



Ортикова Хилола Убайдуллаевна¹, Джураев Миржалол Дехканович²

1 - Самаркандский филиал Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Онкологии и Радиологии, Республика Узбекистан, г. Самарканд;

2 – Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

БАЧАДОН БЎЙНИ САРАТОНИ ҚАЙТАЛАНИШИНИ ЭРТА АНИҚЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАРИ

Ортикова Хилола Убайдуллаевна¹, Джураев Миржалол Дехканович²

1 - Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий маркази Самарканд филиали, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.;

2 - Самарканд давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

MODERN METHODS FOR DIAGNOSING EARLY RECURRENT CERVICAL CANCER

Ortikova Hilola Ubaidullaevna¹, Juraev Mirzhalol Dekhkanovich²

1 - Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Republic of Uzbekistan, Samarkand;

2 - Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: hilola.ortikova@mail.ru

Резюме. Бачадон бўйни саратон касаллиги дунё бўйлаб аёлларда касалланиш ва ўлим кўрсаткичининг кўпаяётганлиги аниқланди. Стратификация бўйича комплекс даволанишига қарамай, беморларнинг 40%гача касалликнинг қайталаниш хавфи мавжуд. Материаллар ва услублар. Тадқиқот ишлари Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий марказида, шунингдек Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий маркази Самарканд филиалида, 2012 - 2017 йилларда мурожаат қилган ва бачадон бўйни саратони билан даволанган 87та беморларни текшириш ва комплекс даволаш натижаларини ретроспектив тахлилга асосланган. Барча беморларга комплекс даво ўтказилган- 4 курсполихимиотерапия+операция лапаротомия бачадон ортиқлари билан кенгайтирилган экстирпацияси Вертгейм бўйича ва "BOX" типда кичик чанокқа қўшма нур терапияси ўтказилган. Барча беморлар 2 гуруҳга бўлиниб биринчи гуруҳда 32 (36,8%) ўтказилган комплекс даво муолажалари натижасида 3 йил давомида рецидив қўзғатилмаган. иккинчи гуруҳ беморларда худди шундай таххис ва даво турлари ўтказилганлигига қарамасдан 55(63,25%) эрта рецидив аниқланган. Natijalar. Лимфоид фолликулалар билан интенсив инфильтрацияни ўрганишида, асосан G-3 ва G-4 даражадаги дифференциялашган 21 (80,7%) беморни, назорат гуруҳда эса 19 (61%) ни таххил этди. Бу статистик натижадан анча юқори. Хулоса: бизнинг тадқиқотларимизга асосланиб, ҳужайравий иммунитетдаги фарқлар муҳим аҳамиятга эга. Қайталаниш бўлмаган беморларда CD3 ва CD20 ҳужайраларнинг зичлиги ошади. Касалликнинг қайталаниши ва оғир кечишида беморларда лимфоид зичлик паст лиги қўзғатилди. Шунини таъкидлаш керакки, текширувларимиз хулосасига кўра CD3+ миқдорини энг кучли эрта таххислаш имконини яратади ҳатто 2 ммда ҳам.

Калит сўзлар: бачадон бўйни саратони, рецидив, қўшма нур терапия, VEGF CD3 ва CD20.

Abstract. Relevance. Cervical cancer has been found to have increased morbidity and mortality in women around the world. Despite complex treatment according to stratification, the risk of relapse is observed in up to 40% of patients. Materials and methods. The basis of the research work was a retrospective analysis of the results of the examination and complex treatment of 87 patients with cervical cancer who were treated and treated at the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology of Uzbekistan, as well as in its Samarkand Regional Branch from 2012 to 2017. All patients underwent complex treatment of 4 courses of polychemotherapy according to the scheme fluorouracil + cisplatin, laparotomy, extended hysterectomy according to Wertheim type and combined radiation therapy of the small pelvis according to the BOX type. All patients were divided into 2 groups. The first control group consisted of 32 (36.8%) patients with cervical cancer who underwent complex treatment in various sequences, without relapse for three years. The second group included 55 (63.2%) patients with the same diagnosis, but in whom, after complex

treatment, an early relapse was detected at the preclinical stage. Results. In the study of intense infiltrate with lymphoid follicles, it was mainly observed with the degree of tumor differentiation G-3 and G-4, which amounted to 21 (80.7%) patients in the relapse group, while in the control group in 19 (61%) which significantly higher ($p \leq 0.05$). In group 1, negative expression was noted in highly and moderately differentiated tumors 9 (29%). With low and undifferentiated tumors, moderate and high expression of VEGF (50%) was noted, with further observation in these patients, locoregional recurrence was noted. In the second group, where there was a relapse of the cervical stump by histological examination, high expression with G-4 was noted in 8 (30.7%), and with G-3 moderate expression in 6 (23%) cases. Low intensity was observed only in 1 (3.8%) G1. As can be seen in Table 4.2, negative expression during relapse, i.e. the absence of lymphoid. Conclusions. Based on our research, differences in cellular immunity play a significant role. In patients without relapses, an increased cellular density of T3DM and T20 was observed, and in patients with relapses and severe course of the disease, low lymphoid density. We should note that in our study, the strongest predictor of prognosis is the number of CD3 + cells per mm².

Key words: *cervical cancer, relapse, combined radiation therapy, VEGF CD3 and CD20.*

Актуальность. Установлено, что рак шейки матки имеет повышенную заболеваемость и смертность у женщин по всему миру. Несмотря на комплексное лечение согласно стратификации риск рецидива отмечается до 40% больных [1]. Более того, даже новые и перспективные методы лечения для предотвращения развития рецидива, оказывают защитные эффекты только у особых категорий пациентов [2].

На сегодняшний день имеются несколько хорошо известных прогностических факторов (клиническая стадия, состояние лимфатических узлов, размер опухоли и глубина инвазии, bcl-2, p53, KI-67, VEGF), но они не всегда указывают на повышение риска рецидива у больных раком шейки матки.

Несмотря на последние достижения в иммунных механизмах рака шейки матки (РШМ), рецидив все еще остается актуальной проблемой, и признание новых прогностических биомаркеров является существенным. Поскольку иммунный ответ на рак считается одним из важных параметром, оценка локального клеточного иммунного ответа имеет решающее значение для выбора больных, которым в будущем возможно будет надобность в разработке новых адьювантных схем лечения включая иммунотерапию [2, 3].

Получение доскональных и подробных информации об опухоль-ассоциированных лимфоцитах состояние которых и отвечает за клеточную иммунную систему у пациентов с рецидивом рака шейки матки имеет актуальную цель. Различные подмножества иммунных клеток, в основном

T-клетки и B-клетки в биоптатах показали некоторые противоречивые данные, большинство авторов приходят к мнению что внутри- и перитуморальные инфильтрации иммунных клеток связаны с улучшением клинического исхода у больных раком [4–12].

Материалы и методы исследования. Исходя из цели и задачи поставленной научно-исследовательской работы все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу – контрольную составили 32 (36,8%) больных РШМ, которым в различной последовательности было

проведено комплексное лечение, без рецидива в течении трех лет. Во вторую группу вошли 55 (63,2%) больные с таким же диагнозом, но у которых после комплексного и лечения обнаружен ранний рецидив на доклиническом этапе.

Возрастной диапазон – от 25 до 82 лет, средний возраст пациентов составил $63,3 \pm 1,4$ года. Распределение больных второй группы: возрастной диапазон – от 21 до 78 лет, средний возраст пациентов составил $54,0 \pm 1,6$ лет.

Чтобы определить интересующие иммунные клетки, конкретные антигены, экспрессированные на клеточной поверхности, детектировали с использованием ИГХ, исходя из того, что идентификация тканевого антигена возможны при использовании соответствующих антител. Используемые первичные антитела (ДАКО) были мышиные моноклональные антитела против человека; CD3 – это пан-T-клетка маркер, CD20 экспрессируется на зрелых B-клетках. Характерным антигеном T-клеток является CD3, а в качестве маркера B-клеток используется CD20, который является негликозилированным фосфопротеином, экспрессируемым на мембране зрелых B-клеток. Важно одновременное сбалансированное взаимодействие T- и B-клеточного местного иммунного ответа

ИГХ проводили методом проточной цитофлюориметрии на анализаторе Becton Dickinson. Индекс вычисляли по формуле CD3+/CD20+. Результаты выражали в процентах от общего числа лимфоцитов.

Плотность профиля иммунных клеток дополнительно оценивалась в баллах между «0» и «3» были назначены как: «0» означает отсутствие лимфоидного инфильтрата, «1+» низкий, «2+» интенсивный и «3+» интенсивный инфильтрат с лимфоидными фолликулами.

Для проведения статистического анализа применялся пакет прикладного программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, США) и SPSS Statistics 17.0 (США). Статистически значимыми считали результаты, при которых значение $p < 0,05$. В некоторых случаях, рассчитывали 95% интервал достоверности (ДИ 95%) и использовали

его для определения достоверности полученных результатов.

Результаты исследования. Как показали наши наблюдения, при анализе локализации опухоли отмечено, что наиболее часто опухоль имел шеечный вариант – 50,8%, влагалищный вариант встречался 27,8%, а смешанная форма 21,4%.

При анализе роста опухоли отмечено, что наиболее часто опухоль имел экзофитную форму – у 51(58,6%), эндофитную форму 20 (22,9%) и язвенную форму у 16(18,4%).

При анализе клинического проявления опухоли ШМ выявлено, что наиболее частыми манифестациями были боль, меж менструальные геморрагия и выделения бели. Данные симптомы наблюдались у 37(28,5%) и 36(27,7%) пациентов, соответственно. Следующими по частоте симптомами были похудание и слабость

Изучение анамнеза заболевания выявило, что до госпитализации только у 64 (73,5%) больных был установлен правильный диагноз, а у остальных 23 (26,4%) опухоль ШМ, несмотря на характерную клиническую картину, была выявлена в поликлинике РСНПМЦОиР Самаркандского филиала гинекологическом обследовании.

В своём исследовании мы провели сравнительный анализ диагностической информативности трансвагинального ультразвукового, кольпоскопического (КП) с взятием биопсии и магнитно-резонансного методов. Достоверность информации, полученной при УЗИ, КП и МРТ оценивали путём сравнения с результатами данных гистологической верификации рецидива.

Было проведено изучению 87 больных с подозрением на рецидив рака шейки матки (РРШМ). У 55 больных с диагнозом рецидив РШМ выявлены ультразвуковые признаки прогрессирования заболевания. В 6 (10,9%) случаях наблюдении рецидив был эконегативным и подтвержден при цитологическом исследовании с помощью КП. Локальный рецидив диагностирован в 16 (29%) наблюдениях, и регионарный в 21 случаях (38,1%).

При локальном рецидиве опухоль визуализировался как солидное, гипоехогенное образование с неправильными формами, с неровными и нечеткими контурами.

Рецидив опухоли до 1,0 см определены в 19 (34,5%) случаях, 1,0 до 2,0 см - у 18 (32,7%) больных, более 2,0 см - у 12 (21,8%). 6 (10,9%) наблюдениях диагноз рецидива РШМ установлен на основании цитологического исследования взятое во время кольпоскопии, так как признаков опухолевого процесса на УЗИ не выявлено.

Ультразвуковое исследования больных с РРШМ показали, что чувствительность УЗС при определении рецидива до 1 см составляет 80,0%, 1-2 см – 87,5%, более 2 см – 85,7%. Специфич-

ность УЗС в определении РРШМ до 1 см. -62,5%, 1-2 см –71,4%, более 2 см – 66,7%. Диагностическая точность до 1 см. -84,2%, 1-2 см –80,8%, более 2 см – 84,2%.

Рецидив РШМ больше всего локализовалась в куполе культи влагалища - у17(30,9%) больных, между культей влагалища и стенкой прямой кишки визуализировалось у 3(5,4%) больных, в нижней трети влагалища по правой стенке у 4 (7,2%) больных, которая верифицирован взятием биопсией на КП. У 7-х (12,7%) больных определялось распространение на паравезикальную клетчатку, стенку мочевого пузыря и уретру, при этом данные подтверждено при МРТ. Локо-регионарные рецидивы РШМ у 19 (34,5%) больных характеризовались наличием солидной опухоли в прикультевой зоне влагалища и метастатическим поражением забрюшинных лимфатических узлов.

В нашей исследовательской работе мы будем придерживаться этих терминологий и зональностей. При центральных рецидивах преобладало продолженный рост в культе шейки матки. При распространенных рецидивах (n = 14) в 25,4 % случаев наблюдалось сочетание центрального рецидива и метастатического поражения тазовых и/или парааортальных ЛУ.

Типичная МР-картина местного рецидива в культе была выявлена у 14 (24,5%) больных и визуализировалась как бугристое образования в культе шейки матки со средней интенсивностью сигнала в режиме T2.

Диагноз рецидива может быть подтвержден при кольпоскопии с биопсией и цитологическими/гистологическими методами. Рецидивы во влагалище в 4 (7,2%) случаях имел вид узлового образования и были локализованы в нижней трети влагалища, что позволил предположить их метастатический характер, который был верифицирован методом цитологического анализа под КПО.

По данным гистологической / цитологической верификации материала было выявлено, что рецидив в культе шейки матки размером до 1 см выявлена в 2 случаях, в 7 случаях – 1-2 см, в 13 случаях – увеличение более 2 см.

При оценке значений результатов МРТ истинно отрицательные – в 20 случаях, истинно подозрительных, ложноотрицательных и ложноположительных результатов не было.

Полученные данные, по сравнительной оценке, результатов магнитнорезонансной томографии больных с РРШМ показало, что чувствительность МРТ при определении рецидиве в размере до 1 см составляет 66,7%, 1-2 см – 83%, более 2 см – 87,5%. Специфичность МРТ в определении РРШМ до 1 см равна 83,3%, до 2 см 94,1% и более 2 см – 83,3%. Диагностическая точность

МРТ до 1 см 90,5, 1-2 см 93,9% и при более 2 см – 95,5%.

Противопоказаниями к МРТ служат: заболевания, не позволяющие сохранить неподвижность пациентки во время обследования, клаустрофобия, наличие кардиостимулятора или других электронных устройств в организме обследуемой, а также первый триместр беременности, но лишь в том случае, если женщина желает сохранить беременность. Таким образом, установлено, что эффективность МРТ в определении степени РРШМ преобладает УЗИ и позволяет правильно определить развития рецидива РШМ.

Распространенность заболевания в исследуемых популяциях варьировалась от 40% до 89%. Наш анализ выявил, что корреляция между кольпоскопическим оттиском и диагнозом направленной биопсии (кольпоскопическая точность) была в пределах одной гистологической степени в 89% случаев, и была в точном согласии с гистологическим диагнозом в 61% случаев.

При кольпоскопии в диагностике поражение более ранних признаках рецидива взято как максимальная градация, то же самое при доклинических признаках рецидива взята критерия как минимальная. Эта тенденция, однако считается довольно низким на 5%. Чувствительность кольпоскопии при дифференцировании нормального от рецидива ткани шейки матки варьировались в пределах 86,9±4,7%, а специфичность варьировалась 67,4±3,5%. Рецидив опухоли до 1,0 см определены в 29 (52,7%) случаях, 1,0 до 2,0 см - у 19 (34,5%) больных, более 2,0 см - у 7 (12,7%).

В 6 (10,9%) наблюдениях диагноз рецидива РШМ установлен на основании цитологического исследования после кольпоскопии со взятием мазка, так как признаков опухолевого процесса на УЗИ не выявлено.

Кольпоскопическое исследования больных с РРШМ показали, что чувствительность при определении рецидива до 1 см составляет 95%, 1-2 см – 90,9%, более 2 см – 93,2%. Точность кольпоскопии в определении РРШМ до 1 см. -76%, 1-2 см –80%, более 2 см – 82%. Диагностическая специфичность до 1 см. -60%, 1-2 см –60%, более 2 см – 83,3%.

Методом Бейса высчитан эквивалент расчета прогностической ценности каждого диагностического теста.

При изучении в сравнительном аспекте диагностической эффективности РРШМ на доклиническом этапе каждого метода мы базировались на таких критериях как Положительная прогностическая ценность колебалась 89,8%, а отрицательная прогностическая ценность – 78,5%.

Это смещение порогового значения также отражается в значительном увеличении положительных прогностических значений. Этот резуль-

тат показывает, что кольпоскопия с цитологическим анализом в диагностике доклинического рецидива рака шейки матки. Коэффициент вероятности получения конкретного результата для данного состояния представлен в диаграмме 3 и на протяжении всех исследований сохраняется определенная тенденция к росту. Разница намного больше при G3, чем G1.

Это еще одно доказательство того, что кольпоскопия более эффективна в диагностике рецидива рака шейки матки G3.

Выводы. В диагностике рецидива культуры рака шейки матки после комплексного и/или комбинированного лечения значение кольпоскопии достоверно выше, чем УЗИ и МРТ, так чувствительность кольпоскопии составил для рецидива до 1 см 95,5±1,2%, специфичность 60,2±4,3%, точность 76±2,8%. Чувствительность УЗИ в определении рецидива до 1 см 80,0±2,3%, специфичность 62,5±3,8%, точность 84,2±6,6%. Для МРТ показатель чувствительности, специфичности и точности 66,7±3,6%, 90,5±2%,3%, 83,35±2,8% соответственно. Достоверно значимого различия разрешающих возможностей в диагностике рецидива культуры РШМ при использовании УЗИ и МРТ не получено ($p>0,05$). Для определения изменений в культе с учетом экономического потенциала оптимальным является метод кольпоскопии с высоким объемом информации, достаточным для принятия решения о тактике лечения данной категории пациентов.

Установлено, что гиперэкспрессия CD3+ и CD20+ является независимым неблагоприятным фактором прогноза РШМ, а уровень его экспрессии нарастает при G3-G4. Плотность и уровень лимфоидной инфильтрации могут рассматриваться как потенциальные прогностические маркеры РРШМ, так как уровень их экспрессии значимо ассоциирован со степенью дифференцировки: гиперэкспрессия увеличивается при снижении степени дифференцировки ($p<0,05$).

В сравнительном аспекте диагностической эффективности РРШМ на доклиническом этапе статистически превалирует на таких критериях как Положительная прогностическая ценность колебалась 89,8%, а отрицательная прогностическая ценность – 78,5%, что повышает коэффициенты вероятности кольпоскопии для идентификации нормальной ткани из всех срезов аномальной ткани.

Литература:

1. Bell M. C., Edwards R. P., Partridge E. E., Kuykendall K., Conner W., Gore H., Turbat-Herrera E., Crowleynowick P. A., CD8+ T lymphocytes are recruited to neoplastic cervix, *J Clin Immunol*, 2015, 15(3):130–136.

2. Chao H. T., Wang P. H., Tseng L. Y., Lai C. R., CHIANG S. C., YUAN C. C., Lymphocyte-infiltrated FIGO Stage IIB squamous cell carcinoma of the cervix is a prominent factor for disease-free survival, *Eur J Gynaecol Oncol*, 1999, 20(2):136–140.
3. Monnier-Benoit S., Mauny F., Riethmuller D., Guerrini J. S., Căpîlna M., Félix S., Seillès E., Mouglin C., Prêtet J. L., Immunohistochemical analysis of CD4+ and CD8+ T-cells subsets in high risk human papillomavirus-associated pre-malignant and malignant lesions of the uterine cervix, *Gynecol Oncol*, 2016, 102(1):22–31.
4. Nedergaard B. S., Nielsen K., Nyengaard J. R., Ladekarl M., Stereologic estimation of the total numbers, the composition and the anatomic distribution of lymphocytes in cone biopsies from patients with stage I squamous cell carcinoma of the cervix uteri, *APMIS*, 2007, 115(12):1321–1330.
5. Nedergaard B. S., Ladekarl M., Thomsen H. F., Nyegaard J. R., Nielsen K., Low density of CD3+, CD4+ and CD8+ cells is associated with increased risk of relapse in squamous cell cervical cancer, *Br J Cancer*, 2017, 97(8):1135–1138.
6. Nedergaard B. S., Ladekarl M., Nyengaard J. R., Nielsen K., A comparative study of cellular immune response in patients with stage IB cervical squamous cell carcinoma. Low number of several immune cell subtypes are strongly associated with relapse of disease within 5 years, *Gynecol Oncol*, 2008, 108(1):106–111

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАННЕГО РЕЦИДИВА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Ортикова Х.У., Джураев М.Д.

Аннотация. Установлено, что рак шейки матки имеет повышенную заболеваемость и смертность у женщин по всему миру. Несмотря на комплексное лечение согласно стратификации риск рецидива отмечается до 40% больных. Материалы и методы. В основу научно-исследовательской работы лёг ретроспективный анализ результатов обследования и ком-

плексного лечения 87 пациенток с раком шейки матки, которые обращались и лечились в Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии Узбекистана, а также в его Самаркандский областной филиал с 2012 по 2017 гг. Все больные были подвергнуты комплексному лечению 4 курса полихимиотерапии по схеме фторурацил+цисплатин, лапаротомии расширенная экстирпация матки по типу Вертгейма и сочетанная лучевой терапии малого таза по типу «ВОХ». Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу- контрольную составили 32 (36,8%) больных РШМ, которым в различной последовательности было проведено комплексное лечение, без рецидива в течении трех лет. Во вторую группу вошли 55 (63,2%) больные с таким же диагнозом, но у которых после комплексного и лечения обнаружен ранний рецидив на доклиническом этапе. Результаты. При исследовании интенсивного инфильтрата с лимфоидными фолликулам наблюдалась в основном при степени дифференцировки опухоли G-3 и G-4, что составило 21 (80,7%) больных в группе рецидива, в то время в контрольной группе в 19(61%) что статистически достоверно выше ($p \leq 0,05$). В I группе отрицательная экспрессия отмечено при высоко- и умеренно-дифференцированных опухолях 9(29%). При низких и недифференцированных опухолях отмечено умеренная и высокая экспрессия VEGF (50%), при дальнейшем наблюдении у этих больных отмечено локорегионарный рецидив. Во второй группе, где имело место рецидив культуры РШМ патогистологическом исследовании, отмечена высокая экспрессия с G-4 у 8(30,7%), а при G-3 умеренная экспрессия 6(23%) случаях. Низкая интенсивность отмечено только у 1(3,8%) G1. Как видно в таблице 4.2 при рецидиве отрицательная экспрессия, то есть отсутствие лимфоидного. Выводы. Исходя из наших исследований, различия клеточного иммунитета играют значительную роль. У больных без рецидивов наблюдалось повышенная клеточная плотность CD3 и CD20, а у больных с рецидивов и тяжелом течении болезни низкая лимфоидная плотность. Мы должны отметить, что в нашем исследовании, самый сильный предсказатель прогноза - количество клеток CD3 + на мм².

Ключевые слова: рак шейки матки, рецидив, сочетанная лучевая терапия, VEGF CD3 и CD20.