



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.3.003>



Полатова Д.Ш.¹✉, Шукуллаев А.Т.¹, Саитов Х.Х.², Хайитов Ф.Э.¹, Мадалиев А.А.²,
Солиев Е.Х.¹

¹ Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии, Ташкент, Узбекистан

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкентский городской филиал, Ташкент, Узбекистан

Новые подходы в диагностике и лечении герминогенных опухолей яичников детского и подросткового возраста

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Подана: 20.07.2024

Принята: 10.09.2024

Контакты: polatova.dj@gmail.com, dr.anvarshukullaev@gmail.com, saitovkhusan@mail.ru, khayitov-f@inbox.ru, a.madaliev.pathology@gmail.com, lifesta1996@gmail.com

Резюме

Наше сообщение основано на результатах иммуногистохимического метода обследования 20 пациенток с герминогенными опухолями яичников I–IV стадий, диагностированных и пролеченных в отделениях детской онкологии и онкогинекологии национального онкологического научного центра и онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Узбекистан с 2010 по 2023 г. Экспрессия мутации гена p53 и онкопротеина bcl-2 в неэпителиальных опухолях яичников у больных детей и подростков характеризуется высокими и низкими показателями, что позволяет использовать данное определение скорости для выявления актуальности прогноза патологии. В группе с высоким показателем mt p53 имело место агрессивное течение опухолевого процесса и в последующем у этих пациентов возникали ранние рецидивы и метастазы, что потребовало проведения повторной агрессивной химиотерапии.

Ключевые слова: герминогенная опухоль яичника, иммуногистохимия, химиотерапия

Polatova D.¹, Shukullaev A.¹, Saitov Kh.², Khayitov F.¹, Madaliev A.², Soliev E.¹

¹ Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology Center, Tashkent, Uzbekistan

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

New Approaches in Diagnostics and Treatment of Germ-Cell Ovarian Tumors in Children and Adolescents

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 20.07.2024

Accepted: 10.09.2024

Contacts: polatova.dj@gmail.com, dr.anvarshukullaev@gmail.com, saitovkhusan@mail.ru, khayitov-f@inbox.ru, a.madaliev.pathology@gmail.com, lifesta1996@gmail.com

Abstract

Our message is based on immunohistochemical method results of 20 patients with germ-cell ovarian tumors I–IV stages, who were diagnosed and treated in children oncology and oncogynecology departments of National Oncologic Science Center and Oncologic Dispensary of Ministry of Public Health of Republic of Uzbekistan from 2010 till 2023. p 53 mutation gene and bcl-2 oncoprotein expression in non-epithelial ovarian tumors within the child and adolescent patients is characterized with high and low rates, which enables to use this rate determination for given pathology currency forecast identification. In the high-positive mt p53 rate group took place aggressive current of tumor process and in the sequel within these patients had early recurrence and metastases, which demanded recurrent aggressive chemotherapy undertaking.

Keywords: Germ-Cell ovarian tumor, immuhistochemistry, chemotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли яичников в структуре онкологической патологии этой возрастной группы занимают 5–6-е место после лейкозов, лимфом, опухолей нервной системы, костей и мягких тканей. Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями яичников (ЗНЯ) на 100 тыс. женского населения до 10-летнего возраста, по данным мировой статистики, составляет менее 0,01; от 10 до 15 лет – 0,3–0,5; от 15 до 20 лет – 0,8 [1, 5, 9].

Абсолютное большинство ЗНЯ в юном и молодом возрасте (95%) имеет неэпителиальное строение. Среди злокачественных новообразований яичников у девочек наиболее часто выявляют герминогенные опухоли (82%), опухоли стромы полового тяжа (9%), гонадобластомы (4%), цистаденокарциномы (3%) [4, 6, 8, 10].

Согласно данным некоторых авторов, опухоли яичников у детей и подростков чаще встречаются в возрасте от 10 до 16 лет, т. е. в период полового созревания, когда происходят наиболее выраженные гормональные сдвиги в организме. Это связано с усилением в этот период гонадотропной стимуляции, которая не всегда бывает



адекватной, и, соответственно, с началом активного функционирования яичников и требует особого подхода в диагностике и лечении [1, 2, 5, 7].

Таким образом, в настоящее время возникает необходимость разработки новых, более эффективных методов определения прогноза герминогенных опухолей яичников (ГОЯ) детского и подросткового возраста. Этому требованию на сегодняшний день соответствует внедрение в патологоанатомическую практику иммуногистохимических методов исследования, с помощью которых осуществляется поиск прогностических и предсказательных маркеров, что является одним из наиболее важных перспективных направлений в онкоморфологии [1, 3, 10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение роли гена-супрессора p53, онкопротеина bcl-2 и опухолевых маркеров в прогнозе ГОЯ детского и подросткового возраста.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделениях детской онкологии и онкогинекологии РСНПМЦОиР и ЦДГОиКИ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан с 2010 по 2023 г. находились на обследовании и лечении 70 пациентов с диагнозом «злокачественные неэпителиальные опухоли яичников».

Исследования показали, что из 70 (100%) пациентов 36 (52%) – в возрасте от 1 до 14 лет, 34 (48%) – от 15 до 18 лет.

Диагноз установлен с помощью стандартных, общепринятых методов исследования и определения опухолевых маркеров СА 125, АФП и ХГ. Стадия заболевания определялась на основании классификации FIGO и системы TNM. Из 70 (100%) пациентов 6 (16,4%) соответствовали I (T1a, b, c, N0, M0 G1, 2, 3, 4) стадии процесса, 16 (25,5%) – II (T2a, b, c, N0, M0 G1, 2, 3, 4) стадии, 36 (34,5%) – III (Т любая, N1, M0 G1, 2, 3, 4) стадии и у 12 (23,6%) пациентов диагноз установлен в IV (опухоль с отдаленными метастазами) стадии заболевания.

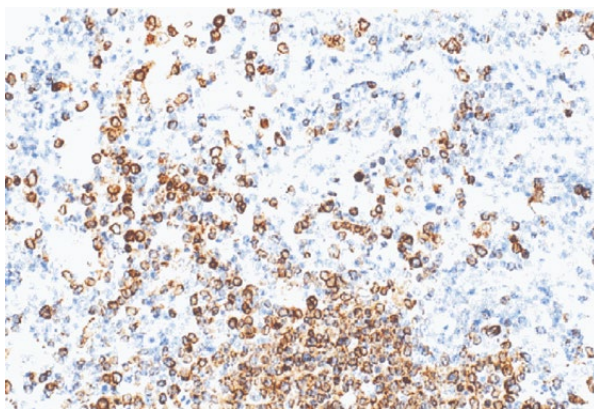


Рис. 1. Сильная экспрессия гена-супрессора p53
Fig. 1. Strong expression of the p53 suppressor gene

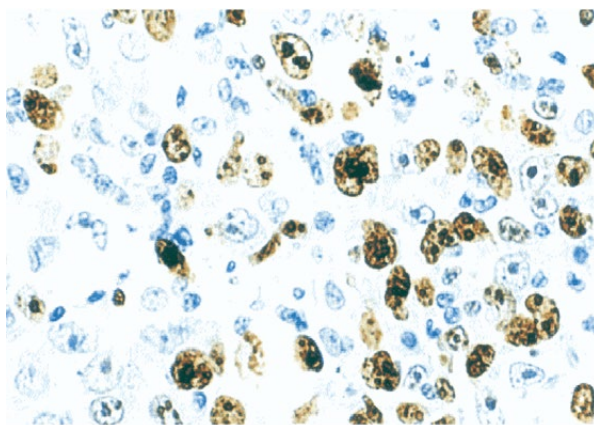


Рис. 2. Сильная экспрессия онкопротеина bcl-2
Fig. 2. Strong oncoprotein expression of the bcl-2

В иммуногистохимическое исследование герминогенных опухолей яичников вошли 20 пациентов. Критерием отбора пациентов был морфологически подтвержденный диагноз «герминогенная опухоль яичника». Гистологические препараты (после операционного материала) пациентов, оперированных в других клиниках, пересмотрены в отделении патоморфологии РСНПМЦОиР Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Иммуногистохимические исследования выполняли на образцах опухолевой ткани яичников, удаленной во время первичного хирургического вмешательства и без предшествующих лечебных воздействий. После операции всем пациентам проводили курсы химиотерапии, эффективность применения которых достоверно не различалась. Во всех 20 случаях герминогенных опухолей яичников была определена степень экспрессии генов: низкая, умеренная и сильная (рис. 1 и 2).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациентам выполнено оперативное лечение: 37 (52,8%) пациентам оперативное вмешательство осуществлено в РСНПМЦОиР, 15 (21,4%) – в РСНПМЦОиР, Ташкентский городской филиал, 18 (25,7%) – в других медучреждениях (табл. 1).

Результаты морфологического исследования показали, что у 34 (48,5%) пациентов выявлена дисгерминома, у 16 (22,8%) – эмбриональная карцинома, у 9 (12,8%) – незрелая тератома, у 4 (5,7%) – опухоль эндодермального синуса, у 3 (4,2%) – гранулезоклеточная опухоль и у 4 (5,7%) – злокачественная текома (табл. 2).

В послеоперационном периоде было проведено 4–6 курсов адъювантной полихимиотерапии. Схему химиотерапии выбирали исходя от гистологической структуры и степени дифференцировки опухоли, а также в зависимости от выраженности прогностических признаков (табл. 3).

Из 20 (100%) пациентов у 4 (20%) отмечена высокая экспрессия онкопротеина bcl-2, у 5 (25%) – умеренно выраженная, у 11 (55%) экспрессии не наблюдалось. Изучение гена-супрессора p53 показало, что у 6 (30%) пациентов отмечалась высокая



Таблица 1
Объем оперативного вмешательства, выполненного в исследуемой группе
Table 1
Scope of surgical intervention performed in the study group

Объем операции	Число пациентов	%
Односторонняя тубовариэктомия с резекцией большого сальника	17	24,2
Односторонняя тубовариэктомия с резекцией большого сальника + биопсия другого яичника	21	30
Экстирпация матки с придатками с резекцией большого сальника	12	17,1
Ампутация матки с придатками с резекцией большого сальника	7	10
Двусторонняя тубовариэктомия с резекцией большого сальника	4	5,7
Односторонняя тубовариэктомия	5	7,1
Биопсия опухоли	4	5,7

Таблица 2
Распределение пациентов по морфологической структуре опухоли
Table 2
Distribution of patients according to the morphological structure of the tumor

Гистологический тип опухоли	Число пациентов	%
Дисгерминома	34	48,5
Эмбриональная карцинома	16	22,8
Незрелая тератома	9	12,8
Опухоль эндодермального синуса	4	5,7
Гранулезоклеточная опухоль	3	4,2
Злокачественная текома	4	5,7

Таблица 3
Режим химиотерапии
Table 3
Chemotherapy regimen

Степень экспрессии	Течение процесса	Схемы химиотерапии	Количество курсов
Высокая экспрессия p53 и bcl-2	Более агрессивное	ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) РVB (цисплатин, винбластин, блеомицин)	От 6 до 8 курсов
Умеренно выраженная экспрессия p53 и bcl-2	Относительно благоприятное	ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) VER (винбластин, этопозид, цисплатин)	От 4 до 6 курсов
Низкая экспрессия или отрицательный p53 и bcl-2	Более благоприятное	ЕР (этопозид, цисплатин) ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин)	До 4 курсов

экспрессия, у 5 (25%) – умеренно выраженная, у 9 (45%) экспрессии не наблюдалось. Проведенные иммуногистохимические исследования показали, что в группе с высокопозитивной экспрессией bcl-2 и p53 имело место более агрессивное течение опухолевого процесса, в последующем у этих пациентов выявлены ранние рецидивы

и метастазы, что требовало проведения более агрессивного курса химиотерапии (от 6 до 8 курсов по схеме BEP, PVB, VEP), а в группе с низкой экспрессией или отрицательными p53 и bcl-2 эффективны более щадящие схемы и режимы химиотерапии (от 4 до 6 курсов по схеме BEP, EP) (табл. 3).

У 3 пациентов с высокой экспрессией bcl-2 была отмечена первичная множественная лекарственная устойчивость. У пациентов с низкой степенью экспрессии mt p53 и bcl-2 была отмечена длительная ремиссия после проведенного комбинированного лечения.

Анализ результатов иммуногистохимического исследования показал высокую корреляцию между повышением уровня экспрессии bcl-2, быстрым ростом опухоли и вследствие этого запущенностью онкологического процесса. Также была отмечена высокая вероятность рецидивирования опухолевого процесса. В группе с высокوپозитивными показателями mt p53 имело место агрессивное течение опухолевого процесса, в последующем у этих пациентов выявлены ранние рецидивы и метастазы, что требовало проведения повторных курсов агрессивной химиотерапии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучению экспрессии мутированного гена-супрессора p53 и онкопротеина bcl-2 в клетках неэпителиальных опухолей яичников детского и подросткового возраста и ее прогностической значимости посвящено множество исследований, но их результаты противоречивы. По предварительным данным нашего исследования, прогноз при герминогенных опухолях яичников детского и подросткового возраста зависит от степени экспрессии данных генов, т. е. ухудшается при нарастании уровня экспрессии мутированного гена-супрессора p53 и онкопротеина bcl-2, наблюдаются ранние рецидивы и метастазы опухоли, а при низкой степени экспрессии имеет место более благоприятное течение, увеличение общей и безрецидивной выживаемости.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Anurova O.A. Morphological features of tumors of the ovarian sex cord stroma (PhD Theses). 2000. 30 p.
2. Granov A.M., Vinokurov V.L. Radiation therapy in gynecological oncology and urological oncology. SPb: Folio; 2002. 352 p.
3. Karseladze A.I. Morphology of nonepithelial ovarian tumors. Method. recom. M.: MNIОI im. P.A. Herzen; 1994. 17 p.
4. Kerzhakovskaya N.S., Zhordania K.I., Kalistov I.E., et al. Scope of surgical intervention for granulocellular tumor of the ovary. *Acoustic and gin.* 2003;5(36–41).
5. Nechushkina I.V. Tumors of the genital organs. *Guide to pediatric oncology*. M: Miklos; 2003. P. 448–63.
6. Urmanchaeva A.F., Kutusheva G.F. Diagnosis and treatment of ovarian tumors. St. Petersburg: LLC Publishing House N-L. 48 p.
7. Baranzelli M.C., Kramar A., Bouffet E., et al. Prognostic factors in children with localized malignant nonseminomatous germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 1999;17^1212–1218.
8. Bas F., et al. No activating mutations of FSH receptor in four children with ovarian juvenile granulosa cell tumors and the association of these tumors with central precocious puberty. *J. Pediatr Adolesc Gynecol.* 22(3):173–9.
9. Gobel U., Schneider D.T., Calaminus G., et al. Germ cell tumors in childhood and adolescence. *Ann. Oncol.* 2009 Jun;11:263–271.
10. Stankovic ZB, Djukic MK, Savic D, Lukac BJ, Djuricic S, Sedlecki K, Zdravkovic D. Pre-operative differentiation of pediatric ovarian tumors: morphological scoring system and tumor markers. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006;19(10):1231–8.