



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

1 (51) 2023

**Сопредседатели редакционной
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал

Научно-реферативный,

духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

1 (51)

2023

Received: 20.12.2022
Accepted: 29.12.2022
Published: 20.01.2023

УДК 616-006.304: 577.21-036-08

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ (Ki-67) ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Одилов К.К.¹, Гофур-Охунов М.А.², Мадалиев А.А.³, Олимова А.З.⁴

¹Бухарский областной филиал Республиканского Специализированного Научно
Практического Медицинского Центра Онкологии и Радиологии МЗ РУз,

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (ЦРПКМР) МЗ РУз,

³Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и
радиологии «РСНПМЦОиР» МЗ РУз.,

⁴Бухарский государственный медицинский институт

✓ Резюме

Цель исследования: Цель работы является изучение и оценка наиболее значимых клинических факторов выживаемости и отдаленных метастаза больных с высоко злокачественных сарком мягких тканей.

В статье представлены данные по определению показателей пролиферативной активности (Ki-67) высоко злокачественных саркомах мягких тканей. Анализ экспрессии Ki-67 показал, что при высоко злокачественных саркомах мягких тканей экспрессия Ki-67 в большинстве случаев зависел от гистологической структуры опухоли и степени злокачественности. Частота рецидивов и метастазов было высокая при синовиальной саркоме и рабдомиосаркоме по сравнению с ангиогенной саркомой и лейомиосаркомы.

Ключевые слова: саркома мягких тканей, пролиферативная активность, гистологических структура, иммуногистохимия, рецидив, метастаз, выживаемость.

YUQORI HAVFLI YUMSHOQ TO`QIMA SARKOMALARIDA PROLIFERATIV AKTIVLIKNI (KI-67) O`RGANISH NATIJALARI

¹Odilov K.K., ²Gofur-Oxunov M.A., ³Madaliev A.A., ⁴Olimova A.Z.

¹O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Buxoro viloyat filiali,

²O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining Tibbiyot xodimlarining kasb malakasini oshirish markazi (TsRPMR),

³O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining "RSNPMTSOiR" Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi,

⁴Buxoro davlat tibbiyot instituti

✓ Rezyume

Tadqiqot maqsadi: Ishning maqsadi yuqori darajadagi yumshoq to'qimalar sarkomasi bo'lgan bemorlarda omon qolish va uzoq metastazning eng muhim klinik omillarini o'rganish va baholashdir.

Maqolada yuqori darajadagi yumshoq to'qimalar sarkomalarida proliferativ faollikning ma'lum ko'rsatkichlari (Ki-67) bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan. Ki-67 ifodasini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, yuqori darajadagi yumshoq to'qimalar sarkomalarida Ki-67 ifodasi ko'p hollarda o'simtaning gistologik tuzilishiga va xavflilik darajasiga bog'liq. Sinovial sarkoma va rabdomiyosarkomada angiogen sarkoma va leyomiyosarkoma bilan solishtirganda takrorlanish va metastaz darajasi yuqori bo'lgan.

Kalit so'zlar: yumshoq to'qimalar sarkomasi, proliferativ faollik, gistologik tuzilish, immunohistokimyo, takrorlanish, metastaz, omon qolish.

RESULTS OF THE STUDY OF PROLIFERATIVE ACTIVITY (Ki-67) OF HIGH-QUALITY SOFT TISSUES SARCOMAS

K.K. Odilov¹, M.A. Gofur-Okhunov², A.A. Madaliev³, A.Z. Olimova⁴

¹Bukhara Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan,

²Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers (TsRPKMR) of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan,

³Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology "RSNPMTSOiR" of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan,

⁴Bukhara State Medical Institute

✓ *Resume*

Aim of the research: The purpose of the work is to study and evaluate the most significant clinical factors of survival and distant metastasis in patients with high-grade soft tissue sarcomas.

Abstract: The article presents data on certain indicators of proliferative activity (Ki-67) in high-grade soft tissue sarcomas. Analysis of Ki-67 expression showed that in high-grade soft tissue sarcomas, Ki-67 expression in most cases depended on the histological structure of the tumor and the degree of malignancy. The rate of recurrence and metastasis was higher in synovial sarcoma and rhabdomyosarcoma compared with angiogenic sarcoma and leiomyosarcoma.

Keywords: soft tissue sarcoma, proliferative activity, histological structure, immunohistochemistry, recidivism, metastasis, survival.

Актуальность

Саркомы мягких тканей в структуре онкологических заболеваний занимают до 1% и имеют неблагоприятный прогноз по сравнению с другими злокачественными опухолями. [1]

Так как анатомическая локализация и внешний вид сарком у пациентов имеет достаточно разнообразный характер, хирурги любой специальности могут рано или поздно столкнуться с проблемой их дифференциальной диагностики [2]

Саркомы мягких тканей характеризуются агрессивным течением и высокой степени резистентностью к химиотерапии и лучевой терапии [3]. Высокая резистентность опухоли обусловлена молекулярно-биологической особенностью и нестабильностью генетического аппарата, а также гетерогенной клеточной структурой опухоли. Кроме того, установлено, что в химиорезистентности опухоли ведущую роль играют такие молекулярно-биологические факторы как Bcl-2, HER2/neu, Vax, VEGF, мутация ген супрессора p53 и другие. Но эти факторы в самостоятельном виде не могут влиять на прогноз заболевания, если пролиферативности активности опухолевых клеток не существовало бы. Поэтому ведущий влияние может оказать пролиферативная активность опухоли не только в определении химиорезистентности опухоли, но и в выборе тактики лечения сарком мягких тканей. По данным литературы [4] существуют более 50 разновидности сарком мягких тканей. Проллиферативная активность клеток сарком мягких в большинстве случаев зависит от гистологической структуры, степени злокачественности и дифференцировки, молекулярно-генетической особенности опухоли [5]. Поэтому определение в опухолевых клетках пролиферативной или митотической активности (гена Ki-67) имеет существенное значение в развитии сарком мягких тканей [6]. Индекс пролиферативной активности бывает низкими при менее агрессивных опухолях, а высокими при высоко агрессивных. На основании изучения пролиферативной активности можно судить о возможном ответе опухолевого процесса на терапию и оценить эффективность уже проведенного лечения. Индекс пролиферативной активности в различных опухолях имеет разные значения, являясь независимым прогностическим признаком, определяющим клиническое течение и прогноз заболевания. При Ki-67 + 5% опухоль считается менее агрессивной, при показателе более 30% опухоль считается высоко агрессивной. При высоком уровне Ki-67 опухоль с более высокой вероятностью ответить на химиотерапевтическое лечение. [7]. Ki-67 представляет собой ядерный белок, высоко экспрессируемый в пролиферативном состоянии соматического цикла [8].

Проллиферативная активность имеет ценное при лечении пациентов и при оценке их качества жизни и показателей выживания [9]. Размер опухоли и Ki 67 являются сильными независимыми предикторами безрецидивной выживаемости [10].

Среди всех сарком злокачественных новообразований соединительной и мягких тканей наилучший показатель выживаемости при липосаркоме (>70 %) и лейомиосаркоме (>40 %), минимальный – при саркоме без уточненного диагноза [11].

Цель исследования: является изучение роли и оценка экспрессии Ki-67 при высокозлокачественных сарком мягких тканей, их влияние на течение и выбор метода лечения.

Материал и методы

Исследования пролиферативной активности Ki-67 –маркер опухолевых клеток. Проводится с помощью специальных реактивов по принципу антиген-антитело. Он оценивается в процентах и показывает, какой процент опухолевых клеток активно делится. Антиген Ki-67 представляет собой специфический белок, находящиеся в ядерном материале опухолевой клетки и является показателям пролиферации или деления. Обнаружение Ki-67 указывает на опухолевые клетки, которые находятся в фазе деления клеточного цикла. Это позволяет понять, насколько активно и быстро происходит деления опухолевых клеток, скорость роста опухоли оценить риск метастазирования. Совместное гистологическое и иммуногистохимическое исследования опухолевой ткани позволяет сначала получить морфологическое подтверждение диагноза, а затем определить его пролиферативную активность-степень и скорость деления клеток. После определения гистологическую характеристику опухоли проводится иммуногистохимическое исследование образе патологической ткани, имеющей в своем составе клетки с антигенами Ki-67, добавляют специально синтезированные меченные антитела. В процессе реакции образуются комплексы «антиген-антитело», доля которых свидетельствует о количестве клеток, находящихся в активной фазе деления. Под нашим наблюдением находились 16 больных с высоко агрессивными злокачественными опухолями мягких тканей. Из 16 больных мужчин было – 10 (62,5%), а женщин-6 (37,5%). Возраст больных колебался от 0 до 60 лет, средний возраст составил -36,7 лете. В большинстве случаев саркома мягких тканей встречались в возрасте 30-39лет – 6 больных реже до 18 лет – 3 больных и 20-29 лет – 3 больных. В остальных возрастных группах больные встречались редко (таблица №1).

Таблица №1

Пол	Количества больных	Возраст					
		0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	Старше 60
Мужчины	10	2	2	5	1	1	1
Женщины	6	1	1	1			1
Всего	16	3	3	6	1	1	2

При поступлении в клинику из 16 больных 10 - жаловались на наличие опухоли, 6 - на наличие опухоли и боли, нарушение функции конечности. Из 16 больных у 3 (18,75%) опухоль локализовала в мягких тканях бедренной области у 1(6,25%)-в ягодичной области, у 2 (12,5%) – в голени, у 2(12,5%) – в плечевой области, у 1(6,25%) –в предплечья, у 2 (12,5%) – в лопаточной области, у 1(6,25%) –стопе, у 3(18,75%) – головы и шеи и у 1(6,25%) – забрюшинного пространства (таблица №2).

Всем больным проведено цитологическое и гистологическое исследование путем выполнения пункционной, трепан биопсии и открытой биопсии. Кроме того, всем 16 больным проведено иммуногистологическое исследование с определением показателей пролиферативной активности Ki-67. При анализе гистологической структуры опухоли установлено, что из 16 больных у 6 (37,5%) выявлены синовиальная саркома, у 2 (12,5%)-ангиогенная саркома, у 6 (37,5%)-рабдомиосаркома и у 2 (12,5%) лейомиосаркома(таблица №3).

Таблица №2

Локализация опухоли	Количество больных	Гистологическая структура			
		СС	АС	РМС	ЛМС
Бедро	3	1	1		1
Ягодичная область	1			1	
Голень	2		1		1
Плечо	2	1		1	
Предплечья	1	1			
Лопаточная область	2	1		1	
Головы и шеи	3	1		2	
Стопа	1	1			
Брюшная полость	1			1	
Всего	16	6	2	6	2

Таблица №3

Частота рецидив и метастаз	Количество больных	Гистологическая структура			
		СС	АС	РМС	ЛМС
Рецидив	5	3		1	1
Метастаз	4	1	1	2	
Не было	7				
Всего	16				

У 2 (12,5%) больных выявление I степень злокачественности, II степень - у 3 (18,75%), III степень - у 11 (68,75%), IV степен злокачественности не зарегистрировано. 6,8% больных имели низкую степени дифференцированными опухоли. Это говорит о высоко злокачественности опухоли. (таблица №4)

Степень злокачественности опухоли в зависимости от гистологических структуры опухоли

Таблица №4

Степень злокачественности опухоли	Количество больных	Гистологическая структура			
		СС	АС	РМС	ЛМС
G1	2	2			
G2	3	2	1		
G3	11	2	1	6	2
G4	-	-	-	-	-
Всего	16	6	2	6	2

Результат и обсуждения

Результаты исследования показателя экспрессии Ki-67 в зависимости от гистологической структуры показали, что при синовиальном саркоме из 6 больных у 3 (50%) больных составили до 30%, у 2 (33,3%) от 30% до 50% и у 1 (16,7%) более 50%. При ангиогенной саркоме из 2 больных у 1 (50%) составил 20% и у 1 (50%) 30%. При рабдомиосаркоме из 6 больных у 1 (16,7%) больных показатель Ki-67 составил до 20%, у 2 (33,3%) до 30%, у 2 (33,3%) 30-50% и у 1 (16,7%) более 50%. При лейомиосаркоме из 2 больных у 1 (50%) показатель Ki-67 составил до 30% и у 1 (50%) более 30%. Как видно из представленных данных, что из 16 больных высоко агрессивными саркомами мягкой тканей у 3 (18,75%) показатель Ki-67 составил более 50%. Это говорит о высокой пролиферативной активности опухоли, которая требует начала специализированного лечения с назначением химиотерапии. Соответственно эти больные имеют неблагоприятный прогноз. В отношении рецидива и метастазов опухоли. Действительно среди больных с наличием метастазов опухоли показатель Ki-67 был значительно выше, по сравнению с больными без метастазов. Кроме того, нами установлено, что при высоко агрессивных саркомах мягкой тканей показатель Ki-67 был высоким и чувствительность к химиотерапии во многом зависела от экспрессии Ki-67. Больные

прослежены в сроки наблюдения от 11 месяц до 5 лет. В эти сроки наблюдения из 16 больных у 5(31,25%) выявлен рецидив опухоли, в среднем сроки появления рецидивов составили 8 месяцев. При этом из 6 больных у 3(50%) гистологическая структура была синовиальной саркомой у 1(16,7%) бедренной области, у 1(16,7%) в плечевой области и у 1(16,7%) в области головы и шеи. Кроме того, у 1(16,7%) рабдомиосаркома выявлен рецидив опухоли и у 1(50%) лейомиосаркомой больного. Из 16 больных у 4(25%) выявлены метастазы в отделенных органах. При этом метастазы появились в легких и носили множественный характер. Сроки появления метастазов составили от 2 до 60 месяцев, в среднем 18,5 месяцев. Отделенные метастазы появились у 1 (16,6%) больного при синовиальной саркоме, у 1(50%)- ангиогенной саркоме и у 2(33,3%) при рабдомиосаркоме мягких тканей. В сроки наблюдения до 60 месяцев из 16 больных 3 умерли от рецидива и метастазов опухоли, 1 находится рецидивом и 2 с метастазом опухоли.

Из 16 больных у – 3(18.75%) проведено хирургическое лечения, у 5(31.25%) -комбинированные лечения, у - 8(50.0%) комплексное лечение. 5 больным, которые имели рецидив опухоли проведено комплексное лечение. 4 больным, которые имели метастазы опухоли у 1 проведена химиотерапия, 3 больным из-за распространённости опухоли проведено симптоматическое лечения.

Заключение

На основе изученных показателей Ki-67 в зависимости от гистологической структуры и степени злокачественности опухоли, а также показатели рецидива и метастазов опухоли при различных вариантах высоко злокачественных сарком мягких тканей нами установлено, что при злокачественных опухолях мягких тканей, особенно при синовиальной саркоме и рабдомиосаркоме, экспрессия Ki-67 оказалась значительно выше, чем при ангиогенной саркоме и лейомиосаркоме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Волков В.Ю., Любченко С.Н. «Забрюшинные не органные липосаркомы: современный взгляд на проблему //Siberian journal of oncology, т. 18, № 5, pp. 86-96, 2019.
2. А.Н. Сергеев, Д.А. Максимов, А.М. Морозов, М.А. Беляк, Е.В. Пенязь, М.О. Попова, «Вопросы диагностического поиска саркомы мягких тканей» //Morphology, Pathology, № 6, pp. 15-22, 2022.
3. Алиев М.Д. Введение в онкоортопедию //Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2009. - Т1. - С. 14-17..
4. Кешта Р.А. Молекулярно-биологические маркеры как факторы прогноза при саркомах мягких тканей: /Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - М., 2002. - 27 с. .
5. Кешта Р.А., Степанова Е.В. Экспрессия молекулярно-биологических маркеров и их прогностическая значимость при синовиальной саркоме //Актуальные вопр. клин.онкологии. - 2002. - Т. 4, № 4. - С. 34-37.
6. Феденко А.А., Горбунова В.А. Антиангиогенная терапия в лечении сарком мягких тканей //Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2012. -№ 3. - С. 33-38.
7. M.Kelany., S.Abdelwahab., E.Saleh., A.Gaballa., F.Sayed. «Correlation between Ki-67 expression and clinic-pathological features of soft tissue sarcomas in the extremities» //Annals of Oncology, т. 27, № 9, p. ix9, 2016.
8. Jojanneke M. Seinen., Mats Jönsson., Pär-Ola O. Bendahl, Bo. Baldetorp., Eva. Rambech, Måns Åkerman., Anders Rydholm., Mef Nilbert., Ana Carneiro. «Prognostic value of proliferation in pleomorphic soft tissue sarcomas: a new look at an old measure,» //Human Pathology, т. 43, № 12, pp. 2247-2254, 2012.
9. M.S. Shivashankara., S. Viswanath., S. Pandalanghat., A.N. Patel., B. Guleria., A. Rathore., M. Kumar., A. Pathak. «1662P Outcomes and prognostic factors in localized soft tissue sarcoma: Prospective observational study» //Annals of Oncology, т. 31, № 4, p. 989, 2020.
10. Мерабишвили В.М., Чепик О.П., Мерабишвили Е.Н., «Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями соединительной и мягких тканей» //Сибирский онкологический журнал, № 3, pp. 5-12, 2015.

Поступила 20.12.2022