

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**РОЛЬ МАРКЕРА
PDL-1 И ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 (СОХ-2)
В КЛИНИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ
ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

Специальность: 3224.01 –«онкология»

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: **Солтанова Ирада Фахраддин кызы**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии

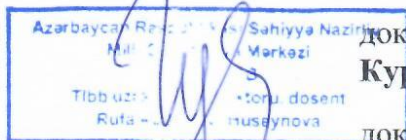
Баку – 2022

Диссертационная работа выполнена в Азербайджанском Медицинском Университете Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики

Научный руководитель: доктор философии по медицине, доцент
Мехдиева Нигяр Исмаил кызы

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Муратов Хабиль Камиль оглы

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук
Солтанов Абульфаз Агасолтан оглы



доктор медицинских наук, профессор
Курбанова Джамиля Фазил кызы

доктор философии по медицине
Багырзаде Махмуд Мир Вагиф оглы

Диссертационный совет FD 1.02 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Национального центра онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики.

Председатель диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки, академик
Джамиль Азиз оглы Алиев

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор философии по медицине
Рашад Салех оглы Зейналов

Председатель научного семинара:

доктор медицинских наук, профессор
Фуад Алиевсат оглы Марданлы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Рак шейки матки (РШМ) – одна из наиболее актуальных тем современной онкологии. Несмотря на существование скрининговых программ, широко внедренных в развитых странах, заболеваемость раком шейки матки из года в год продолжает расти¹. Так, только за 2020 год в мире было диагностировано 604127 новых случаев РШМ, составляющих 6,5% всех случаев злокачественных опухолей у женщин².

Смертность от РШМ среди женского населения составляет 7,7% и находится на 4-м месте³. Заболеваемость РШМ в Азербайджане составляет 7,6% от всех злокачественных новообразований, стандартизованный показатель заболеваемости равен 5,47 на 100 тыс. населения^{4, 5}.

Согласно рекомендациям ВОЗ, цитологического исследования шеечного мазка достаточно для выявления как предраковых заболеваний – дисплазий шейки матки, так и РШМ⁶.

Однако, учитывая относительно невысокие показатели чувствительности цитологического метода (в пределах 60-80%), а также факты транзитного или постоянного носительства ПВИ без повреждения шеечного эпителия с одной стороны и необходимость создания эффективного алгоритма ведения больных с LSIL и HSIL – с другой, возникает необходимость изучения прогностической значимости некоторых биологических маркеров, с успехом

¹ Даубасова И.Ш. О состоянии заболеваемости и смертности рака шейки матки в РК "Вестник КазНМУ", 2013, № 3 (2) 3-7.

² Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA CANCER J. CLIN., 2021; 71:209–249.

³ Əliyev C.Ə., Mərdanlı F.Ə., İsayev İ.H., Əkbərov K.S., Aliyev Ş.A., Həniyəyeva R.Ş. Uşaqlıq boynu və cismi xərcəngi. Bakı:Azərbaycan tibb Universitetinin mətbəəsi. 2016, 51s

⁴ Qaziyev, A.Y. Azərbaycanda bədxassəli işlərin epidemiologiyası, tibbi, demografik və sosial-iqtisadi aspektləri / AY. Qaziyev. - Bakı, - 2005. - 412 s.

⁵ Zeynalova Ü.Ə. Azərbaycanda uşaqlıq boynu xərcənginin epidemioloji xüsusiyyətləri // Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın avtoreferatı, Bakı, 2017, 27 səh.

⁶ www.who.cervicalcancer.html

применяющихся при других онкопатологиях⁷.

Отсутствие четкого прогностического профиля РШМ, учитывающего молекулярно-биологические характеристики опухоли, создаёт предпосылки для поиска достоверных факторов прогноза цервикального рака⁸. В последние годы одним из перспективных направлений в онкологии является коррекция механизмов противоопухолевого иммунитета путём воздействия на т.н. рецептор-чекпоинт – PD-1, лиганд которого (PD-L1) экспрессируется клетками многих опухолей⁹. Ингибиторы контрольных активно внедряются в схемы лечения многих злокачественных опухолей - меланомы, немелкоклеточного рака лёгкого, уротелиального рака^{10, 11}.

На сегодняшний день имеются незначительные сведения об опыте назначения этих препаратов при РШМ. Другим перспективным биологическим маркером, идентификация которого в биоптатах шейки матки проводилась рядом зарубежных авторов, является СОХ-2. Согласно результатам многих исследований, повышенный уровень СОХ-2 определяется как при дисплазии эпителия шейки матки, так и при неопластической трансформации, отличия проявляются в степени выраженности экспрессии¹².

⁷ Cooper D.B., McCathran C.E. Cervical Dysplasia. StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430859/>

⁸ Мзарелуа Г. М. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: значение молекулярных маркеров в их диагностике и прогнозировании // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 2019, 113 с.

⁹ Davis A.A., Patel V.G. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors // J Immunother Cancer. 2019; 7: 278.

¹⁰ Ni X., Sun X., Wang D., Chen Y., Zhang Y., Li W. et al. The clinicopathological and prognostic value of programmed death-ligand 1 in colorectal cancer: a meta-analysis // Clin Transl Oncol. 2018 doi: 10.1007/s12094-018-1970-9.

¹¹ Noguchi T., Ward J.P., Gubin M.M., Arthur C.D., Lee S.H. et al. Temporally Distinct PD-L1 Expression by Tumor and Host Cells Contributes to Immune Escape // Cancer Immunol. Res. 2017, 5:106–117.

¹² Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Савенкова О.В., Недосеков В.В., Ибрагимова М.К. Прогностическое значение ki67, циклооксигеназы-2 (cox-2) и p16ink4a у больных местнораспространенным раком шейки матки // Сибирский онкологический журнал, 2016, Том 15, № 5, с. 25–32.

Таким образом, перечисленные аргументы подтверждают актуальность исследования экспрессии COX-2 и PD-L1 при предраковых заболеваниях и раке шейки матки.

Объект и предмет исследования. В исследование вошли 70 больных первично-операбельным РШМ IA-IIA стадий и 35 больных с дисплазией шейки матки (ДШМ) (CIN) различной степени тяжести наблюдавшихся и получавших лечение в онкологической клинике Азербайджанского Медицинского Университета (АМУ) за период с 2017 по 2020 гг. Исследуемым больным проводилась сравнительная оценка уровня PD-L1 и COX-2-экспрессии.

Цель исследования. Изучение роли маркеров PD-L1 и COX-2 в клинике, диагностике и прогнозировании предопухолевых заболеваний и рака шейки матки.

Задачи исследования:

1. Провести клинико-морфологическую характеристику больных раком и дисплазией шейки матки.

2. Дать сравнительный анализ PD-L1 и COX-2-экспрессии в зависимости от степени тяжести дисплазии шейки матки.

3. Изучение корреляции между клинико-морфологическими показателями и PD-L1 и COX-2-экспрессией у больных раком шейки матки.

4. Определить влияние PD-L1 и COX-2-экспрессии на прогноз больных раком шейки матки.

5. Выявить корреляцию между PD-L1 статусом и COX-2-экспрессией у больных с дисплазией и раком шейки матки.

Методы исследования. Критерием включения в исследование являлось наличие морфологически установленной ДШМ и РШМ IA-IIA стадий. Проанализированы результаты клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических и иммуногистохимических методов исследуемых больных. Проводилась сравнительная оценка экспрессии COX-2 и PD-L1 в зависимости от степени тяжести дисплазии. При РШМ уровни экспрессии COX-2 и PD-L1 исследовались в зависимости от клинических, морфологических показателей, а также в связи с отдалёнными результатами лечения.

Основные положения, выносимые на защиту.

– Существует корреляция между PD-L1 и СОХ-2-экспрессией и степенью тяжести дисплазии.

– Уровни PD-L1 и СОХ-2-экспрессии соотносятся с определёнными клинико-морфологическими параметрами РШМ.

– Имеется взаимосвязь между PD-L1 и СОХ-2-рецепторным статусом и регионарным и отдалённым метастазированием.

– Степень выраженности PD-L1 и СОХ-2-экспрессии коррелирует с прогнозом заболевания.

Научная новизна. Впервые в Азербайджане проведено исследование PD-L1 и СОХ-2-экспрессии при предопухолевых заболеваниях и раке шейки матки. Показана взаимосвязь между уровнем экспрессии PD-L1 и СОХ-2 и степенью выраженности цервикальной дисплазии. В ходе работы прослежены корреляционные связи между PD-L1 и СОХ-2-рецепторным статусом и определёнными клинико-морфологическими показателями. Обнаружено влияние экспрессии данных маркеров на течение и исход заболевания, в частности на частоту рецидивирования и метастазирования. Продемонстрирована зависимость показателей выживаемости от PD-L1 и СОХ-2-рецепторного статуса. Последовательно доказывается значимость определения PD-L1 и СОХ-2-экспрессии при РШМ с целью уточнения клинического течения и прогноза заболевания.

Практическая значимость работы. Результаты научной работы позволят оптимизировать терапевтические подходы к РШМ, выделить группу больных высокого риска рецидива, нуждающихся в адьювантном системном лечении. Диагностика PD-L1 и СОХ-2-рецепторов при цервикальных интраэпителиальных дисплазиях позволит унифицировать алгоритм диагностики ДШМ с целью оценки риска прогрессирования, и конкретизации показаний к консервативным и/или хирургическим манипуляциям. Результаты работы используются в повседневной практике онкологов, онкогинекологов, патоморфологов.

Апробация диссертации. Основные материалы диссертации были представлены и обсуждены на научно-практической

конференции посвященной 85 летнему юбилею профессора М.М.Даватдаровой (Баку, 2020 г.), на международной научно-практической конференции генетика и генетические заболевания (Баку, 2020 г.), на международном научно-практическом конгрессе, посвященной 100-летию профессора Тамерлана Алиева (Баку, 2021 г.), на XI и XII Съездах онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (2020, 2021 гг.), на VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии (2021 г.), на научно-практической конференции «Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных» (Обнинск, 2021 г.) и на XXIV Республиканской научной конференции докторантов и молодых учёных (Баку, 2021 г.).

Апробация диссертации состоялась на межотделенческой конференции Азербайджанского медицинского университета (08 октября 2021 г.) и на Научном семинаре при диссертационном совете FD 1.02 действующий на базе Национального центра онкологии (12 декабря 2021 г. протокол №8).

По результатам исследования опубликовано 20 научных работ, изданных как в Азербайджане (6 статей, 4 тезисов), так и за рубежом (4 статей, 6 тезисов) и отражающих основное содержание работы.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты работы используются в практической деятельности клиницистов и патоморфологов Онкологической Клиники АМУ.

Диссертационная работа выполнена в Азербайджанском Медицинском Университете.

Структура и объём диссертации. Диссертация написана на русском языке на 170 страницах компьютерного текста (247.107 знаков). Состоит из введения (9.400 знаков), обзора литературы (48.144 знаков), материалов и методов (15.713 знаков), трех глав собственных исследований (49.733 + 31.330 + 21.415 знаков), заключения, выводов, практических рекомендаций (29.200 знаков) и списка литературы, включающего 217 источников литературы (36.858 знаков). Диссертация иллюстрирована 10 рисунками, 53 таблицами и 9 графиками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 70 больных с диагнозом рака шейки матки IA1- IIA2 стадий, получивших хирургическое лечение в Онкологической Клинике Азербайджанского Медицинского Университета и 35 больных с ДШМ, наблюдавшихся в онкологической клинике Азербайджанского Медицинского Университета и Национальном Центре Онкологии за период с 2017 по 2020 гг. Критерием исключения из исследования являлось наличие при первичном клиническом обследовании инвазии в параметрий и отдалённых метастазов (IIB, III и IV стадии заболевания), нерезектабельные опухоли, ранее проведённая неоадьювантная терапия, случаи рецидива, а также наличие в анамнезе сопутствующего онкологического заболевания другой локализации, по поводу которого проводилось системное лечение (химио- или гормонотерапия).

Контингент исследования представлен 105-ю больными, из них 70 (66,7%) – женщины с РШМ, 35 (33,3%) – с дисплазиями различной степени. Возраст пациенток колебался в пределах от 30 до 71-го года. Средний возраст женщин с РШМ составил $50,2 \pm 1,0$, у больных с ДШМ – $40,7 \pm 1,5$ лет. Более 2/3 всех случаев РШМ приходились на возрастную группу 40-59 лет (51 больная, 72,8%; $p < 0,001$, $F = 28,923$). Среди случаев с РШМ 19 (27,1%) женщин были в менопаузе, 27 (38,6%) – в пременопаузе и 24 (34,3%) – активно менструирующих. В случаях с ДШМ соответственно 3 (8,6%), 2 (5,7%) и 30 (85,7%). На предоперационном этапе во всех случаях РШМ диагноз был верифицирован гистологическим методом, цитологическое исследование было проведено 18 женщинам с РШМ, 25,7%. В группе ДШМ цитологическое исследование мазка осуществлялось во всех случаях (35 больных). У больных с РШМ в 15 случаях из 18 (83,3%) цитологический диагноз соответствовал гистологическому, в группе больных с ДШМ проведённая биопсия шейки матки в 30 из 35 случаев (85,7%) подтвердила цитологический диагноз. В результате проведённого морфологического исследования были сформированы группа больных с ДШМ, включающая CIN I – 7 ($20,0 \pm 6,8\%$), CIN II – 13 ($37,1 \pm 8,2\%$) и CIN III – 15 ($42,9 \pm 8,4\%$)

больных, и группа больных с РШМ (70 случаев).

В морфологической диагностике ДШМ и РШМ применялись цитологическое и гистологическое исследование мазков и биоптатов из шейки матки, описание цитологических заключений основывалось на классификации Bethesda, 2015. Гистологическое исследование проводилось на срезах парафиновых блоков, полученных на микротоме “MicromHM 325 (Thermo Scientific)”, с их последующим окрашиванием гематоксилином-эозином (аппарат для окрашивания “Varistain Gemini ES” Thermo Scientific).

Для изучения особенностей иммуногистохимической экспрессии PD-L1 и COX-2 были использованы коммерческие моноклональные кроличьи антитела к PD-L1 и к COX-2 (Rabbit Anti-COX2) фирмы “Medaysis”. Микроскопирование гистологических и иммуногистохимических препаратов было выполнено в идентичных условиях анализа и фотографирования на микроскопе “AxioScope A14”. Для обработки цифровых данных были использованы пакеты программ “Biostatistica-6,0” и “Морфолог”.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением дискриминантного – χ^2 -Pearson, непараметрического вариационного анализа – H-Kruskal-Wallis и регрессионного (процедура Каплан-Меера) анализов на базе программы SPSS-26. Разница считалась достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ PD-L1- И COX-2-ЭКСПРЕССИИ ПРИ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Средний возраст в подгруппах ДШМ составил: CIN I - 41,4±2,6 лет; CIN II – 41,8±3,2 года; CIN III – 39,3±1,9 лет ($P=0,734$, $F=0,312$). Результаты ИГХ окрашивания гистологических препаратов больных с CIN антителами к COX-2 выявили наличие определённой закономерности экспрессии в зависимости от выраженности степени тяжести дисплазии. Так, если для CIN I характерно слабое окрашивание – 71,4±17,1% всех случаев, для CIN II – умеренное (69,2±12,8% всех случаев), то для CIN III характерной является выраженная реакция на COX-2 (3+) (66,7±12,2% всех наблюдений), $P < 0,001$. С другой стороны, при CIN I не отмеча-

лось COX-2-экспрессии уровня 3+, а при CINIII – COX-2-экспрессии уровня 1+. Итоги ИГХ реакции с антителами к PD-L1-рецепторам в 15 (42,9±8,4%) случаях ДШМ выявили PD-L1-позитивность, остальные 20 (57,1±8,4%) были PD-L1-негативны. Здесь также, как и при реакции с COX-2, наблюдалась достоверная зависимость между PD-L1-экспрессией и степенью тяжести CIN (график 1).

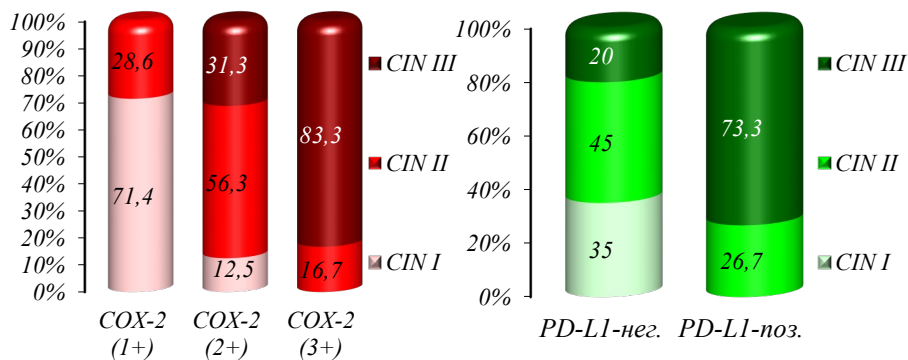


График 1. Степень тяжести ДШМ в зависимости от особенностей иммуногистохимической экспрессии PD-L1 и COX-2.

У больных с CIN I все случаи цервикальных неоплазий были PD-L1-негативны (7, 100%). У больных с CIN II также преобладали PD-L1-негативные варианты – 9 (69,2±12,8%), в то время как частота PD-L1-позитивных случаев составила 4 (30,8±12,8%). В подгруппе CIN III доля диагностированных PD-L1-позитивных форм ДШМ была достоверно выше, чем PD-L1-негативных – 11 (73,3±11,4%) и 4 (26,7±11,4%) случая соответственно, $P=0,003$, $P_H=0,003$. Таким образом, по мере возрастания степени тяжести ДШМ прослеживается тенденция увеличения PD-L1-экспрессирующих вариантов. Наряду с этим, CIN I характеризуются абсолютным отсутствием реакции на PD-L1.

Нами была также рассмотрена взаимосвязь между PD-L1-статусом и уровнем COX-2-экспрессии. При уровне экспрессии COX-2 1+ все случаи ДШМ были PD-L1-негативны – 7 (100,0%), при COX-2 2+ доля PD-L1-негативных и PD-L1-позитивных ва-

риантов была одинакова – по 8 ($50,0\pm 12,5\%$) случаев. В подгруппе COX-2 3+ отмечалось преобладание PD-L1-экспрессирующих вариантов над PD-L1-негативными – 7 ($58,3\pm 14,2\%$) и 5 ($41,7\pm 14,2\%$) соответственно, $P=0,034$, $P_H=0,038$.

Таким образом, результаты ИГХ исследования антителами к COX-2 и PD-L1 цервикальных интраэпителиальных неоплазий показывают, что ДШМ легкой степени характеризуются отсутствием реакции на PD-L1 и слабым (1+) уровнем окрашивания на COX-2. ДШМ средней степени тяжести (CINII) также характеризуются отсутствием PD-L1-экспрессии и умеренным уровнем COX-2-рецепции, в то время как ДШМ тяжелой степени (CINIII) склонны к PD-L1-экспрессии и выраженной (3+) реакции на COX-2.

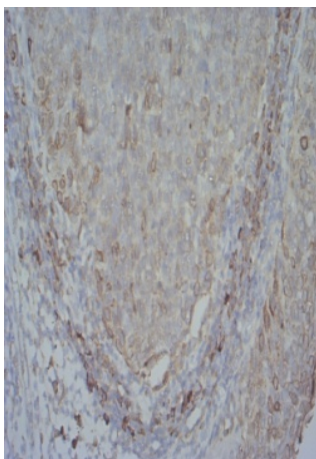
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ PD-L1- И COX-2-ЭКСПРЕССИИ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

У 70 больных с РШМ реакция с антителами на COX-2 во всех случаях выявила ту или иную степень экспрессии, COX-2-отрицательных случаев не встречалось. В 17 ($24,3\pm 5,1\%$) случаях выраженность экспрессии была оценена как COX-2-1+, в 28 ($40,0\pm 5,9\%$) – COX-2-2+ и в 25 ($35,7\pm 5,7\%$) – как COX-2-3+. В возрастном распределении, как и по среднему возрасту пациентов в сравниваемых группах достоверных отличий не наблюдалось ($P=0,201$).

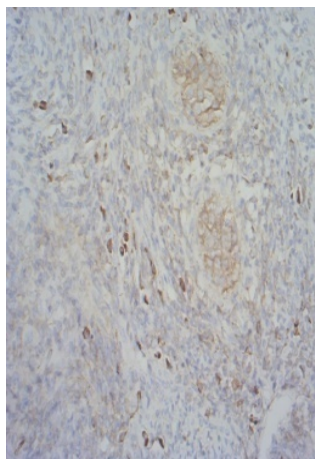
Гистологическая структура COX-2-экспрессирующих опухолей была следующая. Из зарегистрированных 7 случаев аденокарцином в 3 ($42,9\pm 18,7\%$) случаях рецепторный статус соответствовал COX-2 1+, в остальных 4 ($57,1\pm 18,7\%$) - COX-2 2+. Из 3 больных с плоскоклеточно-железистым раком в 1 ($33,3\pm 27,2\%$) наблюдении диагностирована COX-2 1+ и в 2 ($66,7\pm 27,2\%$) – COX-2 2+. Среди 60 случаев плоскоклеточного рака в 13 ($21,7\pm 5,3\%$) отмечалась COX-2 1+, в 22 ($36,7\pm 6,2\%$) - COX-2 2+ и в 25 ($41,7\pm 6,4\%$) - COX-2 3+-экспрессия ($P=0,156$, $P_H=0,041$). Таким образом, ни в одном случае аденокарциномы и плоскоклеточно-железистого рака не было выявлено COX-2 3+

экспрессии. Иными словами, все опухоли с выраженной реакцией СОХ-2 относились к плоскоклеточному раку.

Результаты ИГХ исследования антителами к СОХ-2 биоптатов шейки матки позволяют дать подробную характеристику СОХ-2-экспрессирующего РШМ (рис.1).



а) плоскоклеточный рак



б) аденосквамозная карцинома

Рис. 1. Экспрессия СОХ-2 опухолевой тканью рака шейки матки. Окрашивание: моноклональные антитела к СОХ-2. Увеличение: x200.

Так, СОХ-2-положительные клетки преимущественно определялись в строме опухоли – 62,9% (44 случая). Локализация СОХ-2-положительных клеток в основном соответствовала подэпителиальным тканям/экто-эндоцервикальному эпителию – 48 случаев (68,6%). Положительная реакция на СОХ-2 в адвентиции была обнаружена лишь в 18 случаях (25,7%). Несмотря на выявление отдельных единичных позитивных клеток, при постановке ИГХ реакции на срезах лимфатических узлов было идентифицировано отсутствие экспрессии СОХ-2. Аденокарциномы и аденосквамозный рак характеризовались СОХ-2-положительным рецепторным статусом (1+ и 2+), хотя выраженной экспрессии (3+) здесь не отмечалось. СОХ-2-позитивность лимфоидно-макрофагальных инфильтратов (ЛМИ) преимущественно

но колебалась в пределах от 0 до 50% (62 случая, 88,6%). Уровень экспрессии СОХ-2 выше 50% отмечался лишь в 8 случаях РШМ, причём 7 из них пришлось на группу пациентов с высоким уровнем ЛМИ. Таким образом, просматривается связь между высокой экспрессией СОХ-2 и выраженностью ЛМИ.

Анализ зависимости морфологических параметров в зависимости от уровня СОХ-2-экспрессии включал в себя также определение корреляции данного показателя с размером, глубиной инвазии и степенью дифференциации опухоли. Изучение размеров СОХ-2-продуцирующих опухолей установило, что при уровне экспрессии 1+ преобладали опухоли размером до 2 см (47,1%), тогда как при экспрессии 2+ и 3+ - новообразования размером 2-4 см ($P=0,044$, $P_H=0,019$). Выяснение взаимосвязи между инвазией и СОХ-2-статусом позволило определить, что в целом по всем подгруппам наблюдается преобладание вариантов РШМ с глубокой инвазией - ≥ 10 мм, однако с возрастанием степени СОХ-2-экспрессии их доля увеличивается – от 41,2% при СОХ-2 1+ до 64,3 при СОХ-2 2+ и 72,0% при СОХ-2 3+. С другой стороны, 5 (71,4%) из 7 случаев с минимальной инвазией приходится на подгруппу СОХ-2 1+ и лишь 2 (28,6%) – на подгруппу с СОХ-2 3+, $P=0,020$, $P_H=0,045$. Исследование частоты встречаемости новообразований различной степени дифференциации в зависимости от СОХ-2-экспрессии выявило, что если при РШМ СОХ-2 1+ высокодифференцированные опухоли составляли более половины (52,9%) всех случаев, то при СОХ-2 2+ их процент снижается до 14,3, а при СОХ-2 3+ данный вариант новообразований вообще не встречался. Что касается средне- и низкодифференцированных случаев, то по мере усиления СОХ-2-экспрессии наблюдается тенденция увеличения их частоты встречаемости в совокупности от 47 до 100%, $P=0,001$, $P_H=0,002$.

Регионарные метастазы РШМ считаются одним из предикторов негативного прогноза, ответственным за частоту локорегионарных рецидивов и отдалённых метастазов, в этом контексте изучение частоты обнаружения метастазов в лимфатических узлах в зависимости от выраженности СОХ-2-экспрессии имеет важное значение. В подгруппе СОХ-2 1+ метастазы в лимфати-

ческих узлах были выявлены лишь в 1 (5,9±5,7%) случае, в подгруппе СОХ-2 2+ число больных с метастазами в регионарной зоне равнялось 7 (25,0±8,2%). Среди СОХ-2 3+ больных число N1-случаев соответствовало 2, или 8,0±5,4% соответственно, $P=0,110$, $P_H=0,114$. Таким образом, при любой степени экспрессии СОХ-2 метастазы в лимфатических узлах встречаются вне зависимости от рецепторного статуса опухоли. Распределение стадий среди СОХ-2-положительных случаев выявило наличие некоторых закономерностей. Так, характерной чертой во всех подгруппах является преобладание IV стадии – 58,8, 75,0 и 72,0% соответственно при экспрессии СОХ-2 1+, 2+ и 3+. Однако у больных с РШМ СОХ-2 1+ частота встречаемости IA стадии равна 29,4%, что составляет 71,4% от всех наблюдений в этой стадии. У больных с СОХ-2 3+ доля больных во IIА стадии равна 12,0%, что составило $\frac{3}{4}$ всех случаев РШМ, диагностированного в этой стадии, $P=0,010$, $P_H=0,035$.

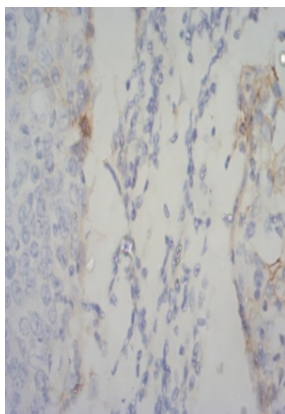
В результате проведенного иммуногистохимического исследования в 19 (27,1±5,3%) случаях РШМ была идентифицирована PD-L1-рецепция, в 51 (72,9±5,3%) случае опухоли были PD-L1-негативны. Возрастные характеристики сравниваемых групп были схожи, в обеих преобладали пациентки в возрасте 40-59 лет – 78,9 (15 случаев) и 70,6% (36 случаев), $P=0,672$, $P_H=0,367$.

Все PD-L1+ случаи были представлены плоскоклеточным раком, случаев аденокарциномы и плоскоклеточно-железистого рака не было зарегистрировано.

Большинство PD-L1-позитивных вариантов характеризовалось наличием рецепторов как в паренхиме, так и в строме – 14 из 19, 73,7%, причем в паренхиме окрашивались большей частью опухолевые клетки – 54,4%, тогда как остальные 45,6% – это опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (рис.2). PD-L1-экспрессия в перитуморальных участках в 90% (63 из 70) была положительной, при этом во всех случаях позитивной реакции в опухолевой паренхиме/строме (14 больных) перитуморальные ткани также были PD-L1-позитивны.

У этой категории больных PD-L1-экспрессия наблюдалась в основном в строме слизистой оболочки и межмышечной про-

слойке стенки матки – 81,4% (57 случаев). Адвентиция шейки матки в целом была PD-L1-негативной – 53 пациентки, 75,7%.



Плоскоклеточный рак

Рис. 2. Микроскопическая картина экспрессии PD-L1 при плоскоклеточном раке шейки матки.

Несмотря на наличие отдельных окрашенных клеток, исследование лимфатических узлов позволило прийти к заключению об отсутствии в них PD-L1-экспрессии, так как суммарный ПКП для лимфоузлов был меньше единицы. В нашем исследовании PD-L1-положительный рецепторный статус был характерен для плоскоклеточного РШМ, случаи аденокарциномы и плоскоклеточно-железистого рака не экспрессировали этот вид белка. В последних двух видах РШМ при общей негативной оценке отмечалось слабое окрашивание TILs в опухолевой строме. Отдельное внимание было уделено степени выраженности ЛМИ в биоптатах ШМ. В целом, в исследуемых образцах РШМ преобладали случаи со средней степенью ЛМИ – 38 больных, 54,3%. В данном контексте представляет интерес степень выраженности PD-L1-экспрессии в ЛМИ ШМ PD-L1-позитивных больных. По уровню PD-L1 в ЛМИ PD-L1-позитивных больных преобладали варианты со средней степенью экспрессии – 9 случаев, 47,4%. Наблюдаемый в 3 случаях высокий уровень ПП PD-L1 был выявлен у больных с высокой степенью ЛМИ.

Были проанализированы взаимосвязи между рецепторным статусом и размером, а также глубиной инвазии и степенью дифференциации опухоли. В обеих группах большинство составили больные РШМ с размером опухоли ≥ 2 см, однако в группе PD-L1+ опухолей их доля была больше – 89,4% (17 случаев из 19) против 68,6% (35 случаев из 51), $P=0,079$, $P_n=0,026$. По глубине инвазии ситуация с PD-L1-позитивным и PD-L1-негативным РШМ была следующей: в обоих случаях преобладали опухоли с глубиной инвазии ≥ 10 мм, 84,2% (16 случаев) и 52,9% (27 случаев) соответственно, с выраженным перевесом у PD-L1-экспрессирующих форм, $P=0,098$, $P_n=0,013$. В группе PD-L1-позитивных опухолей преобладали опухоли низкой (G3) степени дифференциации – 12 из 19 случаев (63,2 \pm 11,1%), тогда как среди PD-L1-негативных чаще наблюдались опухоли G2 градации – 23 (45,1 \pm 7,0%) случая, $P=0,010$, $P_n=0,003$. Иначе говоря, в нашем контингенте исследования PD-L1-позитивность сочеталась с низкой степенью градации (G3), при этом высокодифференцированные формы в этой группы новообразований не встречались. Особенности регионарного метастазирования PD-L1-позитивного РШМ также были отличны от PD-L1-негативного. Из 19 PD-L1+ вариантов РШМ у 8 (42,1 \pm 11,3%) были обнаружены метастазы в лимфатических узлах, тогда как этот же показатель у PD-L1-отрицательных форм был равен 3,9 \pm 2,7% (2 случая), $P<0,001$, $P_n<0,001$. Таким образом, достоверно было установлено наличие корреляции между экспрессией клетками цервикального рака PD-L1-рецепторов и метастазированием в лимфатические узлы. По-видимому, данный факт, также, как и постепенная потеря опухолью дифференциации эпителия является частью общего процесса малигнизации, характерного для РШМ с «длительной историей» развития и характеризующимся одновременно углублением атипии и приобретением клеткой новых свойств.

Очевидно, что существующие различия в размерах и степени инвазии опухоли, а также частоте регионарного метастазирования должны отразиться и на частоте распределения стадий РШМ. При PD-L1-позитивных вариантах РШМ наблюдается

полное отсутствие больных в IA стадии (РШМ с минимальной (<5 мм) инвазией, определяющейся только микроскопически). В обеих группах преобладающей является IB стадия, однако среди PD-L1-позитивных их доля достоверно ниже, чем среди PD-L1-негативных (57,9±11,3% и 74,5±6,1% соответственно). Наиболее важным фактом считаем явное преобладание среди PD-L1-позитивных больных случаев в IIIС стадии (42,1±11,3%), по сравнению с таковой у PD-L1-негативных (3,9±2,7%), $P<0,001$, $P_n=0,001$.

Одной из задач, поставленных в исследовании, было изучение влияния СОХ-2- и PD-L1-статуса на рецидивирование и метастазирование РШМ, а также взаимосвязи между последними и клинико-морфологическими показателями. За текущий период было установлено развитие локорегионарных рецидивов у 14 (20,0±4,8%) пациенток, в среднем период от момента обращения больной до развития рецидива составил 29,3±1,2 мес. Преобладающее большинство рецидивов наблюдалось у больных после радикальной гистерэктомии – 13 из 14, 92,9%. В целом же, после простой гистерэктомии и модифицированной радикальной гистерэктомии рецидивов отмечено не было, а после расширенной радикальной гистерэктомии частота рецидивов составила 16,7±15,2% (1 случай), $P=0,044$, $P_n=0,286$. 9 из 14 рецидивов (64,3%) приходилось на IB стадию; у пациентов IIIС стадии рецидив развился в 4 из 10 случаев (40,0%, $P=0,341$, $P_n=0,228$). Изучение структуры рецидивов в зависимости от степени дифференциации опухоли выявило отсутствие корреляции между этими показателями. Так, среди пациенток с РШМ G1 градации за текущий период наблюдения рецидивов не отмечалось, у больных с опухолями G2 и G3 градации их частота составила по 7 рецидивов в каждой подгруппе (23,3±7,7 и 25,9±8,4% соответственно, $P=0,132$, $P_n=0,136$). Разбор частоты рецидивов с учётом размеров и инвазии опухоли выявил, что при опухолях размером <2см рецидивов не наблюдалось, все рецидивы развились у больных с опухолями размером более 2 см, $P=0,048$, $P_n=0,050$. Соотношение между развитием рецидивов и глубиной инвазии опухоли было следующим – 13 из 14

рецидивов (92,9%) наблюдались у пациентов с глубиной инвазии опухоли более 10 мм. В целом, среди опухолей с глубиной инвазии 5-10 и ≥ 10 мм частота рецидивов составила 1 (5,0 \pm 4,9%) и 13 (30,2 \pm 7,0%) соответственно (P=0,061, P_H=0,064). У пациентов с метастазами в лимфатических узлах (N1) рецидив развился у 4 больных из 10 (40,0 \pm 15,5%), тогда как среди больных с N0 число рецидивов было равно 10 (16,7 \pm 4,8%) (P=0,088, P_H=0,090).

Согласно задачи исследования, нами изучены корреляционные отношения между частотой рецидивов и выраженностью COX-2- и PD-L1-экспрессии. В подгруппе больных COX-2 1+ рецидив был выявлен в 1 (5,9 \pm 5,7%), COX-2 2+ - 4 (14,3 \pm 6,6%); 9 из 14 (64,3%) рецидивов были выявлены у пациенток с COX-2 3+ уровнем экспрессии (36,0 \pm 9,6% всех COX-2 3+ случаев), P=0,035, P_H=0,037 (табл. 1).

Судя по полученным результатам, с повышением уровня экспрессии COX-2 возрастает и частота рецидивов. В данных подгруппах различались также сроки развития рецидивов – при COX-2 1+ РШМ средний период появления рецидива составил 26 мес., COX-2 2+ - 11,7 \pm 1,1 мес., COX-2 3+ - 8 \pm 0,9 мес. (P=0,001, F=12,559).

Таблица 1
Частота рецидивов в зависимости от уровня
COX-2 экспрессии

Рецидив	COX-2 1+	COX-2 2+	COX-2 3+	Всего	p
Рецидива нет	16 94,1 \pm 5,7%	24 85,7 \pm 6,6%	16 64,0 \pm 9,6%	56 80,0 \pm 4,8%	P=0,035 P _H =0,037
Рецидив есть	1 5,9 \pm 5,7%	4 14,3 \pm 6,6%	9 36,0 \pm 9,6%	14 20,0 \pm 4,8%	
Всего	17 24,3 \pm 5,1%	28 40,0 \pm 5,9%	25 35,7 \pm 5,7%	70 100%	

Как показывают результаты исследования, между развитием рецидива и продукцией клетками PD-L1-маркера также существует определённая корреляция. Так, среди PD-L1-негативных больных рецидив был обнаружен в 5 случаях из 51 (9,8 \pm 4,2%), тогда как в группе PD-L1-позитивных – в 9 случаях из 19, 47,4 \pm 11,5% (P<0,001, P_H=0,001) (таб.2) В исследуемых

PD-L1-подгруппах отличия касались также сроков появления рецидивов. Средний период развития рецидива у PD-L1-позитивных пациенток был $16,3 \pm 2,1$, у PD-L1-негативных – $19,1 \pm 1,5$ мес. ($P=0,801$, $F=0,067$). Следовательно, можно утверждать, что экспрессия опухолевыми клетками рецептора чек-поинтов PD-L1 сопряжён с высокой частотой рецидивов и в определённой мере ответственна за отрицательный прогноз заболевания.

Таблица 2
Частота рецидивов в зависимости от PD-L1-экспрессии

Рецидив	PD-L1- негативный	PD-L1- позитивный	Всего	p
Рецидива нет	46 $90,2 \pm 4,2\%$	10 $52,6 \pm 11,5\%$	56 $80,0 \pm 4,8\%$	$P < 0,001$ $P_H < 0,001$
Рецидив есть	5 $9,8 \pm 4,2\%$	9 $47,4 \pm 11,5\%$	14 $20,0 \pm 4,8\%$	
Всего	51 $72,9 \pm 5,3\%$	19 $27,1 \pm 5,3\%$	70 100	

Отдалённые метастазы были диагностированы у 18 ($25,7 \pm 5,2\%$) больных, средний период появления метастазов составил $29,7 \pm 1,1$ мес. Проведённые подсчёты установили отсутствие взаимосвязей между частотой метастазирования и возрастом, видом лечения и оперативного вмешательства. Если обобщить, то 13 из 18 ($72,2\%$) метастазов были диагностированы у пациенток в возрасте 40-59 лет ($P=0,533$, $P_H=0,539$), а основная масса метастазов наблюдалась у женщин после радикальной гистерэктомии – 14 из 18 случаев ($77,8\%$), хотя в структуре операций доля метастазов при расширенной радикальной гистерэктомии была наибольшей - $33,3 \pm 19,2\%$ ($P=0,117$, $P_H=0,121$).

Частота метастазирования РШМ варьировала в зависимости от степени дифференциации опухоли. В нашем контингенте исследования среди больных с высокодифференцированным РШМ (13 случаев) за текущий период наблюдения метастазов не наблюдалось, у пациенток со среднедифференцированными формами РШМ отдалённые метастазы развились в 9 случаях из 30 ($30,0 \pm 8,4\%$), тогда как при низкодифференцированном цер-

викальном раке это соотношение составило 9 из 27 (33,3±9,1%) ($P=0,061$, $P_n=0,063$). Таким образом, среди пациенток с отдалёнными метастазами (18 случаев) процентное соотношение средние- (9 случаев) и низкодифференцированных форм (9 совпадений) РШМ была одинаковым – по 50,0% каждое. Корреляция между частотой метастазирования и размером новообразования была следующей – подавляющее большинство метастазов – 16 (88,9%) случаев были диагностированы у пациенток с РШМ размером ≥ 2 см, $P=0,067$, $P_n=0,070$.

При опухолях с минимальной инвазией (< 3 мм и 3-5 мм) за текущий период наблюдения метастазов диагностировано не было, в то время как при РШМ с инвазией 5-10 мм метастазы наблюдались у 2 (10,0±6,7%), ≥ 10 мм – у 16 (37,2±7,4%). Следовательно, все метастазы (18 случаев) развились после лечения РШМ с глубиной инвазии ≥ 5 мм, причём нарастание степени инвазии прямо пропорционально с частотой метастазирования; если выразить это взаимоотношение в цифрах, то увеличение инвазии на 5 мм сопровождается более, чем 3-кратным возрастанием частоты метастазирования – с 10,0 до 37,2% ($P=0,046$, $P_n=0,049$).

В контексте исследования актуальным является изучение взаимосвязей между наличием метастазов в лимфатических узлах и развитием впоследствии отдалённых метастазов, учитывая, что вовлечение в процесс регионарной зоны при РШМ считается неблагоприятным фактором прогноза. В нашем исследовании метастазы в лимфатических узлах были обнаружены в операционных материалах 10 больных (14,3±4,2%). Впоследствии отдалённые метастазы развились у 6 из них (60,0±15,5%), тогда как среди больных с отсутствием регионарных метастазов (N0) частота метастазирования была 20,0±5,2% ($P=0,007$, $P_n=0,008$).

Количественное распределение метастазов у больных в разных стадиях РШМ также было неоднородным. Так, у больных в IA стадии метастазов не наблюдалось, из 18 диагностированных метастазов 11 (22,4±22,6% всех больных в данной стадии) были выявлены у пациенток в IB стадии, что составило 61,1% всех метастазов; во IIA частота метастазов составила 1 (25,0±21,7%), в IIC – 6 (60,0±15,5%), $P=0,031$, $P_n=0,033$. Это со-

относится с данными частоты метастазирования при опухолях различной степени инвазии и частотой вторичных изменений в регионарных лимфатических узлах.

Следуя программе исследования, была рассмотрена также взаимная корреляция между частотой метастазирования и экспрессией изучаемых рецепторов. У пациенток с уровнем СОХ-2-экспрессии 1+ метастазы развились у 1 (5,9±5,7%) больной, при СОХ-2 2+ - у 8 (28,6±8,5%) и при СОХ-2 3+-экспрессии – у 9 (36,0±9,6%). Средний период появления метастазов в зависимости от выраженности СОХ-2-экспрессии также был наименее коротким у пациенток с СОХ-2 3+ формой РШМ – 13,2±4,1 мес., у женщин с СОХ-2 2+ - 20,1±1,9 мес. и у больных с СОХ-2 1+ - 28 мес. (P=0,044, F=6,124). Следовательно, частота метастазирования опухолей с уровнем экспрессии СОХ-2 1+ была минимальной. В общей структуре метастазов с небольшой разницей преобладали больные с экспрессией СОХ-2 3+ (9 из 18 диагностированных метастазов, 50,0%, P=0,082, P_n=0,085).

Результаты изучения влияния PD-L1-статуса на метастазирование РШМ показали наличие статистически достоверной корреляции между этими показателями. Так, частота метастазов у PD-L1-позитивных больных составила 52,6±11,5% (10 случаев), тогда как у PD-L1-негативных - 15,7±5,1% (8 случаев). Таким образом, в 10 случаях из 18 больные с отдалёнными метастазами были PD-L1-позитивны – 55,6% (P=0,002, P_n=0,002). Средний период от момента обращения больной до развития метастаза у PD-L1-позитивных пациенток составил 19,5±2,3 мес., у PD-L1-негативных – 28,2±1,6 мес., P=0,024, F=6,220.

Таким образом, в нашем контингенте исследования экспрессия опухолевыми клетками СОХ-2-рецептора сопровождалась достоверным увеличением как частоты рецидивов, так и сроков их появления, а экспрессия PD-L1-рецептора – доказанным повышением частоты как рецидивов, так и метастазов, а также сроков их развития.

На заключительном этапе нами были исследованы показатели выживаемости больных РШМ в зависимости от выраженности СОХ-2-экспрессии и наличия/или отсутствия PD-L1-

рецепции. В целом, летальный исход был зафиксирован в 6 случаях ($8,6 \pm 3,3\%$). Длительность наблюдения колебалась в пределах от 12 до 50 мес., средний период наблюдения составил $31,3 \pm 1,0$ мес., средний период наступления летального исхода был равен $31,0 \pm 1,0$ мес. Средние значения безрецидивной выживаемости для всего контингента исследования составили $28,0 \pm 1,2$ мес., выживаемости без метастаза – $28,2 \pm 1,1$ мес., общей выживаемости – $29,7 \pm 1,0$ мес. Для каждого сравниваемого контингента больных (группы с COX-2 1+, 2+ и 3+ экспрессией; PD-L1-негативные и PD-L1-позитивные варианты РШМ) сравнивались средние значения и медиана безрецидивной выживаемости, выживаемости без метастаза и общей выживаемости.

Согласно полученным данным, средние значения безрецидивной выживаемости пациентов с COX-2 1+ экспрессией составили $32,3 \pm 2,0$, COX-2 2+ - $30,7 \pm 2,2$, COX-2 3+ - $24,1 \pm 1,6$ мес. Медиана безрецидивной выживаемости в указанных группах была $33,0 \pm 2,6$, $30,0 \pm 1,3$ и $26,0 \pm 1,3$ мес. соответственно ($P=0,009$). В зависимости от уровня экспрессии COX-2 средние значения выживаемости без метастазов были следующими: в подгруппе COX-2 1+ - $32,2 \pm 2,0$, COX-2 2+ - $30,2 \pm 2,0$ и в подгруппе COX-2 3+ - $25,0 \pm 1,3$ мес. (график 2).

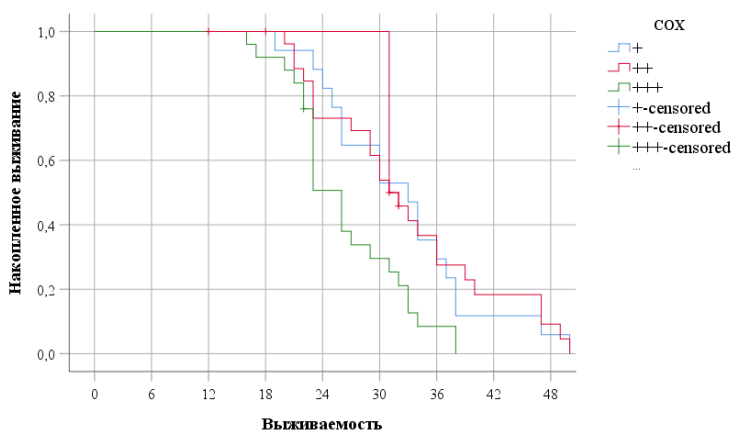


График 2. Общая выживаемость больных РШМ в зависимости от уровня COX-2-экспрессии.

Медиана выживаемости без метастазов была равна $33,0 \pm 3,3$, $30,0 \pm 2,5$ и $26,0 \pm 1,3$ мес. соответственно ($P=0,011$). Показатели общей выживаемости больных РШМ в зависимости от выраженности СОХ-2-экспрессии за текущий период наблюдения были следующими: в подгруппе СОХ-2 1+ - $32,8 \pm 2,0$, СОХ-2 2+ - $32,4 \pm 1,9$ и СОХ-2 3+ - $26,3 \pm 1,2$ мес. Медиана выживаемости упомянутых категорий пациенток была соответственно $33,0 \pm 3,3$, $31,0 \pm 1,9$ и $26,0 \pm 1,0$ мес. ($P=0,008$).

Таким образом, повышение уровня СОХ-2-экспрессии от 1+ к 3+ сопровождалось достоверным снижением как средних показателей выживаемости, так и медианы выживаемости больных.

Идентичный анализ был проведён также в зависимости от PD-L1-экспрессии РШМ. Средние значения безрецидивной выживаемости при PD-L1-позитивном РШМ были достоверно ниже, чем при PD-L1-негативном, $23,6 \pm 1,7$ и $30,5 \pm 1,4$ мес. соответственно (график 3).

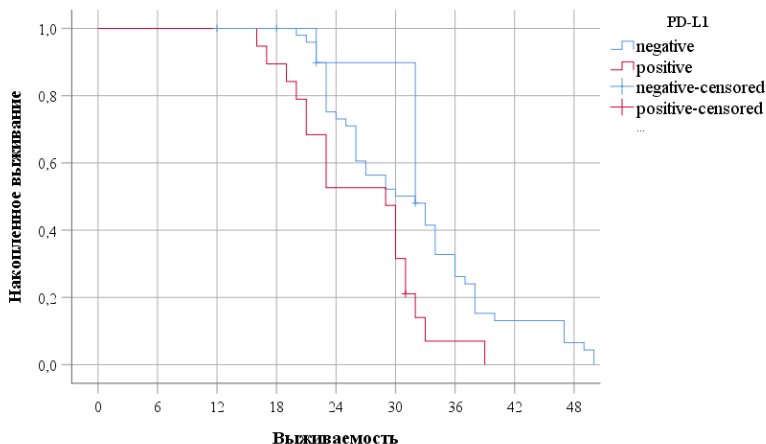


График 3. Общая выживаемость больных PD-L1-позитивным РШМ.

Для данных групп отличия наблюдались также в значениях медианы выживаемости, у PD-L1-позитивных она была значительно ниже, чем у PD-L1-негативных – $23,0 \pm 2,9$ против $30,0 \pm 2,6$ мес. соответственно ($P=0,002$). Выживаемость без мета-

стазов у пациенток с PD-L1-позитивным РШМ, как и безрецидивная выживаемость, была достоверно ниже таковой у PD-L1-негативных – $23,3 \pm 1,7$ и $30,8 \pm 1,2$ мес. соответственно.

Показатели медианы выживаемости без метастазов были: при PD-L1-негативных её значения равнялись $29,0 \pm 2,4$, тогда как при PD-L1-негативных – $23,0 \pm 2,9$ мес. ($P=0,001$). В соответствии с вышеприведёнными данными, значимая разница наблюдалась также в показателях общей выживаемости – в группе больных PD-L1-позитивным РШМ средние значения общей выживаемости были $26,5 \pm 1,5$, медианы выживаемости – $29,0 \pm 2,8$ мес., тогда как те же показатели в группе PD-L1-негативного РШМ составили $31,7 \pm 1,2$ и $32,0 \pm 2,9$ мес. соответственно ($P=0,01$). Следовательно, можно с высокой долей вероятности утверждать о негативном влиянии PD-L1-экспрессии на показатели выживаемости больных, в этом аспекте представляется актуальным определение указанного рецептора (наряду с COX-2) при РШМ для получения более полной картины заболевания с учетом молекулярно-биологических параметров опухоли с перспективой дальнейшей коррекции системной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Имеется прямая связь PDL-1 позитивного статуса со стадией и степенью дифференцировки РШМ. Так, опухоли I стадии достоверно чаще PDL-1 негативны, тогда как при III стадии преобладают PDL-1 позитивные опухоли ($p < 0,001$). PDL-1 позитивные опухоли встречаются только при РШМ G2-3 ($p=0,010$) [6, 16, 18].
2. Локо-регионарное метастазирование статистически достоверно коррелирует с PDL-1 позитивностью РШМ ($p < 0,001$) [9, 16].
3. Интенсивность реакции по COX2 прямо коррелирует со стадией ($p=0,01$), степенью дифференцировки ($p=0,002$), размером ($p=0,044$) и глубиной инвазии ($p=0,020$) РШМ [9].
4. При ДШМ CIN III достоверно чаще встречается интенсивная экспрессия COX2 ($p < 0,001$). PDL-1 позитивный иммуногистохимический статус достоверно чаще встречается при CIN II и CIN III ($p=0,003$). Для PDL-1 позитивного статуса ДШМ

характерны умеренная и выраженная экспрессия COX2 ($p=0,034$) [4, 5, 10, 11, 19]

5. Интенсивная реакция по COX2 статистически достоверно повышает риск развития рецидивов ($p=0,035$) и метастазов ($p<0,001$), а также снижает показатели безрецидивной ($p=0,009$), без метастатической ($p=0,011$) и общей выживаемости ($p=0,008$) больных с РШМ [8, 13, 16].
6. PDL-1 позитивный статус опухоли также статистически достоверно повышает риск развития рецидивов ($p<0,001$) и метастазов ($p=0,002$), а также снижает показатели безрецидивной ($p=0,001$), без метастатической ($p=0,002$) и общей выживаемости ($p=0,011$) больных с РШМ [13,16,20].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ИГХ диагностика PD-L1- и COX-2-рецепторного статуса при ДШМ является достоверным методом оценки риска прогрессирования СИНи должна учитываться в планировании терапевтического алгоритма.
2. PD-L1- и COX-2-экспрессии при РШМ являются достоверными прогностическими факторами, коррелирующими с клинико-морфологическими показателями и выживаемостью больных. Считаём определение данных параметров необходимым в связи с возможностью коррекции системного лечения РШМ.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Солтанова И.Ф. Эпидемиологическая ситуация и проблема скрининга рака шейки матки в мире и Азербайджанской Республике // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, - 2019. - №2, – с 105-108
2. Солтанова, И.Ф. PD-1 как предиктор противоопухолевого иммунитета перспективы определения и возможности коррекции при раке шейки матки / И.Ф.Солтанова, Н.И.Мехдиева, А.Ю.Казиев //Azərbaycan Tibb Jurnalı, -2019, -№4, - с. 155-160.
3. Солтанова, И.Ф. Корреляционные аспекты повышенной экспрессии COX-2 и морфологических параметров опухоли при РШМ / И.Ф.Солтанова, Н.И.Мехдиева // Sağlamlıq Jurnalı, - 2020.

-№2, – с. 189-193

4. Soltanova, I.F. Immunohistochemical diagnostics of PD-L1 and COX-2 receptors in cervical neoplasia: possibilities of a differentiated approach / I.F.Soltanova, N.I.Mehdiyeva // *European Science Review*, - 2020. № 9-10 – p. 7-11
5. Солтанова, И.Ф., Мехдиева, Н.И., Гасанов, И.Э. Данилова А.А. Особенности экспрессии СОХ-2 и PD-L1 в биоптатах шейки матки при разных степенях цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) // *Евразийский Онкологический Журнал*, - 2020. -№ 2, том 8, -с .348
6. Солтанова, И.Ф., Мехдиева, Н.И., Мурадов, Х.К. Особенности стромальных капилляров стромы в процессе прогрессии рака шейки матки// *Евразийский Онкологический Журнал*, - 2020. - № 2, том 8,- с .347
7. Soltanova, İ.F, Mehdiyeva, N.İ Prognostic significance of PD-L1 studiesin cervical dysplasia // *İnsan genetikası və genetik xəstəliklər beynəlxalq elmi praktik konfransın materialları*, - 2020. - s.117
8. Солтанова,И.Ф. Возможности дифференцированного подхода к прогнозу рака шейки матки // Prof. M.M. Davatdarovanın anadan olmasının 85 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfransın materialları, - Bakı, -2020.- s.190
9. Soltanova, I.F. Clinical and prognostic analysis of the expression of PD-L1 and COX-2 receptors in cervical cancer patients with lymph node metastases / I.F.Soltanova, N.I.Mehdiyeva // *The European Journal of Biomedical and LifeScience*, - 2021. -№ 1-2, – p 3-7
10. Soltanova I.F. Significance of the expression of PD-L1 and COX-2 receptors in the complex diagnosis of cervical neoplasia / I.F.Soltanova, N.I.Mehdiyeva // *Вестник современной и клинической медицины*, - 2021.-Т.14, -№3, -с.44-50
11. Солтанова, И.Ф. Иммуногистохимическая диагностика PD-L1 и СОХ-2 рецепторов при цервикальных неоплазиях: возможности дифференцированного подхода // *Azərbaycan Onkologiya Jurnalı*, - 2021.-№2 – с .116-121
12. Солтанова, И.Ф. Особенности PD-L1-рецепции различных гистоструктур при PD-L1-позитивном РШМ / И.Ф.Солтанова, Н.И.Мехдиева, А.С. Исманлы // *Sağlamlıq Jurnalı*, - 2021. -№2,

с.112-118

13. Солтанова, И.Ф. Клинико-прогностический анализ экспрессии рецепторов PD-L1 и СОХ-2 у больных раком шейки матки с метастазами в лимфатических узлах» / И.Ф.Солтанова, Н.И. Мехдиева // Современная наука: серия - Естественные и технические науки,- 2021.- №11, с.150-156.
14. Солтанова, И.Ф. Молекулярно-биологические параметры (PD-L1 и СОХ-2- рецепторы) и прогноз РШМ / И.Ф.Солтанова, Н.И.Мехдиева, Г.И.Керимова // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, - 2021. - №2, – с .32-35
15. Солтанова, И.Ф. Динамика морфологических изменений и количественная оценка рецепторов противоопухолевого иммунитета (PDL-1) при CINIII // Международный научно-практический конгресс, посвященный 100-летию профессора Тамерлана Алиева, -Баку; -2021, -с. 116
16. Солтанова, И.Ф. Мехдиева, Н.И., Керимова, Г.И., Исманлы А. PD-L1-позитивный рак шейки матки морфометрические особенности опухоли // Евразийский Онкологический Журнал, -2021.- том 9,- с.156-157.
17. Солтанова, И.Ф., Мехдиева, Н.И., Казиев, А.Ю. Особенности гистодифференциации и регионального метастазирования PD-L1-позитивного РШМ // Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных, -Обнинск; - 2021, -с.26
18. Солтанова, И.Ф., Мехдиева, Н.И. Взаимосвязь PD-L1 позитивности рака шейки матки с клинической стадией и объемом проведенной терапии // Успехи молекулярной онкологии, VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии, - 2021, том 8, -№ 4, -с.132-133
19. Солтанова, И.Ф., Мехдиева, Н.И. Перспективы диагностики PD-L1- и СОХ-2-рецепции при дисплазиях шейки матки // Успехи молекулярной онкологии, VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии, - 2021, том 8, -№ 4, -с.151-152
20. Soltanova İ.F. PD-L1 reseptorlarının ekspressiyası və uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələrin yaşaması – xəstəliyin proqnozunu qiymətləndirmək üçün yeni yanaşmalar // Doktorantların və Gənc tədqiqatçıların XXIV Respublika Elmi Konfransını, 2021, s.56

Условные сокращения

РШМ – рак шейки матки

ДШМ – дисплазия шейки матки

CIN – cervical intraepithelial neoplasia

ИГХ – иммуногистохимическая

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesion

HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion

PD-L1 – programmed death ligand 1

COX-2 – cyclooxygenase-2

Защита диссертации состоится «01» апреля 2022 года в 14⁰⁰ на заседании Диссертационного совета FD 1.02 действующей на базе Национального центра онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики.

Адрес: AZ 1122, г.Баку, ул. Г.Зардаби 79В

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на сайте aak.gov.az.

Автореферат разослан по соответствующим адресам

«18» февраля 2022 г.

Подписано в печать: 15.02.2022

Формат бумаги: 60x84^{1/16}

Объем: 39.637 символов.

Тираж: 70