin V.P., Vysotskaya I.V., Kim E.A., et al. (2008) *Phytotherapy of diffuse fibrocystic disease*. Moscow: ABC Press.
2. Mustafin C.K., Kuznetsova S.V. *Dyshormonal diseases of the breast. Clinical guidelines*. M., 2009.
3. Vasilovsky A.V., Kozlovskaya N.A., Ilkevich A.G., et al. (2008) *Benign and malignant breast diseases*. M.: Med. inform. agency.
4. Tikhomirov A.L., Sonina T.A., Osetskaya E.A. Effectiveness of complex therapy using indole-3-carbinol in patients with hormone-dependent uterine diseases. *Obstetrics and gynecology*. 2021;6:138–144.
5. Chistyakov S.S., Selchuk V.Yu., Grebennikova O.P., et al. (2009) *Cancer and benign breast tumors*. M.: The Author's Academy.
6. Vysotskaya I.V. Modern possibilities of therapy of fibrocystic disease. *Tumors of the female reproductive system*. 2009;1–2:44–46.
7. Vozny E.K., Belonogov A.V., Satirov E.F., et al. (2005) *Breast cancer (modern approaches). Clinical mammology. A thematic collection*. 1st edition. Moscow: Firm Strom. Pp. 181–189.
8. Adamson G.D. The modern role of reproductive surgery. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011;54:710–719.
9. Falcone T., Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 2018;131:557–571.
10. Rafique S., Decherney A.H. Medical Management of Endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2017;60:485–496.
11. Speirs V., Atkin S.L. Production of VEGF and expression of the VEGF receptors Flt-1 and KDR in primary cultures of epithelial and stromal cells derived from breast tumors. *Br J Cancer*. 1999;80(5–6):898–903.
12. Kiselev I.V., Lyashenko A.A. (2008) *Indinol is a regulator of proliferative processes in the organs of the reproductive system*. Moscow: Miraxfarma.
13. Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2010;362:2389–2398.

14. Adamson G.D. The modern role of reproductive surgery. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011;54:710–719.
15. Armour M., Lawson K., Wood A., et al. The cost of illness and economic burden of endometriosis and chronic pelvic pain in Australia: A national online survey. *PLoS ONE*. 2019;14:e0223316.
16. Falcone T., Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 2018;131:557–571.
17. Rafique S., Decherney A.H. Medical Management of Endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2017;60:485–496.
18. Becker C.M., Gattrell W.T., Gude K., et al. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: A systematic review. *Fertil. Steril.* 2017;108:125–136.
19. Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1244–1256.
20. Siracusa R., D'Amico R., Impellizzeri D., et al. Autophagy and Mitophagy Promotion in a Rat Model of Endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:5074.
21. Fusco R., D'Amico R., Cordaro M., et al. Absence of formyl peptide receptor 1 causes endometriotic lesion regression in a mouse model of surgically-induced endometriosis. *Oncotarget*. 2018;9:31355–31366.
22. Ono Y., Yoshino O., Hiraoka T., et al. CD206+ macrophage is an accelerator of endometriotic-like lesion via promoting angiogenesis in the endometriosis mouse model. *Sci. Rep.* 2021;11:853.
23. Chung M.S., Han S.J. Endometriosis-Associated Angiogenesis and Anti-angiogenic Therapy for Endometriosis. *Front. Glob. Womens Health.* 2022;3:856316.
24. Della Corte L., Noventa M., Ciebiera M., et al. Phytotherapy in endometriosis: An up-to-date review. *J. Complement. Integr. Med.* 2020;17:20190084.
25. Laschke M.W., Schwender C., Scheuer C., et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits estrogen-induced activation of endometrial cells in vitro and causes regression of endometriotic lesions in vivo. *Hum. Reprod.* 2008;23:2308–2318.
26. Xu H., Lui W.T., Chu C.Y., et al. Anti-angiogenic effects of green tea catechin on an experimental endometriosis mouse model. *Hum. Reprod.* 2009;24:608–618.
27. Laschke M.W., van Oijen A.E.V., Körbel C., et al. In vitro and in vivo evaluation of the anti-angiogenic actions of 4-hydroxybenzyl alcohol. *Br. J. Pharmacol.* 2011;163:835–844.
28. Wang D., Liu Y., Han J., et al. Puerarin suppresses invasion and vascularization of endometriosis tissue stimulated by 17beta-estradiol. *PLoS ONE*. 2011;6:e25011.
29. Xu H., Becker C.M., Lui W.T., et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate inhibits angiogenesis and suppresses vascular endothelial growth factor C/vascular endothelial growth factor receptor 2 expression and signaling in experimental endometriosis in vivo. *Fertil. Steril.* 2011;96:1021–1028.
30. Zhang Y., Cao H., Hu Y.Y., et al. Inhibitory effect of curcumin on angiogenesis in ectopic endometrium of rats with experimental endometriosis. *Int. J. Mol. Med.* 2011;27:87–94.
31. Zhang Y., Cao H., Hu Y.Y., et al. Xanthohumol inhibits growth and vascularization of developing endometriotic lesions. *Hum. Reprod.* 2012;27:1735–1744.
32. Rudzitis-Auth J., Menger M.D., Laschke M.W. Resveratrol is a potent inhibitor of vascularization and cell proliferation in experimental endometriosis. *Hum. Reprod.* 2013;28:1339–1347.
33. Anderton M.J., Manson M.M., Verschöyle R.D., et al. Pharmacokinetics and tissue disposition of indole-3-carbinol and its acid condensation products after oral administration to mice. *Clin. Cancer Res.* 2004;10:5233–5241.
34. Wu H.-T., Lin S.-H., Chen Y.-H. Inhibition of cell proliferation and in vitro markers of angiogenesis by indole-3-carbinol, a major indole metabolite present in cruciferous vegetables. *J. Agric. Food Chem.* 2005;53:5164–5169.
35. Kunimasa K., Kobayashi T., Sugiyama S., et al. Indole-3-carbinol suppresses tumor-induced angiogenesis by inhibiting tube formation and inducing apoptosis. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2008;72:2243–2246.
36. Yuan F., Chen D.Z., Liu K., et al. Anti-estrogenic activities of indole-3-carbinol in cervical cells: Implication for prevention of cervical cancer. *Anticancer Res.* 1999;19:1673–1680.
37. Meng Q., Yuan F., Goldberg I.D., et al. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor-alpha signaling in human tumor cells. *J. Nutr.* 2000;130:2927–2931.
38. Rudzitis-Auth J., Christoffel A., Menger M.D., et al. Targeting sphingosine kinase-1 with the low MW inhibitor SKI-5C suppresses the development of endometriotic lesions in mice. *Br. J. Pharmacol.* 2021;178:4104–4118.
39. Laschke M.W., Körbel C., Rudzitis-Auth J., et al. High-resolution ultrasound imaging: A novel technique for the noninvasive in vivo analysis of endometriotic lesion and cyst formation in small animal models. *Am. J. Pathol.* 2010;176:585–593.
40. Rudzitis-Auth J., Nenicu A., Nickels R.M., et al. Estrogen Stimulates Homing of Endothelial Progenitor Cells to Endometriotic Lesions. *Am. J. Pathol.* 2016;186:2129–2142.
41. Becker C.M., Rohwer N., Funakoshi T., et al. 2-methoxyestradiol inhibits hypoxia-inducible factor-1(alpha) and suppresses growth of lesions in a mouse model of endometriosis. *Am. J. Pathol.* 2008;172:534–544.
42. Wu G., Luo J., Rana J.S., et al. Involvement of COX-2 in VEGF-induced angiogenesis via P38 and JNK pathways in vascular endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 2006;69:512–519.
43. Nagasawa-Masuda A., Terai K. ERK activation in endothelial cells is a novel marker during neovasclogenesis. *Genes Cells.* 2016;21:1164–1175.
44. Chantalat E., Valera M.-C., Vaysse C., et al. Estrogen Receptors and Endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:2815.
45. Auburn K.J., Fan S., Rosen E.M., et al. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen. *J. Nutr.* 2003;133:2470S–2475S.
46. Groothuis P., Nap A., Winterhager E., et al. Vascular development in endometriosis. *Angiogenesis.* 2005;8:147–156.
47. Kapoor R., Stratopoulou C.A., Dolmans M.-M. Pathogenesis of Endometriosis: New Insights into Prospective Therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:1700.
48. Lu H.-F., Tung W.-L., Yang J.-S., et al. In vitro suppression of growth of murine WEHI-3 leukemia cells and in vivo promotion of phagocytosis in a leukemia mice model by indole-3-carbinol. *J. Agric. Food Chem.* 2012;60:7634–7643.
49. Reagan-Shaw S., Nihal M., Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.* 2008;22:659–661.
50. Reed G.A., Peterson K.S., Smith H.J., et al. A phase I study of indole-3-carbinol in women: Tolerability and effects. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2005;14:1953–1960.
51. Souli E., Machluf M., Morgenstern A., et al. Indole-3-carbinol (I3C) exhibits inhibitory and preventive effects on prostate tumors in mice. *Food Chem. Toxicol.* 2008;46:863–870.
52. Wang Y.-Q., Chen C., Chen Z., et al. Indole-3-carbinol inhibits cell proliferation and induces apoptosis in Hep-2 laryngeal cancer cells. *Oncol. Rep.* 2013;30:227–233.
53. Lee C.M., Park S.-H., Nam M.J. Anticarcinogenic effect of indole-3-carbinol (I3C) on human hepatocellular carcinoma SNU449 cells. *Hum. Exp. Toxicol.* 2019;38:136–147.



54. Lee J., Lim H., Lee C., et al. Indole-3-carbinol inhibits the proliferation of colorectal carcinoma LoVo cells through activation of the apoptotic signaling pathway. *Hum. Exp. Toxicol.* 2021;40:2099–2112.
55. Laschke M.W., Menger M.D. Basic mechanisms of vascularization in endometriosis and their clinical implications. *Hum. Reprod. Update.* 2018;24:207–224.
56. Kunimasa K., Kobayashi T., Kaji K., et al. Antiangiogenic effects of indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane are associated with their differential regulation of ERK1/2 and Akt in tube-forming HUVEC. *J. Nutr.* 2010;140:1–6.
57. Wang M.-L., Shih C.-K., Chang H.-P., et al. Antiangiogenic activity of indole-3-carbinol in endothelial cells stimulated with activated macrophages. *Food Chem.* 2012;134:811–820.
58. Hajra S., Patra A.R., Basu A., et al. Indole-3-Carbinol (I3C) enhances the sensitivity of murine breast adenocarcinoma cells to doxorubicin (DOX) through inhibition of NF-kappabeta, blocking angiogenesis and regulation of mitochondrial apoptotic pathway. *Chem. Biol. Interact.* 2018;290:19–36.
59. Madanes D., Bilotas M.A., Bastón J.L., et al. PI3K/AKT pathway is altered in the endometriosis patient's endometrium and presents differences according to severity stage. *Gynecol. Endocrinol.* 2020;36:436–440.
60. Hennessy B.T., Smith D.L., Ram P.T., et al. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005;4:988–1004.
61. Hung W.-C., Chang H.-C. Indole-3-carbinol inhibits Sp1-induced matrix metalloproteinase-2 expression to attenuate migration and invasion of breast cancer cells. *J. Agric. Food Chem.* 2009;57:76–82.
62. Franke T.F., Kaplan D.R., Cantley L.C. PI3K: Downstream AKTion blocks apoptosis. *Cell.* 1997;88:435–437.
63. Ahmad A., Biersack B., Li Y., et al. Targeted regulation of PI3K/Akt/mTOR/NF-kappaB signaling by indole compounds and their derivatives: Mechanistic details and biological implications for cancer therapy. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2013;13:1002–1013.



Фридман М.В.✉, Колобухов А.Э., Барьяш В.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Столбчато-клеточный вариант папиллярного рака щитовидной железы: проблемы дифференциальной диагностики и особенности клинического течения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Фридман М.В. – идея, дизайн, сбор клинической информации и литературных данных, подготовка рисунков и текста статьи; Колобухов А.Э. – редактирование текста, оформление статьи; Барьяш В.В. – сбор и анализ клинических данных.

Подана: 20.08.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: mfridman@tut.by

Резюме

С целью проиллюстрировать особенности морфологической диагностики папиллярного рака щитовидной железы со снижением дифференцировки представлена клиничко-морфологическая характеристика пациента с интратиреоидным, частично инкапсулированным столбчато-клеточным вариантом этого новообразования с минимальным регионарным распространением и отсутствием отдаленных метастазов на протяжении 11 лет послеоперационного наблюдения. По истечении этого срока были выявлены метастазы в легких. Углубленный анализ первичной опухоли, ее регионарных и отдаленных метастазов позволил реклассифицировать процесс в соответствии с современными рекомендациями Всемирной организации здравоохранения как агрессивную низкодифференцированную фолликулярно-клеточную карциному, разновидность плохо дифференцированного рака. Обсуждаются проблемы диагностики, возникшие при рутинном морфологическом и иммуногистохимическом исследовании.

Ключевые слова: столбчато-клеточный, папиллярный рак, щитовидная железа

Fridman M., Kolobuhov A., Bariash V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Columnar Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Differential Diagnosis and Clinical Features

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Fridman M. – idea, design, collection of clinical information and literature data, preparation of figures and text of the article; Kolobuhov A. – text editing, article design; Bariash V. – collection and analysis of clinical data.

Submitted: 20.08.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: mfridman@tut.by

Abstract

In order to update on the real-life practical approach for the morphological diagnosis of moderately differentiated papillary thyroid cancer, the clinical and morphological characteristics of a patient with an intrathyroidal partially encapsulated columnar cell variant of this neoplasm with minimal regional spread and the absence of distant metastases over 11 years of postoperative follow-up period were presented. During the observation, metastases to the lungs were detected. An in-depth analysis of the primary tumour, its regional and distant metastases made it possible to reclassify the process in accordance with modern recommendations of the World Health Organization as aggressive follicular cell carcinoma with high-grade features, a subtype of poorly differentiated cancer. Diagnostic pitfalls that aroused during routine morphological and immunohistochemical studies are discussed.

Keywords: columnar cell, papillary carcinoma, thyroid

■ ВВЕДЕНИЕ

Столбчато-клеточный вариант папиллярного рака (СКВ-ПР) был впервые описан в середине 80-х гг. прошлого века [1]. В анализируемых наблюдениях обращалось внимание на агрессивное клиническое течение заболевания (оба пациента погибли от распространенного метастатического поражения легких/позвонков) на втором году после удаления первичной опухоли, а также необычные для папиллярной карциномы щитовидной железы цитологические характеристики: опухолевая клетка призматической формы (еще более высокая, чем в наблюдениях высококлеточного варианта папиллярного рака, ядра гиперхромные и стратифицированные, схожие с тем видом эпителиальных клеток, который наблюдается в эндометрии фазы секреции и в аденомах желудочно-кишечного тракта, нет эозинофилии цитоплазмы). Через несколько лет в том же журнале были отмечены клиничко-морфологические особенности еще одного пациента с этим же вариантом гистологического строения. Обращалось внимание на митотическую активность (2–3 делящиеся клетки на 10 полей зрения при увеличении в 400 раз) в опухолевых элементах. Архитектоника и клеточный состав новообразования создавали впечатление метастаза колоректальной папиллярной аденокарциномы, однако выраженная экспрессия тиреоглобулина

в цитоплазме опухолевых клеток позволила провести дифференциальную диагностику и определить первичную локализацию карциномы в щитовидной железе [2]. Послеоперационное течение заболевания было неблагоприятным – смерть пациента наступила на 6-м году наблюдения в результате распространенного метастатического процесса в легких (несмотря на терапию радиоактивным йодом, опухолевые массы в легких увеличивались в размерах, новые метастазы были выявлены в лимфатических узлах, головном мозге и мягких тканях). Эти описания позволили выделить новый вариант папиллярной карциномы, что и было зафиксировано в начале 1990-х гг. [3], а через десять лет были опубликованы результаты наблюдения за 16 пациентами, причем только один из этой группы умер от метастазов карциномы в легких, а еще один уже третий год проходил лечение 131I по поводу двустороннего поражения легких [4]. В дальнейшем СКВ-ПР обсуждался на страницах третьей редакции Международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы [5], а затем был присвоен и ICD-O-код – 8344/3 [6].

Следует отметить, что не только светооптическая, но и иммуногистохимическая характеристика этого новообразования также довольно необычна для папиллярного рака щитовидной железы в его классическом понимании: так, в клетках опухоли наблюдали в различной степени выраженности ядерную экспрессию белка cyclin D1, повышенную пролиферативную активность (ki-67 до 30%), слабо выраженную экспрессию белка p53 [7] и хорошо выраженную диффузную экспрессию белка CDX2 ~ 10 (1 из 10) – 30% пациентов (3 из 11) [8, 9], фокальную экспрессию еще у 3 из 11 пациентов в исследовании Enríquez et al., 2012 [9]. Тиреоглобулин также экспрессируется с большой вариабельностью. Описаны наблюдения, в которых опухолевые клетки совсем не реагировали при окраске с антителом thyroglobulin (rabbit polyclonal, 1 : 800; Dako) [4]. С другой стороны, у всех 11 пациентов из исследования Enríquez et al., 2012 [9], опухолевые клетки демонстрировали экспрессию и тиреоглобулина, и тиреоидного фактора транскрипции (TTF-1).

Сложности морфологической диагностики СКВ-ПР можно проиллюстрировать на примере относительно недавней публикации в русскоязычной литературе: хотя авторами заявлено описание наблюдения СКВ-ПР [10], однако, судя по представленным рисункам, опухоль с большей степенью вероятности может быть отнесена к высококлеточному варианту папиллярной карциномы (призматическая форма опухолевой клетки и ядра в базальной локализации, размер цитоплазмы в 2–3 раза превышает размер ядра, что хорошо видно на рис. 3 и 5a). В то же время отсутствует стратификация ядер, зато отчетливо различимы характерные для папиллярной карциномы щитовидной железы ядерные признаки (внутриядерные борозды – 5a, включения – 5b, стирание межклеточных границ – 5b, эозинофилия цитоплазмы – рис. 5a и 5b, что полностью исключает СКВ-ПР.

Таким образом, обсуждение клинко-морфологических особенностей СКВ-ПР по-прежнему актуально.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продемонстрировать собственное наблюдение за пациентом со столбчато-клеточным вариантом папиллярного рака щитовидной железы для иллюстрации сложностей дифференциальной диагностики и выбора лечебной тактики при такого рода опухолевых заболеваниях.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рутинное и иммуногистохимическое исследование биологического материала, полученного из первичной опухоли и ее метастазов в легких, проведено по общепринятым протоколам с учетом рекомендаций фирмы-производителя, окраска совершалась на автоматах Leica ST5020 и Bond max (Leica), применялись антитела, готовые для использования. Для установления гистогенетической связи первичной/метастатической карциномы и главных клеток щитовидной железы употребляли антитела thyroglobulin (clone 1D4), thyroglobulin cocktail [2H11+6E1], TTF-1 (clone SPT24), PAX8 (clone EP331). Для дифференциальной диагностики разрастаний папиллярной карциномы в легких использовались антитела cytokeratin (CK) 7 (clone RN7), CK20 (clone Ks20.8), CDX2 (clone EP25), Napsin A (clone IP64). Для уточнения BRAF-статуса микропрепараты окрашивались антителом BRAF-V600E (clone RM8). Для определения степени дифференцировки первичной опухоли и ее метастазов окрашивание проводилось антителом ki-67 (clone MM1). Клинически значимая информация получена из записей в амбулаторной карте.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, мужчина, житель Гомельской области, 1968 г. р., был госпитализирован для обследования и лечения в Республиканский центр опухолей щитовидной железы в апреле 2012 г. по поводу бессимптомного и гормонально-неактивного узлового образования левой доли щитовидной железы с ультрасонографическими и цитологическими признаками, указывающими на высокий риск карциномы. Данные дооперационного обследования свидетельствовали в пользу интратиреоидной опухоли без поражения регионарных лимфатических узлов и рентгенографических признаков вовлечения легких. Учитывая радиационный анамнез («йодный удар» в 18-летнем возрасте в результате аварии на Чернобыльской АЭС), было принято решение об оперативном лечении узла в объеме гемитиреоидэктомии с проведением интраоперационного гистологического и цитологического исследования. В операционном материале было обнаружено мягкоэластичное частично инкапсулированное опухолевидное образование, не превышающее 20 мм в максимальном размере, с гладкой желтовато-серой поверхностью разреза. Исследование методом замороженных срезов показало наличие папиллярного рака, что послужило основанием для тотальной тиреоидэктомии с одномоментной центральной и латеральной фасциально-футлярной диссекцией лимфатических узлов шеи VI и III–IV уровней с двух сторон.

По результатам послеоперационного исследования была обнаружена папиллярная карцинома классического строения с микрометастазами преимущественно фолликулярной архитектоники в 3 из 7 центральных лимфатических узлов (рис. 1). В гистологической картине, кроме диссоциации архитектоники первичной опухоли и ее метастазов, были отмечены стратификация опухолевых клеток в папиллярных структурах и повышенная митотическая активность (рис. 2), что согласовывалось с изменениями, присущими СКВ-ПР. Согласно действующим на тот момент отечественным и международным нормативным документам [11, 12], распространенность опухолевого процесса соответствовала первой стадии (возраст до 45 лет), pT1N1aM0 (с 2017 г. – pT1bN1aM0), но с умеренным риском рецидива/прогрессирования (агрессивный морфологический фенотип, метастазы в нескольких лимфатических узлах центральной группы).

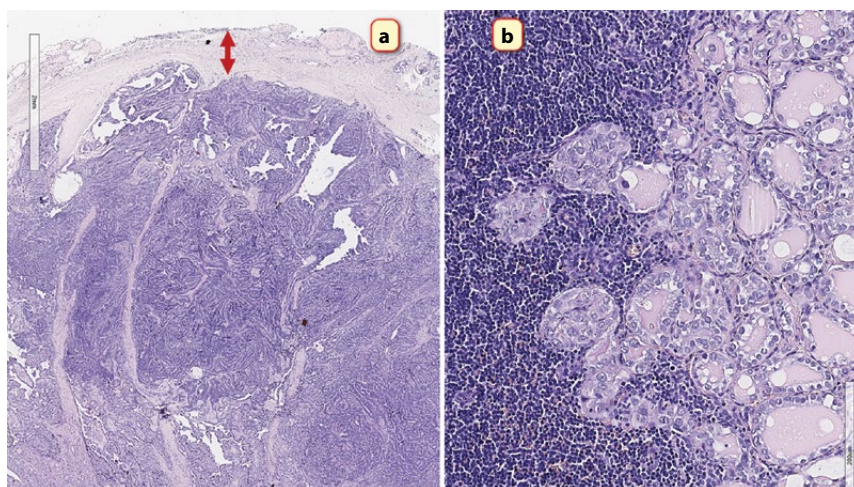


Рис. 1. Первичная опухоль и ее регионарные метастазы (2012 г.). Папиллярная карцинома частично инкапсулирована (а, стрелка, ув. $\times 15$). В микрометастазах доминирует фолликулярная архитектура (b, ув. $\times 160$). Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 1. Primary tumor and its regional metastases (2012). Papillary carcinoma is partially encapsulated (a, arrow, $\times 15$). The micrometastases are dominated by follicular architectonics (b, $\times 160$). Staining hematoxylin and eosin

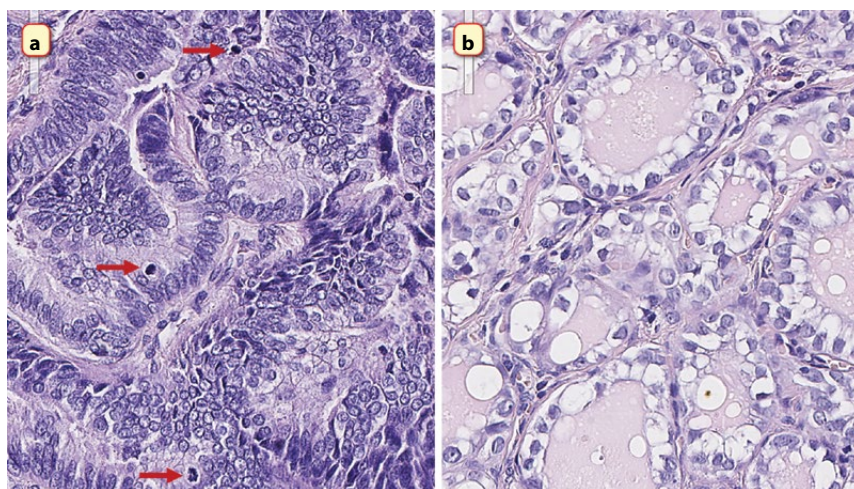


Рис. 2. Детали предыдущих рисунков. В сосочковых структурах первичной карциномы стратификация вытянутых опухолевых клеток, патологические митозы по типу отставания хромосомы в метафазе (а, стрелки, ув. $\times 400$). В метастазе фолликулы выстланы высокими клетками призматической формы с типичными для папиллярной карциномы щитовидной железы ядерными характеристиками (b, ув. $\times 400$). Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 2. Details of the previous drawings. In papillary structures of primary carcinoma, stratification of elongated tumor cells, pathological mitoses by the type of chromosome lag in metaphase (a, arrows, $\times 400$). In metastasis, the follicles are lined with tall prismatic cells with nuclear characteristics typical of papillary thyroid carcinoma (b, $\times 400$). Staining hematoxylin and eosin



Уже через месяц после оперативного лечения была проведена диагностика (активность 5,43 МБк) с ¹³¹I. Первый курс абляционной радиойодтерапии (активность 1,68 ГБк) пациент прошел через год после операции. На посттерапевтической сцинтиграмме отсутствовали признаки функционирования резидуальной тиреоидной ткани, рецидива, метастазов. В дальнейшем проводились: терапия L-тироксина в супрессивных дозах для достижения показателей ТТГ в границах 0,1–0,5 мМЕ/л, а тиреоглобулина – до 0,2 нг/мл и три диагностики с ¹³¹I в период с 2014 по 2016 г. Следует отметить, что в 2016 г. (через 4 года после удаления щитовидной железы) желательный уровень биохимической стабилизации не был достигнут: уровень ТТГ доходил до 0,91 мМЕ/л, а тиреоглобулина – 1,0 нг/мл.

В соответствии с национальными стандартами [11] пациент проходил ежегодное обследование с рентген-контролем органов грудной клетки, УЗИ органов шеи и исследование четырех биохимических показателей: ТТГ, тиреоглобулин, Т4 и антитела к тиреоглобулину. Жалоб не предъявлял. В феврале 2023 г. по результатам сонографического исследования рецидив не был выявлен, однако в марте в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа был установлен значимый рост содержания тиреоглобулина до 131,1 нг/мл (референтное значение – до 1 нг/мл).

Как известно, «излюбленные» локализации отдаленных метастазов папиллярного рака щитовидной железы – легкие и кости. Была выполнена компьютерная томография (апрель 2023 г.), в результате которой обнаружены множественные очаги до 6 мм в диаметре в обоих легких, что трактовалось двояко: либо метастазы, либо проявления воспалительного процесса; также в нижней доле левого легкого обнаружен узел размером 37 мм. Поскольку пациент неоднократно болел пневмонией в период эпидемии COVID-19, полностью исключить постковидные изменения в легочной ткани не представлялось возможным. Повторное исследование через две недели, в течение которых пациент получал медикаментозную терапию, направленную на улучшение вентиляции и газообмена в легких, позволило однозначно диагностировать метастазы в легких и лимфатических узлах средостения.

В июле этого же года уровень тиреоглобулина вновь значительно вырос – 437,1 нг/мл, а по результатам сцинтиграфического исследования была обнаружена патологическая фиксация радиофармпрепарата в нижних долях обоих легких. Пациент подвергся терапии ¹³¹I с активностью 3,995 ГБк.

Следующее исследование уровня тиреоглобулина, проведенное в октябре 2023 г., позволило зафиксировать еще большее увеличение этого показателя – до 817,3 нг/мл. Томограмма в декабре того же года показала рост крупного очага до 53 мм и мелких – до 7 мм. Неэффективность сеанса радиойодтерапии выявила необходимость выяснить гистологическое строение очагов в легких для понимания причины этого явления, и в начале февраля 2024 г. образования (один из мелких очагов справа и крупный узел слева) в нижних долях обоих легких были подвергнуты инцизионной биопсии.

Результаты гистологического исследования (рис. 1–5) показали разрастания папиллярной аденокарциномы, причем в более мелком очаге из нижней доли правого легкого обнаружили слоистые кальцификаты (псаммомные тельца). Иммунофенотип соответствовал метастазу рака щитовидной железы: позитивная реакция с антителами к тиреоглобулину (очаговая, слабовыраженная), диффузная и сильная экспрессия белков CK7, TTF1, PAX8. Однако более крупный опухолевый очаг из левого

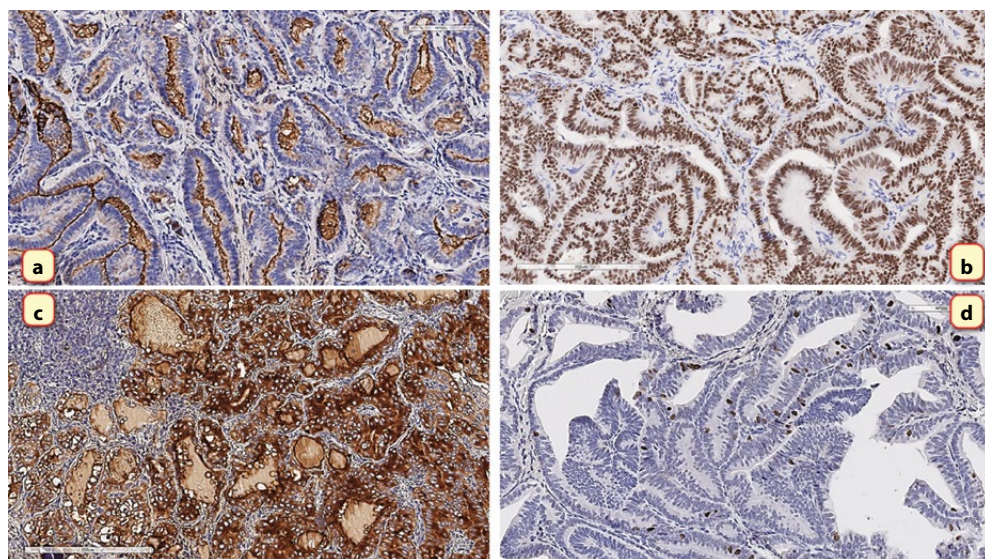


Рис. 3. Иммуноморфологическая характеристика первичной опухоли и ее метастазов. Тиреоглобулин выявлялся в щелях, образованных сосочковыми структурами (а), и внутри фолликулов в цитоплазме клеточных элементов их образующих (б), CDX2 диффузно и сильно экспрессируется в ядрах опухолевых клеток (с), пролиферативная активность (Ki-67) до 10%. Ув. $\times 200$

Fig. 3. Immunomorphological characteristics of the primary tumor and its metastases. Thyroglobulin was detected in the crevices formed by papillary structures (a), and inside follicles in the cytoplasm of the cellular elements forming them (b), CDX2 is diffusely and strongly expressed in the nuclei of tumor cells (c), proliferative activity (Ki-67) up to 10%. $\times 200$

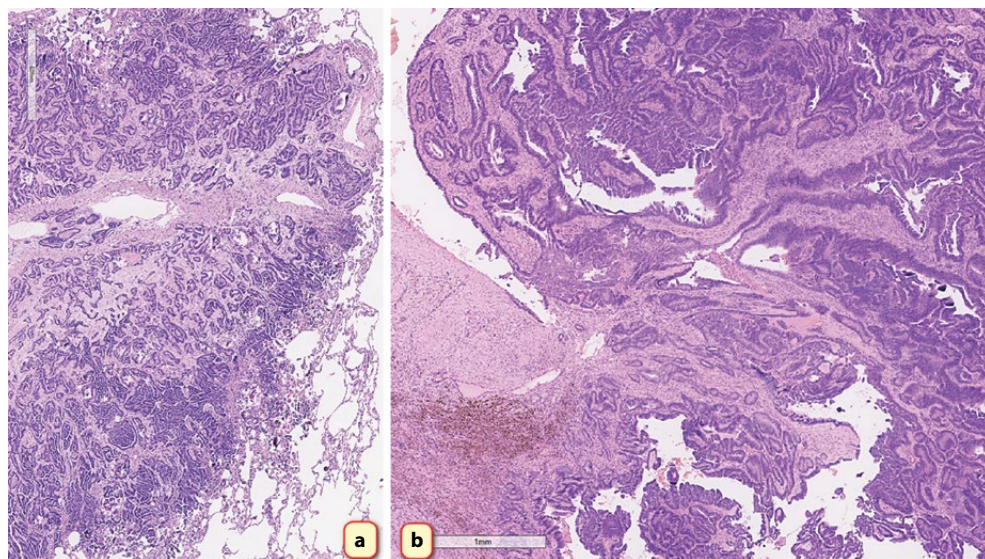


Рис. 4. Метастазы в легких: справа (а, ув. $\times 20$) и слева (б, ув. $\times 40$). Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 4. Lung metastases: on the right (a, $\times 20$) and on the left (b, $\times 40$). Staining hematoxylin and eosin

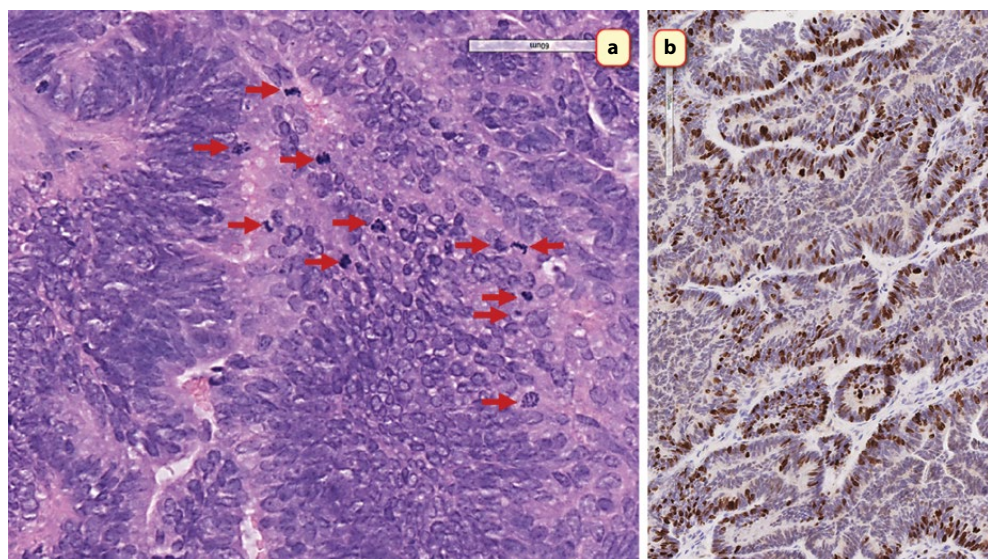


Рис. 5. Деталь предыдущего микропрепарата демонстрирует повышенную митотическую активность (а, патологические митозы обозначены стрелками, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$), что коррелирует с высокой (экспрессия Ki-67 до 30% ядер опухолевых клеток) пролиферативной активностью (b, ув. $\times 200$)

Fig. 5. A detail of the previous micropreparation demonstrates increased mitotic activity (a, pathological mitoses are indicated by arrows, hematoxylin and eosin staining, $\times 400$), which correlates with high (Ki-67 expression up to 30% of tumor cell nuclei) proliferative activity (b, $\times 200$)

легкого продемонстрировал полное отсутствие окраски с антителами к тиреоглобулину (использовались разные клоны, но результат был все тот же), и фенотип опухоли резко отличался от типичной картины папиллярного рака щитовидной железы. Для исключения первичной легочной карциномы и метастаза колоректального рака материал был окрашен антителами Napsin A (–), CK20 (–), CDX2 (+), CK7 (+), TTF1 (+), PAX8 (+). Также и первичная опухоль, и ее метастазы в операционном материале за 2012 г. были исследованы для определения экспрессии белков тиреоглобулин (+) и CDX2 (+). В результате сравнительного анализа был подтвержден диагноз СКВ-ПР с признаками снижения/утраты дифференцировки. Переход в плохо дифференцированную карциному был засвидетельствован по результатам сравнения пролиферативной и митотической активности первичной опухоли и ее отдаленных метастазов. С целью поиска дополнительных терапевтических мишеней было выполнено BRAF-тестирование метастатических очагов – результат негативный. Назначено лечение сорафенибом.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Публикаций, посвященных клиническим и морфологическим особенностям СКВ-ПР, относительно немного, как правило, речь идет об анализе небольшого количества пациентов, проходивших диагностику и лечение в одном центре. Сложившиеся представления об агрессивности этого варианта сосочковой карциномы [3, 5, 6]

базируются на наблюдениях Evans (1986 г.), Sobrinho-Simões et al. (1988 г.) и Wenig et al. (1998 г.). Не вызывает сомнений гистогенетическая связь опухолевых клеток с эпителиоцитами фолликулов щитовидной железы (во всех без исключения наблюдениях показана экспрессия тиреоглобулина и TTF1), однако в процессе канцерогенеза задействован не только MAP-киназный каскад, но еще и фактор транскрипции (caudal related homeodomain protein 2 – CDX2), который играет важную роль в пролиферации и дифференцировке эпителиальных элементов желудочно-кишечного тракта [7–9].

Среди наблюдений СКВ-ПР описаны и пациенты с индолентным течением: продолжительность наблюдения составила 22 года [7]. По-видимому, как и при прочих вариантах сосочковой карциномы, при клинической оценке злокачественного потенциала рака щитовидной железы первостепенную роль играет распространение опухолевого процесса: в собственном случае опухоль была частично инкапсулирована, не выходила за пределы капсулы органа, регионарное метастазирование ограничивалось центральной группой лимфатических узлов. Возврат заболевания в форме отдаленных метастазов в легких также не говорит об особой агрессивности СКВ-ПР, однако резистентность к лечению ¹³¹I и диссоциация между накоплением изотопа в опухоли, высокий уровень тиреоглобулина в крови и отсутствие экспрессии этого белка в цитоплазме клеток карциномы – довольно необычно и в доступных нам источниках не описано.

Также нужно отметить наличие морфологических признаков, позволяющих реклассифицировать СКВ-ПР в группу первичных карцином щитовидной железы из фолликулярного эпителия с признаками снижения дифференцировки [13]. В частности, высокая митотическая и пролиферативная активность отмечена и в первичной опухоли, и в ее метастазах в легких. Вероятно, комбинация морфологических и иммуноморфологических особенностей описанной нами опухоли и определила особенности клинических проявлений заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По аналогии с атипичным течением медуллярного рака щитовидной железы, при котором кальцитонин не удерживается в цитоплазме опухолевых клеток, а сразу секретируется в кровь [14], можно предположить, что и в приведенном клиническом наблюдении диссоциация между уровнем тиреоглобулина в сыворотке крови и отсутствием экспрессии этого белка в цитоплазме опухолевых клеток можно объяснить тем же хорошо известным феноменом. Лечение таргетными препаратами из группы мультикиназных ингибиторов предусмотрено при радиоiodнегативном раке щитовидной железы. Дальнейшее наблюдение покажет эффективность выбранного метода терапевтического воздействия.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Evans H.L. Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1986;85(1):77–80. doi: 10.1093/ajcp/85.1.77
2. Sobrinho-Simões M., Nesland J.M., Johannessen J.V. Columnar-Cell Carcinoma: Another Variant of Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid. *American Journal of Clinical Pathology*, 1988;89(Issue 2):264–267. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcp/89.2.264>
3. Rosai J., Carcangiu M.L., DeLellis R.A. *Armed forces institute of pathology, atlas of tumor pathology: 3rd Series. Tumors of the thyroid gland.* Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1992; 343 p.



4. Wenig B.M., Thompson L.D., Adair C.F., et al. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinico-pathologic study of 16 cases. *Cancer*. 1998;82:740–753.
5. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. (eds.) Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours, 3rd Edition. Volume 8. IARC Press, Lyon, 2004.
6. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. (eds.) WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France, 2017.
7. Chen J.H., Faquin W.C., Lloyd R.V., Nosé V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2011 May;24(5):739–49. doi: 10.1038/modpathol.2011.2
8. Sujoy V., Pinto A., Nosé V. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma: A study of 10 cases with emphasis on CDX2 expression. *Thyroid*. 2013;23(6):714–719. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0455>
9. Enriquez M.L., Baloch Z.W., Montone K.T., Zhang P.J., LiVolsi V.A. CDX2 expression in columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2012 May;137(5):722–6. doi: 10.1309/AJCPXE3PUBWVZCGZ
10. Volchenko N.N., Surkova V.S., Yudakova M.E., Gevorgyan G.S., Moskvicheva L.I., Suslova T.E. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(2):58–61. (In Russ.). Available at: <https://doi.org/10.17116/onkolog2020902158>
11. Averkin Yu.I., Antonenkova N.N., et al. *Thyroid cancer (73.00). Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms*. Minsk, 2012;2(38):440–451.
12. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167–214. doi: 10.1089/thy.2009.0110. Erratum in: *Thyroid*. 2010 Aug;20(8):942. Hauger, Bryan R [corrected to Haugen, Bryan R]. Erratum in: *Thyroid*. 2010;20(6):674–5.
13. Wong K.S., Dong F., Telatar M., et al. Papillary thyroid carcinoma with high-grade features versus poorly differentiated thyroid carcinoma: an analysis of clinicopathologic and molecular features and outcome. *Thyroid*. 2021;31:933–940. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0668>
14. Gambardella C., Offi C., Clarizia G. et al. Medullary thyroid carcinoma with double negative calcitonin and CEA: a case report and update of literature review. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(103). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0435-7>



Ватанха С.С.✉, Фархадзаде К.Б., Ширинзаде С.Н.
Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

Архитектурные искажения, обнаруженные на томосинтезе: корреляция изображений и гистопатологического анализа

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Ватанха С.С. – планирование исследования, статистический анализ; Фархадзаде К.Б. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Ширинзаде С.Н. – сбор и обработка материала, написание текста.

Подана: 12.10.2024

Принята: 23.11.2024

Контакты: vatankha@inbox.ru

Резюме

Цель. Определить положительную прогностическую ценность (ППЦ) архитектурных искажений (АИ), выявленных на томосинтезе, и оценить гистопатологические результаты.

Материалы и методы. В исследование включены результаты биопсии участков АИ, выявленных методом томосинтеза в Национальном центре онкологии в 2021–2023 гг. Изображения интерпретировались двумя радиологами. Результаты, полученные после Tru-cut и тонкоигольной биопсии, сравнивались с АИ, обнаруженными с помощью томосинтеза, синтетической 2D (sint 2D) маммографии и ультразвука.

Результаты. Всем 100 пациентам было проведено УЗИ для корреляции участков АИ. Тонкоигольная биопсия под наблюдением УЗИ проведена 9 из 100 (9,0%) пациентов. Остальным (91/100 (91,0%)) пациентам проведена биопсия участков АИ с помощью томосинтеза. Из 100 включенных пациентов у 28 в области АИ (28,0%) на биопсии были получены злокачественные результаты. Общая ППЦ злокачественных новообразований составила 32% (32/100). ППЦ специфической визуализации злокачественных новообразований составила 20,8% (5/24) при АИ, выявленных только с помощью томосинтеза, 28,3% (19/67) при АИ, выявленных на томосинтезе и на синтетической 2D-маммографии, и 66,6% (6/9) при АИ с корреляцией по УЗИ.

Выводы. АИ, обнаруженные только с помощью томосинтеза, имеют более низкую ППЦ злокачественности, чем АИ, обнаруженные с помощью томосинтеза и синтетической 2D-маммографии. Томосинтез выявил АИ, но этого недостаточно, чтобы исключить биопсию.

Ключевые слова: архитектурные искажения, томосинтез, маммография, биопсия, рак молочной железы, программа скрининга рака молочной железы, визуализация молочной железы

Vatankha S.✉, Farhadzade K., Shirinzade S.
National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Architectural Distortions Detected on Tomosynthesis: Correlation of Images and Histopathological Analysis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Vatankha S. – study planning, statistical processing; Farhadzade K. – research concept and design, editing; Shirinzade S. – collection of samples, writing an article.

Submitted: 12.10.2024

Accepted: 23.11.2024

Contacts: vatankha@inbox.ru

Abstract

Purpose. To determine the positive predictive value (PPV) of architectural distortions (AD) identified through tomosynthesis and to assess histopathological outcomes.

Materials and methods. The study included biopsy results of areas with AD detected by tomosynthesis at the National Center of Oncology from 2021 to 2023. Images were interpreted by two radiologists. Results obtained from tru-cut and fine-needle biopsies were compared with AD found using tomosynthesis, synthetic 2D (synt 2D) mammography, and ultrasound.

Results. All 100 patients underwent ultrasound to correlate the areas of AD. Fine-needle biopsy under ultrasound guidance was performed on 9 out of 100 patients (9.0%). The remaining 91 out of 100 patients (91.0%) underwent biopsy of AD areas using tomosynthesis. Among the 100 included patients, 28 had malignant results in the area of AD (28.0%). The overall PPV for malignant neoplasms was 32% (32/100). The PPV for specific imaging of malignant neoplasms was 20.8% (5/24) for AD detected only by tomosynthesis, 28.3% (19/67) for AD detected by both tomosynthesis and synthetic 2D mammography, and 66.6% (6/9) for AD with ultrasound correlation.

Conclusions. AD detected only by tomosynthesis have a lower PPV for malignancy compared to AD identified through tomosynthesis and synthetic 2D mammography. Tomosynthesis can detect AD, but it is insufficient to exclude the need for biopsy.

Keywords: architectural distortions, tomosynthesis, mammography, biopsy, breast cancer, breast cancer screening program, breast imaging

■ ВВЕДЕНИЕ

Нарушение архитектоники выявляется как участок искажения без массы и проявляется на маммографии в виде прямых линий или спикюляций, расходящихся из одной точки, очаговых тяжестей, деформации, уплощения переднего или заднего края паренхимы. Это третий наиболее распространенный маммографический признак непальпируемого рака молочной железы, на его долю приходится около 6% подозрительных изменений, выявляемых при скрининговой маммографии [1–3, 10].

Архитектурные искажения (АИ) проявляются при некоторых патологических изменениях – как доброкачественных, так и злокачественных, – таких как послеоперационные изменения, радиальные рубцы, сложные склерозирующие изменения, жировой некроз или рак молочной железы.

Радиальный рубец имеет спикюляции, похожие на карциному, но центральная часть радиального рубца имеет относительно низкую плотность, что и является основным отличием его от карциномы. Ткань молочной железы за образованием почти видна.

Жировой некроз может иметь очень разнообразный, иногда подозрительный вид, и первоначально он может выглядеть как неровная область, похожая на спикюлярное образование.

Необходимо отметить, что некроз жировой ткани молочной железы может со временем измениться по мере прогрессирующей кальцификации, поэтому важно сравнение его нынешних изображений с предыдущими. В то же время эти изменения часто связаны с операциями, проведенными на груди (всегда важно обращать внимание на анамнез).

Жировой некроз обычно имеет периферическую кальцификацию, которая представлена в виде кривой линии, создающей вид «пузырьков» в паренхиме молочной железы.

Что касается рака молочной железы, несмотря на то что, частота АИ на маммографии ниже, чем частота кальцификации или видимых образований, было показано, что он имеет положительную прогностическую ценность злокачественности до 75,5%. Кроме того, в 12–45% случаев рак молочной железы не выявляется при традиционной маммографии, что представляет малозаметную находку в традиционной 2D-цифровой скрининговой маммографии и диагностическую проблему для радиологов. Появление 3D-цифрового томосинтеза и возрастающая ценность его диагностических и скрининговых параметров значительно облегчили выявление АИ. В частности, томосинтез помогает исключить ложные участки АИ за счет уменьшения пересекающихся структур. Томосинтез улучшает визуализацию АИ преимущественно в молочных железах высокой плотности. По этим причинам АИ, которые можно не заметить на традиционной 2D-цифровой маммографии, часто выявляются на томосинтезе (особенно в молочных железах ACR типа C, D) [4–7].

Однако повышение уровня обнаружения также привело к снижению положительной прогностической ценности (ППЦ): расчетная ППЦ для АИ, наблюдаемых только на томосинтезе, составила 34,6% [9, 11]. В связи с тем, что АИ можно отнести как к доброкачественным, так и к злокачественным изменениям, а также к изменениям высокого риска, важно изучить диагностическую и гистологическую взаимосвязь между АИ, выявленными на томосинтезе, и риском малигнизации и определить верность их диагностического обследования и лечения [13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение положительной прогностической ценности архитектурных искажений, выявленных с помощью томосинтеза, и оценки гистопатологических результатов с учетом особенностей визуализации.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор пациента

Исследование проведено среди 100 пациентов, обследованных в Национальном центре онкологии в 2021–2023 гг. Письменное согласие было получено от всех женщин, включенных в исследование.

В 2019–2021 гг. проанализированы данные всех пациенток с участком АИ молочной железы, подверженных инвазивной диагностической процедуре (тонкоигольная или Tru-cut биопсия) в нашем центре (всего 792 новообразования). Из этих 792 новообразований у 145 пациентов первично были выявлены АИ. Массивное образование, кальцинаты, асимметрия или послеоперационное состояние, визуализируемые как АИ, были исключены (n=22). Злокачественные новообразования или новообразования неизвестного биологического потенциала включались в исследование только в том случае, если хирургическая резекция отправлялась на гистопатологическое исследование или было возможно радиологическое наблюдение в течение ≥ 24 месяцев. Наконец, в анализ были включены 100 пациентов с АИ (средний возраст 50–74 года).

Техника изображения и интерпретация

Маммографическую визуализацию выполняли с использованием аппарата томосинтеза (Planmed Clarity). Все женщины, участвовавшие в программе скрининга рака молочной железы в нашем центре, прошли томосинтез в условиях скрининга, одобренных комитетом по этике. Скрининговое обследование томосинтеза включало изображения в двух проекциях (краниокаудальной и медиолатеральной косой) и синтетические 2D-изображения каждой молочной железы. Синтетическое 2D-изображение было реконструировано с помощью алгоритма Hologic C-view. Все изображения интерпретировались двумя радиологами, анализ изображений проводился на специальных рабочих станциях. Если исследование хотя бы одного радиолога давало положительный результат, пациент вызывался на дальнейшее обследование. Данные скрининга анализировались в соответствии с Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) классификацией. BIRADS 0 соответствует неполной оценке, требующей дополнительного обследования; BIRADS 1 соответствует результату обследования без подозрения на злокачественность; BIRADS 2 соответствует доброкачественным изменениям, таким как простые кисты, доброкачественные кальцинаты, жировые образования, фиброаденомы и интрамаммарные лимфатические узлы; BIRADS 3 предполагает доброкачественные изменения; BIRADS 4 – подозрительные изменения, которые указывают на возможность злокачественного новообразования и делятся на три категории: а, b и с. Категория а – изменения, которые имеют вероятность злокачественного новообразования 2–10%. Категория b – изменения, которые имеют вероятность злокачественности от 10% до 50%. Категория с – изменения, которые имеют высокую вероятность злокачественности от 50% до 95%. BIRADS 5 указывает на злокачественное новообразование. BI-RADS 6 указывает на патогистологически верифицированные злокачественные новообразования.

Все диагностические изображения отозванных пациентов были проанализированы радиологами с более чем 10-летним опытом визуализации молочной железы и более 5-летним опытом томосинтеза.

Пациентам, отозванным со скрининга для дополнительной диагностики, помимо SPOT-графии, проводились ультразвуковое исследование, тонкоигольные биопсии под ультразвуковым контролем или, при наличии показаний, Tru-cut биопсии с использованием томосинтеза.

Ультразвуковые исследования проводились с использованием сонографа (Toshiba APLIO MX), оснащенного линейным датчиком, использовалась техника свободного перемещения датчика вручную. УЗИ проводили 2 врача-радиолога со стажем не менее 5 лет. Были проанализированы дополнительные диагностические изображения и проведена биопсия всех массивных и немассивных находок, обнаруженных на УЗИ.

Биопсию проводили при изменениях, оцененных как BIRADS 4a, 4b, 4c (подозрительные изменения) или BIRADS 5 (злокачественные новообразования).

Техника биопсии

Биопсия проводилась с использованием платформы (Planmed Clarity), предоставляющей 3D-изображения томосинтеза, и программного обеспечения C-View, предоставляющего 2D-изображения. Биопсию проводили с помощью Tru-cut. Пациента размещали в вертикальном положении в специальном кресле. Метод биопсии выбирается в зависимости от толщины молочной железы и места поражения. Для идентификации целевого новообразования пациенту проводили томосинтез и выбирали срез томосинтеза, на котором лучше всего визуализировалось целевое новообразование. Когда оператор указывал местоположение целевого новообразования, координаты автоматически определялись системой программного обеспечения биопсии. Система отображает графическое представление реальной ситуации: толщину молочной железы и расположение целевого новообразования. После дезинфекции кожи проводили местную анестезию (10 мл лидокаина). Чтобы избежать ошибок из-за перемещения целевого новообразования после инъекции анестетика, томосинтез повторяли, а координаты биопсии пересчитывали, чтобы переопределить целевое новообразование. После введения иглы для биопсии контроль осуществлялся по двум стереотаксическим изображениям (+15° и -15°). В основной группе для выявления архитектурных искажений было получено 4–5 биоптатов. После биопсии использовался гипотонический раствор, чтобы уменьшить возможность образования гематомы. В конце процедуры накладывалась повязка [14].

Пункционную биопсию под контролем УЗИ иглой 14G проводили методом свободного перемещения. После дезинфекции кожи проводили местное обезболивание (5 мл лидокаина). Было получено 3–4 образца. Всем пациентам под УЗИ-контролем фиксировали металлический клипс. В конце процедуры накладывалась повязка.

Гистопатологическая оценка

Все образцы немедленно помещались в фиксирующий раствор (10%-ный формалин), обрабатывались в патологоанатомической лаборатории и заливались в парафин. Гистопатологические результаты были разделены на 3 группы:

- доброкачественные изменения – жировой некроз, эктазия протоков, интрамаммарный лимфатический узел, склерозирующий аденоз, фиброаденома, фиброзно-кистозные изменения;
- изменения, относящиеся к группе высокого риска, – гетерогенные новообразования с неизвестным биологическим потенциалом, к которым относятся: а) атипичная внутрипротоковая эпителиальная пролиферация; б) плоскоэпителиальная атипия; в) дольковые интраэпителиальные неоплазии – атипичная дольковая

гиперплазия, дольковая карцинома in situ классического типа низкой или средней степени; г) радиальный рубец / склерозирующий комплекс; «другие изменения», включая д) папиллярные изменения, е) клеточные стромально-фиброэпителиальные изменения и «слизистоподобные» изменения;

– злокачественные изменения – карциномы in situ, инвазивные карциномы, неоцененный инвазивный статус, другие злокачественные изменения.

Хирургическое иссечение проводилось при выявлении злокачественных новообразований, изменений высокого риска или в случаях несовместимости [13].

Сбор данных и статистический анализ

Были получены микрогистологические результаты всех тонкоигольных биопсий и проанализированы гистологические характеристики хирургически удаленных новообразований.

Для сбора данных были рассмотрены заключения радиолога и гистопатологические анализы. Радиологические отчеты были рассмотрены для выявления участков АИ на изображениях томосинтеза и синтетической 2D-маммографии. Данные включены в таблицу.

Положительная прогностическая ценность злокачественности (на основе гистопатологических результатов биопсии, хирургического удаления или визуализации) рассчитывалась следующим образом: ППЦ (%) = количество злокачественных новообразований / сумму новообразований × 100.

Тест χ^2 использовался для анализа взаимосвязи между визуализацией АИ и гистопатологическими данными. Значение $p < 0,05$ указывает на статистически значимый результат.

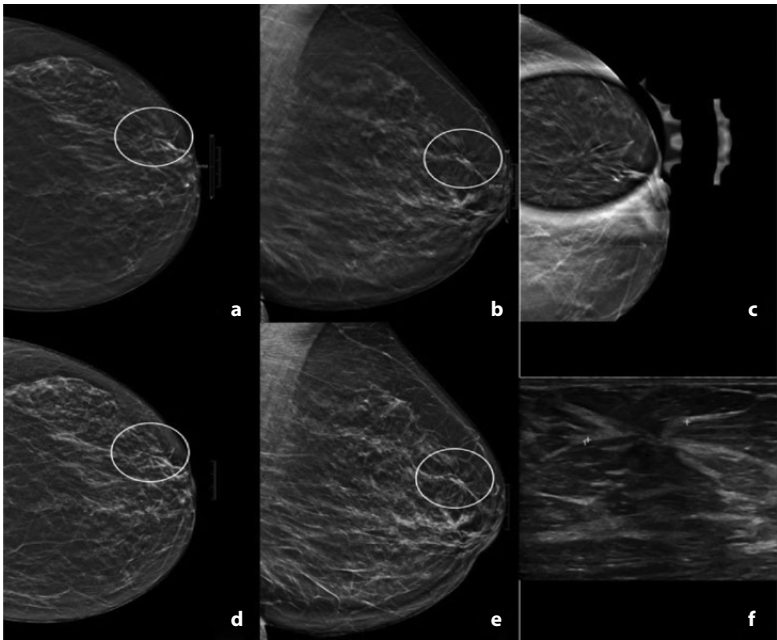
■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего были подтверждены биопсии 100 женщин с АИ. УЗИ было проведено во всех 100 случаях с коррелятивной целью, а в 9 из 100 (9,0%) случаев была проведена биопсия под контролем УЗИ. В остальных (91/100 (91,0%)) случаях биопсия АИ выполнялась под контролем томосинтеза. Гистопатологические корреляции АИ, выявленных с помощью только томосинтеза и томосинтеза + синтетической 2D-маммографии, представлены в табл. 1. Гистопатологическая корреляция АИ, выявленных при томосинтезе + УЗИ, и АИ, выявленных на томосинтезе + синтетической 2D-маммографии + УЗИ, представлена в табл. 2.

Среди 100 пациентов с участками АИ, включенных в исследование, у 28 (28,0%) были злокачественные и у 17 (17,0%) доброкачественные изменения, к группе высокого риска были отнесены 55 (55%) пациентов.

Из 55 новообразований высокого риска 11 (20%) подверглись хирургическому иссечению, из них в 2 (18,1%) случаях обнаружена малигнизация; остальные 44/55 (80%) пациентов прошли диагностическое обследование, все они маммографически стабильны. Общая ППЦ злокачественных новообразований составила 32,0% (32/100).

24/100 (24,0%) участков АИ, визуализируемых только на томосинтезе (не видимых на синтетической 2D маммографии), подверглись биопсии под контролем томосинтеза, были получены следующие результаты: 3/24 (12,5%) – доброкачественные, 5/24 (20,8%) – злокачественные изменения, 16/24 (66,6%) – изменения высокого риска.



У женщины 69 лет, направленной на скрининговую маммографию, в верхне-наружном квадранте левой молочной железы отмечен участок АИ размером 25 мм. На изображениях томосинтеза (a, b), спот-граффии (c) и синтетических 2D-изображениях (d, e) четко видна область АИ. Изображение УЗИ (f). Биопсия проводилась под руководством УЗИ. Гистологический анализ выявил протоковую карциному

In a 69-year-old woman who was referred for screening mammography, a 25 mm section of AI was marked in the upper right quadrant of the left breast. In the tomosynthesis images (a, b), spot graffii (c) and synthetic 2D images (d, e), the AD region is clearly visible. Ultrasound image (f). The biopsy was performed under the guidance of ultrasound. Histological analysis revealed ductal carcinoma

Таблица 1
Гистопатологическая корреляция архитектурных искажений, выявленных с помощью только томосинтеза и томосинтеза + синтетической 2D-маммографии

Table 1
Histopathological correlation of architectural distortions detected by tomosynthesis alone and tomosynthesis + synthetic 2D mammography

Изменения	Доброкачественные изменения	Группы высокого риска	Злокачественные изменения	Всего
АИ, выявленные только на томо-синтезе	3 (12,5%)	16 (66,6%)	5 (20,8%)	24 (26,3%)
АИ, выявленные на томосинте-зе и synt-2D-маммографии	12 (17,9%)	36 (53,7%)	19 (28,3 %)	67 (73,6%)
Всего	15 (16,4%)	52 (57,1%)	24 (26,3%)	91 (100%)



Таблица 2
Гистопатологическая корреляция АИ, выявленных на томосинтезе + УЗИ, и АИ, выявленных на томосинтезе + синтетической 2D-маммографии + УЗИ
Table 2
Histopathological correlation of AD detected on tomosynthesis + ultrasound and AD detected on tomosynthesis + synthetic 2D mammography + ultrasound

Изменения	Доброкачественные изменения	Группы высокого риска	Злокачественные изменения	Всего
АИ, выявленные на томосинтезе и УЗИ	0 (0%)	1 (33,3%)	2 (66,6%)	3 (33%)
АИ, выявленные на томосинтезе, synt-2D-маммографии и УЗИ	2 (33,3%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	6 (66%)
Всего	2 (22%)	3 (33%)	4 (44%)	9 (100%)

В 67/100 участков АИ, визуализируемых как на томосинтезе, так и на синтетической 2D-маммографии, была проведена биопсия под контролем томосинтеза, получены следующие результаты: 12/67 (17,9%) – доброкачественные, 19/67 (28,3%) – злокачественные изменения, 36/67 (53,7%) – изменения высокого риска (два из них малигнизировались после хирургического иссечения). Результаты хирургической биопсии и малигнизация новообразований высокого риска при 2-летнем наблюдении представлены в табл. 3.

У 9 из 100 пациентов с АИ, перенесших биопсию под УЗИ-контролем, было обнаружено 4 (44,4%) злокачественных и 2 доброкачественных (22,2%) вторичных изменения и 3 (33,3%) изменения высокого риска (одно малигнизировалось после хирургического иссечения) [12].

Таблица 3
Результаты хирургической биопсии и малигнизация новообразований высокого риска при 2-летнем наблюдении
Table 3
Results of surgical biopsy and malignancy of high-risk tumors at 2-year follow-up

Изменения	Общее число изменений высокого риска для каждой группы	Образования, подверженные малигнизации после хирургической биопсии	Малигнизация в течение 2-летнего наблюдения за динамикой
АИ, выявленные только на томосинтезе	16/24 (66,6%)	0/16 (0%)	0/16 (0%)
АИ, выявленные на томосинтезе и synt-2D-маммографии	36/67 (53,7%)	2/36 (5,5%)	0/36 (0%)
АИ, выявленные на томосинтезе и УЗИ	1/3 (33,3%)	1/1 (100%)	–
АИ, выявленные на томосинтезе, synt-2D-маммографии и УЗИ	2/6 (33,3%)	1/2 (50%)	0/2 (0%)

ППЦ специфической визуализации злокачественных новообразований составляла 20,8% (5/24) АИ, выявленных только на томосинтезе [9, 11], 28,3% (19/67) АИ, выявленных на томосинтезе и маммографии, и 66,6% (6/9) – АИ с корреляцией УЗИ.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы чаще стали использовать томосинтез в диагностике и скрининге рака молочной железы, что позволяет выявлять его на ранней стадии, а также повышает чувствительность, специфичность и диагностическую точность исследования молочной железы. Использование томосинтеза в диагностических и скрининговых целях увеличило количество участков АИ за счет минимизации пересечения тканей [1–3, 10].

Области АИ могут быть обнаружены либо из-за злокачественного новообразования, либо из-за радиального рубцевания или сложных склерозирующих изменений, но являются новообразованиями неопределенного злокачественного потенциала. Учитывая более частое обнаружение областей АИ на томосинтезе, диагностируется больше радиальных рубцов и сложных склерозирующих изменений. Следовательно, возникает вопрос о том, надо ли и когда проводить биопсию областей АИ, обнаруженных на томосинтезе?

В нашем исследовании общая ППЦ злокачественности составила 30,0%, что соответствует ранее опубликованным результатам. В то же время мы оценили связь между визуализацией АИ и результатами гистопатологии и обнаружили статистически значимую связь между чувствительностью метода визуализации к злокачественным новообразованиям и ППЦ [9, 11].

В соответствии с результатами предыдущих исследований (ППЦ представлена в диапазоне от 10,2% до 68,4%), АИ, которые визуализировались только на томосинтезе (28,3%), имели более низкую ППЦ злокачественности. Но эти результаты недостаточно низкие, чтобы избежать биопсии [8].

ППЦ злокачественности АИ, визуализируемых как на томосинтезе, так и на синтетической 2D-маммографии (но без корреляции с УЗИ), увеличилась до 28,3%. Таким образом, обнаружение АИ на синтетической 2D-маммографии должно повысить уровень подозрений.

Использование томосинтеза в целях скрининга приводит к более частому выявлению АИ, не визуализируемых на УЗИ. Корреляция с УЗИ является предиктором злокачественности и согласуется с результатами ранее опубликованных исследований и метаанализов [12].

Как мы сообщали в предыдущих исследованиях, более высокая видимость областей АИ на томосинтезе по сравнению с обычной 2D-маммографией приводит к увеличению диагностики новообразований высокого риска, представленных как области АИ [15]. В нашем исследовании образцы биопсии под контролем томосинтеза имели более высокий потенциал неопределенной злокачественности (58,5% против 25,0% соответственно), чем образцы тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ. Очень важно правильное ведение пациентов со вторичными диагнозами, относящихся к группе высокого риска. Анализируя только результаты изменений высокого риска, мы заметили, что ни один из участков АИ, визуализируемых на томосинтезе, которые отнесены к изменениям высокого риска, не малигнизировались после хирургического иссечения. При этом 2/36 (5,5%) новообразований, относящихся к группе высокого риска, и 1/2 (50%) новообразований, коррелирующих с УЗИ, которые



визуализировались как участок АИ и на томосинтезе, и на синтетической 2D-маммографии, малигнизировались после хирургического иссечения. Эти результаты могут быть связаны с разным количеством полученного биопсийного материала и различными методами биопсии (Tru-cut или тонкой иглой). Таким образом, биопсия под контролем УЗИ выявляет чаще изменения высокого риска; поэтому новообразования следует чаще подвергать Tru-cut биопсии для повышения точности отбора проб и правильной оценки [13].

Согласно нашему исследованию, Tru-cut биопсия под томосинтезом ограничивает потенциальные недостатки. Из-за более высокой частоты выявления рака молочной железы томосинтез следует использовать в целях скрининга. В нашем исследовании раннее выявление рака молочной железы, проявляющегося архитектурными аномалиями (опухолями небольшого размера), привело к меньшим усилиям в лечении заболевания. С другой стороны, время для работы патологоанатома увеличивается. Тщательное исследование ткани, полученной из большого количества срезов, позволяет более точно идентифицировать и оценить небольшие очаги атипичной эпителиальной пролиферации или дольковой интраэпителиальной неоплазии. В то же время морфологическое исследование срезов тканей, полученных методом Tru-cut, лучше, чем при тонкоигольной биопсии под ультразвуковым контролем, при этом в первом случае регистрируется меньше артефактов раздавливания.

В группах высокого риска использование более точного метода (биопсии) вместо МРТ связано с тем, что МРТ с высоким соотношением «затраты – эффективность» имеет низкую способность исключить наличие злокачественного новообразования.

Осведомленность о результатах томосинтеза помогает обеспечить пациентам уход высокого уровня. При этом, кроме использования томосинтеза при скрининге рака молочной железы, также необходима точная биопсия под руководством томосинтеза в той же больнице или специализированном центре. Сокращение времени и нагрузки радиации томосинтетического исследования позволит провести биопсию АИ, обнаруженных на 2D-цифровых маммограммах, с помощью томосинтеза.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АИ, обнаруженные только с помощью томосинтеза, имеют более низкую ППЦ злокачественности, чем АИ, обнаруженные с помощью томосинтеза и синтетической 2D-маммографии. Томосинтез выявил АИ, но этого недостаточно, чтобы исключить биопсию. Корреляция с УЗИ помогает выявить злокачественные новообразования чаще, поэтому уровень подозрений должен быть повышен, даже если в результате биопсии выявляются изменения высокого риска.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Burrell H.C., Sibbering D.M., Wilson A.R., et al. Screening interval breast cancers: mammographic features and prognosis factors. *Radiology* 1996; 199:811–817.
2. MA Guang-hui et al., Fudan University Journal of Medical Sciences, 2022.
3. Durand M.A., Wang S., Hooley R.J., et al. Tomosynthesis-detected Architectural Distortion: Management Algorithm with Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2016;36:311–321. doi: 10.1148/rg.2016150093
4. Bahl M., Baker J.A., Kinsey E.N., Ghatge S.V. Architectural Distortion on Mammography: Correlation With Pathologic Outcomes and Predictors of Malignancy. *Am.J.Roentgenol.* 2015;205:1339–1345. doi: 10.2214/AJR.15.14628
5. Babkina T.M., Gurando A.V., Kozarenko T.M., et al. Detection of breast cancers represented as architectural distortion: A comparison of full-field digital mammography and digital breast tomosynthesis. *Wiadomości Lek.* 2021;74:1674–1679. doi: 10.36740/WLek202107121

6. Bahl M., Lamb L.R., Lehman C.D. Pathologic Outcomes of Architectural Distortion on Digital 2D Versus Tomosynthesis Mammography. *Am. J. Roentgenol.* 2017;209:1162–1167. doi: 10.2214/AJR.17.17979
7. Caumo F., Zorzi M., Brunelli S., et al. Digital breast tomosynthesis with synthesized two-dimensional images versus full-field digital mammography for population screening: Outcomes from the verona screening program. *Radiology.* 2018;287:37–46. doi: 10.1148/radiol.2017170745
8. Choudhery S., Johnson M.P., Larson N.B., Anderson T. Malignant Outcomes of Architectural Distortion on Tomosynthesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am.J.Roentgenol.* 2021;217:295–303. doi: 10.2214/AJR.20.23935
9. Alshafeiy T.I., Nguyen J.V., Rochman C.M., et al. Outcome of Architectural Distortion Detected Only at Breast Tomosynthesis versus 2D Mammography. *Radiology.* 2018;288:38–46.
10. Anubha Wadhwa et al. *Journal of Breast Imaging*, 2020.
11. Vijayaraghavan G.R., Newburg A., Vedantham S. Positive Predictive Value of Tomosynthesis-guided Biopsies of Architectural Distortions Seen on Digital Breast Tomosynthesis and without an Ultrasound Correlate. *J. Clin. Imaging Sci.* 2019;9:53. doi: 10.25259/JCIS_134_2019
12. Caumo F., Romanucci G., Hunter K., et al. Comparison of breast cancers detected in the Verona screening program following transition to digital breast tomosynthesis screening with cancers detected at digital mammography screening. *Breast Cancer Res. Treat.* 2018;170:391–397. doi: 10.1007/s10549-018-4756-4
13. Feliciano-Rivera Y.Z., Net J., Velamuri S., et al. The Challenge of Digital Breast Tomosynthesis–Detected Architectural Distortion of the Breast: Inter-reader Variability and Imaging Characteristics That May Improve Positive Predictive Value. *J. Breast Imaging.* 2022;4:263–272. doi: 10.1093/jbi/wbac002
14. Park J.W., Ko K.H., Kim E.-K., et al. Non-mass breast lesions on ultrasound: Final outcomes and predictors of malignancy. *Acta Radiol.* 2017;58:1054–1060. doi: 10.1177/0284185116683574
15. Rageth C.J., O'flynn E.A.M., Pinker K., et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res. Treat.* 2019;176:481–482. doi: 10.1007/s10549-019-05287-9
16. Perry N., Broeders M., de Wolf C., et al. *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Screening and Diagnosis*. Office for Official Publications of the European Communities; Luxembourg: 2006; 221–256.
17. Durand M.A., Wang S., Hooley R.J., et al. Tomosynthesis-detected architectural distortion: management algorithm with radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics.* 2016;36:311–321



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.017>
УДК: 616.006+537.87



Сабиров Д.Р.¹✉, Юсупова О.Ж.¹, Пулатова К.М.²

¹ Национальный детский медицинский центр, Ташкент, Узбекистан

² Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Влияние электромагнитных радиоволн на экспериментальную опухолевую модель Уокера

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сабиров Д.Р. – разработка, обоснование концепции и проведение самого исследования, сбор материала и его анализ, обработка и интерпретация данных, окончательное утверждение статьи для публикации; Юсупова О.Ж. – сбор, сравнительный анализ и статистическая обработка данных, написание и редактирование статьи; Пулатова К.М. – сбор, сравнительный анализ и статистическая обработка данных, написание и редактирование статьи.

Подана: 08.07.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: gocjahongir@gmail.com

Резюме

Было проведено исследование по изучению влияния электромагнитной радиоволновой терапии (ЭМРВТ) на опухолевую модель с использованием 100 экспериментальных животных, которым был привит опухолевый штамм Уокера. Лечение животных начинали через 5–6 дней после имплантации опухоли посредством ЭМРВТ аппаратом «ТОР». Далее проводили оценку результатов влияния ЭМРВТ на опухолевый процесс путем изучения морфометрических, гистологических, гематологических и иммунологических параметров у экспериментальных животных. Анализ массы экспериментальных животных и их внутренних органов под воздействием аппарата «ТОР» показал, что их массы не менялись в опухолевой модели по сравнению с другими группами, а среди гематологических показателей положительные сдвиги выявлены именно в группе животных при воздействии аппарата «ТОР» по значениям гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов. Объемы самих привитых опухолей достоверно были уменьшены под воздействием аппарата «ТОР» при сравнении с другими группами. Положительное влияние аппарата «ТОР» наблюдается по следующим гематологическим значениям: уменьшение количества базофилов, миелоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов и повышение количества лимфоцитов. Анализ клеточных маркеров иммунитета у экспериментальных животных показал, что при воздействии ТОР на привитый опухолевый штамм наблюдается увеличение общего числа лимфоцитов, CD3+Т-лимфоцитов, CD4+Т-хелперов/индукторов, иммунорегуляторного индекса, киллерных клеток на фоне подавления экспрессии активационных маркеров лимфоцитов, таких как CD38 и CD95. Под воздействием технологии ТОР на опытной группе крыс получен некроз опухолевого образования и метаморфоз 4 степени.

Ключевые слова: эксперимент, переменное электромагнитное поле, электромагнитная радиоволновая терапия, иммунологические изменения

Sabirov D.¹✉, Yusupova O.¹, Pulatova K.²

¹ National Children's Medical Center, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

The Effect of Electromagnetic Radio Waves on Walker's Experimental Tumor Model

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sabirov D. – development, substantiation of the concept and conduct of the research itself, collection of material and its analysis, processing and interpretation of data, final approval of the article for publication; Yusupova O. – collection, comparative analysis and statistical processing of data, writing and editing of the article; Pulatova K. – collection, comparative analysis and statistical processing of data, writing and editing an article.

Submitted: 08.07.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: gocjahongir@gmail.com

Abstract

A study was conducted to investigate the effect of electromagnetic radiation therapy (EMRT) on a tumor model using 100 experimental animals that were inoculated with the Walker tumor strain. The treatment of animals began 5–6 days after tumor implantation with electromagnetic radio wave therapy using a TOR device. The experimental results of the effects of EMRT on tumor growth were evaluated by examining morphometric, histological, hematological, and immunological parameters in the experimental animals. In order to conduct the study, 100 experimental animals were used. These animals were divided into four groups: 1 – animals with a developed tumor who underwent EMRT both before and after tumor implantation – the experimental group; 2 – animals with a developing tumor without EMRT; 3 – animals without a tumor who were exposed to EMRT; and 4 – intact animals. Analysis of cells from the primary immune system revealed a two-fold increase in neutrophil activity compared to data before or after exposure to alternating magnetic fields. In groups exposed to electromagnetic radio waves, there were significant increases in lymphocytes, CD3+T-lymphocytes, and CD4+T-helper/inducers. Exposure to medium-frequency electromagnetic radio waves in tumor cells from rats with implanted Walker tumors showed, during morphological examination, that they did not cause mass cell death but induced apoptosis of transformed cells and proliferation of immune cells. As a result, tumor growth inhibition by volume was 45.2% and by weight 31.7%, compared to the experimental and control groups of rats. EMV treatment for malignant neoplasms has oncolytic and immunomodulatory effects.

Keywords: experiment, alternating electromagnetic field, electromagnetic radio wave therapy, immunological changes

■ ВВЕДЕНИЕ

Нарушения в различных регуляторных системах организма и срывы механизмов гомеостаза, связанные со злокачественными опухолевыми процессами, могут усугубляться и осложняться в ходе интенсивных курсов химио- и лучевой терапии [1, 2]. При этом может развиваться порочный круг, который вызывает еще большую



супрессию противоопухолевой резистентности и ухудшает аутоиммунную интоксикацию в результате разрушения опухолевой массы. В связи с этим в последнее время в онкологии все больше внимания уделяется направлениям, которые ориентированы на необходимость мобилизации естественных защитных иммунных механизмов. Поэтому разработка эффективных подходов, в том числе и применение электромагнитной радиоволновой терапии (ЭМРВТ) как компонента комплексного противоопухолевого лечения, весьма актуальна и по сей день [3, 4]. Это обусловлено фундаментальным воздействием электромагнитных полей на метаболические процессы на молекулярно-кинетическом уровне [5, 6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния электромагнитных радиоволн на опухолевую экспериментальную модель и сравнительный анализ основных морфометрических, гистологических, гематологических и иммунологических параметров.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования экспериментальные животные были разделены на 4 группы: 1 – животные с развившейся опухолью и с проведением ЭМРВТ до и после имплантации опухолевого штамма – опытная группа; 2 – животные с развившейся опухолью без проведения ЭМРВТ; 3 – животные без опухоли с воздействием ЭМРВТ; 4 – интактные животные.

Первую и вторую группу до имплантации опухолевого штамма подвергли воздействию переменного магнитного поля – модуляции амплитуды 330 и 350 кГц (350 ± 15 кГц) средней частоты, генерируемого портативным устройством «ТОР», по 30 минут в течение 5 и 7 дней. Затем первую и вторую группу животных прививали опухолевым штаммом саркомы Уокера. В течение 5 дней в обеих группах наблюдался рост опухоли. Лечение животных начинали через 5–6 дней после имплантации опухоли с помощью устройства «ТОР» (аппарат терапевтический «ТОР» для лечения онкологических заболеваний, ТТ/М 00383/03/20), генерирующего электромагнитные радиоволны диапазона средней частоты внешнего колебательного контура 350 ± 15 кГц, длиной волны 909–857 метров, напряжением 10–12 В. Животных подвергали воздействию ЭМРВТ по 30 минут в течение 7 дней. У контрольных животных рост опухоли продолжался, и через 9 дней все животные погибли. Все животные опытной группы выжили и были забиты через 2 месяца. Для изучения гематологических и иммунологических параметров проводился забор крови из латеральной хвостовой вены по принятой методике. Для изучения воздействия ЭМРВТ на крыс проводили забор крови на соответствующие анализы до и после пятидневного воздействия. При этом проводили общий анализ крови и подсчет клеточных элементов периферической крови, а также давали оценку экспрессии CD3+, CD4+, CD8+, CD56+, CD20+, CD38+, CD95+ на клетках периферической крови экспериментальных животных.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У опытной группы на месте локализации опухоли после некротического отторжения появился рубец и восстановился волосяной покров. В контрольной группе рост опухоли продолжался, и через 9 дней все животные погибли.

Анализ гематологических показателей в первой группе до проведения ЭМРВТ показал, что при развитии опухолевого процесса в опытной группе наблюдается базофилия, эозинофилия, нейтропения, лимфопения. После воздействия ЭМРВТ наблюдается незначительный моноцитоз, нейтрофилез, а все остальные лимфоциты в пределах физиологической нормы.

Во второй группе до воздействия электромагнитных радиоволн развивается базофилия, эозинофилия, миелоцитоз, нейтрофилез, лимфопения.

Уровень гемоглобина в крови в опытной группе не имел достоверной разницы со значениями контрольной группы. Достоверное снижение уровня гемоглобина наблюдается только во второй группе – в 1,23 раза снижен по сравнению со значениями четвертой группы. В третьей группе уровень гемоглобина оставался в пределах нормы, что свидетельствует об отсутствии нежелательных последствий от применения ЭМРВТ аппаратом «ТОР». Также обнаружено, что в опытной группе наблюдается достоверное повышение уровня гемоглобина в 1,2 раза по сравнению со значением второй группы. Следовательно, применение аппарата «ТОР» на экспериментальных животных с опухолью Уокера демонстрирует отсутствие нежелательных эффектов и повышение уровня гемоглобина до контрольных значений.

В опытной группе и во второй группе число эритроцитов было достоверно снижено по сравнению со значениями контрольной группы в 1,2 раза.

Во второй группе число тромбоцитов в крови было достоверно снижено по сравнению со значениями контрольной группы в 1,9 раза. Следовательно, в группах с опухолью с применением и без применения ЭМРВТ наблюдается снижение числа тромбоцитов в периферической крови. Причем во второй группе выявлено самое низкое значение тромбоцитов.

Относительное число лимфоцитов было достоверно снижено в первой и во второй группах животных с опухолью по сравнению с данными групп контроля. В первой группе после лечения наблюдается достоверное повышение числа лимфоцитов по сравнению со значением второй группы в 1,5 раза, где не применяли электромагнитные радиоволны. Здесь число лимфоцитов было достоверно снижено (табл. 1, рис. 1).

Проведено иммунологическое исследование, которое включало возможность изучения рецепторного молекулярного аппарата клеточного звена иммунитета (Т- и В-лимфоциты с применением специфических моноклональных антител). Так, анализ клеток первичного звена иммунитета показал повышение активности нейтрофилов в 2 раза по сравнению с данными до или без воздействия переменного магнитного поля.

Анализ экспрессии маркеров Т-клеточного звена иммунитета показал, что относительное содержание CD3+Т-лимфоцитов было достоверно снижено в первой и второй группах по сравнению с данными контрольной группы. В первой группе экспрессия CD3+ была повышена в 1,3 раза по отношению ко второй группе.

Анализ Т-клеточного звена иммунитета, включающего характеристику субпопуляций CD4+Т-хелперов/индукторов и CD8+Т-лимфоцитов выявил подавление субпопуляции CD4+Т-хелперов/индукторов у животных относительно контрольной группы. Экспрессия CD4+ на Т-хелперах/индукторах в группе крыс с опухолью была подавлена в 1,4 раза по сравнению с контрольными животными. В первой группе наблюдается повышение экспрессии этого показателя в 1,2 раза по сравнению



Таблица 1
Гематологические показатели экспериментальных животных при воздействии радиоволн, М±m
Table 1
Hematological parameters of experimental animals exposed to radio waves, M±m

Показатель	1-я группа (опухоль + TOP), опытная группа	2-я группа (опухоль, без TOP)	3-я группа (интактная группа + TOP)	4-я группа (интактная группа), контрольная группа
Базофилы на 100 кл, %	2,25±0,15*↑	4,5±0,25*^↑	0,85±0,16↑	0,5±0,022
Эозинофилы на 100 кл, %	3,15±0,18↑	2,5±0,15↑	0,5±0,042	0
Миелоциты на 100 кл, %	2,15±0,09*^↑	3,65±0,17*↑	1,0±0,02	0,5±0,021
Юные нейтрофилы, %	1,25±0,06*↓	1,0±0,015*↓	2,0±0,11	3,0±0,16
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,25±0,58↑	0,5±0,023*	0↓	2,0±0,062
Сегментоядерные нейтрофилы, %	34,75±1,58*^↑	41,5±0,52*↑	21,5±1,32*	14,5±0,82
Лимфоциты на 100 кл, %	50,25±3,25*^↓	42,0±2,15*↓	70,5±5,26	79,5±5,2
Моноциты на 100 кл, %	1,75±0,058*↑	4,5±0,19*^↑	2,0±0,11*↑	0

Примечание: * достоверность различий значений данных групп со значением контроля; ^ достоверность различий значений между группами.

со значением второй группы. Отсюда следует, что количество лимфоцитов, Т-лимфоцитов и Т-хелперов/индукторов в группах животных с опухолью было снижено. Однако в группах с применением электромагнитных радиоволн наблюдается достоверное повышение лимфоцитов, CD3+Т-лимфоцитов и CD4+Т-хелперов/индукторов. Это свидетельствует о том, что наблюдаемый дефицит популяции Т-лимфоцитов при опухолевом процессе обусловлен преимущественным подавлением числа CD4+Т-хелперов/индукторов, являющихся необходимым звеном в образовании

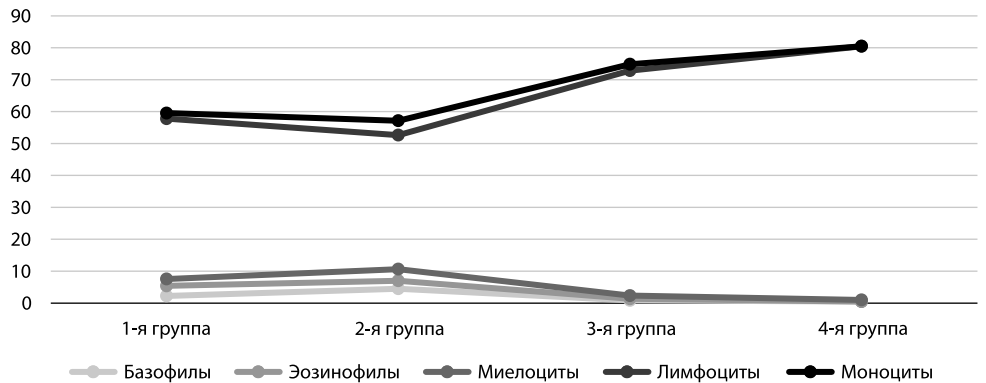


Рис. 1. Гематологические показатели экспериментальных животных при воздействии радиоволн
Fig. 1. Hematological parameters of experimental animals exposed to radio waves

Примечание: положительные сдвиги гематологических показателей выявлены именно в группе животных при воздействии аппарата «ТОР» по значениям гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов. Объемы самих привитых опухолей достоверно были уменьшены при воздействии аппарата «ТОР» в сравнении с другими группами.

клеток-киллеров, осуществляющих непосредственную элиминацию опухолевых клеток. Соотношение CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс – ИРИ) достоверно подавлено в группе животных с опухолью в сравнении со значением контрольной группы. Причем во второй группе наблюдается самое низкое значение ИРИ, которое составило 0,81 при контрольном значении 1,7. Следовательно, ИРИ был в 2 раза ниже значения контроля. Подавление ИРИ происходит за счет снижения относительного числа CD3+CD4+Т-лимфоцитов и повышения относительного содержания CD3+CD8+Т-лимфоцитов. Так, в группе животных с привитой опухолью выявлен Т-клеточный дисбаланс, который проявляется клеточным иммунодефицитом, сформированным на фоне опухолевого процесса. Данный Т-клеточный иммунодефицит был сопряжен с подавлением основных иммунорегуляторных субпопуляций CD3+CD4+Т-хелперов/индукторов на фоне повышения CD3+CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов и вследствие этого с подавлением ИРИ.

На фоне воздействия электромагнитных волн наблюдается улучшение состояния Т-клеточного иммунитета. Выявлено достоверное снижение экспрессии CD20+ на В-лимфоцитах в первой группе по сравнению со значением второй группы. Это свидетельствует о подавлении активации В-лимфоцитов и гуморального иммунитета, который наблюдается на фоне прогрессирования опухолей. Показано, что экспрессия CD56+ во второй группе снижена по сравнению со значением контрольной группы. Но в первой группе наблюдается достоверное повышение числа ЕКК (естественные клетки – киллеры) по сравнению со второй группой. Данная картина вызывает большой научный и практический интерес в связи с тем, что ЕКК обладают высокой противоопухолевой активностью и осуществляют активный цитолиз опухолевых клеток. Из маркеров активации лимфоцитов изучена экспрессия CD95+ FAS/ APO1 и CD38+ на Т- и В-лимфоцитах. Анализ экспрессии маркера поздней активации CD95+ на активированных лимфоцитах в периферической крови у животных показал, что в группах животных с опухолью эти показатели были достоверно повышены по сравнению с данными интактных животных. Причем во второй группе наблюдается достоверное повышение экспрессии CD95+ по сравнению с данными первой группы в 1,6 раза.

Это свидетельствует о том, что при опухолевом процессе наблюдается достоверное повышение активационных маркеров лимфоцитов, в частности маркеров поздней активации, которые способствуют поддержанию длительного воспалительного процесса в организме, который может оказывать как истощающее, так и повреждающее воздействие. Известно, что CD38+ является маркером с мультифункциональным действием, играющим важную иммунорегуляторную роль. Он способствует усилению синтеза цитокинов и активации киназ, что, в свою очередь, обуславливает хронизацию процесса [7]. Следовательно, проведение ЭМПВТ вызвало активацию Т-клеточного иммунитета, которое, скорее всего, проявляется в усилении протективных процессов.

В группе с опухолью, обработанной TOP, значение экспрессии CD-маркеров на Т- и В-лимфоцитах повышено по отношению к четвертой группе контроля в 1,3 раза. Во второй группе оно повышено в 16 раз, а в третьей группе значения не различались. Это свидетельствует о том, что при опухолевом процессе наблюдается достоверное повышение активационных маркеров лимфоцитов, в частности маркеров поздней активации, которые способствуют поддержанию воспалительного

Таблица 2
Оценка экспрессии CD-маркеров на Т- и В-лимфоцитах на фоне воздействия аппарата «ТОР», М±m
Table 2
Evaluation of the expression of CD-markers on T- and B-lymphocytes against the background of exposure to the TOR apparatus, M±m

Иммунологические значения	1-я группа (опухоль + ТОР), опытная группа	2-я группа (опухоль, без ТОР)	3-я группа (интактная группа + ТОР)	4-я группа (интактная группа), контрольная группа
Лимфоциты, %	49,5±0,35*^	32,3±0,62*	68,4±0,77	73,4±0,99
CD3+, %	37,4±1,24*^	29,4±0,65*	48,4±0,48	52,7±1,66
CD3+CD4+, %	29,3±0,49*^	25,2±0,74*	42,3±0,76	41,8±1,49
CD3+CD8+, %	26,6±1,15*	24,7±1,23*	16,2±1,01	14,9±1,12
CD3+CD4+/CD3+CD8+	1,21±0,07*^	0,81±0,05*	1,52±0,07	1,7±0,02
CD3-CD20-, %	24,6±0,63	19,5±0,24^	23,1±0,61	22,1±0,36
CD56+, %	28,4±1,21^	19,3±0,51*	20,7±1,22*	21,1±0,43
CD95+, %	21,71±0,33*^	24,64±0,4*	18,24±1,21	17,5±0,14
CD38+, %	24,11±1,13*^	29,4±0,35*	21,24±0,17	18,7±0,67

Примечание: * достоверность различий значений данных групп со значением контроля; ^ достоверность различий значений между группами.

процесса в организме, а также длительной выработке про- и противовоспалительных цитокинов, которые могут оказывать как истощающее, так и повреждающее воздействие (табл. 2, рис. 2).

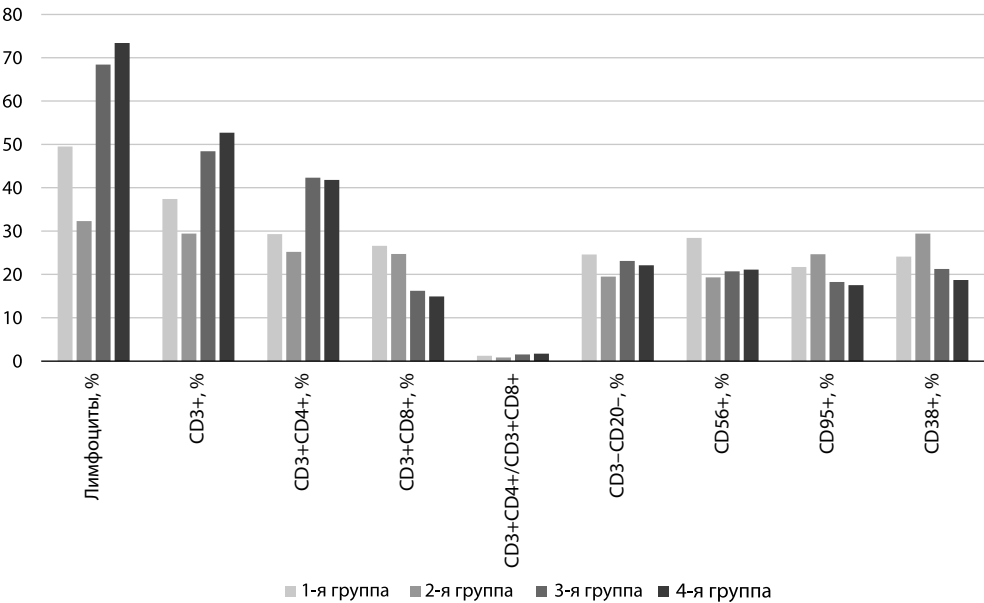


Рис. 2. Оценка экспрессии CD-маркеров на Т- и В-лимфоцитах на фоне воздействия аппарата «ТОР»
Fig. 2. Evaluation of the expression of CD-markers on T- and B-lymphocytes against the background of exposure to the TOR apparatus

Анализ клеточных маркеров иммунитета у экспериментальных животных показал, что при воздействии «ТОР» на привитый опухолевый штамм наблюдается повышение общего числа лимфоцитов, CD3+Т-лимфоцитов, CD4+Т-хелперов/индукторов, ИРИ, киллерных клеток на фоне подавления экспрессии активационных маркеров лимфоцитов, таких как CD38 и CD95.

Морфометрический анализ органов крыс опытной группы показал недостоверное снижение массы селезенки (0,72 г) по сравнению с нормальными животными (0,95 г). Масса печени крыс опытной группы составила 5,9 г по сравнению с 7,61 г у нормальных животных. Но для подтверждения этого факта были проведены повторные исследования с воздействием переменного магнитного поля – модуляции амплитуды высоких и низких частот, не входящих в диапазон средней частоты, которые показали, что 33,3% крыс из контрольной группы после трансплантации опухолевого штамма погибли через 7 дней. Через 12 дней погибли и остальные 66,7%. 70% крыс из группы с предварительным облучением электромагнитными волнами погибли через 12 дней, а 30% прожили 20 дней, что в 1,7 раза дольше (табл. 3, рис. 3).

Результаты воздействия электромагнитных радиоволн средней частоты на опухолевые клетки крыс с имплантированной опухолью Уокера показали при морфологическом исследовании, что они не вызывают массовой гибели клеток, но индуцируют апоптоз трансформированных клеток и пролиферацию иммунокомпетентных клеток. Так, торможение роста опухоли по объему составило 45,2%, по массе – 31,7% при сравнении опытной и контрольной групп крыс.

Гистологическая картина органов крыс с высокой пролиферацией клеток тканей (печень и селезенка), не затронутых опухолевым процессом, соответствует норме. Также был исследован тимус, который показал повышение лимфопролиферативной активности в нем на фоне воздействия электромагнитных волн. Активность выражалась в снижении стромально-паренхиматозного коэффициента в 1,7 раза ($p<0,05$) и тенденции к приросту размеров коркового вещества долек тимуса ($p<0,01$) относительно аналогичной группы животных без воздействия радиоволн. Более высокая лимфопролиферативная активность в тимусе являлась достоверным увеличением

Таблица 3
Показатели общего анализа крови и массы внутренних органов крыс, M±m
Table 3
Indicators of the total blood count and mass of internal organs of rats, M ± m

Значение	1-я группа (опухоль + ТОР), опытная группа	2-я группа (опухоль без ТОР)	3-я группа (интактная группа + ТОР)	4-я группа (интактная группа), контрольная группа
Масса крыс, г	85,65±9,15	82,85±9,6	78,2±8,45	88,65±7,68
Селезенка, г	0,52±0,07*	0,77±0,04*^	0,32±0,04	0,29±0,01
Печень, г	4,28±0,51	5,25±0,61*	3,33±0,48	3,55±0,52
Гемоглобин, г/л	102,4±6,59	88,6±3,11*^	120,6±9,54	108,52±4,55
Эритроцит, ×10 ¹² /л	3,89±0,24*	3,495±0,42*	4,52±0,56	4,17±0,54
Тромбоцит, ×10 ⁹ /л	440,22±34,6	292,56±15,8*^	537,6±41,6	543,5±35,2
Лейкоцит, ×10 ⁹ /л	12,2±1,33*	16,4±0,95*^	7,14±0,96	6,65±0,94
Штамм Уокера, см/г	16,51±2,2*^/8,5±1,14*^	30,6±2,66/12,45±1,45	–	–

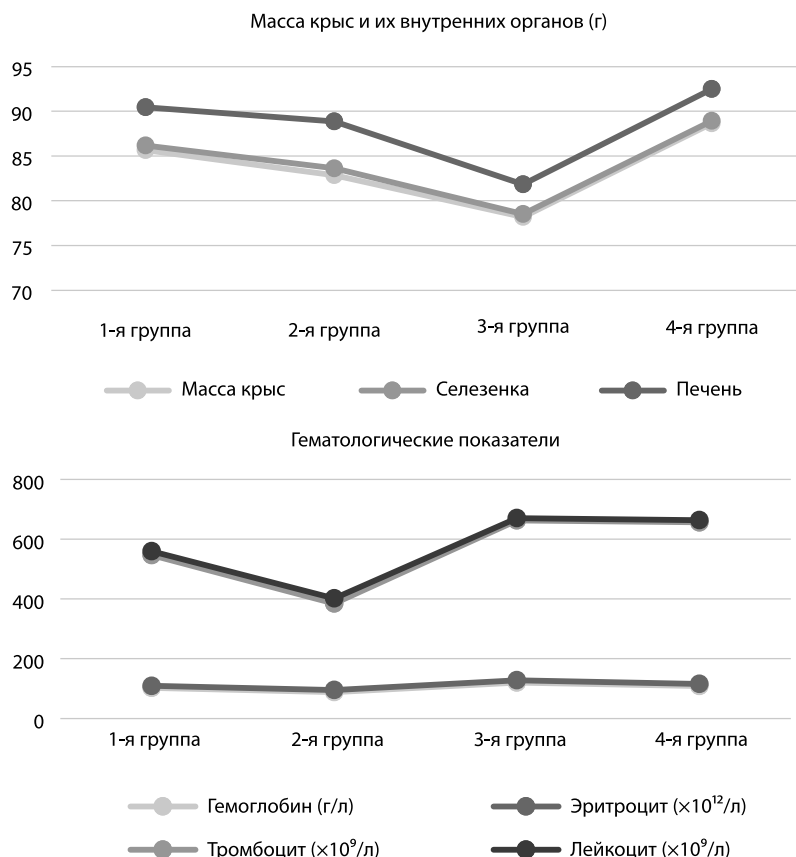


Рис. 3. Показатели массы внутренних органов и гематологические показатели крыс
Fig. 3. Indicators of the mass of internal organs and hematological parameters of rats

относительной площади коркового вещества долек тимуса в 1,25 раза и снижением стромально-паренхиматозного коэффициента в 1,4 раза по сравнению с показателями нормы. В периферических органах иммунной системы, в селезенке, в отличие от тимуса, не удалось выявить различий по показателям лимфопролиферативной активности.

Анализ массы животных и их внутренних органов под воздействием аппарата «ТОР» показал, что их массы не менялись в опухолевой модели по сравнению с другими группами. Положительные сдвиги среди гематологических показателей выявлены именно в группе животных при воздействии аппарата «ТОР» по значениям гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов.

Объемы самих привитых опухолей достоверно были уменьшены при воздействии аппарата «ТОР» по сравнению с другими группами. По образцам опухолевой ткани выявлены крупные некротические участки без клеточной массы, замещение некротических участков соединительной тканью. Окружающие ткани подвергнуты атрофическим, дистрофическим, склеротическим изменениям.

■ ВЫВОДЫ

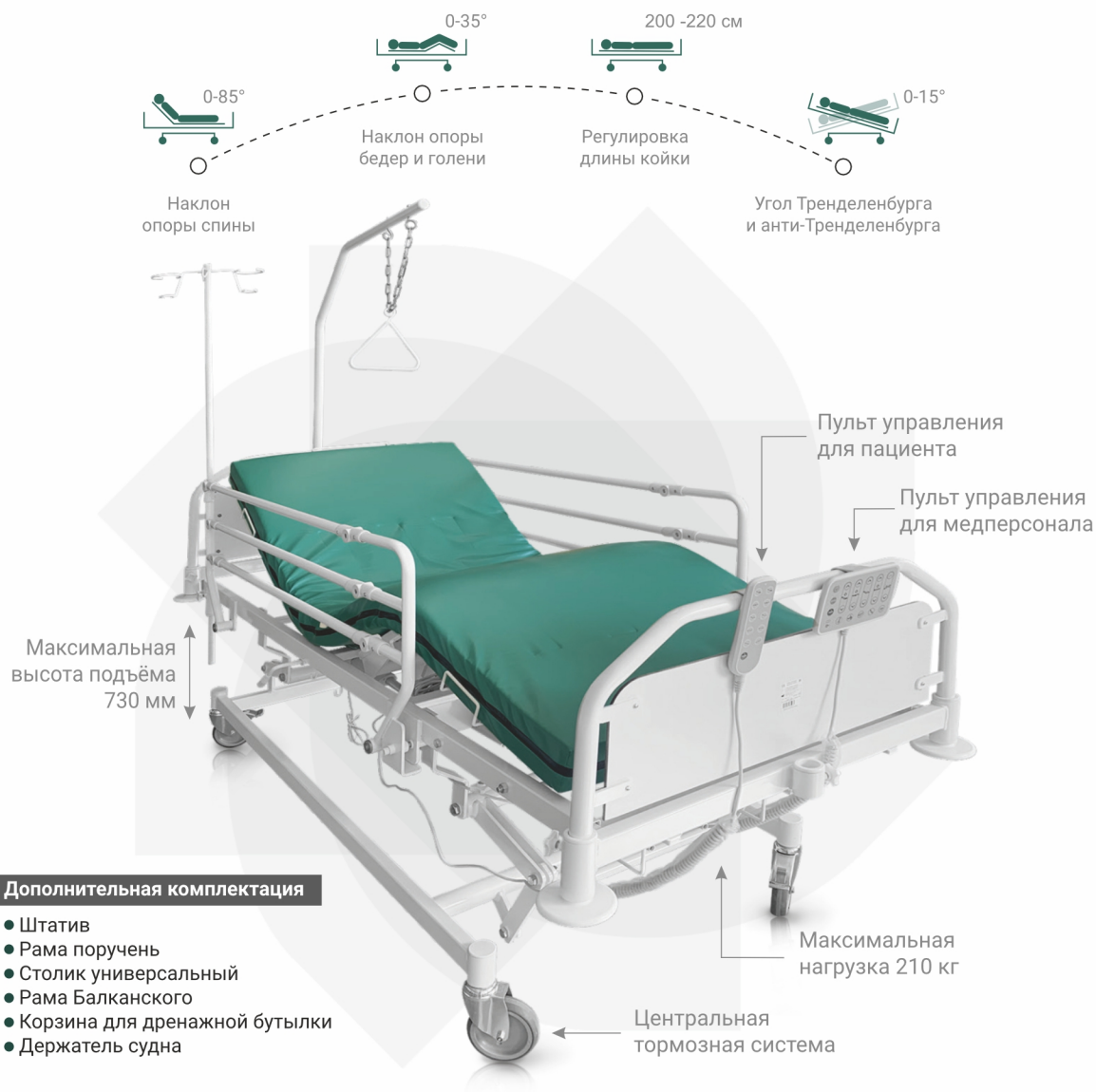
1. Системное воздействие ЭМРВТ в эксперименте показало, что отрицательного влияния на гематологические, иммунологические, морфометрические и гистологические показатели не наблюдается. Отсутствует гибель соматических клеток, индуцируется апоптоз трансформированных опухолевых клеток.
2. Мониторинг системного воздействия ЭМРВТ в группе привитой опухоли показал повышение уровня гемоглобина, общего числа лимфоцитов; снижение уровня лейкоцитов, базофилов и моноцитов в периферической крови у экспериментальных животных. Иммунологическое исследование показало Т-клеточный дисбаланс, обусловленный подавлением CD3+, CD4+, ИРИ, CD95+ и CD38+ на фоне повышения цитотоксических CD8+, CD20+ и CD56+ в периферической крови у экспериментальных животных.
3. Изучение морфометрических данных в эксперименте выявило снижение массы селезенки в 1,5 раза, массы печени – в 1,3 раза у привитых опухолевой моделью животных с ЭМРВТ. Наблюдается торможение роста по объему на 45,2%, а по массе – на 31,7% у привитых опухолевой моделью животных с ЭМРВТ.
4. Применение ЭМРВТ на экспериментальных животных при лечении злокачественных новообразований обладает онколитическим и иммуномодулирующим эффектами.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sabirov D.R. Optimization of immunological correction methods in the process of oncological therapy: dissertation of the Doctor of Medical Sciences. Tashkent, 2023.
2. Mangiacasale R., Tritarelli A., Sciamanna I., et al. Normal and cancer-prone human cells respond differently to extremely low frequency magnetic fields. *FEBS Lett.* 2001;487:397–403. doi: 10.1016/S0014-5793(00)02376-0.
3. Lambrozo J. Electric and magnetic fields with a frequency of 50–60 Hz: Assessment of 20 years of research. *Indoor Built Environ.* 2001;10:299–305.
4. Lacy-Hulbert A., Metcalfe J.C., Hesketh R. Biological responses to electromagnetic fields. *FASEB J.* 1998;12:395–420.
5. Kheifets L., Ahlbom A., Crespi C.M., et al. A pooled analysis of extremely low-frequency magnetic fields and childhood brain tumors. *Am. J. Epidemiol.* 2010;172:752–761.
6. Karipidis K. Survey of residential power-frequency magnetic fields in Melbourne, Australia. *Radiat. Prot. Dosim.* 2015;163:81–91.
7. Kapri-Pardes E., Hanoch T., Maik-Rachline G., et al. Activation of signaling cascades by weak extremely low frequency electromagnetic fields. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017;43:1533–1546. doi: 10.1159/000481977

Койка больничная «ИНТЕГРАЛ» КБЭ-Р (реанимационная)

Регистрационное удостоверение МЗ РБ № ИМ-7.97168/2012



Койка палатная КБЭ-Р – реанимационная, четырёхсекционная, с электромеханической регулировкой положения секций и высоты ложа, предназначена для ухода за пациентами в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА.

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С РУКОВОДСТВОМ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ.

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