

ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№4 (62) 2021



СТАТИСТИКА
ДИАГНОСТИКА
ЛЕЧЕНИЕ
ОБЗОРЫ
ЛЕКЦИИ
МАСТЕР-КЛАССЫ





Kazakhstan
Cancer
Society

Are you a member?
Ал сіз қауымдастыққа
кіргіңіз бе?



ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№4 (62) 2021

DOI журнала 10.52532/2521-6414

DOI выпуска 10.52532/2521-6414-2021-4-62-1-60

Научно-практический журнал Казахского НИИ онкологии и радиологии

Редакционный совет:

- Dzhugashvilli M.** – M.D., Ph.D., Instituto Madrileño de Oncología (Grupo Imo), Madrid (Spain)
Gültekin M. – M.D., Instructor, Department of Radiation Oncology, Hacettepe University, Ankara (Turkey)
Narayan K. – MBBS, M.D., Ph.D., FRANZCR, A/Prof., Peter MacCallum Cancer Center (Australia)
Silbermann M. – M.D., Ph.D., Prof., Executive director of the Middle East Cancer Consortium (MECC) since (Israel)
Алиев М.Д. – д-р мед. наук, проф., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ, МНИОИ им. П.А. Герцена (Россия)
Джансугурова Л.Б. – канд. мед. наук, ассоц. проф., РГП «ИОГиЦ» (Казахстан)
Имянитов Е.Н. – д-р мед. наук, чл.-кор. РАН, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия)
Каприн А.Д. – д-р мед. наук, проф., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ, МНИОИ им. П.А. Герцена (Россия)
Кохридзе И. – д-р мед. наук, проф., ОК «Кирони», Тбилисский ГМУ (Грузия)
Красный С.А. – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАНБ, РНПЦОиМР им. Н.Н. Александрова (Беларусь)
Моусеенко В.М. – д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «СПКНПЦСВМП (онкологический)» (Россия)
Омарова И.М. – д-р мед. наук, проф., Карагандинский ООД (Казахстан)
Семиглазова Т.Ю. – д-р мед. наук, проф., НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия)
Стилиди И.С. – д-р мед. наук, проф., академик РАН, РОНЦ им. Н.Н. Блохина (Россия)
Тилеков Э.А. – д-р мед. наук, проф., НЦО (Кыргызстан)
Тилляшайхов М.Н. – д-р мед. наук, проф., РОНЦ МЗРУз (Узбекистан)
Хусейнов З.Х. – д-р мед. наук, РОНЦ МЗиСЗН РТ (Таджикистан)

Редакционная коллегия:

- Главный редактор -**
Кайдарова Д.Р. – д-р мед. наук, проф., академик НАН РК, КазНИИОиР, Алматы
- Зам. главного редактора -**
Шинболатова А.С. – МРН, КазНИИОиР, Алматы
- Административный редактор -**
Ким В.Б. – д-р мед. наук, КазНИИОиР, Алматы
- Внештатный редактор-корректор -**
Васильева Т.В. – КазНИИОиР, Алматы
- Редакторы перевода -**
Шеримкулова М.К. (казахский язык) – КазНИИОиР, Алматы
Васильева Т.В. (английский язык) – КазНИИОиР, Алматы
- Верстка -**
Абдрашитов А.А. – канд. биол. наук, КазНИИОиР, Алматы
- Ответственный секретарь -**
Мальшева Л.А. – канд. биол. наук, КазНИИОиР, Алматы

Члены редколлегии:

- Абдрахманова А.Ж.** – д-р мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
- Адылханов Т.А.** – д-р мед. наук, проф., ГМУ г. Семей, г. Семей
- Байназарова А.А.** – д-р мед. наук, проф., МЦ «Сункар», г. Алматы
- Гончарова Т.Г.** – д-р биол. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
- Жолдыбай Ж.Ж.** – д-р мед. наук, проф., КазНМУ, г. Алматы
- Абдрахманов Р.З.** – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
- Душимова З.Д.** – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
- Жылкайдарова А.Ж.** – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
- Ишкинин Е.И.** – PhD, АОЦ, г. Алматы
- Хусаинова И.Р.** – канд. психол. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
- Шатковская О.В.** – MBA, КазНИИОиР, г. Алматы

Республика Казахстан, г. Алматы, 050022, пр. Абая, 91, каб. 905,
АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии»,
тел. (727) 292 69 61, эл. почта: submit@oncojournal.kz,
<http://www.oncojournal.kz>
ISSN 1684-937X (Print),
Свидетельства о регистрации: №10248-Ж (от 14.07.2009 г.),
№ 13574-Ж (от 22.04.2013 г.)
ISSN 2521-6414 (Online),
Дата регистрации в ISSN International Centre: 24/07/2017
URL: <http://oncojournal.kz>

MPHTI: 76.29.49
ISSN: 2663-4864 (English version - Online),
Linking ISSN (ISSN-L): 2663-4856.
URL: http://oncojournal.kz/english_version/
Dates of publication: 2017- 9999.
Registered at ISSN International Centre on 26/02/2019
Подписной индекс: 74684
Тип. ИП «Apple-print».
Зак. № 27. Тираж 500 экз.
Журнал выпускается 1 раз в квартал

Содержание

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

J.M. Alimov, N.S. Karimova.

Analysis of main statistical indicators of oral and pharyngeal cancer in the Republic of Uzbekistan..... 4

В.П. Курчин, А.Н. Курченков, А.А. Евмененко, Л.Ф. Левин.

Динамика заболеваемости и смертности при раке легкого в Республике Беларусь (1990–2019 гг.)..... 9

О. Shatkovskaya, D. Kaidarova, Z. Dushimova, M. Sagi, R. Abdrakhmanov.

Trends in incidence, molecular diagnostics, and treatment of patients with breast cancer in Kazakhstan, 2014-2019 16

ДИАГНОСТИКА

К.Н. Тажибаева, А.Д. Садыкова, Д.Т. Тасболтаева, А.Н. Орманов, Г.Е. Калдыгозова.

Қатерлі ісікті диагностикалауды жақсарту жолдары және жатыр мойны обырының дамуы мен қайталануының қауіпін анықтау..... 24

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С.А. Ермекова, М.Г. Оразгалиева, Т.Г. Гончарова, Ф. Рахимбекова, Э.С. Серик.

Мутационные повреждения генов p53 и EGFR в злокачественных опухолях легких 28

СВ.Г. Шестакова, Л.И. Нигматуллина, И.Б. Атаджанов, С.А. Донсков,

Ю.В. Козловская, И.С. Долгополов, М.Ю. Рыков. Морфологическая характеристика изменений плоского эпителия верхнего отдела пищеварительного тракта, возникающих в модельных организмах в условиях провоцированного канцерогенеза 35

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.В. Киселевский, С.М. Ситдикова, А.А. Петкевич.

Перспективы комбинированной иммунотерапии Интерлейкином-2 с ингибиторами иммунных контрольных точек: Обзор литературы..... 43

С.А. Копочкина, А.Д. Савхатова, М.Д. Зекебаев, Д.Е. Чен, Э.Р. Давлетгильдеев.

Интенсификация лучевой терапии локального рака молочной железы в условиях пандемии COVID-19: Обзор литературы..... 48



Қымбатты оқырмандар!

«Қазақстанның Онкологиясы мен радиологиясы» журналының төртінші шығарылымының беттерінде сіздермен жаңа кездескеніме қуаныштымын!

Өткен жылды қорытындылай келе, өткен жылы онкологиялық қоғамдастықтың ғылыми және шығармашылық өмірі өте қанық болғанын айтқым келеді. Журнал қабылданатын мақалаларды жазу және ресімдеу сапасына қойылатын талаптарды арттырды, сондай-ақ Комитеттің ресми басылымдар тізбесіне ену үшін ҚР БҒМ Білім беру саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитетіне өтінім бердік. Барлық күш-жігеріміз ақталып, журналымыз біздің авторлар мен оқырмандардың қуанышына қарай аталған тізімге енеді деп сенеміз.

Біздің журналда өздерінің ғылыми жетістіктерінің нәтижелерін жариялауға жақын шет ел авторларының қызығушылығы едәуір артты. Сонымен қатар, бұл шығарылымда Беларусь, Ресей және Өзбекстан елдерінің авторларының бес мақаласы жарияланды. Ресей авторларының иммундық бақылау нүктелерінің ингибиторлары бар интерлейкин-2 аралас иммунотерапия туралы және канцерогенез туындаған жағдайда модельдік организмдерде пайда болатын ас қорыту жүйесінің жоғарғы бөлігінің жалпақ эпителийіндегі өзге-

рістердің морфологиялық сипаттамасы туралы мақалалары назар аударарлық; Беларусь Республикасында өкпе қатерлі ісігі, сондай-ақ Өзбекстандағы бас және мойын ісіктері кезіндегі ауру мен өлім динамикасын талдау қызықты жазылған.

Қазақстандық зерттеушілер Қазақстанда сүт безі обырымен ауыратын науқастардың аурушандығына, молекулярлық диагностикасына және емделуіне, сондай-ақ COVID-19 пандемиясы жағдайында жергілікті сүт безі обырының сәулелік терапиясының интенсификациясына байыпты талдау жасады.

Жаңа жылда біз сіздерді алыс және жақын шетелдердің жас ғалымдары мен авторлары жүргізетін ғылыми зерттеулердің нәтижелерімен таныстыруды жалғастырамыз.

Редакция атынан және жеке өз атымнан баршаңызға мықты денсаулық, оптимизм, мақсаттарға қол жеткізуде табандылық және, әрине, біздің ортақ күш-жігерімізбен сүйікті журналымыздың ҚР БҒМ ККСОН басылымдарының тізбесіне енуін тілеймін!

Өзіңізді және жақындарыңызды қорғаңыз!

*Құрметпен,
«Қазақстанның онкологиясы мен радиологиясы» журналының бас редакторы,
Диляра Қайдарова*

Дорогие читатели!

Рада новой встрече с вами на страницах четвертого выпуска журнала «Онкология и радиология Казахстана»!

Подводя итоги очередного года, хочется сообщить, что в прошедшем году научная и творческая жизнь онкологического сообщества оказалась достаточно насыщенной. Журнал повысил требования к качеству написания и оформления принимаемых статей, мы подали заявку в Комитет по обеспечению качества в сфере образования МОН РК для включения нашего журнала в Перечень официальных изданий Комитета. Верим, что все приложенные усилия оправдаются и наш Журнал войдет в указанный Перечень к радости наших авторов и читателей.

Значительно возрос интерес авторов из стран ближнего зарубежья к публикации в нашем журнале результатов своих научных достижений. Так, в данном выпуске пять статей из Белоруссии, России и Узбекистана. Заслуживают внимания статьи авторов из России о комбинированной иммунотерапии интерлейкином-2 с ингибиторами иммунных контрольных точек и морфологической характеристике изменений плоского эпителия верхнего отдела пищеварительного тракта, возникающих в модельных организмах в условиях провоцированного канцерогенеза; интересно представлен анализ динамики заболеваемости и смертности при раке легкого в Республике Беларусь, а также опухолях головы и шеи в Узбекистане.

Казахстанские исследователи представили серьезный анализ заболеваемости, молекулярной диагностики и лечения пациентов с раком молочной железы в Казахстане на английском языке, а также интенсификации лучевой терапии локального рака молочной железы в условиях пандемии COVID-19.

В новом году мы продолжим знакомить Вас с результатами научных исследований, проводимых нашими молодыми учеными и авторами из стран ближнего и дальнего зарубежья.

От имени редакции и от себя лично желаю всем крепкого здоровья, оптимизма, настойчивости в достижении целей и, конечно же, чтобы нашими общими усилиями наш любимый журнал вошел в перечень изданий ККСОН МОН РК!

Берегите себя и будьте здоровы!

*С уважением,
Диляра Кайдарова
Главный редактор Журнала «Онкология и радиология Казахстана»*

*J.M. ALIMOV¹, N.S. KARIMOVA¹*¹The Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

Analysis of main statistical indicators of oral and pharyngeal cancer in the Republic of Uzbekistan

Relevance: According to GLOBOCAN data for 2020, oral and pharyngeal cancer ranked 25th in mortality (98 412 cases, 0.5% of all cancer deaths) and 26th in the number of diagnosed new cases (48 143 cases, 0.5% of all new cancer cases) in the world. Oral and pharyngeal cancer incidence is growing steadily globally and in the Republic of Uzbekistan. Oral and pharyngeal cancer ranks 16th in the structure of cancer incidence in the Republic of Uzbekistan, with a rate of 1.8 per 100 000 people.

The purpose of the study was to analyze the main statistical indicators for tumors of the oral cavity and pharynx in the Republic of Uzbekistan in 2015-2021.

Methods: We analyzed the main statistical indicators for tumors of the oral cavity and pharynx in the Republic of Uzbekistan for 2015-2020 obtained from the Reporting Form #7 "Information about malignant neoplasms cases."

Results: Over the past six years, the incidence rate per 100,000 people has increased from 1.4 in 2015 to 1.8 in 2020. In 2015-2020, in the Republic of Uzbekistan, 2,240 patients died from malignant neoplasms of the oral cavity and pharynx. The mortality rate per 100,000 people decreased from 1.4 in 2015 to 1.2 in 2020.

Conclusions: Tumors of the oral cavity and pharynx rank 16th in the structure of cancer incidence in the Republic of Uzbekistan and tend to grow. A recent increase in oral and pharyngeal cancer incidence and its late detection could be explained by worsening detection and diagnostics. The stabilization of oral and pharyngeal cancer mortality results in socio-economic losses for the Republic. The provided statistical data is the basis for improving the indicators of incidence and mortality related to oral and pharyngeal cancer in the Republic of Uzbekistan.

Keywords: epidemiology, malignant neoplasms (MNs) of the oral cavity and pharynx, statistics.

Introduction: Malignant neoplasms (MNs) of the head and neck represent a group of malignant neoplasms rather heterogeneous in histological nature and account for 18-20% of the total structure of oncological diseases [1]. MNs remain of primary importance in the clinical oncology of Uzbekistan, causing significant damage to the economy and social health [2-3]. MNs of the head and neck represent a heterogeneous group of tumors, with common tendencies towards the further spread and progression of the disease. Due to the variety of localizations of tumors and tissues from which tumors of the head and neck originate, the biology of tumor growth, metastasis pathways, tumor boundaries, signs, and symptoms of the disease are fundamentally different. Risk factors for the onset of the disease include smoking and alcohol abuse. About 60% of the oral cavity and pharyngeal cancer cases are detected at stages III-IV due to the latent period at the initial stages of the disease. The clinical picture is due to the tumor's initial localization and growth direction [4-7].

Recently, MNs have become one of the main problems in medicine. The number of newly reported cancer cases continues to rise worldwide, placing an enormous physical, emotional and financial burden on the population and the health care system. Unfortunately, the health system in low- and middle-income countries is not always prepared to handle this burden. According to Kachanov et al., an in-depth epidemiological analysis including anatomical localization and histological structure should be based on population registers' indicators, taking into account patient data from the registration of MN till the patient's death [8]. This data is collected worldwide in population cancer registries and allows to compare the morbidity and mortality rates [8]. In terms of territorial coverage, registers can be regional, national, global [7, 9].

The purpose of the study was to analyze the main statistical indicators for tumors of the oral cavity and

pharynx in the Republic of Uzbekistan over the previous six years.

Materials and Methods: The research materials included statistical data on all cases of tumors of the oral cavity and pharynx in the Republic of Uzbekistan according to the reporting data for 2015-2020 provided by oncological institutions in the adopted state form of accounting and reporting documentation Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan no. 7SSV "Information on malignant neoplasm cases." The received materials were processed using Microsoft Office 2016 (Excel, Word), OriginPro 8.6.0 (32-bit) Srl b97, Statistica 10.0, and other statistical programs.

Results: In 2020, 21 976 newly reported cancer cases were registered in the Republic of Uzbekistan, including 9 059 (41.22%) in men and 12 917 (58.77%) in women. The increase in this indicator compared to 2019 accounted for 12.1%. The incidence rate of cancer per 100 000 populations in the Republic of Uzbekistan was 64.8, which is 12.1% lower than in 2019 and 15.6% higher than in 2009. By the end of 2020, the number of patients amounted to 107 196 (in 2019 - 103,063), i.e., 0.3% of the country's population. Of these, 61 283 (57.2%) were rural residents, 4 505 (4.2%) were children aged 0 to 17 years old.

Oral and pharyngeal cancer ranks 16th in the structure of cancer incidence in the Republic of Uzbekistan, with a rate of 1.8 per 100 000 people (Figure 1).

The number of patients with malignant tumors under observation for five or more years amounted to 37.8% of all cancer cases (vs. 38.1% in 2019). The share of patients with tumors of the oral cavity and pharynx under observation for five or more years from the moment of diagnosis made up 37.8% in 2020 (vs. 45.7% in 2015) of the total number of those registered with this diagnosis (Figure 2). This decrease in survival rates can speak of inadequate routine examination and preventive observation of patients after treatment.

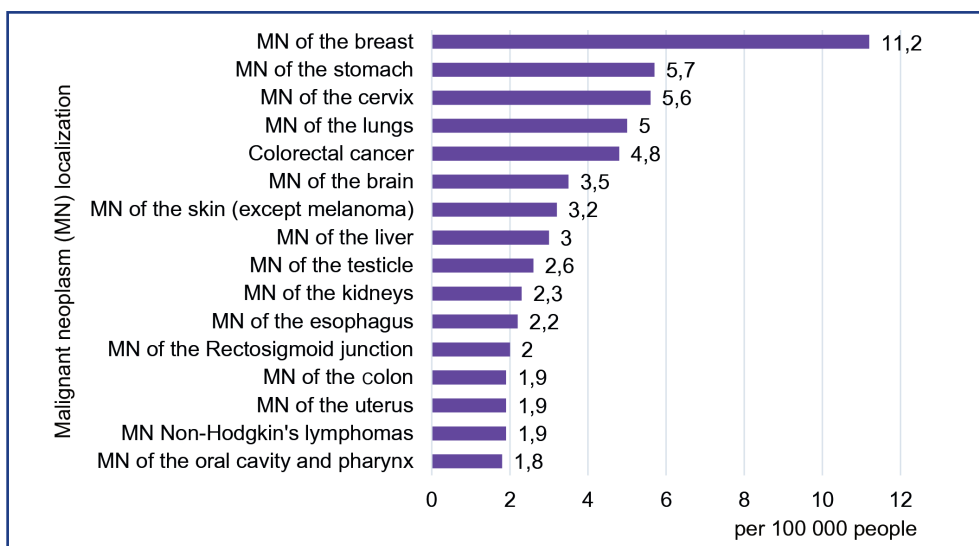


Figure 1 – Cancer incidence structure in the Republic of Uzbekistan, 2020

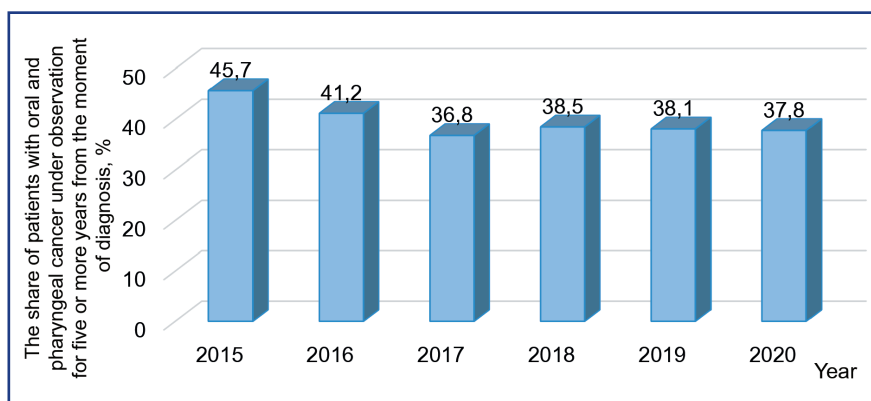


Figure 2 – Trends in 5-year survival of patients with oral and pharyngeal cancer in the Republic of Uzbekistan, 2015-2020

The oral and pharyngeal cancer incidence in the Republic of Uzbekistan has also increased in the study period, from 1.4 per 100,000 people in 2015 to 1.8 in 2020 (Figure 3).

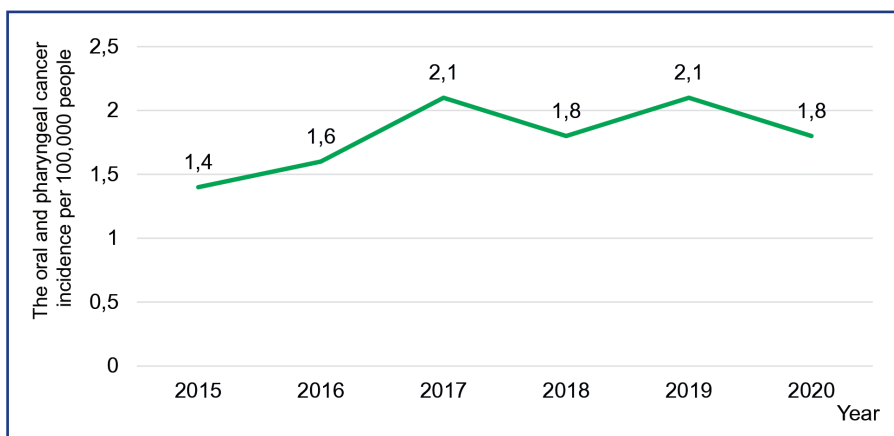


Figure 3 – Trends in oral and pharyngeal cancer incidence in the Republic of Uzbekistan, 2015-2020

The share of patients with morphologically identified oral and pharyngeal cancer has increased from 93.4% in 2019 to 93.9% in 2020, although the highest percentage of 95.3% was registered in 2015 (Figure 4). This statistical analysis will help determine the causes for the observed fluctuations.

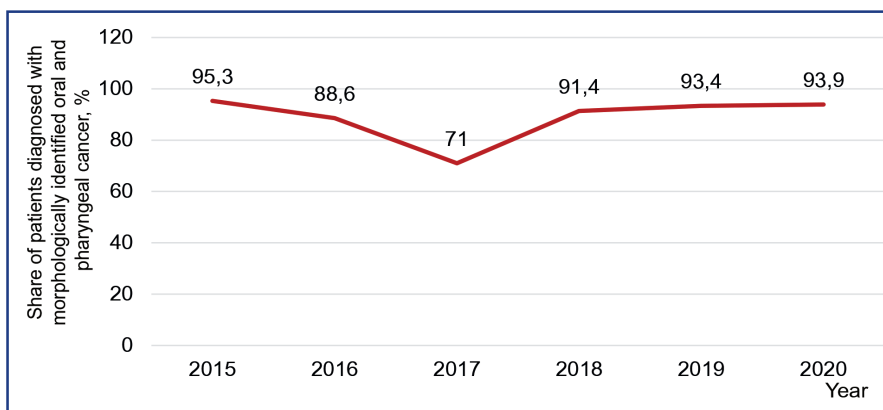


Figure 4 – Share of patients diagnosed with morphologically identified oral and pharyngeal cancer in the Republic of Uzbekistan, 2015-2020

The shares of oral and pharyngeal cancer cases diagnosed at early stages have stabilized. The share of stage III cases has decreased. The share of stage IV cases (the neglect rate) has grown at the expense of stage I-III cases

(Figure 5). The coronavirus outbreak led to the introduction of quarantine across the country, preventing patients from seeking timely medical care in the early stages of the disease.

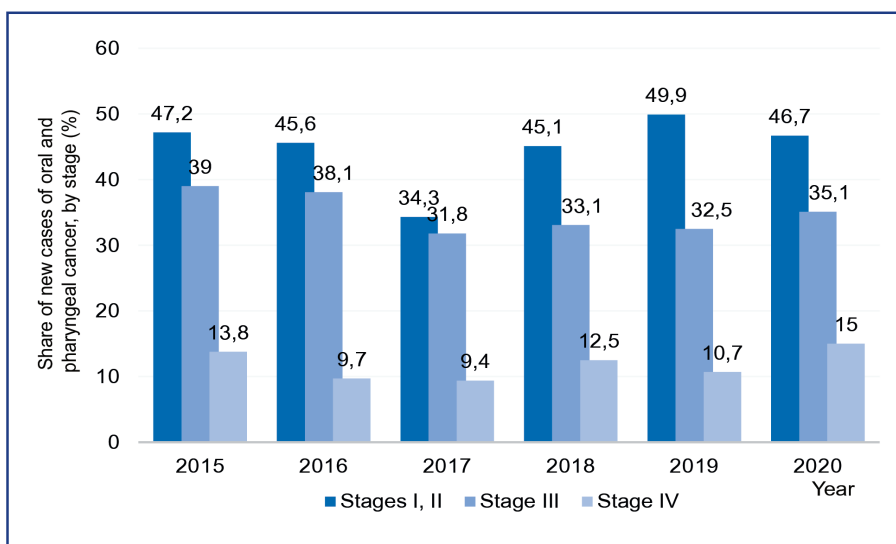


Figure 5 – The newly diagnosed cases in patients with oral and pharyngeal cancer in the Republic of Uzbekistan, by stage (%), 2015-2020

Mortality of patients with oral and pharyngeal cancer in Uzbekistan in 2015-2020 decreased by 0.2%, from 445 deaths (1.4% of all patients with a verified diagnosis of oral and pharyngeal cancer) in 2015 to 393 (1.2%) in 2020 (Figure 6). Con-

sidering the neglect of the disease during the initial detection of a tumor, the issue of early diagnostics of head tumors remains relevant. Improving early diagnostics of head tumors could improve the patients' survival rate and quality of life.

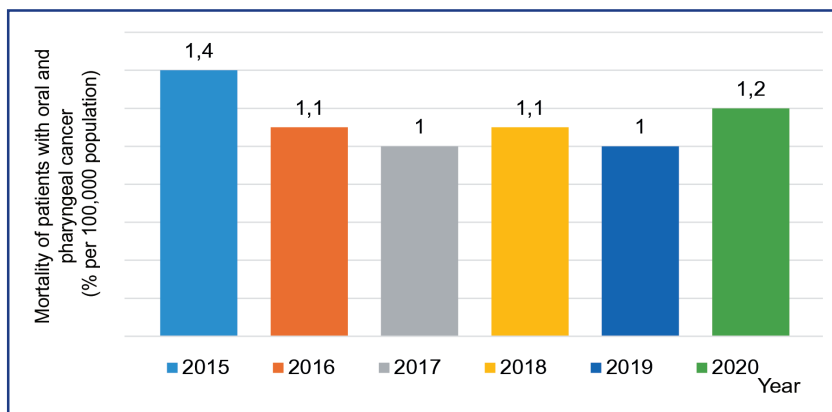


Figure 6 – Mortality of patients with oral and pharyngeal cancer in Uzbekistan, 2015-2020 (% per 100,000 population)

The treatment strategy for oral and pharyngeal cancer is changing. The new generation of chemotherapy techniques and combined treatment regimens has significantly

improved the treatment outcomes with early and advanced stages of the disease. Most patients with oral and pharyngeal cancer (34.8%) received combined treatment (Figure 7).

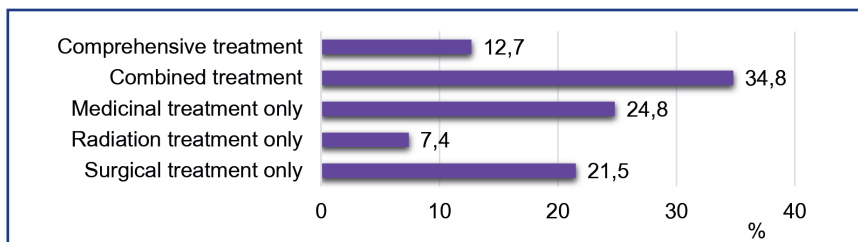


Figure 7 – The share of specialized treatment for oral and pharyngeal cancer in the Republic of Uzbekistan, 2020

Discussion: Most patients (about 60-70%) with oral and pharyngeal cancer begin treatment already at the locally advanced stage of the disease. In 2020, almost every fifth patient in the Republic of Uzbekistan had an advanced cancer stage III-IV (Figure 4 and 5). For stage III-IV tumors, the principles of complex or combined treatment of localized tumors; for stage IVC cancer, due to the presence of distant metastases, only systemic therapy is feasible. Due to a significant local and/or regional prevalence of the tumor, not resectable at diagnosis, stage III-IV oral and pharyngeal cancer is uncertain in terms of treatment tactics because the inability to perform surgery significantly reduces therapeutic possibilities (Figure 7).

Unfortunately, in the Republic of Uzbekistan, these patients receive mainly palliative chemotherapy or symptomatic treatment. In other countries, they apply simultaneous chemoradiotherapy to treat not resectable tumors of the oral cavity and pharynx, with very satisfactory treatment results.

Conclusion: The analysis showed that tumors of the oral cavity and pharynx rank 16th in the structure of cancer incidence in the Republic of Uzbekistan and tend to grow. A recent increase in oral and pharyngeal cancer incidence and its late detection could be explained by worsening detection and diagnostics. The stabilization of mortality from oral and pharyngeal cancer result in socio-economic losses for the Republic. The provided statistical data is the basis for improving the indicators of incidence and mortality related to oral and pharyngeal cancer in the Republic of Uzbekistan.

References:

1. Грибова О.В. Нейтронная терапия злокачественных новообразований головы и шеи: дисс. ... док.мед.наук: 14.01.12, 14.01.13. – Томск, 2019. – С. 5. [Gribova O.V. Neйтронная терапия zlokachestvennykh novoobrazovaniy golovy i shei: diss. ... dok.med.nauk: 14.01.12, 14.01.13. – Tomsk, 2019. – S. 5 (in Russian)]. <https://www.dissercat.com/content/neйтронная-терапия-zlokachestvennykh-novoobrazovaniy-golovy-i-shei>;
2. Раджабова З.А., Ткаченко Е.В., Морозов И.А., Ракитина Д.А., Нажмудинов Р.А. Успешное лечение распространен-

ного рака носоглотки с метастатическим поражением костного мозга (клиническое наблюдение) // Опухоли головы и шеи. – 2015. – № 3. – С. 55-57. [Radzhabova Z.A., Tkachenko E.V., Morozov I.A., Rakitina D.A., Nazhmudinov R.A. Uspeshnoe lechenie rasprostrannogo raka nosoglotki s metastaticheskim porazheniem kostnogo mozga (klinicheskoe nablyudenie) // Oпухоли golovy i shei. – 2015. – № 3. – S. 55-57 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2015-5-3-55-58>;

3. Чебнер Б.Э., Линч Т.Дж., Лонго Д.Л. Руководство по онкологии / под ред. В.А. Хайленко. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – С. 629–644. [Chebner B.E., Lynch T.J., Longo D.L. Ruководstvo po onkologii / pod red. V.A. Hajlenko. – M.: MEDpress-inform, 2011. – S. 629–644 (in Russian)]. <http://www.bookvamed.com.ua/images/Pages/o01125.pdf>;

4. Кандакова Е.Ю. Клинико-экспериментальное обоснование повышения эффективности сочетанной фотонно-нейтронной терапии опухолей головы и шеи: дисс. ... док.мед.наук: 14.01.13, 14.01.12. – М.: ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, 2015. – С. 6. [Kandakova E.Yu. Kliniko-e'ksperimental'noe obosnovanie povysheniya e'ffektivnosti sochetannoy fotonno-neйтронной terapii опухолей golovy i shei: diss. ... dok.med.nauk: 14.01.13, 14.01.12. – M.: FGBU «Rossijskij nauchnyj centr rentgenoradiologii» Minzdrava Rossii, 2015. – S. 6 (in Russian)]. https://www.ncnr.ru/upload/Doc/kondakova_eu-autoreferat.pdf;

5. Tillyashaykhov M.N., Djanklich S.M., Ibragimov S.N., Imamov O.A. Analysis of cancer incidence structure in the Republic of Uzbekistan // Oncology and Radiology of Kazakhstan. – 2021. – Vol. 61(3). – P. 4-8 <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2021-3-61-4-8>;

6. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. – 2018. – Vol. 68 (6). – P. 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>;

7. Hyuna S., Jacques F., Rebecca L., Mathieu L., Isabelle S. Ahmedin J., Freddie B. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J. Clin. – 2021. – Vol. 71. – P. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>;

8. Качанов Д.Ю., Абдуллаев Р.Т., Добренъков К.В., Варфоломеева С.Р. Методология работы детского популяционного канцер-регистра // Онкогематология. – 2009. – № 4. – С. 51-60. [Kachanov D.Yu., Abdullaev R.T., Dobren'kov K.V., Varfolomeeva S.R. Metodologiya raboty detskogo populyacionnogo kancer-registra // Onkogematologiya. – 2009. – № 4. – S. 51-60 (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/>

metodologiya-raboty-detskogo-populyatsionnogo-kantser-registra;

9. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral,

environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. – 2016. – Vol. 388 (10053). – P. 1659–1724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).

ТҰЖЫРЫМ

Ж.М. Алимов¹, Н.С. Каримова¹

¹Республикалық мамандандырылған онкология және радиология ғылыми-практикалық медициналық орталығы, Ташкент, Өзбекстан Республикасы

Өзбекстан Республикасындағы ауыз қуысы мен жұтқыншақ обырының негізгі статистикалық көрсеткіштерін талдау

Өзектілігі: 2020 жылғы GLOBOCAN – нің әлемдік мәліметтеріне сәйкес, ауыз қуысы мен жұтқыншақ қатерлі ісігі бойынша болатын өлім-жітім 25-ші орынды алса (98,412 жағдай, қатерлі ісік ауруынан болатын барлық өлімнің 0,5%) диагноз қойылған жаңа жағдайлардың саны бойынша 26-шы орында (48,143 жағдай, қатерлі ісік ауруының 0,5%). Ауыз қуысы мен жұтқыншақтың қатерлі ісігі бүкіл әлемде және Өзбекстан Республикасында тұрақты өсуде. Ауыз қуысы мен жұтқыншақтың қатерлі ісігі Өзбекстан Республикасында қатерлі ісік ауруының құрылымында 16-шы орында тұрса, 100 000 адамға 1,8 көрсеткіш.

Зерттеудің мақсаты Өзбекстан Республикасындағы ауыз қуысы мен жұтқыншақ ісіктерінің 2015-2021 жылдардағы негізгі статистикалық көрсеткіштерін талдау болды.

Әдістері: Өзбекстан Республикасында 2015-2020 жылдардағы ауыз қуысы мен жұтқыншақ ісіктерінің негізгі статистикалық көрсеткіштері «Қатерлі ісік жағдайлары туралы мәліметтер» № 7 есеп беру формасынан алынды.

Нәтижелері: соңғы алты жылда 100000 адамға шаққанда сырқаттанушылық көрсеткіші 2015 жылғы 1,4-тен 2020 жылы 1,8-ге дейін ұлғайды. 2015-2020 жылдары Өзбекстан Республикасында ауыз қуысы мен жұтқыншақтың қатерлі ісіктерінен 2240 науқас қайтыс болды. 100000 адамға шаққандағы өлім 2015 жылғы 1,4-тен 2020 жылы 1,2-ге дейін төмендеді.

Қорытынды: Өзбекстан Республикасында қатерлі ісік ауруының құрылымында ауыз қуысы мен жұтқыншақтың ісіктері 16-шы орында және өсу үрдісіне ие. Жақында ауыз қуысы мен фарингалды қатерлі ісік ауруының өсуі және оны кеш анықтау диагноздың нашарлауымен түсіндіріледі. Ауыз қуысы мен жұтқыншақ қатерлі ісігінен болатын өлім-жітімді тұрақтандыру Республика үшін әлеуметтік-экономикалық шығындарға алып келеді. Ұсынылған статистикалық деректер Өзбекстан Республикасында ауыз қуысы мен жұтқыншақ қатерлі ісігінің аурушаңдығы мен өлім-жітім көрсеткіштерін жақсарту үшін негіз болып табылады.

Түйінді сөздер: эпидемиология, ауыз қуысы мен жұтқыншақтың қатерлі ісіктері (ҚІ), статистика.

АННОТАЦИЯ

Ж.М. Алимов¹, Н.С. Каримова¹

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан

Анализ основных статистических показателей рака полости рта и глотки в Республике Узбекистан

Актуальность: Согласно мировым данным GLOBOCAN за 2020 год, рак полости рта и глотки занял 25-е место по смертности (98 412 случаев, 0,5% всех смертей от рака) и 26-е место по количеству диагностированных новых случаев (48 143 случая, 0,5% всех новых случаев рака). Заболеваемость раком полости рта и глотки неуклонно растет во всем мире и в Республике Узбекистан. Рак полости рта и глотки занимает 16 место в структуре заболеваемости раком в Республике Узбекистан с показателем 1,8 на 100 000 человек.

Целью исследования явился анализ основных статистических показателей опухолей полости рта и глотки в Республике Узбекистан за 2015–2021 годы.

Методы: Были проанализированы основные статистические показатели опухолей полости рта и глотки в Республике Узбекистан за 2015–2020 годы, полученные из Отчетной формы № 7 «Сведения о случаях злокачественных новообразований».

Результаты: За последние шесть лет показатель заболеваемости на 100000 человек увеличился с 1,4 в 2015 году до 1,8 в 2020 году. В 2015–2020 годах в Республике Узбекистан от злокачественных новообразований полости рта и глотки умерли 2240 пациентов. Смертность на 100000 человек снизилась с 1,4 в 2015 году до 1,2 в 2020 году.

Заключение: Опухоли полости рта и глотки занимают 16 место в структуре заболеваемости раком в Республике Узбекистан и имеют тенденцию к росту. Недавний рост заболеваемости раком полости рта и глотки и его позднее обнаружение можно объяснить ухудшением выявления и диагностики. Стабилизация смертности от рака полости рта и глотки приводит к социально-экономическим потерям для Республики. Представленные статистические данные являются основой для улучшения показателей заболеваемости и смертности от рака полости рта и глотки в Республике Узбекистан.

Ключевые слова: эпидемиология, злокачественные новообразования (ЗН) полости рта и глотки, статистика.

Transparency of Research – Authors are responsible for the content of this article.

Conflict of interest – The authors declare that they have no conflicts of interest.

Authors' contribution: research design, the pursuance of the research – Alimov J.M.; literature study, data analysis, writing the manuscript – Karimova N.S.

Information about the authors:

Alimov J.M. – Head of Radiotherapy Department, Uzbekistan, 100174, Tashkent city, Farobiy 383, e-mail: alimovjamshid@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7644-2206>;

Karimova N.S. (correspondent author) – Radiation oncologist, PhD, Uzbekistan, 100174, Tashkent city, Farobiy 383, tel.: +998908059315, e-mail: nskns19@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6277-0447>.

Acknowledgements: We express our gratitude to prof. M.N. Tillyashaikhov for scientific advice and corrections in the process of writing the manuscript and to the chief physician of the RSSPMCO and R.O.M. Akhmedov for administrative support of the study.

В.П. КУРЧИН¹, А.Н. КУРЧЕНКОВ¹, А.А. ЕВМЕНЕНКО¹, Л.Ф. ЛЕВИН¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», аг. Лесной, Минский район, Республика Беларусь

Динамика заболеваемости и смертности при раке легкого в Республике Беларусь (1990-2019 гг.)

Актуальность: Рак легкого (РЛ) – одно из наиболее распространенных и неблагоприятно протекающих злокачественных новообразований в мире. В Республике Беларусь РЛ занимает 3-е место (8,2%) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и первое место (21,5%) в структуре смертности от них.

Целью исследования явилось изучение динамики заболеваемости и смертности от рака легкого в Республике Беларусь за период с 1990 по 2019 гг.

Методы: В настоящее исследование были включены все пациенты – жители Беларуси, зарегистрированные в национальном канцер-регистре с 1990 по 2019 гг. с диагнозом РЛ (код ICD-10: C33-C34). Демографические переменные включали пол, возраст и местность проживания (городская или сельская). Количество случаев РЛ представлено в виде абсолютных значений и грубых интенсивных показателей на 100 000 населения. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности рассчитаны с применением мирового стандарта (World) и указаны на 100 000 населения.

Результаты: За исследуемый период значение стандартизованного показателя заболеваемости популяции снизилось с 27,5 до 25,6 на 100 000 населения (прирост – 7,1%, $p < 0,01$). У мужчин значение показателя снизилось с 62,1 до 54,6 на 100 000 мужского населения (темпы прироста – 12,1%, $p < 0,001$), а у женщин – увеличилось с 5,3 до 6,4 на 100 000 женского населения (темпы прироста 20,7%, $p < 0,05$).

Стандартизованный показатель смертности популяции от РЛ за весь период снизился с 23,0 до 18,3 на 100 000 населения (темпы прироста – 20,4%, $p < 0,001$). У мужчин показатель смертности снизился с 53,6 до 40,7 (темпы прироста – 24,1%, $p < 0,001$), а у женщин незначительно изменился с 3,6 до 3,7 (темпы прироста 2,8%, $p > 0,05$) на 100 000 населения соответствующего пола. Среднегодовой темп прироста значения стандартизованного показателя смертности снижался в 8 раз быстрее темпа прироста значения стандартизованного показателя заболеваемости.

Заключение: Заболеваемость РЛ в Республике Беларусь снижается у мужчин и растет у женщин. Смертность от РЛ характеризуется нисходящим трендом. Качественная специализированная онкологическая помощь обуславливает более быстрый темп отрицательного пророста стандартизованного показателя смертности по сравнению с показателем заболеваемости РЛ.

Ключевые слова: рак легкого, грубые интенсивные показатели, стандартизованные показатели.

Введение:

Рак легкого (РЛ) – одно из наиболее распространенных и неблагоприятно протекающих злокачественных заболеваний. По оценкам GLOBOCAN, количество заболевших РЛ в 2020 г. в мире составило 2 206 771 человек, а умерших – 1 796 144. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире РЛ занимает второе место (11,4%) после рака молочной железы (11,7%). В структуре смертности РЛ находится на первом месте, являясь причиной 18% всех смертей от рака. У мужчин РЛ является ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований, а у женщин он стоит на 3 месте после рака молочной железы и колоректального рака (если учитывать вместе рак ободочной и прямой кишки). Стандартизованные показатели (World) заболеваемости и смертности при РЛ составили 22,4 и 18,0 на 100 000 населения [1].

Заболеваемость и смертность от РЛ значительно выше в развитых странах по сравнению со странами с более низким социодемографическим индексом [2]. Эти различия будут стираться по мере роста табачной эпидемии в последних странах, так как курение является основным этиологическим фактором, обуславливающим развитие РЛ [3]. В США более 80% случаев РЛ и смертей от него обусловлены курением табака [4].

Мужчины заболевают примерно в 2 раза чаще, чем женщины, хотя это соотношение широко варьирует в различных странах. В странах Северной Америки этот показатель составляет 1,2, а в странах Северной Африки – 5,6 [5].

В наиболее развитых странах (США, Великобритания) заболеваемость РЛ у мужчин начала снижаться с середины 1990-х гг., в то же время, она продолжает увеличиваться у женщин [6]. Причиной является более раннее возникно-

вения пика табакокурения у мужчин с последующим снижением доли курящих на фоне распространения программ контроля употребления табака [7]. Особенности табачной эпидемии среди полов приводят к сближению показателей заболеваемости РЛ. Более того, в США заболеваемость РЛ у молодых женщин превысила этот показатель у молодых мужчин [8]. Женщины могут быть более восприимчивы к табачному дыму вследствие сниженной способности к репарации ДНК и, тем самым, более предрасположены к развитию РЛ [9].

Национальные канцер-регистры играют ключевую роль при оценке текущего состояния медицинской онкологической помощи в странах. Белорусский канцер-регистр содержит персонифицированные данные по заболеваемости, смертности и выживаемости онкологических пациентов начиная с 1990 г. В ежегодно публикуемых сборниках приводятся данные по текущей заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований в сравнении с данными за предшествующие годы [10].

Целью исследования явилось изучение динамики заболеваемости и смертности от рака легкого в Республике Беларусь за период с 1990 по 2019 гг.

Материалы и Методы: В настоящее исследование были включены все пациенты – жители Беларуси, зарегистрированные в национальном канцер-регистре с 1990 по 2019 гг. с диагнозом РЛ (код по Международной классификации болезней ICD-10: C33-C34). Информация в канцер-регистре отражает демографические данные, стадию РЛ, гистологический тип опухоли, методы лечения и сведения о выживаемости по всей стране.

Демографические переменные включали пол, возраст и местность проживания (городская или сельская). Количество случаев РЛ представлено в виде абсолютных зна-

чений и грубых интенсивных показателей на 100 000 населения. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности рассчитаны с применением мирового стандарта (World) и указаны на 100 000 населения [10].

Для графического отображения рассчитанных показателей использована программа MS Excel 2016.

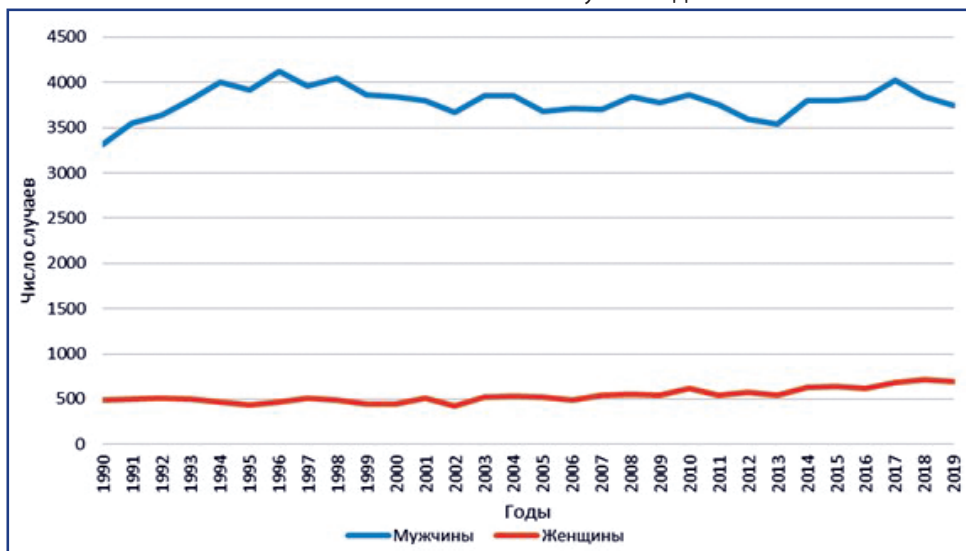
Результаты:

По данным Белорусского канцер-регистра, в 2019 г. было выявлено 4 438 случаев РЛ, что соответствует 3 ранговому месту (8,2%) в структуре заболеваемости злокачествен-

ными новообразованиями. У мужчин выявлено 3 742 случая РЛ. В структуре смертности РЛ занимает первое место, на его долю приходится 21,5%. Заболеваемость и смертность при РЛ (стандартизованные World показатели) составили 25,6 и 18,3 на 100 000 населения, у мужчин – 54,6 и 40,7, у женщин – 6,4 и 3,7 на 100 000 населения соответствующего пола.

За период 1990-2019 гг. абсолютное число впервые выявленных случаев заболевания РЛ среди мужского и женского населения увеличилось (рисунок 1).

Рисунок 1 – Динамика абсолютного числа выявленных



случаев РЛ в Беларуси в 1990–2019 гг.

С 1990 по 1996 г. отмечался рост числа заболевших мужчин с 3 315 до 4 121 (темп прироста 24,3%). В последующем к 2002 г. число заболевших снизилось до 3 674 человек. Вплоть до 2013 г. ежегодные абсолютные значения колебались в пределах от 5,1% до -3,6% с последующим увеличением до 3742 в 2019 г. За весь период наблюдения темп прироста заболевших мужчин составил 12,9%. У женщин отмечался медленный, но устойчивый тренд роста числа заболевших с 3799 до 4498 (темп прироста 18,4%).

Динамика заболевших в городской и сельской местности имела противоположную направленность. В городе отмечался устойчивый рост числа заболевших с 2 047 до 3 054 человек (темп прироста 49,2%). В сельской местности за весь период темп прироста составил – 21,1%. Эти данные обусловлены возрастающей миграцией сельского населения в город.

Число умерших с 1990 по 2002 гг. следовало параллельно числу заболевших (рисунок 2).

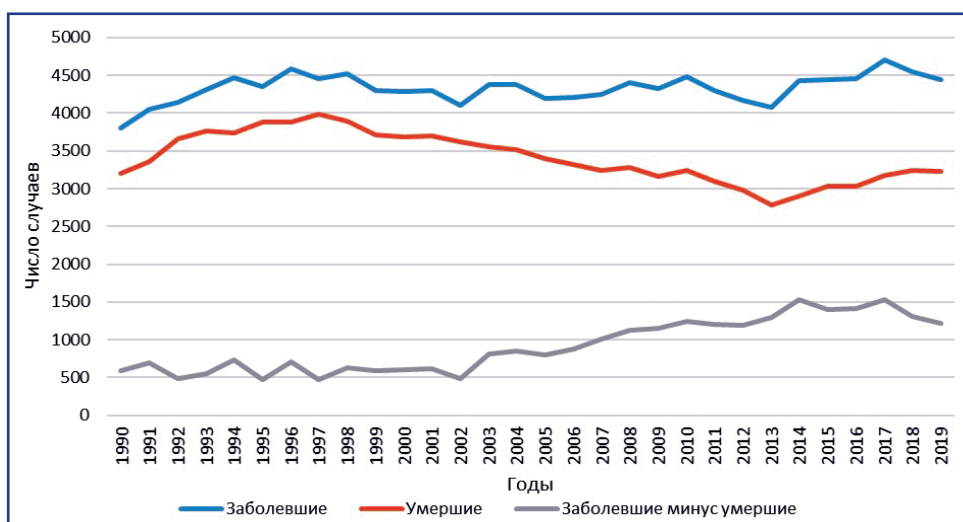


Рисунок 2 – Динамика абсолютного числа заболевших и умерших от рака лёгкого в Беларуси в 1990–2019 гг.

К 2013 г. отмечалась дивергенция между трендами числа заболевших и числа умерших, что выражалось в

увеличении разницы между количеством заболевших и умерших в 3,2 раза (с 483 до 1 526 человек).

При анализе грубых интенсивных показателей заболеваемости, в целом, отмечается рост заболеваемости с 37,3 в 1990 г. до 46,9 в 2019 г. (прирост 25,7%, $p < 0,001$). До 1996 г. прирост заболеваемости

был более выражен (21,2%), далее до 2002 г. следует небольшой отрицательный тренд и с 2002 г. наблюдается рост заболеваемости, начиная с 41,6 (рисунок 3).

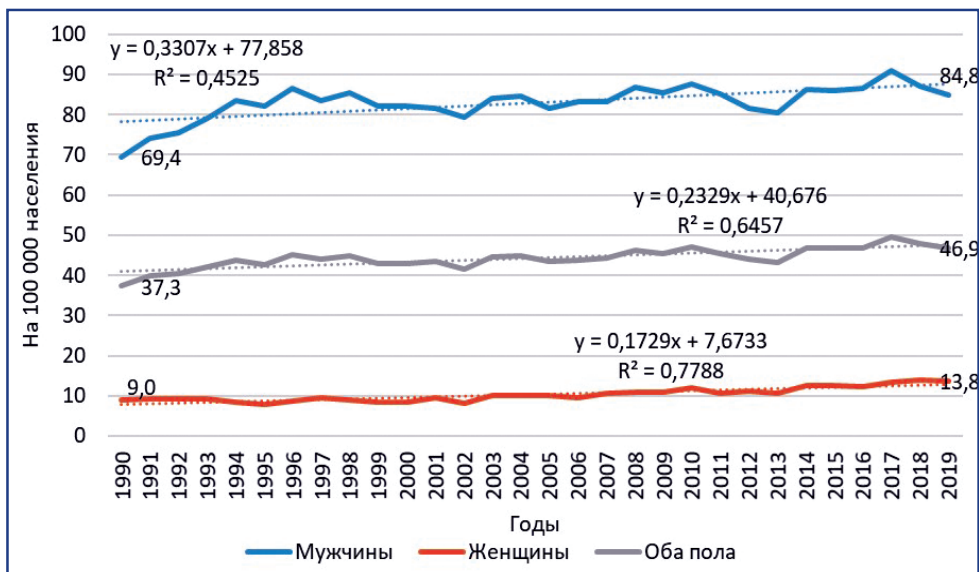


Рисунок 3 – Динамика грубых интенсивных показателей заболеваемости (на 100 000) при раке лёгкого в Беларуси в 1990–2019 гг.

У мужчин до 1996 г. отмечался рост заболеваемости с 69,4 до 86,5 на 100 000 мужского населения (темпы прироста 24,6%), далее наблюдался отрицательный тренд до 79,5 в 2002 г. с последующим медленным ростом заболеваемости до 84,8 в 2019 г. За весь период темпы прироста заболеваемости составил 22,2% ($p < 0,001$).

У женщин в период с 1990 до 2002 г. заболеваемость оставалась относительно стабильной, а с 2003 г. начался

рост заболеваемости с 8,2 до 13,8 в 2019 г. (прирост 68,3%, $p < 0,001$).

Темпы прироста заболеваемости на селе и в городе были примерно одинаковы, однако, отмечается более высокая заболеваемость в сельской местности (68,2 против 41,1 в 2019 г., $p < 0,001$), обусловленная, в большей степени, миграцией молодежи в город и старением сельского населения (рисунок 4).

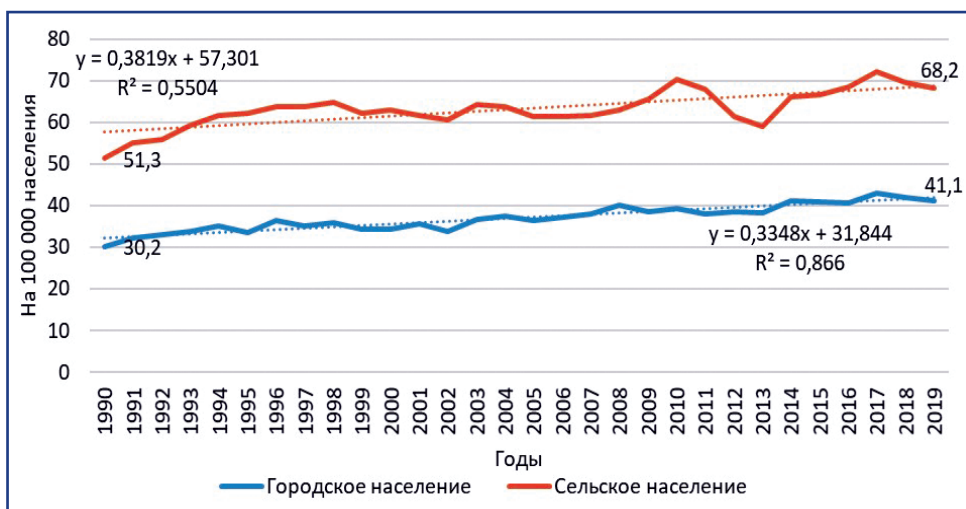


Рисунок 4 – Динамика грубых интенсивных показателей заболеваемости (на 100 000) раком лёгкого у городского и сельского населения Беларуси в 1990–2019 гг.

Динамика грубого интенсивного показателя смертности населения от РЛ представлена на рисунке 5.

С 1990 по 1997 г. общая смертность характеризуется восходящим трендом, но менее выраженным, чем у мужчин: с 31,5 и с 59,8 до 39,4 (темпы прироста 25,1%, $p < 0,001$) и 75,3 (темпы прироста 25,9%, $p < 0,001$), соответственно. Далее до 2013 г. динамика смертности характеризуется нисходящим трендом. Общая смертность снизилась с 39,4

до 29,5 (темпы прироста -25,1%, $p < 0,001$), а мужская смертность – с 75,3 до 56,0 (темпы прироста -25,6%, $p < 0,001$). С 2013 г. грубый показатель общей смертности вырос с 29,5 до 34,1 (темпы прироста 15,6%, $p < 0,001$), а у мужчин – с 56,0 до 63,4 (темпы прироста 13,2%, $p < 0,01$).

У женщин смертность характеризовалась относительной стабильностью с 1990 по 2013 гг., но с 2014 г. грубый показатель смертности увеличился с 6,6 до 8,4 в

2019 г. (темп прироста 27,3%, $p < 0,01$), обеспечивая более высокий прирост грубого интенсивного показателя общей смертности по сравнению с мужской.

Динамика грубых интенсивных показателей смертности городского и сельского населения соответствует таковой у мужчин и женщин (рисунок 6).

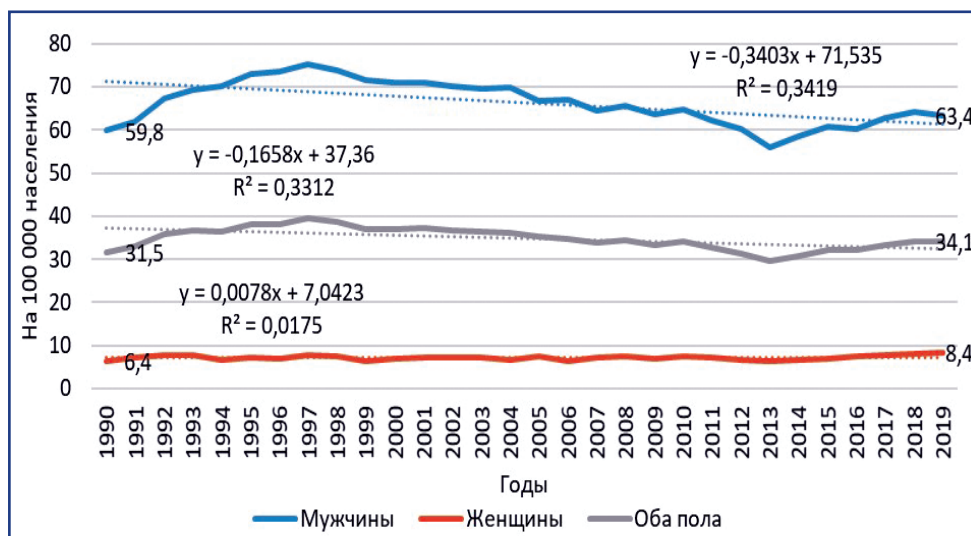


Рисунок 5 – Динамика грубых интенсивных показателей смертности (на 100 000) при раке лёгкого в Беларуси в 1990–2019 гг.

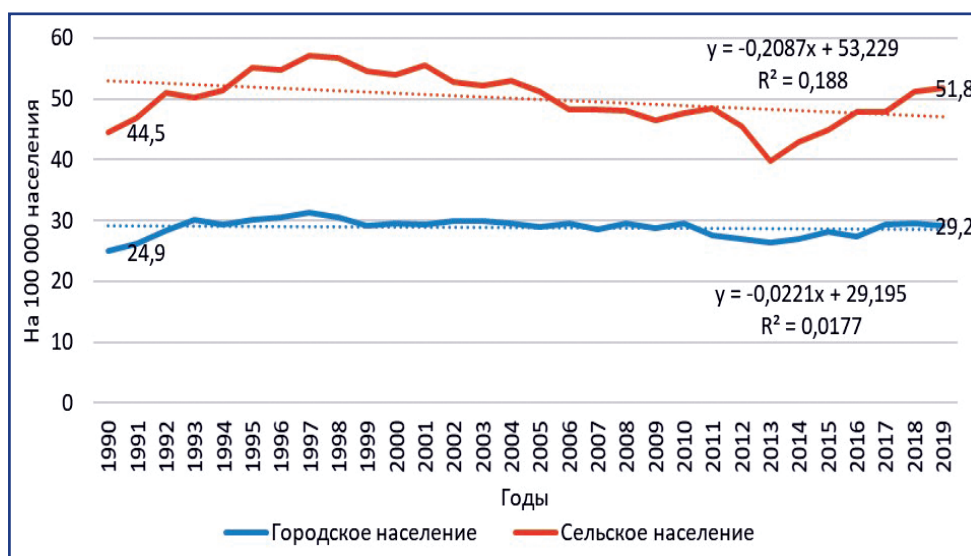


Рисунок 6 – Динамика грубых интенсивных показателей смертности (на 100 000) при раке лёгкого у городского и сельского населения Беларуси в 1990–2019 гг.

С 2013 г. грубый показатель смертности сельского населения вырос с 39,8 до 51,8 (темп прироста 30,1%, $p < 0,001$) к 2019 г., при этом за весь период темп прироста составил 16,4% ($p < 0,001$). Грубый показатель смертности городского населения с 2013 г. к 2019 г. вырос с 26,3 до 29,2 (темп прироста 11,0%, $p < 0,001$). За весь период с 1990 г. темп прироста показателя смертности составил 17,3% ($p < 0,001$). В 2019 г. грубый показатель смертности сельского населения в 1,7 раза ($p < 0,001$) превышал аналогичный показатель городского населения.

Стандартизованной показатель общей (оба пола) заболеваемости (рисунок 7) после небольшого роста с 1990 по 1996 гг. (темп прироста 14,5%) характеризуется понижающим трендом вплоть до 2019 г. (темп прироста – 18,7%). За весь период темп прироста составил 6,9%, $p < 0,01$)

Общая тенденция со сменой тренда повышения показателя заболеваемости на понижающий тренд более

выражена у мужчин. У них стандартизованный показатель вырос за период 1990-1996 гг. с 62,1 до 71,4 (темп прироста 15,0%, $p < 0,001$) с последующим его снижением к 2019 г. до 54,6 (темп прирост -23,5%, $p < 0,001$). За весь период с 1990 по 2019 гг. значение стандартизованного показателя заболеваемости у мужчин снизилось на 12,1% ($p < 0,001$).

У женщин с 1990 по 2002 гг. значение стандартизованного показателя колебалось с тенденцией к снижению с 5,3 до 4,3 (темп прироста -18,9%, $p < 0,05$), однако, с 2003 г. наблюдается устойчивый тренд роста заболеваемости до 6,4 ($p < 0,001$). В целом, стандартизованный показатель заболеваемости вырос с 5,3 до 6,4 (темп прироста 20,7% ($p < 0,05$)). Таким образом, с 2003 г. наблюдается конвергенция трендов заболеваемости РЛ у мужчин и женщин.

Неблагоприятная картина с заболеваемостью РЛ складывается в сельской местности (рисунок 8).

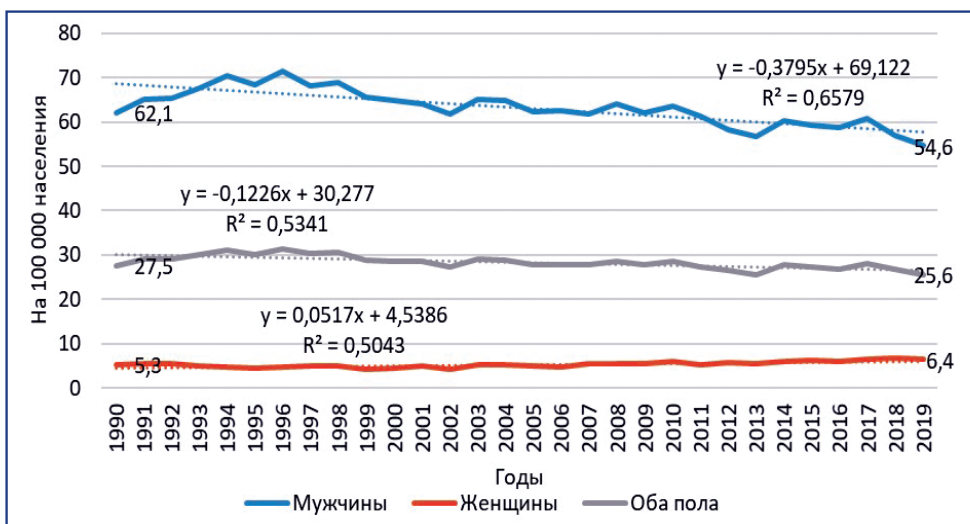


Рисунок 7 – Динамика стандартизированных показателей заболеваемости (на 100 000) при раке лёгкого в Беларуси в 1990–2019 гг.

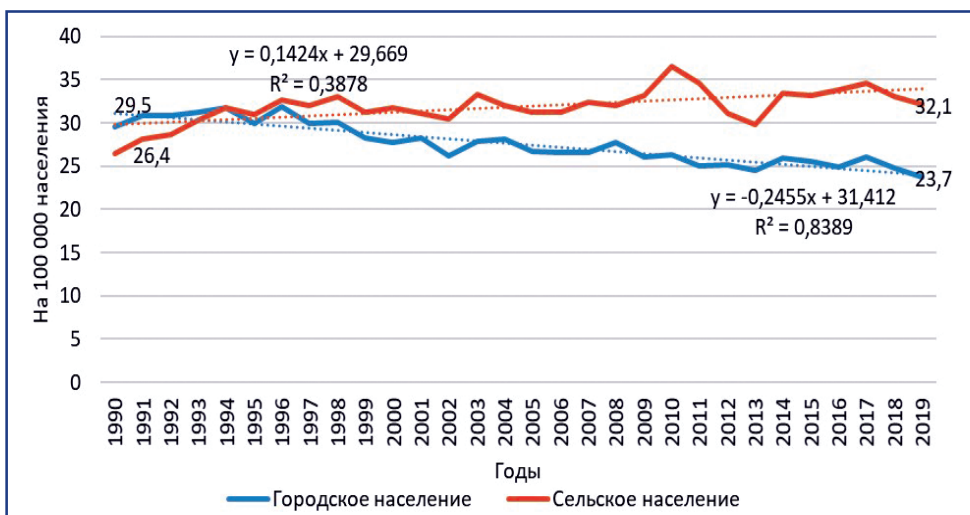


Рисунок 8 – Динамика стандартизированных показателей заболеваемости (на 100 000) при раке лёгкого у городского и сельского населения Беларуси в 1990–2019 гг.

Стандартизированный показатель заболеваемости сельского населения демонстрировал устойчивый тренд к росту с 26,4 до 32,1, увеличившись за весь период на 21,6% ($p < 0,001$). Таким образом, помимо де-

мографического старения сельского населения на заболеваемость влияют и другие факторы. Заболеваемость городского населения снизилась с 29,5 до 23,7, т.е. на 19,7% ($p < 0,001$).

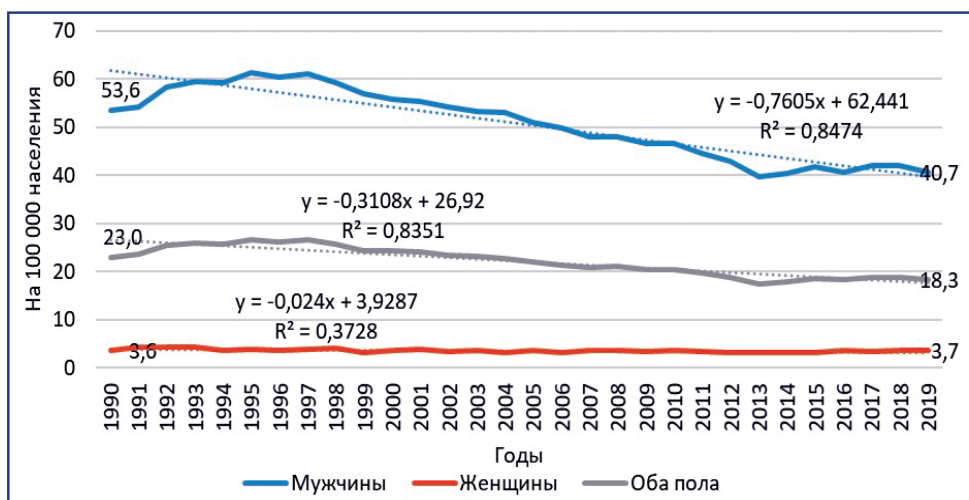


Рисунок 9 – Динамика стандартизированных показателей смертности (на 100 000) при раке лёгкого в Беларуси в 1990–2019 гг.

Стандартизованный показатель смертности популяции от РЛ увеличился за период 1990-1997 гг. с 23,0 до 26,5 (прирост – 15,2%) и с 1998 г. демонстрировал устойчивый тренд снижения до 18,3 ($p < 0,001$) со стабилизацией значения в течение последних 4 лет (рисунок 9).

За весь период стандартизованный показатель смертности снизился на 20,4% ($p < 0,001$). У мужчин смертность увеличилась с 1990 по 1997 гг. на 14,2% (с 53,6 до 61,0 на 100 000 мужского населения, $p < 0,001$), а с 1998 г. по 2019 гг.

снизилась до 40,7 (на 33,3%, $p < 0,001$). Снижение показателя за весь период составило 24,1% ($p < 0,001$). У женщин стандартизованный показатель смертности вырос незначительно (3,6 на 100 000 женского населения в 1990 г. и 3,7 – в 2019 г. (температура прироста – 2,8%, $p > 0,05$).

Стандартизованный показатель смертности на селе (рисунок 10) за весь период статистически значимо не изменился (22,6 и 23,8, $p > 0,05$), в то время как смертность городского населения снизилась с 24,3 до 16,6 (температура прироста – 31,7%, $p < 0,001$) (рисунок 10).

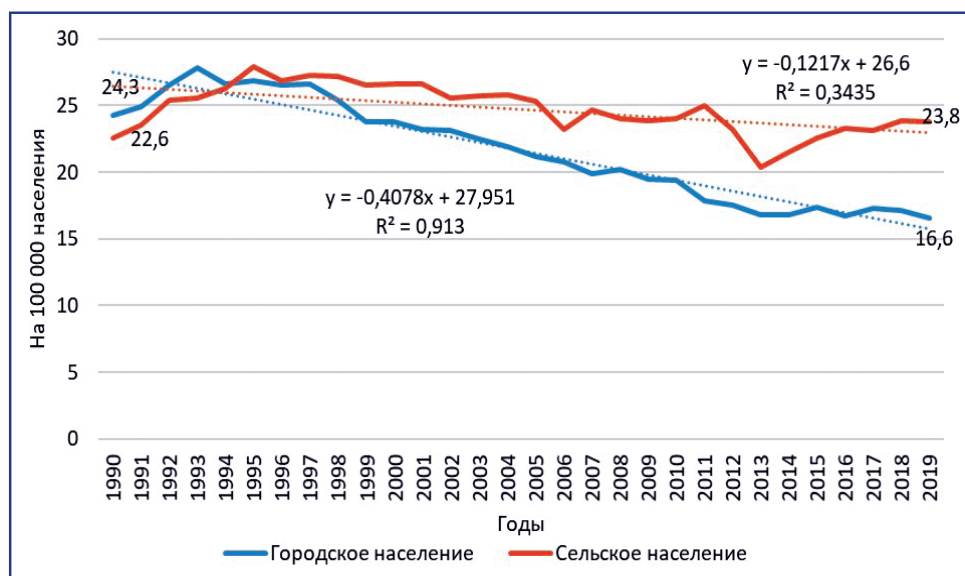


Рисунок 10 – Динамика стандартизованных показателей смертности (на 100 000) при раке лёгкого у городского и сельского населения Беларуси в 1990–2019 гг.

Обсуждение: Эпидемиологические данные по заболеваемости РЛ в Республике Беларусь за период с 1990 по 2019 гг. свидетельствуют о демографическом старении населения, сопровождающимся ростом как абсолютного числа заболевающих РЛ, так и грубых интенсивных показателей заболеваемости. Более выражено это влияние проявляется у женщин: за 30 лет число прирост заболевающих в течение года составил 45,4%, а грубый показатель заболеваемости вырос на 53,3%, в то время, как прирост значения стандартизованного показателя составил 20,8%

С 2003 г. наметилась конвергенция трендов заболеваемости РЛ у мужчин и женщин: к 2019 г. у мужчин отмечается снижение значения стандартизованного показателя заболеваемости на 13,4%, а у женщин – увеличение на 26,4%.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости РЛ в сельской местности превышает в 1,6 раза аналогичный показатель в городе. Более высокая заболеваемость сельских жителей обусловлена демографическим старением населения. Вместе с тем, стандартизованный показатель заболеваемости сельского населения все еще остается в 1,3 раза выше аналогичного у городского населения, что свидетельствует наличии на селе дополнительных этиологических факторов развития РЛ, требующих изучения.

Качество оказания медицинской помощи онкологическим пациентам отражается в показателях смертности от РЛ. Ежегодное число смертей от РЛ в стране увеличилось с 3 205 до 3 224 или на 0,6%, в то время, как ежегодное число заболевших за этот период увеличилось на 16,8%. Среднегодовой темп прироста значения грубого интенсивного показателя смертности был в 3,1 раза ниже прироста значения грубого интенсивного показателя заболеваемости. Среднегодовой темп прироста значения стандартизованного показателя смертности снижался в 8

раз быстрее прироста значения стандартизованного показателя заболеваемости. Это свидетельствует о высоком качестве оказания специализированной медицинской помощи онкологическим пациентам, страдающим РЛ. Вместе с тем, в сельской местности грубый и стандартизованный показатели смертности остаются выше, чем в городской, а среднегодовой темп прироста стандартизованного показателя смертности является положительным (0,2%).

Заключение

1. Заболеваемость РЛ в Республике Беларусь снижается у мужчин и растет у женщин.
2. Смертность от РЛ характеризуется нисходящим трендом.
3. Качественная специализированная онкологическая помощь обуславливает более быстрый темп отрицательного пророста стандартизованного показателя смертности по сравнению с показателем заболеваемости РЛ.

Список используемых источников

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Т. 71, N 3. – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>;
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study // *JAMA Oncology.* – 2017. – Vol. 3. – P. 524-548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>;
3. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, 3rd ed. – WHO, 2019. – 121 p. <https://escholarship.org/uc/item/0z43b5dv>;
4. Islami F., Goding Sauer A., Miller K.D., Siegel R.L., Fedewa S.A., Jacobs E.J., McCullough M.L., Patel A.V., Ma J., Soerjomataram I., Flanders W.D., Brawley O.W., Gapstur S.M., Jemal A. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68. – P. 31-54. <https://doi.org/10.3322/caac.21440>;

5. Cheng T.-Y.D., Cramb S.M., Baade P.D., Youlten D.R., Nwogy C., Reid M.E. The international epidemiology of lung cancer: latest trends, disparities, and tumor characteristics // *J. Thor. Oncol.* – 2016. – Vol. 11, N 10. – P. 1653-1671. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.021>;

6. Jemal A., Center M.M., DeSantis C., Ward E.M. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2010. – Vol. 19, N 8. – P. 1893-1907. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0437>;

7. Jemal A., Miller K. D., Ma J., Siegel R.L., Fedewa S.A., Islami F., Devesa S.S., Thun M.J. Higher lung cancer incidence in young women than young men in the United States // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378. – P. 1999-2009. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715907>;

8. Kiyohara C., Ohno Y. Sex differences in lung cancer susceptibility: a review // *Gend. Med.* – 2010. – Vol. 7, N 5. – P. 381-401. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2010.10.002>;

9. Travis W., Brambilla E., Noguchi M., Nicholson A.G., Geisinger K.R., Yatabe Y., Beer D.G., Powell C.A., Riley G.J., Van Schill P.E., Garg K., Austin J.H.M., Asamura H., Rusch V.W., Hirsch F.R., Scagliotti G., Mitsudomi T., Huber R.M., Ishikawa Y., Jett J.,

Sanchez-Cespedes M., Sculier J.-P., Takahashi T., Tsuboi M., Vansteenkiste J., Wistuba I., Yang P.-C., Aberle D., Brambilla C., Flieder D., Franklin W., Gazdar A., Gould M., Hasleton P., Henderson D., Johnson B., Johnson D., Kerr K., Kuriyama K., Lee J.S., Miller V.A., Petersen I., Roggli V., Rosell R., Saijo N., Thunnissen E., Tsao M., Yankelewitz D. International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/ European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Vol. 6, N 2. – P. 244-285. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221>;

10. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010-2019 гг. / А.Е. Океанов (и др.) под ред. С.Л. Полякова. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2020. – 298 с. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. Rak v Belarusi: cifry i fakty. Analiz dannyh Belorusskogo kanцер-registra za 2010-2019 gg. / A.E. Okeanov (i dr.) pod red. S.L. Polyakova. – Minsk: RNPC OMR im. N.N. Aleksandrova, 2020. – 298 s.] <https://omr.by/news/news-main/novyj-vypusk-rak-v-belarusi-tsifry-i-fakty-analiz-dannykh-belorusskogo-kantser-registra-za-2010-2019-gg>.

ТҰЖЫРЫМ

В.П. Курчин¹, А.Н. Курченков¹,
А.А. Евмененко¹, Л.Ф. Левин¹

¹«Н.Н. Александров атындағы онкология және медициналық радиология республикалық ғылыми-практикалық орталығы», аг. Лесной, Минск ауданы, Беларусь Республикасы

Беларусь Республикасында өкпе обырымен сырқаттанушылық пен өлім динамикасы (1990-2019 жж.)

Өзектілігі: өкпе обыры – әлемдегі ең көп таралған және қолайсыз қатерлі ісіктердің бірі. Беларусь Республикасында өкпе обыры қатерлі ісіктермен сырқаттанушылық құрылымында 3-орынды (8,2%) және олардан болатын өлім құрылымында бірінші орынды (21,5%) алады.

Зерттеудің мақсаты – 1990 жылдан 2019 жылға дейінгі кезеңде Беларусь Республикасында өкпе обырынан сырқаттанушылық пен өлім-жітімнің динамикасын зерттеу болды.

Әдістері: Қазіргі зерттеуге 1990 жылдан 2019 жылға дейін өкпе қатерлі ісігі диагнозымен ұлттық канцер-регистрде тіркелген барлық Беларусь тұрғындары кірді (ICD-10 коды: C33-C34). Демографиялық айнымалыларға жынысы, жасы және тұрғылықты жері (қалалық немесе ауылдық) кірді. Өкпе қатерлі ісігінің саны 100 000 адамға шаққанда абсолютті мәндер және өрескел қарқынды көрсеткіштер түрінде ұсынылған. Сырқаттанушылық пен өлім-жітімнің стандартталған көрсеткіштері әлемдік стандартты (World) қолдана отырып есептелген және 100 000 тұрғынға көрсетілген.

Нәтижелері: зерттелетін кезеңде популяция аурушаңдығының стандартталған көрсеткішінің мәні 100 000 тұрғынға шаққанда 27,5-тен 25,6-ға дейін төмендеді (өсім – 7,1%, $p < 0,01$). Ерлер арасындағы көрсеткіш мәні 100 000 еркек халыққа шаққанда 62,1-ден 54,6-ға дейін төмендеді (өсу қарқыны – 12,1%, $p < 0,001$), ал әйелдер арасында 100 000 әйелге халыққа шаққанда 5,3-тен 6,4-ке дейін өсті (өсу қарқыны – 20,7%, $p < 0,05$).

Өкпе обырынан популяция өлімінің стандартталған көрсеткіші барлық кезеңде 100 000 тұрғынға шаққанда 23,0-ден 18,3-ке дейін төмендеді (өсу қарқыны – 20,4%, $p < 0,001$). Ерлерде өлім-жітімнің стандартталған көрсеткіші 100 000 тұрғынға шаққанда 53,6-дан 40,7-ге дейін (өсу қарқыны – 24,1%, $p < 0,001$) төмендеді, ал әйелдерде 3,6-дан 3,7-ге дейін (өсу қарқыны – 2,8%, $p > 0,05$) аздал өзгерді. Стандартталған өлім-жітім көрсеткіші мәнінің орташа жылдық өсу қарқыны стандартталған сырқаттанушылық көрсеткіші мәнінің өсу қарқынынан 8 есе тез төмендеді.

Қорытынды: Беларусь Республикасында өкпе обырымен сырқаттанушылық ер адамдар арасында төмендеп, әйелдер арасында қарқынды өсіп келеді. Өкпе обырынан болатын өлім-жітім көрсеткіші төмендеу үрдісімен сипатталады. Сапалы мамандандырылған онкологиялық көмек өкпе обырымен сырқаттанушылық көрсеткішімен салыстырғанда өлім-жітімнің стандартталған көрсеткішінің теріс өсу қарқынының неғұрлым жылдам қарқынын негіздейді.

Түйінді сөздер: өкпенің қатерлі ісігі, өрескел қарқынды көрсеткіштер, стандартталған көрсеткіштер.

ABSTRACT

V.P. Kurchin¹, A.N. Kurchenkov¹,
A.A. Evmenenko¹, L.F. Levin¹

¹«N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus», Lesnoy, Minsk District, Republic of Belarus

Lung cancer incidence and mortality trends in the Republic of Belarus (1990-2019)

Relevance: Lung cancer is one of the most frequent and unfavorable malignant diseases globally. In the Republic of Belarus, it ranks third (8.2%) in the cancer incidence structure and first (21.5%) in the cancer mortality structure.

The object of the study were the lung cancer incidence and mortality trends in the Republic of Kazakhstan in 1990-2019.

Methods: The present study included all patients - residents of Belarus, registered in the national cancer registry from 1990 to 2019 with a diagnosis of lung cancer (ICD-10 code: C33-C34). Demographic variables included gender, age, and area of residence (urban or rural). The number of PD cases is presented as absolute values and rough intensity indicators per 100,000 population. Standardized morbidity and mortality rates are calculated using the world standard (World) and are indicated per 100,000 population.

Results: In the study period, the standardized incidence rate decreased from 27.5 to 25.6 per 100 000 population (– 7.1%, $p < 0.01$). In males, it decreased from 62.1 to 54.6 per 100 000 males (– 12.1%, $p < 0.001$); in females, it increased from 5.3 to 6.4 per 100 000 females (+20.7%, $p < 0.05$).

The standardized lung cancer mortality rate has decreased over the study period from 23.0 to 18.3 per 100 000 population (– 20.4%, $p < 0.001$). In males, it went down from 53.6 to 40.7 (– 24.1%, $p < 0.001$), and in women it changed slightly from 3.6 to 3.7 (+2.8%, $p > 0.05$) per 100 000 of the relevant sex. The average annual increase in standardized mortality decreased eight times faster than the growth in standardized incidence.

Conclusion: In the Republic of Belarus, lung cancer incidence is increasing in males and decreasing in females. At that, lung cancer mortality is decreasing. Quality specialized cancer care creates conditions for quicker negative growth of lung cancer standardized mortality vs. incidence.

Keywords: lung cancer, crude intensity rates, standardized rates.

Прозрачность исследования – Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Вклад авторов:

вклад в концепцию – Курчин В.П.; дизайн исследования – Курчин В.П., Курченков А.Н.; исполнение или интерпретация научного исследования – Курчин В.П., Курченков А.Н., Евмененко А.А., Левин Л.Ф.; создание научной статьи – Курчин В.П., Курченков А.Н.

Информация об авторах:

Курченков Алексей Николаевич (корреспондирующий автор) – РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг. Лесной; тел.: +375293369683, e-mail: akurchenkov@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5401-0656>;
Курчин Вячеслав Петрович – e-mail: kyp956@rambler.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3668-0015>;
Евмененко Алеся Александровна – e-mail: evmenenkoalesya88@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6335-1404>;
Левин Леонид Фимович – e-mail: levin@omr.by, ID ORCID: не имеет.

Информация о финансировании: статья написана в рамках Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограммы «Онкологические заболевания», научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить метод диагностики рака легкого и алгоритм скрининга».

O. SHATKOVSKAYA¹, D. KAIDAROVA¹, Z. DUSHIMOVA¹, M. SAGI¹, R. ABDRAKHMANOV¹¹JSC "Kazakh Institute of Oncology and Radiology," Almaty, the Republic of Kazakhstan

Trends in incidence, molecular diagnostics, and treatment of patients with breast cancer in Kazakhstan, 2014-2019

Relevance: Globocan reported 4,390 new breast cancer cases and 1,654 deaths from breast cancer in the Republic of Kazakhstan (RK) in 2020. Molecular diagnostics of breast cancer includes the determination of Hormone Receptor (HR), HER2, and Ki-67 status to detect patients with HR-positive tumors and administer effective treatment.

Methods: This observational study included a retrospective analysis of incidence, molecular diagnostics, and treatment regimens in women with a confirmed breast cancer diagnosis aged 18 years old and older, registered in the RK Electronic Registry of Cancer Patients (ERCP) from 1 January 2014 till 31 December 2019.

Results: In the study period (2014 to 2019), the number of breast cancer cases registered annually has doubled. The incidence increased by 46.9%. The share of locally advanced and advanced forms of breast cancer has decreased. The proportion of Luminal type A (HR+/HER2-) among newly diagnosed patients ranged from 17.9% to 30%. Chemotherapy and endocrine therapy with goserelin, buserelin, leuprorelin, and fulvestrant are standard first- and second-line treatments for HR+ breast cancer. Since fulvestrant indications have been expanded, more than 50% of patients with HR-positive advanced breast cancer receive fulvestrant as the first-line therapy.

Conclusion: Breast cancer incidence growth and a decrease in the share of locally advanced and advanced breast cancer cases in the RK could be attributed to increased coverage of eligible women aged 40 to 70 with breast cancer mammographic screening. Although international guidelines support the administration of hormone therapy with or without targeted therapy in women with HR-positive, HER2-metastatic breast cancer, upfront use of chemotherapy remains common in the RK even in the absence of visceral crisis. The use of CDK4/6 inhibitor palbociclib in combination with hormone therapy has become routinely available since 2019.

Keywords: breast cancer incidence, HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer (HR+/HER2-mBC), endocrine therapy (ET), CDK4/6 inhibitor, palbociclib.

Introduction: Female breast cancer has presently outperformed lung cancer and is the leading cause of cancer incidence worldwide in 2020 based on the GLOBOCAN estimates. The estimated breast cancer incidence is 2.3 million new cases out of 19.3 million cancer cases worldwide in 2020 or 11.7% of all cancer cases. Deaths from breast cancer annually amount to 685000 (6,9% of all cancer deaths) [1].

Breast cancer incidence rates are 88% higher in developed countries than in developing countries (55.9 vs. 29.7 per 100,000). However, the mortality rate in developing countries is 17% higher than in developed countries (15.0 vs. 12.8 per 100,000) [1]. Findings from epidemiological studies attribute higher incidence rates of female breast cancer to higher reproductive and hormonal risk factors (early age of menarche onset, later age of menopause cessation, fewer number of children, the postponement of childbearing, less breastfeeding, oral contraceptives, hormone therapy in menopause) and lifestyle risk factors (alcohol intake, obesity, physical inactivity), and increased detection in mammographic screening [2]. Low survival rates are generally attributable to late-stage at diagnostic. Previous studies in Western countries demonstrated an increasing incidence of estrogen receptor-positive cancer and decreasing rates for estrogen receptor-negative cancers associated with growing epidemic of obesity and the impact of widespread mammographic screening [3-5].

In the Republic of Kazakhstan (RK), the incidence of breast cancer has been increasing steadily year by

year to reach 37.1 per 100,000 women in 2020 [6]. The age-standardized mortality rate has decreased to 13.6 per 100,000 women. According to Globocan, 4,390 new breast cancer cases were registered, and 1654 women died in 2020 [6]. Reliable data on breast cancer epidemiology in the RK is available from the Kazakhstan National Cancer Registry published yearly, but data on biomarker testing is not included there [7]. A retrospective study on breast cancer incidence and mortality in Kazakhstan in 1999-2013 showed that 45,891 new breast cancer cases were registered over the study period, and 20,122 women died [8]. However, the limitation of this study was that the authors did not calculate the incidence and mortality rates for each year and did not show the trends. One explanation is that an electronic register of incidence was not available at the time of the study. Another study on breast cancer incidence and mortality showed a trend for 2009-2018 but included two major cities of Almaty and Nur-Sultan only. These two cities account for no more than 20% of all cases and do not represent the whole population [9]. All studies published have different methodologies, and the results are not comparable. The priority of breast cancer issue for Kazakhstan is high due to the following reasons: high prevalence among the female population of reproductive and working age, late detection of the disease, high level of neglect after diagnosing, the availability of new treatment that affects the survival, and high mortality rates compared to the developed countries.

Mammographic screening for breast cancer was implemented in 2008 to decrease breast cancer mortality via early detection and effective treatment. Based on the WHO recommendations, population-based mammography screening in Kazakhstan was introduced for women aged 50 to 69 at average risk of breast cancer and provided free of charge every two years; since 2018, the eligibility age was extended to 40-70 years [10]. Primary prevention of breast cancer remains a challenge. In the early years of the screening program, less than 500,000 women underwent mammography screening annually; existing disparities in the screening coverage in urban and rural areas demonstrate the existing inequalities in access to care. Nevertheless, today up to 30% of breast cancer cases are diagnosed through screening, 90-95% of them – at early stages [7].

According to the RK national guidelines on breast cancer (2019), breast cancer diagnostics includes imaging, biopsy (histology), and molecular diagnostics [11]. Imaging tests used to diagnose cancer may include a computerized tomography (CT) scan, bone scan, magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET) scan, ultrasound, and X-ray, among others. A biopsy (preferably providing histology) is performed to confirm a cancer diagnosis. Biological markers (especially HR and *HER2*, Ki 67) have been routinely assessed in the RK since 2012. Other mutations detection recommended by the NCCN panel and ESMO guidelines (BRCA1/2, PD-L1, PIK3CA, NTRK fusion, MSI-H/dMMR) is not routinely available for patients enrolled in scientific projects [12, 13].

The development of CDK4/6 inhibitors has changed the therapeutic management of HR-positive metastatic breast cancer (mBC). The introduction of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors combined with endocrine therapy (ET) as the standard of care for ER-positive/*HER2*-negative mBC has changed the treatment paradigm in recent years in Western countries [12, 13]. These resulted in the inclusion of combination therapy in the RK national guidelines in 2019. However, it remains unclear how it changed the prescribers' behavior [11]. The improvement in OS in patients with HR-positive *HER2* negative mBC is primarily attributed to the use of combination therapy in both the first- and second-line settings [14]. Pivotal trials show that combination therapy provides substantially better progression-free survival and has a good toxicity profile [15-23]. These agents can be combined with an aromatase inhibitor (AI) or fulvestrant and are effective in de novo or recurrent mBC, in a first or second line, in cases of primary or secondary resistance, in postmenopausal and premenopausal women (the latter with ovarian function suppression/ablation), and in men (preferably with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist). Of note, the combination of tamoxifen and ribociclib led to increased cardiotoxicity (arrhythmia) and should be avoided.

Although the Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan) publishes nationwide figures for breast cancer and other oncological diseases every year, only population-based data and aggregated indicators are available.

The study purpose was to collect, analyze, and discuss local epidemiology data and treatment patterns in 2014-2019 in breast cancer patients, focusing on HR+/*HER2* advanced/metastatic breast cancer in real-life settings.

Secondary objectives included:

- to retrospectively evaluate local epidemiology data (incidence, stage at diagnosis, age distribution) for breast cancer with focus on HR+/*HER2*- advanced or metastatic breast cancer;
- to evaluate the proportion of patients with HR+/*HER2*-breast cancer among newly diagnosed breast cancer cases;
- to assess current treatment patterns and physicians' preferences in this patient population (chemotherapy, endocrine therapy, endocrine therapy plus targeted therapy or targeted therapy alone);

Materials and Methods:

This observational study included retrospective analysis of data of patients with breast cancer. The data were coded to protect personal information. The RK's Electronic Registry of Cancer Patients (ERCP) was searched retrospectively for female patients diagnosed with C50.0-C50.9 ICD10 from 1 January 2014 till 31 December 2019. The pooled analysis included pre-/peri-/postmenopausal women aged 18 years old and older with a confirmed breast cancer diagnosis, who were newly diagnosed and registered in the national cancer register. Due to the non-interventional design of the registry, there are no specific exclusion criteria.

Results:

Incidence data on breast cancer between 2014-2019, with a focus on HR+/*HER2*- advanced or metastatic breast cancer.

Between January 2014 and December 2019, 19,908 new breast cancer cases were registered in the ERCP of the RK (Table 1). The number of breast cancer cases registered annually has doubled – from 2,495 cases in 2014 to 4,698 cases in 2019. The incidence over the six-year observation period (2014 to 2019) has increased by 46.9% (Figure 1). At the same time, the share of locally advanced and advanced forms of breast cancer decreased over time. Thus, the share of stage III breast cancer cases was 12.3% in 2014 and 8.3% in 2019, stage IV – 4.1% and 3.6%, respectively. On the contrary, the early detection rate (the share of stage I-II cases) increased from 83.6% in 2014 to 88.1% in 2019.

Breast cancer incidence was strongly related to age (Figure 2), with the highest incidence rates in middle-aged and older women. In the RK in 2014-2019, the age-specific incidence increased steadily starting from 29-34 years, more steeply – starting from 40-44 years. The highest incidence was registered at the age of 55-59 years.

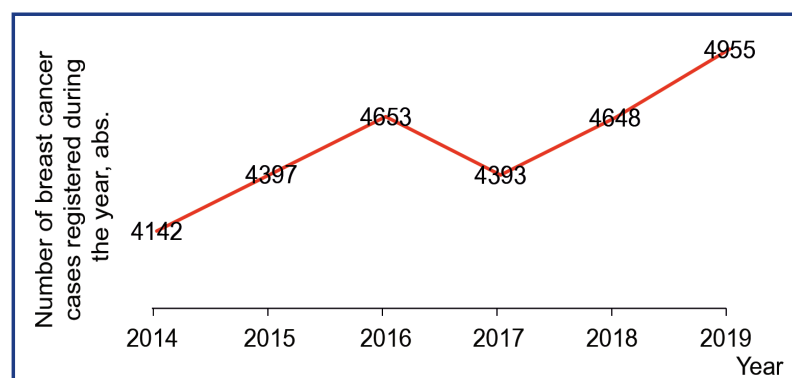


Figure 1 – Breast cancer incidence in the Republic of Kazakhstan, 2014-2019

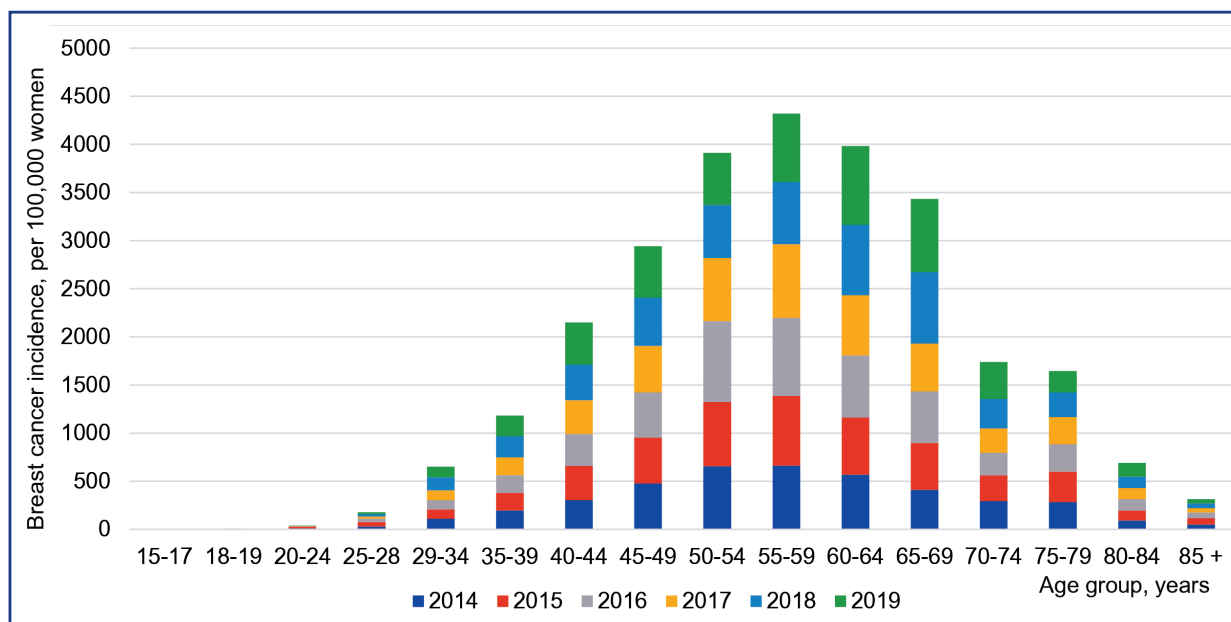


Figure 2 – Age-specific breast cancer incidence in the Republic of Kazakhstan, 2014-2019

The proportion of patients with HR+/HER2- breast cancer among newly diagnosed breast cancer cases

The gene expression of hormone receptors (estrogen/ progesterone), HER 2, and Ki-67 determined by immunohistochemistry (IHC) is shown in Table 1. The total number of tests made has increased from 293 in 2014 to 3,101 in 2019. IHC was introduced in routine practice in 2012; data entry into the Electron Registry for Cancer Patients (ERCP) was started in 2014. Therefore, some individual data is missing in the electronic database. For this project, we analyzed the available data for 1,000 patients.

Luminal A breast cancer is hormone-receptor-positive (estrogen-receptor and/or progesterone-receptor positive), *HER2* negative. Luminal A breast cancers are likely to benefit from hormone therapy and may also benefit from chemotherapy. Luminal B breast cancers are hormone-receptor-positive (estrogen-receptor and/or progesterone-receptor positive) and either *HER2* positive or *HER2* negative with high levels of Ki-67. Luminal B cancers commonly grow slightly faster than luminal A cancers, and their prognosis is slightly worse. The pro-

portion of Luminal type A (*HR+/HER2-*) among newly diagnosed patients ranged from 17.9% to 30%.

Prescribed treatment (surgery, radiation therapy and systemic treatment, chemotherapy, endocrine therapy, endocrine therapy plus targeted therapy)

Although international guidelines support the administration of hormone therapies with or without targeted agents in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, *HER2*-negative mBC, upfront use of chemotherapy remains common even in the absence of contradiction to targeted therapy (visceral crisis) (Table 2).

The data for first-line or second-line treatments, or both, based on hormone therapy are presented in Table 3. In Kazakhstan, the following GnRH analogs are used to treat breast cancer: goserelin, buserelin, leuprorelin, and fulvestrant. As shown in Table 3, more than 50% of patients with advanced breast cancer received fulvestrant as the first-line therapy. In routine practice, the combination of hormone therapy with CDK4/6 palbociclib started in 2019, so our analysis does not include this information.

Table 1 – Incidence, disease stage, Hormone Receptor and HER2 status, and treatment of new breast cancer cases, diagnosed in 2014-2019 in the RK (source: ERCP of the RK)

Year	Total breast cancer cases registered (Prevalence)	New breast cancer cases (Incidence)	Disease stage			Total new patients with IHC, n	IHC tumor status					Treatment received		
			Stage I-II, n (%)	Stage III, n (%)	Stage IV (advanced/metastatic), n (%)		Luminal A, n (%)	Luminal B (-), n (%)	Luminal B (+), n (%)	Triple negative, n (%)	Her positive, n (%)	Patients without IHC test	Locally advanced breast cancer	mBC
2014	43456	2495	2087 (836)	306 (12.3)	102 (4.1)	293	72 (24.6)	119 (40.6)	34 (11.6)	44 (15.0)	24 (8.2)	2202 (88.3)	680 (1.6)	93 (0.2)
2015	43193	2677	2248 (84.0)	333 (12.4)	96 (3.6)	1534	428 (27.9)	531 (34.6)	218 (14.2)	208 (13.6)	149 (9.7)	1143 (42.7)	2119 (4.9)	168 (0.4)
2016	43535	2934	2555 (87.1)	281 (9.6)	98 (3.3)	1461	438 (30.0)	501 (34.3)	145 (9.9)	242 (16.6)	135 (9.2)	1473 (50.2)	2567 (5.9)	120 (0.3)
2017	43282	3230	2841 (88.0)	294 (9.1)	95 (2.9)	1164	259 (22.3)	492 (42.3)	143 (12.3)	156 (13.4)	114 (9.8)	2066 (64.0)	1700 (3.9)	90 (0.2)
2018	43434	3874	3502 (90.4)	266 (6.9)	106 (2.7)	1988	355 (17.9)	696 (35.0)	186 (9.4)	203 (10.2)	176 (8.9)	1886 (48.7)	1478 (3.4)	65 (0.1)
2019	44696	4698	4140 (88.1)	389 (8.3)	169 (3.6)	3101	879 (28.3)	1260 (40.6)	286 (9.2)	417 (13.4)	259 (8.4)	1597 (34.0)	1053 (2.4)	85 (0.2)

Notes: IHC – immunohistochemistry, mBC – metastatic breast cancer, RK – the Republic of Kazakhstan

Table 2 – Treatment of breast cancer in the RK in patients, newly diagnosed in 2014-2019 (source: ERCP of the RK)

Year	Number of patients with contraindications, n		Number of patients who refused treatment		Number of patients who did not complete treatment	Number of patients not treated for some reason	Number of patients who completed special treatment in the reporting year, n (%)	Treatment methods used, n (%)						Outpatient treatment only
	Total	incl. stage I-II	Total	incl. stage I-II				Surgery only	Radiation therapy only	Chemotherapy only	Combined therapy	Complex therapy	Chemotherapy+ Radiation therapy	
2014	38	11	37	21	690	156	2953 (100)	738 (25.0)	89 (3.0)	424 (14.4)	329 (11.1)	1232 (41.7)	141 (4.8)	103
2015	49	10	40	27	643	95	3270 (100)	851 (26.0)	160 (4.9)	423 (13.0)	470 (14.4)	1112 (34.0)	254 (7.8)	169
2016	38	16	43	38	869	287	3068 (100)	765 (24.9%)	26 (0.8%)	357 (11.6%)	332 (10.8%)	1539 (25.1%)	49 (1.6%)	10
2017	30	15	47	32	876	140	3100 (100)	751 (24.2%)	31 (1.0%)	422 (13.6%)	246 (7.9%)	1478 (47.7%)	35 (1.1%)	137
2018	35	22	55	49	1105	210	2974 (100)	823 (27.7%)	37 (1.2%)	452 (15.2%)	294 (9.9%)	1294 (43.5%)	40 (1.3%)	34
2019	27	15	42	35	1448	184	3077 (100)	825 (26.8%)	55 (1.8%)	413 (13.4%)	322 (10.4%)	1386 (45.1%)	27 (0.9%)	49

Notes: RK – the Republic of Kazakhstan

Table 3 – Drugs used for hormone therapy of metastatic or recurrent breast cancer

Drug	2018	2019
Tamoxifen	4314	4672
Faslodex or Fulvestrant	662	785
First line, n (%)	320 (48.4)	426 (54.3)
Second line	342 (51.6)	359 (45.7)
Letrozole	5662	5901
Goserelin	2106	1292

Discussion:

Breast cancer incidence has increased by 46.9% over the six-years observation period, with an increase in the share of early forms and a decrease in locally advanced and advanced breast cancer cases. This could be primarily attributed to increased coverage of the mammographic screening program for breast cancer in Kazakhstan since 2009. Up to 30% of newly diagnosed cases were detected by screening in eligible women aged 40 to 70 years registered at local outpatient clinics. However, the uptake of socially deprived populations, for instance, urban inhabitants without formal registration, remains low.

In this study, breast cancer was most common in middle-aged and older women, which is similar to the results in other countries. In Kazakhstan, the highest incidence was registered at the age of 55-59; in the USA, according to SEER 21 2014-2018, the average age at the time of diagnosis of breast cancer is 62 years [24].

As recommended by the NCCN panel, ESMO, and national guidelines, IHC is used in the RK to assess biological markers (especially HR and HER2). IHC method has certain advantages over other methods in HER2 protein detection: it is convenient, inexpensive, and requires only conventional microscopy. However, the results may be influenced by exposure time, fixation protocol, and clone antibody type. It is also not easy to apply the score sheet for accurate conclusions. Therefore, the ESMO and NCCN guidelines on mBC recommend IGH as a screening method and fluorescent in situ hybridization (FISH) as a gold standard [12, 13]. FISH is more accurate but more expensive and requires well-trained staff to perform.

In this study, 17.9% to 30% of newly diagnosed patients had Luminal type A (HR+/HER2-) breast cancer. This is close to the data from previously published studies, where gene amplification and protein overexpression of *HER2* were found in approximately 15-20% of breast cancer cases [25, 26].

Accurate evaluation of *HER2* status is essential in managing patients eligible for *HER2*-targeted therapy. Several *HER2*-targeted therapeutic strategies are effective against *HER2*-positive tumor cells. *HER2*-targeted therapy typically provides better outcomes and improved prognosis with *HER2*-positive mBC compared to *HER2*-negative disease [27].

Several pharmacological agents, known as “endocrine therapy” (ET), are now available to treat breast cancer in routine practice in Kazakhstan. They include AI and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists that reduce estrogen biosynthesis – buserelin; the selective estrogen receptor modulator (SERM) - tamoxifen; and the selective estrogen receptor blocker (SERD) - fulvestrant. In Kazakhstan, ovariectomy and ovarian radiation have been historically used to achieve ovarian suppression. GnRH analogs have largely supplanted surgical and radiological approaches due to fewer side effects, less proportion of permanent amenorrhea, and the possibility of preserving fertility.

Since 2010, based on the results of the CONFIRM study, in which patients were treated with 500 mg of fulvestrant as second-line and had demonstrated progression-free survival of 6.5 months and OS of 26.4 months, the effective therapy with fulvestrant includes 500 mg as a loading dose on Days 1, 14, and 29 of the first month, then 500 mg as maintenance dosage monthly at Day 28±3 days [27, 28]. Fulvestrant has demonstrated better results in patients with non-visceral lesions and without previous ET therapy in neo- and/or adjuvant regimens. The efficacy of first-line fulvestrant compared to the aromatase inhibitor anastrozole has been demonstrated in the phase III FALCON trial [29]. A median progression-free survival of women with HER-positive mBC without previous ET was 16.6 months in the fulvestrant group vs. 13.8 months in those treated with anastrozole [30]. More recently, fulvestrant in combination with targeted therapy in the first and subsequent line settings has shown better outcomes than fulvestrant alone in phase III MONALESSA-3, MONARCH 3, and PALOMA-3 trials [15, 20, 21, 31].

In the RK national guidelines for breast cancer of 2018, the indications for prescribing fulvestrant were expanded and now include its use in patients with widespread hormone-positive breast cancer, regardless of the previous hormone therapy.

Until recently, fulvestrant was mainly used in Kazakhstan to treat postmenopausal women with HR-positive *HER2*-negative mBC as a second- or third-line therapy. In recent years in Kazakhstan, fulvestrant has been increasingly used in the first-line treatment of advanced breast cancer patients.

Palbociclib is the first CDK4/6 inhibitor registered in Kazakhstan to treat HR-positive *HER2* negative mBC in combination with hormone therapy. Palbociclib has been available in routine practice since 2019. Therefore, our analysis did not cover Palbociclib plus Letrozole or Palbociclib plus Fulvestrant treatment.

Conclusion: Breast cancer incidence growth and a decrease in the share of locally advanced and advanced breast cancer cases in the RK could be attributed to increased coverage with breast cancer mammographic screening of eligible women aged 40 to 70,

registered with local polyclinics. Further improvement of screening uptake is by targeting mostly socially deprived populations.

The proportion of Luminal type A (HR+/HER2-) breast cancer among new cases ranged from 17.9% to 30% and reached 879 cases in 2019. The share of patients eligible for combination hormone therapy with targeted agents is relatively high. IHC is a convenient and inexpensive method associated with certain limitations. It is also important to implement other diagnostic methods recommended by NCCN and ESMO ABC5 guidelines, for instance, FISH testing. Endocrine therapy with goserelin, buserelin, leuprorelin, and fulvestrant remains a standard first and second line for HR-positive breast cancer. Although international guidelines support the administration of hormone therapy with or without targeted therapy in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative mBC, upfront use of chemotherapy remains common in the RK even in the absence of visceral crisis. The RK national guidelines for breast cancer have allowed combination therapy as first and second lines since 2018. The use of CDK4/6 inhibitor palbociclib in combination with hormone therapy has become routine since 2019.

The number of patients eligible for personalized hormone therapy in combination with CDK4/6 targeting agents is increasing due to better access to diagnostics. Such therapy provides better outcomes and improved prognosis in eligible patients.

References:

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries* // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71. – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>;
2. Brinton L.A., Gaudet M.M., Gierach G.L. *Breast Cancer* // In: *Cancer Epidemiology and Prevention* / eds. M. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan, C.A. Haiman, D. Schottenfeld. – Oxford University Press, 2017. <https://doi.org/10.1093/oso/9780190238667.003.0045>;
3. Mullooly M., Murphy J., Gierach G.L., Walsh P.M., Deady S., Barron T.I., Sherman M.E., Rosenberg P.S., Anderson W.F. *Divergent oestrogen receptor-specific breast cancer trends in Ireland (2004-2013): Amassing data from independent Western populations provide etiologic clues* // *Eur. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 86. – P. 326-333. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.031>;
4. Mesa-Eguiagaray I., Wild S.H., Rosenberg P.S., Bird S.M., Brewster D.H., Hall P. S., Cameron D.A., Morrison D., Figueroa J.D. *Distinct temporal trends in breast cancer incidence from 1997 to 2016 by molecular subtypes: a population-based study of Scottish cancer registry data* // *Br. J. Cancer.* – 2020. – Vol. 123(5). – P. 852-859. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0938-z>;
5. Malvezzi M., Carioli G., Bertuccio P., Boffetta P., Levi F., La Vecchia C., Negri E. *European cancer mortality predictions*

for the year 2019 with focus on breast cancer // *Ann. Oncol.* – 2019. – Vol. 30(5). – P. 781-787. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz051>;

6. International Agency for Research on Cancer. *World Health Organization. The Global Cancer Observatory. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality for Kazakhstan 2020.* <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/398-kazakhstan-fact-sheets.pdf>. 17.11.2011;

7. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 год (статистические и аналитические материалы) / Сост.: Кайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д., Шатковская О.В., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылқайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К. / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: КазНИОУП, 2020. [Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazakhstan za 2019 god (statisticheskie i analiticheskie materialy) / Sost.: Kajdarova D.R., Baltabekov N.T., Dushimova Z.D., Shatkovskaya O.V., Sejsenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylqajdarova A.Zh., Lavrent'eva I.K. / pod red. D.R. Kajdarovoj. – Almaty: KazNIOR, 2020 (in Russ.)] <https://onco.kz/wp-content/uploads/2020/12/Pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-Respubliki-Kazakhstan-za-2019-g-oktyabr-2020.pdf>;

8. Beysebayev E., Bilyalova Z., Kozhakeeva L., Baissalbayeva A., Abiltayeva A. *Spatial and temporal epidemiological assessment of breast cancer incidence and mortality in Kazakhstan, 1999-2013* // *Asian Pacific J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16(15). – P. 6795-6798. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.15.6795>;

9. Igissinov N., Toguzbayeva A., Turdaliyeva B., Igissinova G., Bilyalova Z., Akpolatova G., Vansvanov M., Tarzhanova D., Zhantureyeva A., Zhanaliyeva M., Almabayeva A., Tautayev A. *Breast Cancer in Megapolises of Kazakhstan: Epidemiological Assessment of Incidence and Mortality* // *Iran J. Public Health.* – 2019. – Vol. 48(7). – P. 1257-1264. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31497546>;

10. UNDP. *Human Development Report 2019. Beyond income, beyond averages, beyond today: Inequalities in human development in the 21st century.* – New York, 2019. hdr.undp.org/en/content/human-development-report-2019. 17.11.2011;

11. Клинический протокол диагностики и лечения «Рак молочной железы»: утв. протоколом Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан 1 марта 2019 года, №56 [Klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya «Rak molochnoj zhelezy»: utv. protokolom Ob»edinennoj komissii po kachestvu medicinskix uslug Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan 1 marta 2019 goda, №56 (in Russ.)]. <https://diseases.medelement.com/disease/рак-молочной-железы-2018/16022>;

12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *Breast Cancer. Version 5.2021 of 28 June, 2021.* https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. 17.11.2021;

13. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E., Curigliano G., Aapro M.S., André F., Barrios C.H., Bergh J., Bhattacharyya G.S., Biganzoli L., Boyle F., Cardoso M.J., Carey L.A., Cortés J., El Saghier N.S., Elzayat M., Eniu A., Fallowfield L., Francis P.A., Gelmon K., Gligorov J., Haidinger R., Harbeck N., Hu X., Kaufman B., Kaur R., Kiely B.E., Kim S.B., Lin N.U., Mertz S.A., Neciosup S., Offersen B.V., Ohno S., Paganì O., Prat A., Penault-Llorca F., Rugo H.S., Sledge G.W., Thomssen C.,

Vorobiof D.A., Wiseman T., Xu B., Norton L., Costa A., Winer E.P. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) // *Ann. Oncol.* – 2020. – Vol. 31(12). – P. 1623-1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>;

14. D'Souza A., Spicer D., Lu J. Overcoming endocrine resistance in metastatic hormone receptor-positive breast cancer // *J. Hematol. Oncol.* – 2018. – Vol. 11. – P. 80. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0620-6>;

15. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A., Petrakova K., Bianchi G.V., Esteve F.J., Martín M., Nusch A., Sonke G.S., De la Cruz-Merino L., Beck J.T., Pivot X., Vidam G., Wang Y., Rodriguez Lorenc K., Miller M., Taran T., Jerusalem G. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3 // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36(24). – P. 2465-2472. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.9909>;

16. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X., Burdaeva O., Okera M., Masuda N., Kaufman P.A., Koh H., Grischke E.M., Frenzel M., Lin Y., Barriga S., Smith I.C., Bourayou N., Llombart-Cussac A. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35(25). – P. 2875-2884. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.73.7585>;

17. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N., Hurvitz S.A., Chow L., Sohn J., Lee K.S., Campos-Gomez S., Villanueva Vazquez R., Jung K.H., Babu K.G., Wheatley-Price P., De Laurentiis M., Im Y.H., Kuemmel S., El-Saghir N., Liu M.C., Carlson G., Hughes G., Diaz-Padilla I., Germa C., Hirawat S., Lu Y.S. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial // *Lancet.* – 2018. – Vol. 19(7). – P. 904-915. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30292-4);

18. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K., Harbeck N., Lipatov O.N., Walshe J.M., Moulder S., Gauthier E., Lu D.R., Randolph S., Diéras V., Slamon D.J. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375(20). – P. 1925-1936. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607303>;

19. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V., Ettl J., Lipatov O., Joy A.A., Harbeck N., Castrellon A., Iyer S., Lu D.R., Mori A., Gauthier E.R., Bartlett C.H., Gelmon K.A., Slamon D.J. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2019. – Vol. 174(3). – P. 719-729. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4>;

20. Di Leo A., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J., Park I.H., Tredan O., Chen S-C., Manso L., Freedman O., Jaliffe G.G., Gorrester T., Frenzel M., Barriga S., Smith I.C., Bourayou N., Goetz M.P. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for patients with HR+/HER2-advanced breast cancer // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28(Suppl 5). – P. v609. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx440.008>;

21. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Zhang K., Puyana Theall K.P., Jiang Y., Bartlett C.H., Joehler M., Slamon D. Fulvestrant plus

palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17(4). – P. 425-439. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0);

22. Rugo H.S., Diéras V., Gelmon K.A., Finn R.S., Slamon D.J., Martin M., Neven P., Shparyk Y., Mori A., Lu D.R., Bhattacharyya H., Bartlett CHUANG, Iyer S., Johnston S., Ettl J., Harbeck N. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial // *Ann. Oncol.* – 2018. – Vol. 29(4). – P. 888-894. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy012>;

23. Harbeck N., Iyer S., Turner N., Cristofanilli M., Ro J., André F., Loi S., Verma S., Iwata H., Bhattacharyya H., Puyana Theall K., Bartlett C.H., Loibl S. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27(6). – P. 1047-1054. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw139>;

24. National Cancer Institute. SEER 21 2014-2018. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. 01.09.2021;

25. Breastcancer.org. Molecular Subtypes of Breast Cancer. <https://www.breastcancer.org/symptoms/types/molecular-subtypes>. 01.09.2021;

26. Verma S., Bartlett C.H., Schnell P., DeMichele A.M., Loi S., Ro J., Colleoni M., Iwata H., Harbeck N., Cristofanilli M., Zhang K., Thiele A., Turner N.C., Rugo H.S. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3) // *Oncologist.* – 2016. – Vol. 21(10). – P. 1165-1175. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0097>;

27. Wilson F.R., Coombes M.E., Brezden-Masley C., Yurchenko M., Wylie Q., Douma R., Varu A., Hutton B., Skidmore B., Cameron C. Herceptin(R) (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: a systematic review and cumulative network meta-analysis // *Syst Rev.* – 2018. – Vol. 7. – P. 191. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0854-y>;

28. Varga Z., Noske A., Ramach C., Padberg B., Moch H. Assessment of HER2 status in breast cancer: overall positivity rate and accuracy by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry in a single institution over 12 years: a quality control study // *BMC cancer.* – 2013. – Vol. 13. – P. 615. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-615>;

29. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella L., Torres R., Bondarenko I.N., Khasanov R., Verhoeven D., Pedrini J.L., Smirnova I., Lichinitser M.R., Pendergrass K., Garnett S., Lindemann J.P., Sapunar F., Martin M. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28(30). – P. 4594-4600. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.8415>;

30. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikhas A., Shparyk Y., Cardona-Huerta S., Cheung K.L., Philco-Salas M.J., Ruiz-Borrego M., Shao Z., Noguchi S., Rowbottom J., Stuart M., Grinsted L.M., Fazal M., Ellis M.J. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1

mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388(10063). – P. 2997-3005. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32389-3);

31. Andrahennadi S., Sami A., Manna M., Pauls M., Ahmed S. Current landscape of targeted therapy in hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer // *Curr. Oncol.* – 2021. – Vol. 28(3). – P. 1803-1822. <https://doi.org/10.3390/curroncol28030168>.

ТҰЖЫРЫМ

О. Шатковская¹, Д. Кайдарова¹, З. Душимова¹, М. Саги¹, Р. Абдрахманов¹

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

2014-2019 жылдары Қазақстанда сүт безі обырымен ауыратын науқастардың аурушандық, молекулярлық диагностикасы мен емдеу динамикасы

Өзектілігі: *Globocan* мәліметтері бойынша, Қазақстан Республикасында (ҚР) 2020 жылы сүт безі обырының 4390 жаңа жағдайы және осы аурудан 1654 өлім тіркелді. Сүт безі обырының молекулярлық диагностикасына анықтау кіреді рецепторлар гормоны (HR), HER2 және Ki-67, бұл тиімді емдеу стратегиялары бар HR+ ісіктері бар пациенттерді диагностикалауға мүмкіндік береді.

Әдістер: 2014 жылғы 1 қаңтардан бастап 2019 жылғы 31 желтоқсанға дейін онкологиялық науқастардың электрондық тіркелімінде сүт безі обыры диагнозымен тіркелген 18 жастан асқан әйел жынысты пациенттерде бастапқы сырқаттанушылық, молекулярлық диагностика және емдеу схемаларының деректерін ретроспективті талдау.

Нәтижелері: Зерттеу кезеңінде (2014-2019 жылдар) жыл сайын тіркелетін сүт безі обырының жаңа жағдайларының саны екі есе өсті, бастапқы сырқаттанушылық 46,9%-ға ұлғайды. Сонымен қатар, динамикада сүт безі қатерлі ісігінің жергілікті таралған және дамыған түрлерінің үлесі төмендеді. Люминальды сүт безі обырының үлесі (HR+/HER2-) жаңа жағдайлардың арасында 17,9%-дан 30%-ға дейін өзгерді. Химиотерапия және эндокринді гозерелин, бусерелин, лейпрорелин және фулвестрант терапиясы HR+ сүт безінің қатерлі ісігі терапиясының бірінші және екінші желісінің стандарты болып табылады. Фулвестрантты қолдану көрсеткіштері кеңейгеннен бері, ол HR+ сүт безі обырының дамыған сатысындағы пациенттердің 50%-дан астамында бірінші кезектегі терапия ретінде қолданылады.

Қорытынды: Сүт безі обырымен алғашқы сырқаттанушылықтың өсуін және ҚР-да сүт безі обырының жергілікті-таралған және асқынған жағдайлары үлесінің төмендеуін 40-тан 70 жасқа дейінгі әйелдерді сүт безі обырына маммографиялық скринингпен қамтудың ұлғайымен түсіндіруге болады. Халықаралық нұсқаулықтар HR+/HER2 – метастатикалық сүт безі обыры бар әйелдерге мақсатты терапиямен немесе онсыз гормондық терапияны тағайындауды ұсынғанымен, висцеральды дағдарыс болмаса да, химиотерапияны алдын-ала қолдану ҚР-да жиі кездеседі. Палбоциклиб CDK4/6 ингибиторларын гормондық терапиямен бірге қолдану 2019 жылдан бастап қол жетімді болды.

Түйінді сөздер: сүт безі обырының бастапқы ауруы, HR-оң HER2-теріс метастатикалық сүт безі обыры (HR+/HER2- мСБО), эндокриндік терапия, CDK 4/6, Pалбоциклиб.

АННОТАЦИЯ

О. Шатковская¹, Д. Кайдарова¹, З. Душимова¹, М. Саги¹, Р. Абдрахманов¹

¹АО «Каззахский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

Динамика заболеваемости, молекулярной диагностики и лечения пациентов с раком молочной железы в Казахстане в 2014-2019 гг.

Актуальность: По данным *Globocan*, в Республике Казахстан (РК) в 2020 году было зарегистрировано 4390 новых случаев рака молочной железы (РМЖ) и 1654 смертей от данного заболевания. Молекулярная диагностика РМЖ включает определение статуса по гормон рецепторам (HR), HER2 и Ki-67, что позволяет диагностировать пациентов с гормоном HR+ опухолями, для которых существуют эффективные стратегии лечения.

Материалы и методы: ретроспективный анализ данных первичной заболеваемости, молекулярной диагностики и схем лечения у пациенток женского пола старше 18 лет, зарегистрированных с диагнозом РМЖ в электронном регистре онкологических больных с 1 января 2014 по 31 декабря 2019 гг.

Результаты: За исследуемый период (2014-2019 гг.), количество ежегодно регистрируемых новых случаев РМЖ увеличилось вдвое, первичная заболеваемость увеличилась на 46,9%. При этом в динамике доля местно-распространенных и запущенных форм РМЖ снизилась. Пропорция РМЖ люминального типа А (HR+/HER2-) среди новых случаев варьировала от 17,9% до 30%. Химиотерапия и эндокринная терапия гозерелином, бусерелином, лейпрорелином и фулвестрантом являются стандартом первой и второй линии терапии HR+ РМЖ. С тех пор, как показания к применению фулвестранта были расширены, он применяется у более чем 50% пациентов с поздней стадией HR+ РМЖ в качестве терапии первой линии.

Заключение: Рост первичной заболеваемости РМЖ и снижение доли местно-распространенных и запущенных случаев РМЖ в РК можно объяснить увеличением охвата соответствующих критериям женщин в возрасте от 40 до 70 лет маммографическим скринингом на РМЖ. Хотя международные руководства рекомендуют назначение гормональной терапии с таргетной терапией или без нее женщинам с HR+/HER2- метастатическим РМЖ, предварительное использование химиотерапии остается обычным явлением в РК даже при отсутствии висцерального криза. Использование ингибитора CDK4/6 палбоциклиба в сочетании с гормональной терапией стало доступным с 2019 года.

Ключевые слова: первичная заболеваемость раком молочной железы (РМЖ), HR-положительный HER2-отрицательный метастатический рак молочной железы (HR+/HER2- мРМЖ), эндокринная терапия (ЭТ), CDK 4/6, Палбоциклиб.

Transparency of Research – Authors are responsible for the content of this article.

Conflict of interest – The authors declare that they have no conflicts of interest.

Authors' contributions: research concept – Kaidarova D.R.; research design – Sagi M., Abdrakhmanov R.Z.; execution or interpretation of the research – Shatkovskaya O.V., Dushimova Z.D.; preparation of the manuscript – Dushimova Z.D., Shatkovskaya O.V.

Authors' details:

Kaidarova D.R. – Chairperson of the Board of "Kazakh Institute of Oncology and Radiology" JSC, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. e-mail: drkaidarova@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>;

Dushimova Z.D. – Deputy. Chairman of the Board for Scientific and Strategic Affairs, Ph.D., e-mail: onco.int@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0791-4246>;

Shatkovskaya O.V. – Head of the Strategic Activities Service, MBA, e-mail: 1972arty@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6085-2780>;

Sagi M.S. – Physician-statistician, Department of the population register, e-mail: madinasagieva18@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4334-7517>;

Abdrakhmanov R.Z. – Head of the Chemotherapy Center, Ph.D., e-mail: ramil_78@inbox.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8870-8091>.

Acknowledgments: This study was supported by Pfizer medical grant No. 56644483. The funder had no role in the study design and conduct, data collection, management, analysis and interpretation, manuscript preparation, review or approval, and the decision to submit the manuscript for publication.

**К.Н. ТАЖИБАЕВА¹⁻³, А.Д. САДЫКОВА³, Д.Т. ТАСБОЛТАЕВА¹,
А.Н. ОРМАНОВ^{1,2}, Г.Е. КАЛДЫГОЗОВА²**

¹Қазақстан Республикасы Шымкент қалалық онкологиялық орталық, Шымкент, Қазақстан Республикасы;

²Х.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы;

³Эл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Қатерлі ісікті диагностикалауды жақсарту жолдары және жатыр мойны обырының дамуы мен қайталануының қауіпін анықтау

Өзектілігі: Жатыр мойны обыры (КК) дүние жүзінде әйелдер арасында өлім себептері арасында төртінші және қатерлі ісіктердің даму құрылымында үшінші орында.

Мақсаты: күрделі емнен (неoadъювантты химиотерапия + радикалды гистерэктомия + аралас сәулелік терапия) жатыр мойны обыры бар науқастарда асқыну және қайталану басталғанға дейінгі қауіп факторларын және уақыт аралығын анықтау.

Әдістер: 2011-2021 жылдар аралығында Шымкент қаласындағы қалалық онкологиялық диспансерде есепте тұрған жатыр мойны обырының ІВ-ІІА сатысы бар науқастарға ретроспективті жағдай-бақылау зерттеуі жүргізілді (n=883). Барлық науқастарға ≥ 40 г дозада жамбас лимфа түйіндерін кесу және кіші жамбастың сәулелік терапиясымен радикалды гистерэктомия жасалды. Зерттеудің 10 жылында жасына, аурудың сатысына және ісіктің морфологиялық құрылымына байланысты өмір сүрудің қауіп факторларын және қайталану қауіпін талданған.

Нәтижелері: Аурудың сатысы неғұрлым жоғары болса, қайталану кезеңі соғұрлым қысқа болады. Көбінесе прогрессияның кезеңі 5 айдан 6 айға дейін созылады. Жатыр мойны обырының асқыну жағдайларының 68,7% және қайталану жағдайларының 63,1% емдеу аяқталғаннан кейін бір жарым жыл ішінде орын алды, сондықтан бұл кезең қайталану қауіпін жоғарылаған кезде ең «қауіпті» болып саналады. 19 айдан 24 айға дейінгі кезеңде рецидив 5,3%-да, ал 2 жылдан астам - жатыр мойны обыры бар науқастардың 31,5%-ында байқалды.

Қорытынды: Жатыр мойны обыры бар 883 науқастың 74 (10,6%) әйелде асқыну, 19-ында (3,0%) қайталау болды. Жатыр мойны обырының қайталануы 45-50 жас (28,4%) және 50-60 жас (26,3%) жастағы әйелдерде жиі байқалды.

Түйінді сөздер: жатыр мойны обыры (КК), қауіп факторы, прогрессия, рецидив.

Өзектілігі: Жатыр мойнының қатерлі ісігі әйелдер арасындағы өлім-жітімнің төртінші себебі болып табылады және ауру бойынша және қатерлі ісіктер арасында үшінші орында, бұл бүкіл әлемде әйелдер арасында жиі кездеседі [1].

2012 жылға арналған қатерлі ісіктің жаһандық статистикасына сәйкес, жыл сайын жатыр мойны обырының 528 000 жаңа жағдайы анықталады және тек 2012 жылы 266 000 науқас қайтыс болады [2,3]. Алдыңғы зерттеулер хабарланғандай, тиісті ем қабылдаған жатыр мойны обырының ерте сатысындағы (IA-IB) науқастардың көпшілігі оң нәтижеге қол жеткізді, ал тәуекел факторлары бар пациенттердің 10-15% ғана рецидивке ұшырады [3]. Сондықтан жатыр мойны обыры бар науқастар үшін қайталану ықтималдығын төмендету үшін уақтылы және дәл диагноз қою және тиісті ем алу өте маңызды [4].

Дәлелденген зерттеулерге сәйкес, жатыр мойны обырының қайталануының көп бөлігі ем аяқталғаннан кейінгі алғашқы екі жыл ішінде анықталады [5], IA сатысында рецидивтердің жиілігі 0,7%, I сатысында – 9,8%. аралас емдеуден кейін, IIB сатысы – сәйкесінше 24,0% және 9,5% аралас және кешенді емдеуден кейін анықталды. Жергілікті жатыр мойны ісігінің IIA-IIB сатысында ісіктің қайталану жиілігі 20% жетеді. Жатыр мойнының қатерлі ісігінің дамуын жалғастыру процесінде, ерте диагностика мен рецидив мүмкіндігімен прогрессия мен қайталану процедурасына әсер ететін факторларды зерттеу маңызды [6].

Мақсаты: жатыр мойны обыры бар науқастарда кешенді емнен кейін (неoadъювантты химиотерапия +

радикалды гистерэктомия + аралас сәулелі терапия) қауіп факторларын, аурудың қайталануы мен рецидивтің уақыт аралығын анықтау.

Материалдар мен тәсілдер: Ретроспективті зерттеу жүргізілді, жатыр мойны обырының IB-IIA сатысы бар науқастардың медициналық сырқатнамасы және жамбас лимфа түйіндерінің диссекциясы болған радикалды гистерэктомия болған, және ≥ 40 гр. дозада кіші жамбас аймағына сәуле терапиясы жүргізілген сырқатнамалар іріктеуге алынды. Қазақстан Республикасында 2011 жылдан 2021 жылға дейін, Шымкентте қаласының (n=883), онкологиялық қалалық орталығында диспансерлік есепке тіркелген науқастарарасынан іріктеу алынды. Соңғы 10 жылда пациенттердің жасына, аурудың сатысына және морфологиялық құрылымына байланысты өмір сүру деңгейі мен қайталану қауіпінің факторларын талданды [7-8].

Барлық науқастарға ҚР Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық қызмет көрсету сапасы жөніндегі бірлескен комиссиясының 2019 жылғы 1 наурыздағы №56 хаттамасына сәйкес емдеу тағайындалған және жоспарланған).

Жамбас лимфа түйіндерінің диссекциясымен радикалды гистерэктомиядан кейін операциядан кейінгі ҚСТ (қосарланған сәулелік емі, терапия, ҚСЕ әрі қарай) курсы жүргізілді: Терегам аппаратында ДГ (дистанционды гамматерапия) көмегімен қарама-қарсы орналасқан 2 сәулелену өрісінен ем жүргізілді. өріс өлшемі 16x18 см, RD (бір доза) -2г, ЖД (жиынтық доза) орташа ВН-44г-де, 20г қосылғаннан кейін, ҚІГТ (қуыс-шілік гамма-терапия) реттік доза да-5гр, Суммарлы дозада «Мультисорс» аппаратта орташа алғанда А нүк-

тесіне – 45-50 г берілген. Емдеу барысында анемияға қарсы және жалпы жағдайды қуаттандыруға бағытталған ем жүргізілді. Қан және зәр анализдері бақылауда болған. МДГ шешімімен 94 науқастың ішінде 18 пациент бәсекеге қабілетті терапия фонында ҚСЕ курсынан өтті [9-10].

Статистикалық өңдеу. Бұл зерттеудің бастапқы бағыты уақыт аралығын анықтау, сонымен қатар рецидив және аурудың қайталануы кешенді және аралас емдеуге сәйкес келуін анықтау болды. Аймақтық рецидив жамбас аймағында анықталды, оның ішінде қынап қуысына және аорта бифуркациясының аймағына, кіші жамбас лимфа түйіндерінде метастаздың болуы жиі анықталды.

Адьювантты терапияға сәйкес клиникалық және патологиялық сипаттамалар мен емдеуге байланысты асқынуларды салыстыру үшін χ^2 немесе Фишердің нақты сынақтары қолданылды. Аман қалу коэффициенттері Каплан-Мейер әдісі бойынша бағаланды және журналдық рейтингі бойынша тестілермен салыстырылды. Тәуелсіз болжамдық факторларды анықтау үшін Кокс пропорционалды қатерлер регрессиялық талдауы қолданылды; $p \leq 0,05$ екі жақты сынақтар үшін статистикалық маңызды болып саналды. Статистикалық талдау SPSS бағдарламалық жасақтамасы, 23 (IBM SPSS Inc 23, Чикаго, Иллинойс, АҚШ) көмегімен жүргізілді [11].

Қосу критерийлері: гистологиялық диагнозы бар пациенттер, сквамозды жасушалар, аденокарцинома не-

месе жатыр мойны безді қабыршақты жасушалы карцинома; Жатыр мойнының қатерлі ісігі FIGO жіктелуі бойынша IB-IIA сатылары; анамнезінде неоадьювантты химиотерапия + радикалды гистерэктомия, содан кейін ≥ 40 Ги дозада жамбас сәулелі терапиясы.

Шығару критерийлері: жатыр мойны обырының IV сатысы бар науқастар, басқа мүшелерге болған метастаздар, анамнезінде сәулелік терапия алмаған науқастардың сырқатнамалары іріктеуге алынбады.

Барлығы 1117 жағдай тарихы таңдалды. Іріктеу критерийлеріне сәйкес толық жазылмаған тарих, гистологиялық нәтижелер түсініксіз, басқа қалаға қоныс аударған науқастардың медициналық тарихы іріктеуге енгізілмеген.

Талданатын қосу критерийлерінің өлшемдеріне сәйкес соңғы іріктеуге жалпы №883 – критерімге сәйкес 697 сырқатнама алынды.

Нәтижелері:

Науқастың ерекшеліктері: Зерттеуге енгізілген науқастардың клиникалық және патологиялық сипаттамалары 1 кестеде келтірілген. Популяцияның орташа жасы 50 жасты (диапазоны: 18-76 жас) құрады, ал пациенттердің көпшілігінде IIa сатысы (35,1%) және гистологиялық тұрғыда жалпақ жасушалы қатерлі ісік түрі 76,3% құрады.

Орташа бақылау 78 айды құрады (диапазон: 3-124 ай). Пациенттердің әртүрлі жас топтарында жатыр мойны обырының қайталануына байланысты тірі қалу коэффициент нәтижелері.

Кесте 1 – Пациенттердің әр түрлі жас топтарында жатыр мойны обырының қайталану жиілігі (соңғы 10 жылда)

Жас топтары	Әр пациенттің саны жас тобы (n = 697)		Әр жас тобындағы прогрессиямен ауыратын науқастар саны (n = 74)		Әр жас тобындағы рецидиві бар науқастар саны (n = 19)	
	абс. сан	%	абс. сан	%	абс. сан	%
18-29	19	2,1	1	1,4	0	0,0
30-39	105	20,7	6	8,1	1	5,3
40-49	135	21,9	16	21,6	3	15,8
50-59	187	26,6	21	28,4	5	26,3
60-69	177	20,0	20	27,0	6	31,6
≥ 70	74	8,5	10	13,5	4	21,1
Барлығы:	697	100%	74	100%	19	100%

Аймақтық аурудың өршуі 57 науқаста анықталды (77,0%); вагинальды метастаз, аймақтық лимфа түйіні және ол әр науқаста сәйкесінше IIa st. Алыстағы метастаздар 17 науқаста байқалды (22,9%), жиі локализация – өкпе (n=14) және параорталық лимфа түйіндері (n=3) және т.б. Аурудың өршуі 19 науқаста анықталды. Ең жиі прогрессия мен рецидив 50-59 жас аралығында болды. Жатыр мойнының қатерлі ісігінің прогрессиясы

бар науқастар тобында (6 айға дейін), жалпақ жасушалы карциноманың гистологиялық түрі 60,8% және (74 адам), жиі IIa st. (10,6 %) кезінде кездеседі.

Аденокарциномамен ауыратындар саны 31,0 % құрады. Безді жалпақ жасушалық карцинома (2,7%) көбінесе аурудың II сатысымен ауыратын науқастарда байқалды; 5,6%-да төмен дәрежелі қатерлі ісік анықталды (2-кесте).

Кесте 2 – Бастапқы ісіктің морфологиялық құрылымына байланысты прогрессия мен қайталану жиілігі

Ісік құрылымының морфологиялық түрі	Ісік прогрессиясы бар науқастардың жалпы саны (n = 74)		Ісіктің қайталануы бар науқастар саны (n = 19)	
	абс. сан	%	абс. сан	%
Жалпақ жасушалы карцинома:	45	60,8	1	5,4
Аденокарцинома	23	31,0	5	26,3
Безді қабыршақты жасушалы карцинома	2	2,5	0	0,0
Нашар сараланған қатерлі ісік	4	5,6	13	68,4

Кесте 3 - Процестің прогрессия мен қайталануының пайда болу уақыты

Процестің өршуі мен қайталану уақыты (айлар)	Жатыр мойны обыры прогрессиямен (n = 74)		Рецидиві бар науқастар тобы (n = 19)	
	абс. сан	%	абс. сан	%
3 -ке дейін	23	21,2	-	-
5-6	51	68,7	-	-
7-12	-	-	6	-
13-18	-	-	12	63,1
19-24	-	-	1	5,2
24 -тен астам	-	-	-	31,5

Аурудың сатысы неғұрлым жоғары болса, рецидивсіз кезеңнің ұзақтығы соғұрлым қысқа болады. Көбінесе прогрессия 5-тен 6 айға дейін жүреді 68,7%, ал 63,1% жағдайда жатыр мойны обырының рецидивтері бас-

тапқы ісікті емдеу аяқталғаннан кейін алғашқы бір жарым жылда пайда болды, сондықтан көрсетілген уақыт аралығы рецидивтің ең жиі қайталану уақыты болуы мүмкін.

Кесте 4 – Орташа және орташа өмір сүру уақыты

Жатыр мойны обырының дамуы мен қайталануы	Орташа			
	Бақылау	Ст. қателік	95% сенімділік аралығы	
			Төменгі сен.аралық	Жоғарғы сен. аралық
Прогресс	3,390	0,114	3,166	3,615
Рецидив	3,529	0,206	3,126	3,933
Барлығы	3,412	0,101	3,213	3,611

Рецидив қаупі жоғарылаған кезде ең «қауіпті» болып саналған айлар 19 -дан 24 айға дейінгі кезеңдер. Ал 5,3%-да және 2 жастан асқанда – жатыр мойны обыры бар науқастардың 31,5%-ында байқалды.

Талқылау: Көптеген рецидивтер диагноз қойылғаннан кейін 2 жыл ішінде пайда болады және болжамы ауыр бағаланады, науқастардың көпшілігі бақыланбайтын аурудың салдарынан өледі. Кентукки университетінде емделген 500-ден астам науқасты ретроспективті шолуда пациенттердің 31%-ында ісік рецидиві пайда болды, олардың 58%-ы 1 жыл ішінде қайталанып, 76%-ы 2 жыл ішінде қайталанған. Бұл серияда ісіктің қайталануы бар науқастардың тек 6%-ы ғана 3 жыл бойы аурудың өршуісіз өмір сүрген. Қайталанатын жатыр мойны обыры бар пациенттердің кіші топтарын бөлуге болады, бұл болжамнан әлдеқайда жақсы және емдік мақсаты-емделушілердің 50-60%-ында жамбас сыртында орналасқан ауру бар, кейбір жағдайларды қоспағанда, емдеуге болмайды. Жатыр мойны обыры қайталанатын жамбас бүйір қабырғасының зақымдалуы бар емделушілердің көпшілігінде сияқты емдеу де паллиативті болып табылады.

Емдеу туралы шешімдер науқастың жағдайына, қайталану және / немесе метастаздардың орнына, метастаздық аурудың дәрежесіне және алдыңғы емге негізделуі керек.

Қайталанатын/метастазды жатыр мойны обыры бар науқастар ауырсынуды, анорексияны, вагинальды қан кетуді, кахексияны және психологиялық проблемаларды қамтитын әр түрлі белгілерді сезінуі мүмкін. Бұл симптомдардың нақты емі осы нұсқаулықта әрі қарай сипатталған [12]. Бұл симптомдарды емдеу - қайталанатын жатыр мойны обыры бар науқастарды емдейтін дәрігердің басты міндеті.

Біздің зерттеуде бірнеше шектеулер болды. Біріншіден, бұл ретроспективті зерттеу болды, ол іріктеуді бұрмалауға әкелуі мүмкін. Екіншіден, адьювантты емдеу дәрігердің қалауына байланысты өзгерді. Клиникалық тәжірибеде қауіпті факторы бар жатыр мойны обыры бар науқастарда СТ мен химиотерапия бірге тиімдірек пе, тек СТ-емге қарағанда деген пікірталастар әлі де бар.

Қорытынды: Алынған мәліметтер бойынша, жатыр мойны обыры бар 697 науқастың ішінде 74 (10,6%) әйелде прогрессия және 19 әйелде (3,0%) рецидив анықталды. Жатыр мойнының қатерлі ісігінің қайталануы 45-50 жас (28,4%) және 50-60 (26,3%) жас аралығындағы әйелдерде жиі кездесті.

Аурудың сатысы неғұрлым жоғары болса, рецидивсіз кезеңнің ұзақтығы соғұрлым қысқа болады. Көп жағдайларда прогрессия емдеу аяқталғаннан кейін 5-6 ай ішінде орын алды. Прогрессия жағдайларының 68,7% және қайталану жағдайларының 63,1% емдеу аяқталғаннан кейін бір жарым жыл ішінде орын алды, сондықтан бұл кезең жатыр мойны обырының қайталану қаупі жоғарылаған кезде ең «қауіпті» болып саналады. Ал рецидив үшін ең «қауіпті» болып саналған 19-дан 24 айға дейінгі кезеңдер рецидивтің пайда болуы 5,3%-да және 2 жылдан асқанда – жатыр мойны обыры бар науқастардың 31,5%-ында байқалды.

Әдебиеттер тізімі:

1. Mikkelsen L., Phillips D.E., AbouZahr C., Setel P.W., de Savigny D., Lozano R., Lopez A.D. A global assessment of civil registration and vital statistics systems: monitoring data quality and progress // *Lancet*. – 2017. – Vol. 386(10001). – P. 1395-1406. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60171-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60171-4);
2. LaVigne A.W., Tiedman S.A., Randall T.C., Trimble E.L., Viswanathan A.N. Cervical cancer in low- and middle-income countries: Addressing barriers to radiotherapy delivery // *Gynecol Oncol Rep*. – 2017. – Vol. 22. – P. 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2017.08.004>;
3. Тажибаева К.Н., Булешов М.А., Булешова А.М., Жанабаев Н.С., Булешов Д.М., Иванов С.В., Гржибовский А.М. Оценка качества медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в амбулаторно-поликлинических учреждениях Южно-Казахстанской области Республики Казахстан // *Экология человека*. – 2017. – №57(3). – С. 49-55 [Tazhibaeva K.N., Buleshov M.A., Buleshova A.M., Zhanabaev N.S., Buleshov D.M., Ivanov S.V., Grzhibovskij A.M. Ocenka kachestva medicinskoj pomoshhi pacientam s onkologicheskimi zaboлевaniyami v ambulatorno-poliklinicheskix uchrezhdeniyax Yuzhno-Kazaxstanskoj oblasti Respubliki Kazaxstan // *E'kologiya cheloveka*. – 2017. – №57(3). – S. 49-55 (in Russian)]. <https://hum-ecol.ru/1728-0869/article/view/16829>;
4. Ralaidovy A.H., Gopalappa C., Ilbawi A., Pretorius C., Lauer J.A. Cost-effective interventions for breast cancer, cervical cancer, and colorectal cancer: new results from WHO-CHOICE // *Cost Eff. Resour. Alloc*. – 2018. – Vol. 16. – P. 38. <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0157-0>;

5. Chao X, Fan J, Song X, You Y, Wu H, Wu M, Li L. Diagnostic Strategies for Recurrent Cervical Cancer: A Cohort Study // *Front. Oncol.* – 2020. Vol. 10. – P. 591253. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.591253>;

6. Wang Y.Y., Wang W.C., Su C.W., Hsu C.W., Yuan S.S., Chen Y.K. Overexpression of sprouty 1 protein in human oral squamous cell carcinogenesis // *J. Dent. Sci.* – 2021. – Vol. 16(1). – P. 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.07.013>;

7. Santoro A.L., Drummond R.D., Silva I.T., Ferreira S.S., Juliano L, Vendramini P.H., Lemos M.B.D.C., Eberlin M.N., Andrade V.P. In Situ DESI-MSI Lipidomic Profiles of Breast Cancer Molecular Subtypes and Precursor Lesions // *Cancer Res.* – 2020. – Vol. 80(6). – P. 1246-1257. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3574>;

8. Lee J.K., Hong J.H., Kang the S., Kim D.Y., Kim B., Kim S.H. Practical recommendations for the early detection of cervical cancer in Korea. Korean Society of Gynecologic Oncology and Korean society Cytopathology edition 2012 // *J. Gynecol. Oncol.* – 2013. – № 24. – P. 186-203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3644696/>;

9. Ferlay J., Soerjomataram I, Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer.* – 2015. – №5. – P. 359-386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>;

10. Moyer V.A., US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: US Preventive recommendation statement // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 156(12). – P. 880-891, W312. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00424>;

11. Kim S.I., Kim T.H., Lee M., Kim H.S., Chung H.H., Lee T.S., Jeon H.W., Kim J.W., Park N.H., Song Y.S. Impact of Adjuvant Radiotherapy on Survival Outcomes in Intermediate-Risk, Early-Stage Cervical Cancer: Analyses Regarding Surgical Approach of Radical Hysterectomy // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9(11). – P. 3545. <https://doi.org/10.3390/jcm9113545>;

12. Vale D.B., Sauvaget C., Muwonge R., Ferlay J., Zeferino L.C., Murillo R., Sankaranarayanan R. Disparities in time trends of cervical cancer mortality rates in Brazil // *Cancer Causes Control.* – 2016. – Vol. 27(7). – P. 889-896. <https://doi.org/10.1007/s10552-016-0766-x>.

АННОТАЦИЯ

**К.Н. Тажибайева^{1,3}, А.Д. Садыкова³, Д.Т. Тасболтаева¹,
А.Н. Орманов^{1,2}, Г.Е. Калдыгозова¹**

¹Шымкентский городской онкологический диспансер, Шымкент, Республика Казахстан;
²Х.А. Международный казахско-турецкий университет имени Ясауи, Шымкент, Республика Казахстан;
³Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

Способы улучшения диагностики и выявления риска развития и рецидива рака шейки матки

Актуальность: Рак шейки матки (РШМ) занимает четвертое место среди причин смертности и третье место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями у женщин во всем мире.

Цель: определить факторы риска и промежуток времени до прогрессирования и рецидива у больных раком шейки матки после комплексного лечения (неоадьювантная химиотерапия + радикальная гистерэктомия + комбинированная лучевая терапия).

Методы: Проведено ретроспективное исследование случай-контроль у больных РШМ IB-IIA стадии, состоявших на учете в городском онкологическом диспансере г. Шымкента с 2011 по 2021 год (n=883). Все пациентки перенесли радикальную гистерэктомию с иссечением тазовых лимфатических узлов и лучевую терапию нижнего таза в дозе ≥40 гр. За 10 лет исследования были проанализированы факторы выживаемости и риск рецидива в зависимости от возраста пациенток, стадии заболевания и морфологической структуры опухоли.

Результаты: Чем выше стадия заболевания, тем короче период рецидива. Чаще всего прогрессирование составляло от 5 до 6 месяцев. 68,7% случаев прогрессирования и 63,1% случаев рецидива РШМ имели место в первые полгода года после окончания лечения, поэтому этот период считается наиболее «опасным», когда увеличивается риск рецидива. В период от 19 до 24 месяцев рецидивы наблюдались у 5,3%, а более 2 лет – у 31,5% больных РШМ.

Заключение: Из 883 больных РШМ, у 74 (10,6%) женщин наблюдалось прогрессирование, а у 19 (3,0%) – рецидив. Рецидивы РШМ чаще отмечались у женщин в возрасте 45-50 лет (28,4%) и 50-60 лет (26,3%).

Ключевые слова: рак шейки матки (РШМ), фактор риска, прогрессирование, рецидив.

ABSTRACT

**K.N. Tazhibayeva^{1,3}, A.D. Sadykova³, D.T. Tasboltaeva¹,
A.N. Ormanov^{1,2}, G.E. Kaldygozova²**

¹Shymkent City Oncological Dispensary, Shymkent, the Republic of Kazakhstan;
²Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan;
³Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Ways to improve the diagnostics and detection of cervical cancer development and recurrence risk

Relevance: Cervical cancer is the fourth leading cause of female death and the third most common female cancer worldwide.

The purpose of the study was to determine risk factors and time to progression and recurrence in patients with cervical cancer after complex treatment (neoadjuvant chemotherapy + radical hysterectomy + combined radiation therapy).

Methods: This retrospective study involved female patients with stage IB-IIA cervical cancer registered at Shymkent city oncological dispensary in 2011- 2021 (n=883). All patients underwent (n=883) radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection. The patients were selected who underwent radiation therapy of the lower pelvis at a dose of ≥40 g. The age-, stage-, and tumor morphological structure-dependent survival factors and recurrence risk were analyzed during the research decade.

Results: Direct correlation of the disease stage and the recurrence period was established. The progression was most often 5 to 6 months after treatment. 68.7% of progression and 63.1% of recurrences occurred in the first year and a half after the end of treatment, so this period is considered the most "dangerous" regarding the recurrence risk. 5.3% of patients had a recurrence 19 to 24 months after treatment, 31.5% – after more than two years.

Conclusions: In this research, cervical cancer progressed in 74 (10.6%) out of 883 women and recurred in 19 (3.0%). The recurrence was most frequent in women aged 45-50 years (28.4%) and 50-60 years (26.3%).

Keywords: cervical cancer, risk factor, progression, recurrence.

Прозрачность исследования – Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Орманов А.Н.; научный дизайн – Садыкова А.Д.; исполнение заявленного научного исследования – Тасболтаева Д.Т.; интерпретация заявленного научного исследования – Калдыгозова Г.Е.; создание научной статьи – Карлыгаш Н.Т.

Информация об авторах:

Тажибайева Карлыгаш Нартбаевна (корреспондирующий автор) – PhD м.а. доцент, Республика Казахстан, Х08Y6T4, г. Шымкент, Ул. Володарского № 17/19, e-mail: Karla_ag@mail.ru, karlygash tazhibay@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4947-3717>;

Садыкова Асель Даулетбаевна – PhD м.а. доцент, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4662-0817>;

Тасболтаева Докторкуль Тажибайевна – жоғары санатты дәрігер, ID ORCID: жоқ;

Орманов Алмас Нурғалиевич – к.м.н., ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8712-2056>;

Калдыгозова Галия Еркымбековна – м.ғ.к., ID ORCID: жоқ.

**С.А. ЕРМЕКОВА¹, М.Г. ОРАЗГАЛИЕВА², Т.Г. ГОНЧАРОВА²,
Ф.К. РАХИМБЕКОВА³, Э.С. СЕРИК¹**

¹Казахстанско-Российский Медицинский Университет, Алматы, Республика Казахстан;

²Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Республика Казахстан;

³Институт химических и биологических технологий, Сатпаев Университет, Алматы, Республика Казахстан

Мутационные повреждения генов p53 и EGFR в злокачественных опухолях легких

Актуальность: Увеличение заболеваемости раком легкого в мире, в том числе в Казахстане, отсутствие скрининга при наследственных формах, высокие показатели смертности и низкая выживаемость больных обуславливают необходимость изучения молекулярно-генетической основы заболевания. В настоящее время прослеживается четкая тенденция к расширению исследований мутационных повреждений генов для диагностики рака легких. Однако многие встречающиеся генетические мутации в достаточной степени не описаны в научной литературе, к тому же для многих из них отсутствуют данные об их прогностической и диагностической ценности.

Цель исследования: Определить специфику генных мутаций p53 и выявить делеции в 19 экзоне и мутации L858R в 21 экзоне EGFR в злокачественных опухолях легких различного гистогенеза.

Методы: Диагностику мутаций в опухолях (200 образцов) и прилегающих тканях (200 образцов) больных раком легкого (плоскоклеточный рак легкого (ПКРЛ) и аденокарцинома легкого (АДКЛ)) проводили после амплификации фрагментов гена p53 и κДНК p53, после ревертазной реакции мРНК, с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), электрофореза и EcoR1- и Pst1- рестриктазной обработки образцов. Также, в 263 образцах рака легкого оценивали делеции в 19 экзоне и мутации L858R в 21 экзоне EGFR с помощью ПЦР в режиме реального времени.

Результаты исследований: В половине образцов ПКРЛ и АДКЛ не выявлена экспрессия гена p53. В результате обработки образцов рестриктазами выявлено наличие мутаций мРНК p53 в 100% исследуемых образцах ПКРЛ и в 75% образцах - АДКЛ. Выявлены мутации в 5-6 экзон-интронном фрагменте гена p53 в образцах АДКЛ и ПКРЛ, в 50% и в 70%, соответственно. В 60% образцов ПКРЛ выявлены мутации в 7-9 экзон-интронном фрагменте гена p53. В 65 из 263 образцов опухолей легких выявлены мутации в 19 и 21 экзонах гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), которые повышают чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы EGFR.

Заключение: Выявленные мутации гена p53 в большинстве образцов ПКРЛ и АДКЛ позволяют использовать подобное исследование для диагностики и прогнозирования тяжести заболевания. Выявленные мутации EGFR позволяют прогнозировать эффективность таргетной терапии.

Ключевые слова: мутации, делеции, ген p53, мРНК p53, ген EGFR, рестрикция, плоскоклеточный рак легкого (ПКРЛ), аденокарцинома легкого (АДКЛ).

Введение: Несмотря на активную разработку и внедрение новых технологий в диагностике и лечении злокачественных новообразований [1-5], рак легкого остаётся наиболее распространенной локализацией рака в мировой популяции и неуклонно продолжает занимать 1 место среди причин смерти от рака. В последние десятилетия в мире прирост заболеваемости раком лёгких ежегодно составляет примерно 1,5%. Смертность от рака легкого достигает до 95,6% от заболевших. При этом смертность от рака легких у мужчин регистрируется в 5 раз выше, чем у женщин [1]. Известно, что развитие злокачественных новообразований, в том числе рака легких, сопровождается большим количеством нарушений в генах, хромосомных областях, сигнальных путях [4]. Так при раке легкого аномальная экспрессия или нарушение функции генов-супрессоров опухолей были обнаружены в таких генах, как p53, p16, Rb, FHIT, RASSF1A, SEMA3B, PTEN, hOGG1 и VAP1 [5].

Наиболее распространенными изменениями при плоскоклеточном раке легкого являются хромосомные делеции, усечения и миссенс-мутации в генах, кодирующих p53 и ген RB, которые наблюдаются в 90% злокачественных опухолей [6-9]. Супрессор опухолевого роста (TSG) p53 мутирует в более чем

90% случаев мелкоклеточного рака легкого (МКРЛ) и более, чем в 50% – немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Результатами исследований отдельных авторов у больных НМРЛ выявлена повышенная активность рецептора EGFR и целый каскад мутаций, запускаемый при активации этого рецептора [10, 11].

Обнаружение генетической мутации и нахождение агента, активного против этого изменения, позволяет целенаправленно воздействовать на опухоль. Наилучшим примером генетических мутаций для последующей разработки биологических агентов, обнаруженных при раке легких, является рецептор эпидермального фактора роста [10]. Изменения в EGFR были обнаружены приблизительно у 10% пациентов с НМРЛ. Лечение этих пациентов ингибиторами тирозинкиназы (т.е. гефитинибом, эрлотинибом) показало клинически высокий эффект.

Цель исследования: Определить специфику генных мутаций p53 и выявить делеции в 19 экзоне и мутации L858R в 21 экзоне EGFR в злокачественных опухолях легких различного гистогенеза.

Материалы и методы:

Объект исследования – опухолевые и прилегающие к ним нормальные ткани в послеоперационном материале больных. Исследовали мутационные повреждения в гене p53 (супрессор опухолевого ро-

ста) в ткани опухоли и прилегающих тканях, а также делеции и мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) - в ткани злокачественных опухолей легких различного гистогенеза.

Для выделения ДНК использовали наборы реагентов Bioline ISOLATE II Genomic DNA Kit.

С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплифицировали 5-6 и 7-9 экзон-интронные фрагменты гена p53 в присутствии специфических для этих участков праймеров, подобранных с использованием программы «PRIMER». Ревертазную реакцию проводили согласно инструкции к комплекту реагентов «РЕВЕРТА-L-100» АмплиСенс, для чего к 10 мкл (1мкг) выделенной РНК добавляли 10 мкл реакционной смеси, содержащей гексануклеотидные праймеры, РНК-элюент, дезоксинуклеотид-трифосфаты (дНТФ), ингибитор рибонуклеаз и 200 ед. обратной транскриптазы, инкубировали полученную реакционную смесь при 37°C в течение 30 минут. Затем синтезированную первую цепь кДНК вносили в смесь для копирования (амплификации) фрагментов ДНК в ПЦР.

Вторым этапом (с помощью EcoR1- и Pst1-рестриктаз) проводили сайт-специфический эндонуклеолиз ПЦР-продуктов фрагментов ДНК и кДНК. Рестриктику проводили в среде инкубации, включающую 5 мкл продукта ПЦР-реакции, 1,25 мкл буфера «Н» из набора для рестриктазной реакции, по 1 ед. фермента для рестрикции в 1 мкл. Общий объем пробы доводили водой до 12,5 мкл. Пробу инкубировали при 37°C в течение часа, затем охлаждали во льду и разгоняли в 2% агарозном гель-электрофоре. Электрофореграммы анализировали с помощью программы «Гель-анализ». Всего исследовали 200 образцов опухолей и 200 образцов прилегающих тканей в послеоперационном материале у больных с плоскоклеточным раком легкого (ПКРЛ) и аденокарциномами легких (АДКЛ).

Кроме того, в 263 образцах опухолей легких (с помощью ПЦР в режиме реального времени) оценивалась частота мутаций в гене EGFR. Для анализа использовалась ДНК, выделенная из ткани опухолей (свежзамороженная или из парафининовых блоков). Далее исследование проводили методом ПЦР в режиме реального времени, согласно инструкции по применению набора реагентов «Real-time-PCR-

EGFR-2M» для выявления мутации L858R в 21 экзоне и делеций в 19 экзоне гена EGFR.

Для статистической обработки мы использовали t-критерий Стьюдента, рассчитав уровень значимости P и стандартное отклонение (SD) между рядами. Коэффициент корреляции Пирсона [12, 13]. Расчет достоверности коэффициента корреляции и r_{xy} критерия t и p-вероятности безошибочного прогноза проводили по методическим рекомендациям, описанным Sheskin и др. [12, 13].

Все процедуры исследований соответствовали этическим стандартам Локального этического комитета АО «Казахский институт онкологии и радиологии» и Хельсинкской декларации. Информированное согласие на участие в исследованиях было получено от всех пациентов. Рукопись не содержит идентифицирующей информации о пациентах.

Результаты: Были проведены исследования мутаций гена-супрессора опухоли p53, а также рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), которые контролируют один из основных путей активации генов клеточного роста. Эти исследования были направлены на регистрацию потерь различных фрагментов гена p53 и их влияние на экспрессию гена p53 в АДКЛ и ПКРЛ, а также на регистрацию мутаций гена EGFR, чувствительных к ингибиторам тирозинкиназ в различных злокачественных опухолях легких.

В образцах АДКЛ (5 серий исследований по 20 образцов в каждой) и прилегающих к ним тканях (5 серий исследований по 20 образцов в каждой) фрагменты гена p53 с 5-6 и 7-9 экзон-интронными фрагментами обнаружены во всех исследованных образцах. Экспрессия мРНК p53 была выявлена в половине исследованных образцов опухолевой ткани АДКЛ и в 15 из 20 образцов прилегающих тканей. Обработка EcoR1- и Pst1-рестриктазами снижала количество образцов АДКЛ и прилегающих тканей, содержащих ПЦР-продукт 5-6 экзон-интронного фрагмента гена p53, на 50% и 25%, соответственно (таблица 1). Эти структурно-функциональные различия между аденокарциномой и прилегающей тканью указывают на полиморфизм клеток как в опухолях, так в прилегающих тканях, и скорее всего связаны с мутациями и делециями 5-6 экзон-интронного фрагмента гена p53.

Таблица 1 – Количество и % образцов с ПЦР-продуктом фрагмента гена или мРНК из образцов аденокарциномы легкого и прилегающей ткани до и после рестрикции и % мутантных образцов, выявленных после рестрикционной обработки

Фрагмент гена/мРНК	Количество и % образцов с ПЦР-продуктом фрагмента гена или мРНК					
	АДКЛ	Рстр. АДКЛ	Пр. тк.	Рстр. Пр. тк.	АДКЛ,% мутаций	Пр. тк., % мутаций
p53 (5-6 экзон-интрон)	20*	10,0±5,0* (50%)	20*	15,0±4,32* (75%)	50%	25%
p53 (7-9 экзон-интрон)	20*	20* (100%)	20*	20* (100%)	0%	0
мРНК p53	10,0±5,0*	5,0±3,54* (25%)	15,0±4,32*	10,0±4,08* (50%)	75%	50%

Примечание: * Среднее число образцов с ПЦР-продуктом в 5 сериях исследований по 20 образцов в каждой серии.

АДКЛ – аденокарцинома легкого, Пр. тк. – прилегающая ткань, Рстр – рестрикция, % мутаций – % мутантных образцов, выявленных после рестрикционной обработки

Количество образцов ПКРЛ с ПЦР-продуктом участков гена p53 с 5-6 и 7-9 экзон-интронными фрагментами было наполовину меньше по сравнению с количеством образцов с ПЦР-продуктом этих фрагментов гена p53 в прилегающих тканях. Несмотря на это, экспрессия гена p53 не выявлялась во всех образцах ПКРЛ и 85,7% образцов прилегающей ткани после обработ-

ки EcoR1- и Pst1-рестриктазами (таблица 2). Отсутствие экспрессии p53 как в раковых, так и в прилегающих нормальных тканях связано с мутациями в 5-6 и 7-9 экзон-интронных фрагментах гена p53 и, возможно, с изменениями в регуляторных участках, которые могут быть метилированы или повреждены, о чем свидетельствует обработка рестриктазами.

Таблица 2 – Количество и % образцов с ПЦР-продуктом фрагмента гена или мРНК из образцов ПКРЛ и прилегающей ткани до и после рестрикции и % мутантных образцов, выявленных после рестрикционной обработки

Фрагмент гена/мРНК	Количество и % образцов с ПЦР-продуктом фрагмента гена или мРНК					
	ПКРЛ	Рстр. ПКРЛ (%)	Пр. тк.	Рстр. Пр. тк., (%)	ПКРЛ, % мутаций	Пр. тк., % мутаций
p53 (5-6 экзон-интрон)	11,40±3,71	5,7±2,84 (28,5%)	17,14±2,64	11,44±3,3 (57,2%)	71,5	42,8
p53 (7-9 экзон-интрон)	12,00±4,38	8,0±3,26 (40%)	20	20 (100%)	60	0
мРНК p53	11,40±4,38	0	5,72±3,42	2,86±2,02 (14,3%)	100	85,7

Примечание: * Среднее число образцов с ПЦР-продуктом в 5 сериях исследований по 20 образцов в каждой серии.

ПКРЛ – плоскоклеточный рак легкого, Пр. тк. – прилегающая ткань, Рстр – рестрикция, % мутаций – % мутантных образцов, выявленных после рестрикционной обработки

В результате проведенных исследований нами выявлены мутации, не позволяющие амплифицировать 5-6 экзон-интронный фрагмент гена p53 и мутации в 7-9 экзон-интронном фрагменте гена p53. Данные му-

тации образуют укороченные и мутантные мРНК и не выявляются 100% образцов ПКРЛ и в 75% образцов АДКЛ, а также в 85% и 50% прилегающих тканей после обработки EcoR1- и Pst1-рестриктазами (рисунок 1).

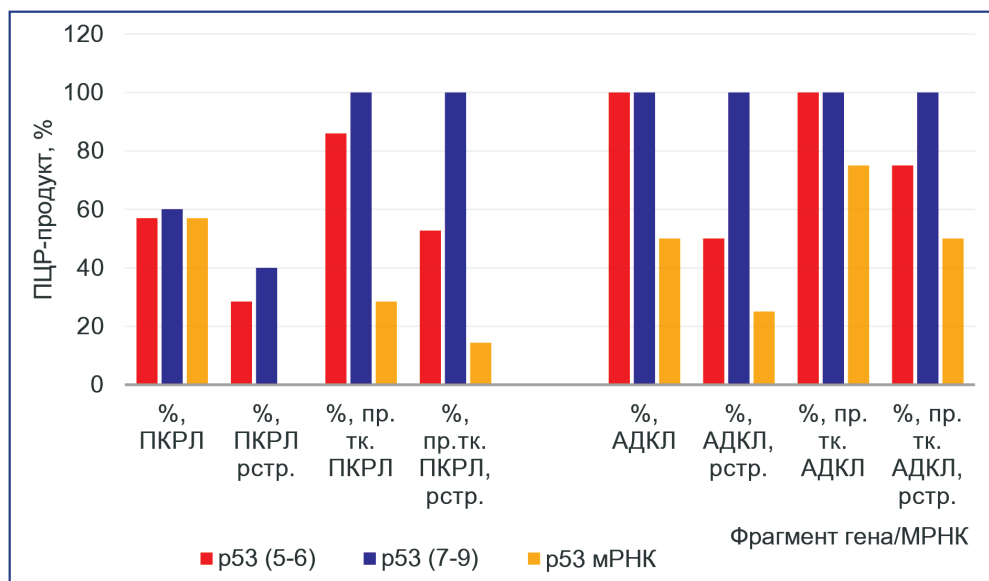


Рисунок 1 – Частота встречаемости мутаций 5-6 и 7-9 экзон-интронных фрагментов гена p53 и в мРНК p53 в ПКРЛ и АДКЛ и в прилегающих тканях (пр.тк) до и после дополнительной обработки рестриктазами

Различие спектра мутаций в разных исследованных фрагментах гена p53 указывает на возможность прогноза таргетной терапии в зависимости от участков повреждения в сигнальной системе клеток ПКРЛ и АДКЛ и прилегающих к ним тканях.

В ПКРЛ выявлены мутации в 5-6 и 7-9 экзон-интронных фрагментах гена p53, что подавляет функцию гена в 100% образцов, тогда как в прилегающих тканях в 43% образцов мутации выявлены только в 5-6 экзон-интронном фрагменте, что по-видимому не

сильно изменяет фенотип клеток ткани, но отражается на функции p53 в 85,5% образцов прилегающей ткани.

Статистическая обработка (с расчетом коэффициента корреляции и r_{xy} , критерия t и p- вероятности безошибочного прогноза проведена по методическим рекомендациям [12, 13]. Результаты расчетов изложены в тексте и цифровое их выражение представлено в таблице 3.

Сопоставление признаков проводили построив ряды, обозначив их через x – ген, содержащийся в об-

разце АДКЛ, и через y - ген, содержащийся в образце прилегающей ткани легкого.

Порядок расчетов достоверности коэффициента корреляции:

Определение средней величины M_x в ряду вариант «х» и M_y – в ряду вариант «у» согласно формулы: $M_x = \sum x/n$ (графа 1, таблица 1) и $M_y = \sum y/n$ (графа 2, таблица 3).

Вычисление d_x и d_y – отклонение каждой варианты от величины, вычисленной средних рядах «х» и «у» согласно по формулы: $d_x = x - M_x$ (графа 3, таблица 1) и $d_y = y - M_y$ (графа 4, таблица 3).

Найти произведение отклонений d_x и d_y и суммировать их: $\sum d_x \times d_y$ (графа 5, таблица 3)

Каждое отклонение d_x и d_y возвести в квадрат и суммировать их значения по ряду «х» и по ряду «у» по формулам: $\sum d_x^2$ (графа 6, таблица 1) и $\sum d_y^2$ (графа 7, таблица 3).

Определение произведения $\sum d_x^2 \times \sum d_y^2$ с последующим расчетом по формулам:

$$\sqrt{(\sum d_x^2 \times \sum d_y^2)}; \quad (1)$$

$$r_{xy} = \frac{\sum(d_x \times d_y)}{\sqrt{(\sum d_x^2 \times \sum d_y^2)}}; \quad (2)$$

Определение достоверности коэффициента корреляции (mr_{xy}) и критерия t по формуле:

$$mr_{xy} = \pm \sqrt{\frac{1-r_{xy}^2}{n-2}}; \quad (3)$$

$$t = \frac{r_{xy}}{mr_{xy}}; \quad (4)$$

Получили данные: $t=2,424871$, что соответствует вероятности безошибочного прогноза $p>95,5\%$.

Вывод, согласно расчетным данным: выявлено снижение количества образцов гена АДК по сравнению с количеством образцов в прилегающей ткани с достоверностью $r_{xy}=+0,813733$, $p>95,5\%$.

В результате расчетов были получены следующие данные: достоверность коэффициента корреляции – $0,813733$, ошибка коэффициента корреляции – $0,335578$, t -критерий – $2,424871$.

Критерий $t=2,424871$ соответствовал вероятности безошибочного прогноза $p>95,5\%$. Таким образом, с достоверностью $r_{xy}=+0,813733$, $p>95,5\%$ было выявлено снижение количества образцов гена в АДКЛ по сравнению с прилегающей ткани.

Таблица 3 – Пример расчета достоверности коэффициента корреляции r_{xy} , критерия t и p -вероятности безошибочного прогноза

АДКЛ, ген (х)	Ткань, прилегающая к АДКЛ, ген (у)	d_x	d_y	$d_x \times d_y$	d_x^2	d_y^2
1	2	3	4	5	6	7
15	17	5	5	25	25	25
13	13	3	1	3	9	1
10	14	0	2	0	0	4
8	7	-2	-5	10	4	25
4	9	-6	-3	18	36	9
$M_x = \sum x/n$	$M_y = \sum y/n$	$d_x = x - M_x$	$d_y = y - M_y$	$\sum d_x \times d_y$	$\sum d_x^2$	$\sum d_y^2$
10	12			56	74	64

Всего из 263 изученных образцов опухолей легких в 65 (24,7%) образцах делеции были выявлены в 19 экзоне и мутации в 21 экзоне в гене рецептора эпидермального фактора роста EGFR. Из 173 образцов аденокарцином с метастазами и различной локализацией в легких, в 32 (18,5%) образцах обнаружены делеции в 19 экзоне и в 14 (8%) образцах миссенс-мутации с заменой лейцина на аргинин в 21 экзоне – мутация L858R (рисунок 2).

В 3 из 34 образцов ПКРЛ обнаружены делеции в 19 экзоне и не обнаружены замены L858R в 21 экзоне. Делеция в 19 экзоне выявлена в 6 образцах бронхоальвеолярного рака и в 1 образце БАР выявлена мутация в 21 экзоне. В 1 образце смешанного рака выявлена делеция в 19 экзоне. Делеции в 19 экзоне обнаружены в единичных образцах метастазов аденокарцином (Мтс АДКЛ), немелкоклеточного рака (НМРЛ), мелкоклеточной карциномы (МКРЛ), а замены лейцина на аргинин L858R в 21 экзоне в единичных образцах недифференцированного рака легких (НДРЛ), МКРЛ и БАР.

В 198 образцах опухолей легких исследуемые мутации не выявлены. Это не исключает другие мутации с делециями, миссенс-мутациями или увеличением числа копий гена EGFR, и, как было уже показано, также с мутациями в p53, контролирующими различные пути внутриклеточной передачи сигнала для стимуляции клеточного деления и блокирования этих сигналов.

Обсуждение: Повреждение гена p53, обнаруженное в ПКРЛ, отсутствовало в АДКЛ легких и тканях, прилегающих к ПКРЛ и АДКЛ. Несмотря на это, p53 не экспрессировался в половине образцов АДКЛ и ПКРЛ, а также в 25-50% и в 70-80% образцов тканей, прилегающих к АДКЛ и ПКРЛ, что свидетельствует о нарушении регуляции роста, дифференцировки и гибели клеток.

Такое снижение доли образцов с ПЦР-продуктом мРНК p53 – гена контроля роста и деления клеток – в прилегающих тканях и отсутствие образцов с ПЦР-продуктом мРНК p53 в образцах ПКРЛ и АДКЛ позволяет предположить агрессивность и инвазивность роста клеток, хотя не изменяет нормальную морфологию этих тканей.

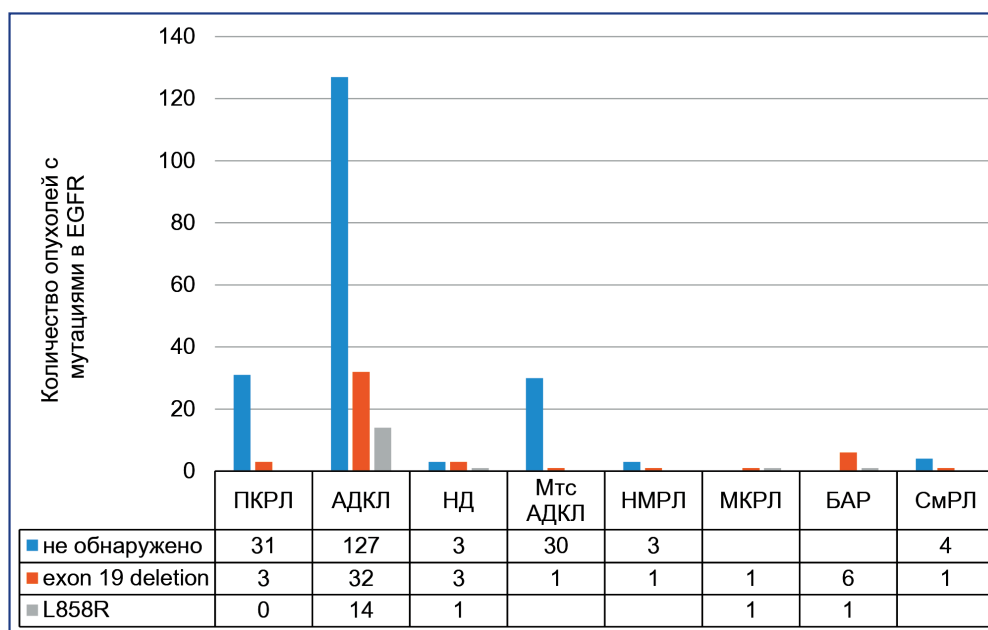


Рисунок 2 – Распределение мутаций EGFR del 19 exon и L858R 21 exon при различных гистологических формах рака легких: плоскоклеточном (ПКРЛ), аденокарциномах (АДКЛ), недифференцированных карциномах (НД), метастазах аденокарцином (Мтс АДКЛ), немелкоклеточном раке (НМРЛ), мелкоклеточном раке (МКРЛ), бронхоальвеолярном раке (БАР), смешанном раке (СмРЛ)

Различие мутаций в образцах АДКЛ и ПКРЛ позволяет определять их гистологические и морфологические особенности и может служить для разработки подходов к диагностике и поиску адекватных схем воздействия на ПКРЛ и АДКЛ.

В 65 из 263 (24,7%) образцов опухолей легких выявлены мутации в 19 и 21 экзонах гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), которые повышают чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ EGFR. Таким образом, почти 25% опухолей легких относятся к чувствительным к ингибиторам тирозинкиназ (ТКИ) EGFR, т.е. гефитинибу, эрлотинибу [14, 15]. При этом, отсутствие положительного эффекта от таргетной терапии скорее всего обусловлено мутациями в 5-6 экзон-интронных фрагментах гена p53 или мутациями в других сигнальных путях.

Dahabreh и др. [16] и Hirsch и др. [17] сообщили, что увеличенное число копий гена EGFR также является прогностическим биомаркером ответа на ингибиторы тирозинкиназ при НМРЛ и связано с прогрессированием роста опухоли. Присутствие активирующей мутации K-ras было идентифицировано как мощный предиктор устойчивости к ингибиторам EGFR. Поэтому ТКИ следует применять только в опухолях с диким типом гена K-ras [18].

В нескольких исследованиях сообщалось, что экспрессия белка EGFR, число копий EGFR и мутации EGFR были тесно связаны друг с другом в НМРЛ [19, 20]. Хотя число копий EGFR меньше коррелирует с чувствительностью ТКИ по сравнению с мутациями EGFR, оно все же может быть хорошим альтернативным молекулярным маркером предсказания для ответа ТКИ [20]. Была выявлена сильная корреляция между экспрессией белка EGFR, оцененной с помощью ИНС, и числом копий гена, оцененным с помощью FISH [21].

Выявленные мутации гена p53 в большинстве образцов ПКРЛ и АДКЛ позволяют использовать данные исследований для диагностики и прогнозирования тяжести заболевания, а мутации EGFR позволяют прогнозировать эффективность таргетной терапии. Это особенно важно для ранней диагностики и начала лечения при возникновении и развитии злокачественных опухолей, так как известно, что чем позднее начало лечения заболевания, тем ниже выживаемость больных с раком легкого [22].

Заключение: Таким образом, в 50% исследуемых образцов ПКРЛ и АДКЛ экспрессия гена p53 не выявлена. Однако после обработки образцов рестриктазами выявлено наличие мутаций мРНК p53 в 100% исследуемых образцах ПКРЛ и в 75% образцах АДКЛ. Выявлены мутации в 19 и 21 экзонах гена рецептора эпидермального фактора роста в 25% случаев заболевания раком легких.

Выявленные нами мутации в большинстве образцов ПКРЛ и АДКЛ позволяют использовать подобное исследование генов контроля роста и деления клеток для диагностики, прогнозирования тяжести заболевания и эффективности проведения таргетной терапии.

Список используемых источников:

1. Макаров В., Кайдарова Д., Есентаева С., Калматаева Ж., Кадырбаева Р. Тенденции основных эпидемиологических показателей рака легкого в Республике Казахстан за 2014-2018 годы с учетом гендерного фактора // Онкология и радиология Казахстана. – 2020. – №3(57). – С.4-12 [Makarov V., Kajdarova D., Esentaeva S., Kalmatayeva Zh., Kadyrbayeva R. Tendencii osnovnykh e'pidemiologicheskix pokazatelej raka legkogo v Respublike Kazaxstan za 2014-2018 gody s uchetom gendernogo faktora // Onkologiya i radiologiya

Kazaxstana. – 2020. – №3(57). – S.4-12 (in Russian)]. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2020-3-57-4-12>;

2. Гончарова Т.Г., Кайдарова Д.Р., Кадырбаева Р.Е., Оразгалиева М.Г., Адилбай Д.Г., Cheishvili D., Vaisheva F., Szyf M. Разработка метода ранней диагностики рака легких на основе метилирования клеток мононуклеарной фракции крови // Онкология и радиология Казахстана. – 2020. – №3(57). – С.13-20 [Goncharova T.G., Kaidarova D.R., Kadyrbaeva R.E., y M.G., Adilbay D.G., Cheishvili D., Vaisheva F., Szyf M. *Razrabotka metoda rannej diagnostiki raka legkix na osnove metilirovaniya kletok mononuklearnoj frakcii krovi* // *Onkologiya i radiologiya Kazaxstana*. – 2020. – №3(57). – S.13-20 (in Russian)]. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2020-3-57-13-20>;

3. Kadyrbayeva R., Askandirova A., Omarbayeva N., Adylbai D., Goncharova T., Orazgaliyeva M. Epigenetic research in lung cancer diagnostics: A literature review // Онкология и радиология Казахстана. – 2020. – №3(57). – С. 44-47. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2020-3-57-44-47>;

4. Singhal S., Vachani A., Antin-Ozerkis D., Kaiser L.R., Albelda S.M. Prognostic implications of cell cycle, apoptosis, and angiogenesis biomarkers in non-small cell lung cancer: a review // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 3974-3986. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2661>;

5. Kopper L., Timar J. Genomics of lung cancer may change diagnosis, prognosis and therapy // *Pathol. Oncol. Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 5–10. <https://doi.org/10.1007/BF03032399>;

6. Yu R., Bai H., Li T., Gao B., Han J., Chang G., Zhang P., Fei K., He X., Wang J. TP53 mutations in circulating tumor DNA in advanced epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinoma patients treated with gefitinib // *Transl. Oncol.* – 2021. – Vol. 14(9). – No. 101163. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101163>;

7. Harrington L., Bristow R.E., Tannock I.F., Hill R. *The Basic Science of Oncology*. – 6th ed. – McGraw Hill Professional, 2021. – 608 p. – ISBN 1259862089, 9781259862083. <https://www.mheducation.com.sg/the-basic-science-of-oncology-sixth-edition-9781259862083-asia>;

8. Mori N., Yokota J., Akiyama T., Sameshima Y., Okamoto A., Mizoguchi H., Toyoshima K., Sugimura T., Terada M. Variable mutations of the RB gene in small-cell lung carcinoma // *Oncogene* 1990. – Vol. 5. – P. 1713–1717. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2176283/>;

9. George J., Lim J.S., Jang S.J., Cun Y., Ozretić L., Kong G., Leenders F., Lu X., Fernández-Cuesta L., Bosco G., Müller C., Dahmen I., Jahchan N.S., Park K.S., Yang D., Karnezis A.N., Vaka D., Torres A., Wang M.S., Korb J.O., Menon R., Chun S.M., Kim D., Wilkerson M., Hayes N., Engelmann D., Pützer B., Bos M., Michels S., Vlasic I., Seidel D., Pinther B., Schaub P., Becker C., Altmüller J., Yokota J., Kohno T., Iwakawa R., Tsuta K., Noguchi M., Muley T., Hoffmann H., Schnabel P.A., Petersen I., Chen Y., Soltermann A., Tischler V., Choi C.M., Kim Y.H., Massion P.P., Zou Y., Jovanovic D., Kontic M., Wright G.M., Russell P.A., Solomon B., Koch I., Lindner M., Muscarella L.A., la Torre A., Field J.K., Jakopovic M., Knezevic J., Castañón-Vélez E., Roz L., Pastorino U., Brustugun O.T., Lund-Iversen M., Thunnissen E., Köhler J., Schuler M., Botling J., Sandelin M., Sanchez-Cespedes M., Salvesen H.B., Achter V., Lang U., Bogus M., Schneider P.M., Zander T., Ansén S., Hallek M., Wolf J., Vingron M., Yatabe Y., Travis W.D., Nürnberg P., Reinhardt C., Perner S., Heukamp L., Büttner R., Haas S.A., Brambilla E., Peifer M., Sage J., Thomas R.K. Com-

prehensive genomic profiles of small cell lung cancer // *Nature*. – 2015. – Vol. 524. – P. 47-53. <https://doi.org/10.1038/nature14664>;

10. Salgia R. *Targeted Therapies for Lung Cancer*. – Springer, 2019. – 238p. – ISBN 3030178323, 9783030178321;

11. Meyerson M., Franklin W.A., Kelley M.J. Molecular classification and molecular genetics of human lung cancers // *Semin. Oncol.* – 2004. – Vol.31(1) Suppl 1. – P. 4-19. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2003.12.009>;

12. Sheskin D.J. *Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures*. – 4th ed. – Boca Raton, FL: Chapman and Hall/CRC, 2007. https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2007.00905_13.x;

13. Bersimis S., Sachlas A., Castagliola P. Controlling Bivariate Categorical Processes using Scan Rules // *Methodol. Comput. Appl. Probab.* – 2017. Vol. 19. – P. 1135-1149. <https://doi.org/10.1007/s11009-016-9508-5>;

14. Mano H. The EML4-ALK oncogene: targeting an essential growth driver in human cancer // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* – 2015. – Vol. 91(5). – P. 193–201. <https://doi.org/10.2183/pjab.91.193>;

15. da Cunha Santos G., Shepherd F.A., Tsao M.S. EGFR mutations and lung cancer // *Annu. Rev. Pathol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 49-69. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130206>;

16. Dahabreh I.J., Linardou H., Siannis F., Kosmidis P., Bafaloukos D., Murray S. Somatic EGFR mutation and gene copy gain as predictive biomarkers for response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2010. – Vol. 16. – P. 291-303. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1660>;

17. Hirsch F.R., Herbst R.S., Olsen C., Chansky R., Crowley J., Kelly K., Franklin W.A., Bunn P.A. Jr., Varella-Garcia M., Gandara D.R. Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 3351–3357. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.0111>;

18. Raponi M., Winkler H., Dracopoli N.C. KRAS mutations predict response to EGFR inhibitors // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 413-418. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.06.006>;

19. Liang Z., Zhang J., Zeng X., Gao J., Wu S., Liu T. Relationship between EGFR expression, copy number and mutation in lung adenocarcinomas // *BMC Cancer*. – 2010. – Vol. 10. – P. 376. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-376>;

20. Zhang L.-J., Cai L., Li Z., Wang W.-P., Guo K., Shao J.-Y., Wang J.-Y., Yu H., Rong T.-H. Relationship between epidermal growth factor receptor gene mutation and copy number in Chinese patients with non-small cell lung cancer // *Chin. J. Cancer*. – 2012. – Vol. 31. – P. 49-499. <https://doi.org/10.5732/cjc.011.10409>;

21. Chang J. W.-C., Liu H.-P., Hsieh M.-H., Fang Y.-F., Hsieh M.-S., Hsieh J.-J., Chiu Y.-T., Tsai H.-Y., Chen Y.-H., Chen Y.-T., Hsu H.-Y., Chen Y.-T., Tsai S.-F., Chen Y.-R., His B.-L., Huang S.-F. Increased epidermal growth factor receptor (EGFR) gene copy number is strongly associated with EGFR mutations and adenocarcinoma in non-small cell lung cancers: a chromogenic in situ hybridization study of 182 patients // *Lung Cancer*. – 2008. – Vol. 61. – P. 328-339. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.01.009>;

22. Абдурахманов Б.А., Авизова З.К. Смертность от рака легкого из-за задержки лечения: обзор литературы // Онкология и радиология Казахстана. – 2021. – №2(60). – С. 36-38 [Abdurakhmanov B.A., Avizova Z.K. Smertnost' ot

raka legkogo iz-za zaderzhki lecheniya: obzor literatury // Onkologiya i radiologiya Kazaxstana. – 2021. – №2(60). – С. 36-38 (in Russian)]. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2021-2-60-36-38>.

ТҰЖЫРЫМ

С.А. Ермекова¹, М.Г. Оразғалиева², Т.Г. Гончарова²,
Ф.К. Рахымбекова³, Э.С. Серик¹

¹Қазақстан-Ресей Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;
²Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы, Қазақстан Республикасы;
³Химиялық және биологиялық технологиялар институты, Сәтбаев университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өкпенің қатерлі ісіктеріндегі p53 және EGFR генінің мутациялық зақымдануы

Өзектілігі: әлемде, оның ішінде Қазақстанда өкпе обырымен сырқаттанушылықтың көбеюі, тұқымқуалаушылық формаларында скринингтің болмауы, өлім-жітімнің жоғары көрсеткіштері және науқастардың өмір сүруінің төмендігі аурудың молекулалық-генетикалық негізін зерттеу қажеттілігін негіздейді. Қазіргі уақытта өкпенің қатерлі ісізін диагностикалау үшін гендердің мутациялық зақымдануын зерттеуді кеңейтудің нақты тенденциясы байқалады. Алайда, көптеген генетикалық мутациялар ғылыми әдебиеттерде жеткілікті түрде сипатталмаған, сондықтан олардың көпшілігі үшін олардың болжамды және диагностикалық құндылығы туралы мәліметтер жоқ.

Зерттеудің мақсаты: p53 гендік мутациясының ерекшелігін анықтау және 19 экзондағы жойылуды және әртүрлі гистогенездің қатерлі өкпе ісіктеріндегі 21 EGFR экзондағы L858R мутациясын анықтау.

Зерттеу әдістері: өкпе қатерлі ісігі (өкпенің жалпақ жасушалы қатерлі ісігі (ӨЖЖҚІ)) және өкпе аденокарциномасы (ӨАДК) бар науқастардың ісіктері (200 үлгі) мен іргелес тіндеріндегі мутацияны диагностикалау p53 генінің фрагменттерін күшейткеннен кейін және p53 cDNA - дан кейін, мРНҚ-ның кері реакциясынан кейін, полимеразды тізбекті реакция (ПТР), электрофорез және *ecor1*-және *Pst1*-рестриктазды өңдеу арқылы жүргізілді. Сондай-ақ, өкпе қатерлі ісігінің 263 үлгісінде нақты уақыт режимінде ПТР көмегімен 19 экзондағы жою және 21 EGFR экзондағы L858R мутациясы бағаланды.

Зерттеу нәтижелері: ӨЖЖҚІ және ӨАДК үлгілерінің жартысында p53 генінің өрнегі анықталған жоқ. Үлгілерді рестриктазалармен өңдеу нәтижесінде зерттеле-тін ӨЖЖҚІ үлгілерінде 100% және ӨАДК үлгілерінде 75% p53 мРНҚ мутацияларының болуы анықталды. ӨЖЖҚІ және ӨАДК үлгілерінде p53 генінің 5-6 экзон-интрондық фрагментінде, тиісінше 50% және 70% мутациялар анықталды. ӨЖЖҚІ үлгілерінің 60%-ында p53 генінің 7-9 экзонды-интрондық фрагментінде мутациялар анықталды. Өкпе ісіктерінің 263 үлгісінің 65-інде EGFR тирозин киназының ингибиторларына сезімталдықты арттыратын эпидермальды өсу факторы (EGFR) рецептор генінің 19 және 21 экзондағы мутациялар анықталды.

Қорытынды: ӨЖЖҚІ және ӨАДК үлгілерінің көпшілігінде анықталған p53 ген мутациясы аурудың ауырлығын диагностикалау және болжау үшін осындай зерттеуді қолдануға мүмкіндік береді. Анықталған EGFR мутациялары мақсатты терапияның тиімділігін болжауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: мутациялар, делециялар, p53 гені, p53 мРНҚ, EGFR гені, шектеу, өкпенің жалпақ жасушалық карциномасы (ӨЖЖҚІ), өкпе аденокарциномасы (ӨАДК).

ABSTRACT

S.A. Yermekova¹, M.G. Orazgaliyeva², T.G. Goncharova²,
F.K. Rakhimbekova³, E.S. Serik¹

¹Kazakh-Russian Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;
²Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;
³Institute of Chemical and Biological Technologies, Satbayev University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

p53 and EGFR gene mutations in malignant tumors of the lung

Relevance: Increased incidence of lung cancer globally and in Kazakhstan, lack of screening in hereditary cases, high mortality, and low survival of patients necessitate the study of the molecular genetic causes of the disease. At present, gene mutation studies for lung cancer diagnostics are expanding. However, many gene mutations revealed remain undercovered in the scientific literature, and there is not enough data on their prognostic and diagnostic value.

The purpose of the study was to discover the specifics of the p53 gene mutations and reveal the EGFR exon 19 deletions and exon 21 L858R mutations in malignant tumors of the lung of various histogenesis.

Methods: The mutations were studied in tumors (200 samples) and adjacent tissue (200 samples) of patients with lung cancer (squamous cell carcinoma (SCC) and adenocarcinoma (ADC) of the lung) by polymerase chain reaction (PCR), electrophoresis, and *EcoR1*- and *Pst1*-restriction of samples after p53 gene fragments and cDNA amplification and mRNA revertase treatment. Another 263 lung cancer samples were evaluated by real-time PCR for EGFR exon 19 deletions and EGFR exon 21 L858R mutations.

Results: The p53 gene was not expressed in 50% of SCC and adenocarcinoma of the lung samples. Restriction revealed p53 mRNA mutations in 100% of SCC and 75% of ADC samples. p53 exon-intron 5-6 was mutated in 50% of ADC and 70% of SCC samples, exon-intron 7-9 – in 60% of SCC cases. EGFR exons 19 and 21 mutations found in 65 of 263 lung tumor samples were associated with increased sensitivity to EGFR tyrosine kinase inhibitors.

Conclusion: The p53 gene mutations revealed in most samples of SCC and ADC of the lung could be used to diagnose lung cancer and predict its severity. The identified EGFR mutations allow predicting the effectiveness of targeted therapy.

Keywords: mutations, deletions, p53 gene, p53 mRNA, EGFR gene, restriction, squamous cell carcinoma (SCC) of the lung, adenocarcinoma (ADC) of the lung.

Прозрачность исследования – Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Оразғалиева М.Г.; научный дизайн – Ермекова С.А., Оразғалиева М.Г.; исполнение заявленного научного исследования – Ермекова С.А., Оразғалиева М.Г.; интерпретация заявленного научного исследования – Ермекова С.А., Оразғалиева М.Г., Гончарова Т.Г., Рахымбекова Ф., Серик Э.С.; создание научной статьи – Ермекова С.А., Оразғалиева М.Г.

Информация об авторах:

Ермекова Сауле Алихановна (корреспондирующий автор) – д.м.н., профессор кафедры Молекулярной биологии и Медицинской генетики, НУО Казахстанско-Российский Медицинский Университет, Адрес: РК, г. Алматы, ул. Абылай Хана 51/53, тел.: +77073910442, e-mail: saule.yermekova@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0983-7651>;

Оразғалиева Мадина Гиниятовна – к.м.н., зав. Центром ПЦР-диагностики, КазНИИОиР, МЗ РК, тел.: +77070375682, e-mail: madina259@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8191-2068>;

Гончарова Татьяна Георгиевна – д.б.н., Ученый секретарь КазНИИОиР, МЗ РК, тел.: +77052071214, e-mail: goncharova.2004@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2524-8750>;

Рахымбекова Фарид – биотехнолог, научный сотрудник, Сатпаев Университет, КазНИИОиР, тел.: +77714416481, e-mail: farida.rakhimbekova@yandex.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6673-1530>;

Серик Эльмира Сериковна – зав кафедрой Информационно-коммуникационных технологий, НУО Казахстанско-Российский Университет.

**В.Г. ШЕСТАКОВА¹, Л.И. НИГМАТУЛЛИНА^{1,2}, И.Б. АТАДЖАНОВ¹, С.А. ДОНСКОВ¹,
Ю.В. КОЗЛОВСКАЯ¹, И.С. ДОЛГОПолов¹, М.Ю. РЫКОВ¹**

¹ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, Тверь, Российская Федерация;

²Медико-генетическая лаборатория «Медикал-Геномикс», Москва, Российская Федерация

Морфологическая характеристика изменений плоского эпителия верхнего отдела пищеварительного тракта, возникающих в модельных организмах в условиях провоцированного канцерогенеза

Актуальность: Необходимость разработки протоколов раннего выявления предопухолевых изменений обусловлена распространенностью злокачественных новообразований слизистой оболочки пищевода и снижением качества жизни этих пациентов при несвоевременной диагностике.

Цель: Исследование морфологической характеристики изменений плоского эпителия пищевода, возникающих в модельных организмах в условиях провоцированного канцерогенеза при воздействии субстанций с доказанной канцерогенной активностью.

Методы: В качестве модельных организмов использовали 40 самок нелинейных белых крыс, полученных из ветеринарной станции Орехово-Зуевского городского поселения. Крысы были распределены на 4 равные группы. Первая контрольная группа не подвергалась каким-либо специфическим воздействиям. В группах 2-4 крысам проводили седацию и механическую скарификационную микротравматизацию слизистой полости рта, а затем аппликационно с частотой 2 раза в неделю наносили 0,9% раствор NaCl (контрольная группа 2), 1% водный раствор диметилсульфоксида (DMSO, Акрихин, Россия) (контрольная группа 3), или 1% водный раствор DMSO, содержащий 0,1 мг/мл 4-нитрохинолин-N-оксида (4-NQO, Acros Organics, США) (опытная группа 4).

Результаты: Корреляционно-прогностические морфологические маркеры анаплазии слизистой оболочки пищевода представлены диспластическими изменениями эпителия полости рта, подвергшегося топическому воздействию канцерогена. Выраженность морфологических изменений в плоском эпителии пищевода в направлении предракового состояния достоверно выше в опытной группе при длительном воздействии канцерогенного фактора по сравнению с контрольными группами ($p < 0,05$), что подтверждалось результатами сравнительного гистологического исследования.

Заключение: Цитологическое исследование может быть предложено для изучения в клинике в качестве скрининга предраковых состояний верхнего отдела пищевода.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, пищеварительная система, цитология, эпителий, плоскоклеточная дисплазия, экспериментальная модель.

Введение: Рак пищевода является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований. По данным Международного агентства по исследованию рака, в 2018 г. в мире было зарегистрировано 572 тыс. новых случаев рака пищевода (3,2% от общего числа злокачественных новообразований). В 2018 г. в мире зарегистрировано 508,6 тыс. смертей от рака пищевода (5,3% от общего числа смертей от онкологических заболеваний, 6 ранговое место) [1]. Поиск и изучение общих морфологических и иммунологических маркеров малигнизации, диагностических предвестников инвазии и метастазирования неотъемлемо связан с разработкой надежных диагностических протоколов для ранней диагностики опухолевых заболеваний слизистой оболочки пищевода [2].

Несмотря на рекомендации по взятию первичного диагностического материала во время первого визита пациента, отсутствуют единые подходы к подготовке материала, его транспортировке и преаналитической обработке [3]. В то же время, цито-

логический материал может предоставлять диагностически значимые морфологические данные. Наиболее простые методы подготовки материала к исследованию, такие, как окраска по Романовскому-Гимзе, Паппенгейму, Папаниколау и другие потенциально доступны всем лабораториям патологоанатомических отделений [4]. Цитологический материал также может быть пригоден для ультраструктурного анализа, изучения иммунологического профиля [5]. В пилотных исследованиях показано, что для рака полости рта могут быть использованы диагностические критерии Bethesda – универсальной системы интерпретации и оценки результатов цитологических исследований [6, 7]. Однако отсутствие единой системы классификации изменений, обнаруживаемых врачом в цитологических мазках, существенно ограничивает возможности ранней диагностики с использованием малоинвазивных методов. Рядом отечественных авторов отмечены важные детали цитопатологической картины, связанной с метаплазией плоского эпителия пищевода [5].

Дальнейшие исследования в этой области позволяют создать представление об общих свойствах измененных клеток плоских эпителиев.

Цель: Исследование морфологической характеристики изменений плоского эпителия пищевода, возникающих в модельных организмах в условиях провоцированного канцерогенеза при воздействии субстанций с доказанной канцерогенной активностью.

Материалы и Методы: Материалом для исследования послужили 40 самок нелинейных белых крыс, полученных из ветеринарной станции Орехово-Зуевского городского поселения (Ветеринарное свидетельство № 8431768363 от 25.01.2021). Возраст животных к началу эксперимента составлял 6 недель. Перед началом эксперимента животные выдерживались в университетском виварии на 14-дневном карантине. Крысы были распределены на 4 равные группы (n=10). Первая контрольная группа не подвергалась каким-либо специфическим воздействиям и рассматривалась как эталонная для данного исследования. Второй контрольной группе крыс ингаляционно проводили эфирную седацию и механическую скарификационную микротравматизацию слизистой полости рта, а затем аппликационно наносили 0,9% раствор NaCl с частотой 2 раза в неделю. Третьей контрольной группе аналогично после седации травмировали слизистую полости рта и аппликационно наносили 1% водный раствор диметилсульфоксида (DMSO, Акрихин, Россия) с той же частотой. Крысам опытной группы после седации и травмирования слизистой полости рта аппликационно наносили 1% водный раствор DMSO, содержащий 0,1 мг/мл 4-нитрохинолин-N-оксида (4-NQO, Acros Organics, США) с частотой 2 раза в неделю. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Кормление осуществлялось комбикормом для лабораторных животных. Для питья использовалась вода питьевая по СанПиН 2.1.3684-21.

Имеются данные о прогностическом значении неопухолевых состояний слизистой полости рта, обнаруживаемых при эндоскопическом исследовании и повышающих риск развития плоскоклеточной карциномы пищевода [8]. В связи с этим прогностически-корреляционными маркерами анапластических изменений эпителия пищевода для данного исследования принимались морфологические предикторы местной дисплазии в эпителии полости рта. На 1, 7, 10, 14 сутки от начала эксперимента, а затем каждые 14 суток методом мацерации зондом-цитощеткой типа D1 брали материал для цитологического исследования. Влажные мазки-отпечатки эпителия полости рта фиксировали в абсолютном спирте, гидратировали в спиртах нисходящей концентрации и дистиллированной воде, окрашивали по Папаниколау (гематоксилином Гилла, цитоплазматическими красителями ОГ6 и

EA50), дегидратировали в спиртах восходящей концентрации и просветляли в двух сменах ксилола.

Животных выводили из эксперимента при снижении массы тела более чем на 1/3 или отставании в наборе веса более чем на 1/3 по сравнению с I контрольной группой. Вне указанных критериев эквивалентное число животных из контрольных групп также выводили из эксперимента. Эвтаназию животных осуществляли в следующей последовательности: эфирная седация, подкожное введение Золетила-100 и Ксиланита в дозах 8 мг/кг и 4 мг/кг соответственно, обеспечение сосудистого доступа (пункцией дорзальной хвостовой вены) и введение Лидокаина в дозировке 100 мг/кг [9]. После трехкратного определения остановки кровообращения приступали к аутопсии. Предельным временем от момента клинической смерти до начала фиксации гистологического материала принимали 30 минут [10].

Полученный аутопсийный материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, дегидратировали в 8 сменах изопропанола, начиная с 50% водного раствора изопропанола, заливали в парафиновую среду Гистомикс с использованием заливочного модуля ESD-2800. Тонкие парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм, полученные на полуавтоматическом ротационном микротоме, окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое изучение полученного экспериментального материала проводили с помощью микроскопа на малом (10x), большом (40x) увеличении и в масляной иммерсии (100x). Микрофотографии получали цифровой фотокамерой, компьютерная обработка полученных снимков осуществлялась в ПО MCview.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы STATISTICA 13 (TIBCO Software Inc.). Расчет средней, медианы, стандартных ошибок и доверительных интервалов проводили с использованием описательных статистик программы. Для оценки нормальности распределения анализируемых количественных показателей использовали тест Шапиро-Уилка (n<50). Совокупности учитываемых переменных согласно тесту, не подчинялись закону нормального распределения, поэтому для их дальнейшего анализа использовали непараметрические тесты. Изменение средней по группам массы тела животных и ее доверительный интервал определяли при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. При сравнении частот встречаемости цитопатологических изменений в экспериментальных группах использовали N-критерий Краскелла-Уоллиса.

При уровне значимости $p < 0,05$ различия в сравниваемых группах рассматривались как статистически значимые. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось попарное сравнение при помощи точного теста Фишера.

Результаты: Результаты измерения массы тела животных приведены на рисунке 1. Для I контрольной и опытной групп приведены доверительные интервалы при уровне статистической значимости 95%. Статистически значимые ($p < 0,05$) различия в массах тела животных между экспериментальными группами получены на 28 сутки эксперимента. Животные из опытной группы демонстрировали отставание в наборе массы тела более стандартной дисперсии в контрольных группах. К 42 суткам одно

животное из опытной группы было выведено из эксперимента и подвергнуто эвтаназии в связи с отставанием в наборе массы тела более чем на 1/3 среднего значения для I контрольной группы. К 70 суткам по тем же критериям были выведены из эксперимента еще двое животных из опытной группы. При попарном сравнении средних масс тела животных методом Фишера выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия между опытной и контрольной группами к концу эксперимента.

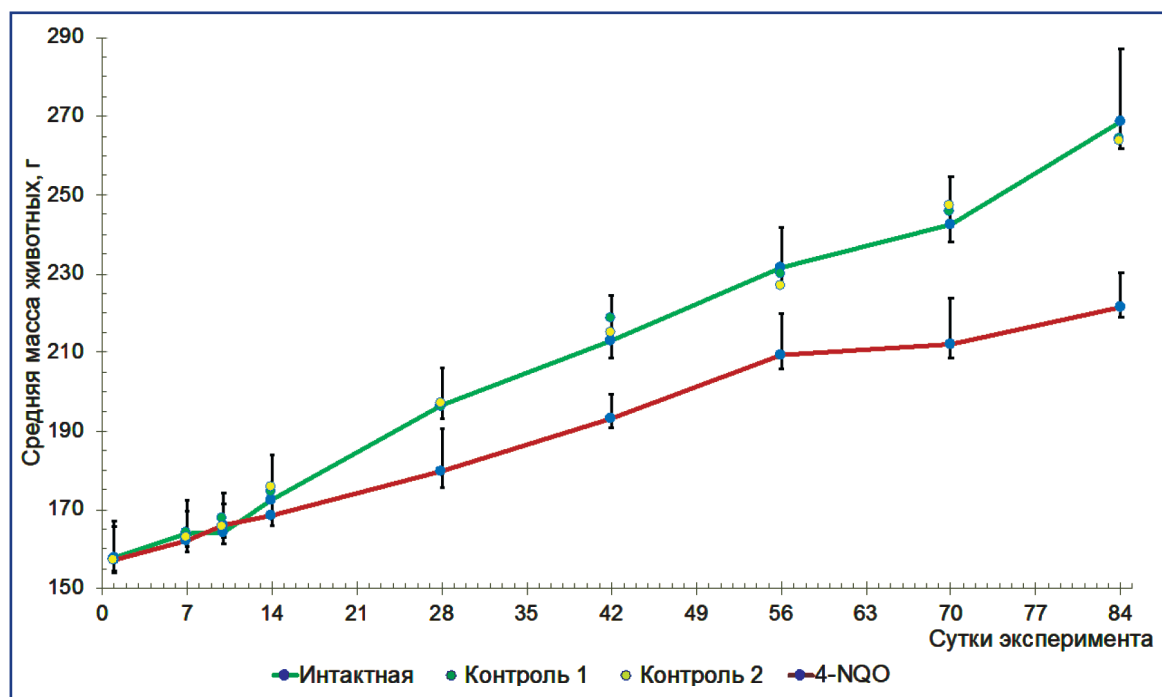


Рисунок 1 – Изменение средней по группам массы тела животных в течение эксперимента

При анализе и интерпретации результатов цитологических исследований использовались диагностические и классификационные критерии системы Bethesda в части, применимой в отношении многослойных плоских эпителиев [11]. Помимо этого, для составления общего представления о цитологической картине, получаемой от данных модельных организмов анализировалась картина условной нормы, характерной для I контрольной группы. Типичная для данного вида животных нормальная цитологическая картина представлена на рисунке 2. В мазках обнаруживались парабазальные и промежуточные клетки плоского эпителия. Клетки округлой или полигональной формы, напластывались на стекло вследствие чего их цитоплазма выглядела складчатой. Ядра имели ровные контуры, примерно одинаковые размеры, хроматин равномерно дисперсный, в некоторых ядрах обнаруживались ядрышки. В цитоплазме отдельных промежуточных клеток обнаруживались включения гликогена. На рисунке 2 и на других микрофотографиях цитологических препаратов на фоне присутствуют неспецифические артефакты преанализа

цитологического этапа: слизь, флора и фрагменты растительных пищевых волокон. Они игнорировались, пока не препятствовали адекватной оценке препарата.

Характер и частота встречаемости цитопатологических изменений, выявляемых в мазках эпителия, суммированы на рисунке 3. Статистически значимые (H-критерий Краскелла-Уоллиса) различия по абсолютным частотам встречаемости изменений выявлены между опытной и контрольными группами ($p = 0,005$ для I контрольной, $p = 0,031$ для II контрольной и $p = 0,027$ для III контрольной). Методом Фишера установлено, что значимым можно считать различия в частотах встречаемости атипичии плоского эпителия между опытной и контрольными группами на 42 сутки эксперимента. Кератотические и воспалительные изменения не являлись специфическими для опытной группы и встречались во всех экспериментальных группах. Различия в частоте встречаемости цитопатологических изменений, классифицируемых как атипичия плоского эпителия неопределенной значимости, в опытной и II контрольной статистически значимы при анализе с применением точного теста Фишера ($p = 0,015$).

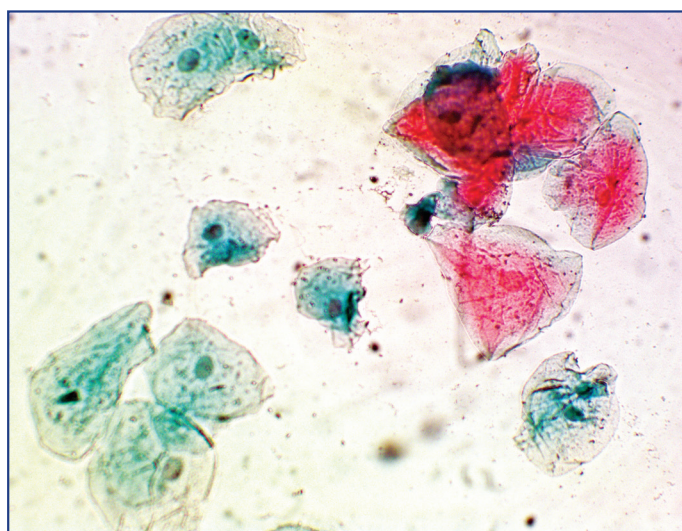
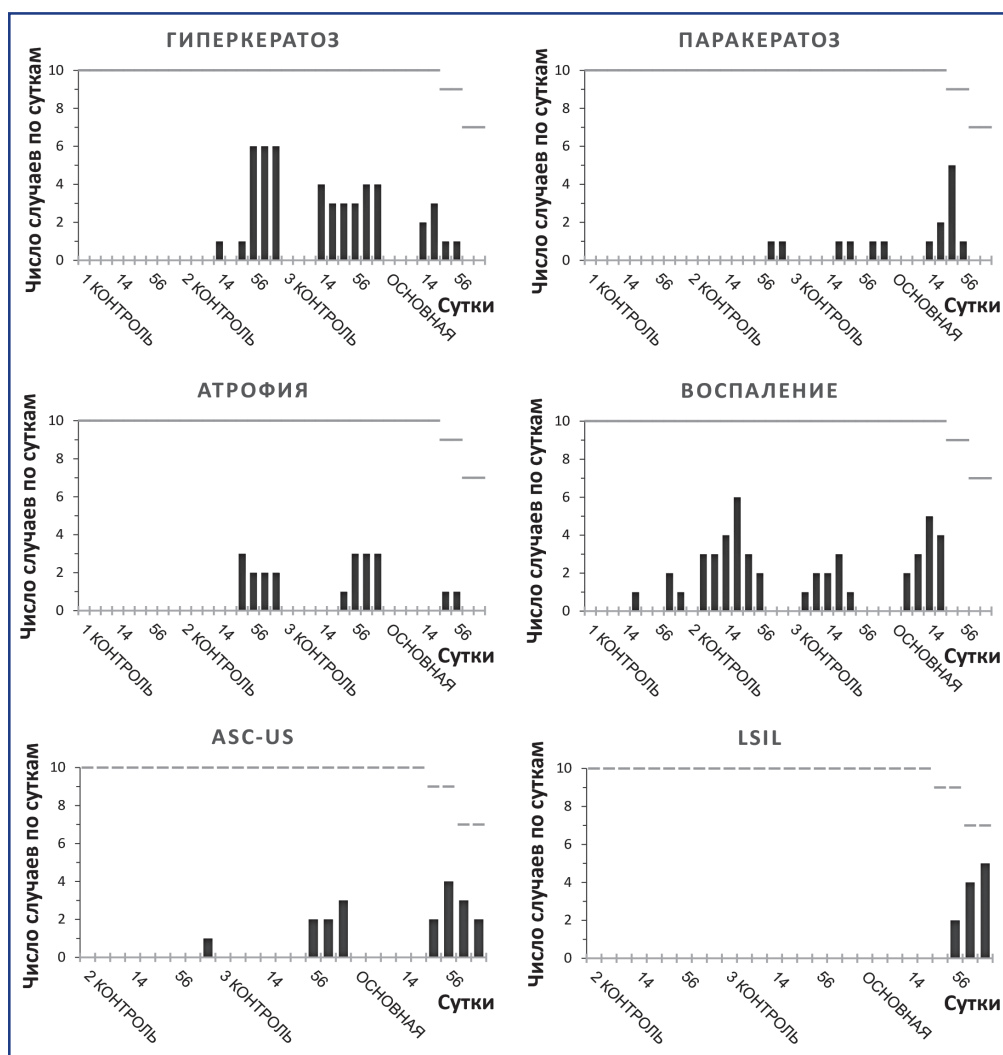


Рисунок 2 – Мазок эпителия полости рта крыс I контрольной группы на 10 сутки эксперимента. Традиционный препарат. Окраска по Папаниколау.

Ув. x980. Заключение по Bethesda: Интраэпителиальные поражения отсутствуют



Примечания: ASC-US – атипичные клетки плоского эпителия неопределенной значимости, LSIL – внутриэпителиальные поражения низкой степени. Пунктирной линией указано общее число животных на данные сутки эксперимента.

Рисунок 3 – Абсолютные частоты встречаемости цитопатологических изменений по экспериментальным группам

Атипия плоского эпителия, выявленная при исследовании цитологического материала, представлена на рисунках 4 и 5. Атипичные клетки неопределенной значимости появлялись в мазках начиная с 42 суток эксперимента (рисунок 4). Согласно критериям Bethesda, такими клетками признавались зрелые клетки плоского эпителия с гиперхромными пикнотическими ядрами с неровными контурами (рисунок 4а), хроматин имел грубую структуру, в отдельных клетках

наблюдалась дистрофическая вакуолизация (рисунок 4в). Ядра парабазальных клеток были крупнее эталонных более чем в 2 раза, с неровными контурами, изрезанной ядерной мембраной, создающей ощущение складчатости ядра (рисунок 4б). Парабазальные и зрелые клетки плоского эпителия образовывали пласты. В дальнейшем были отмечены качественные изменения в мазках от тех же животных, интерпретированные нами как прогрессирование процессов.

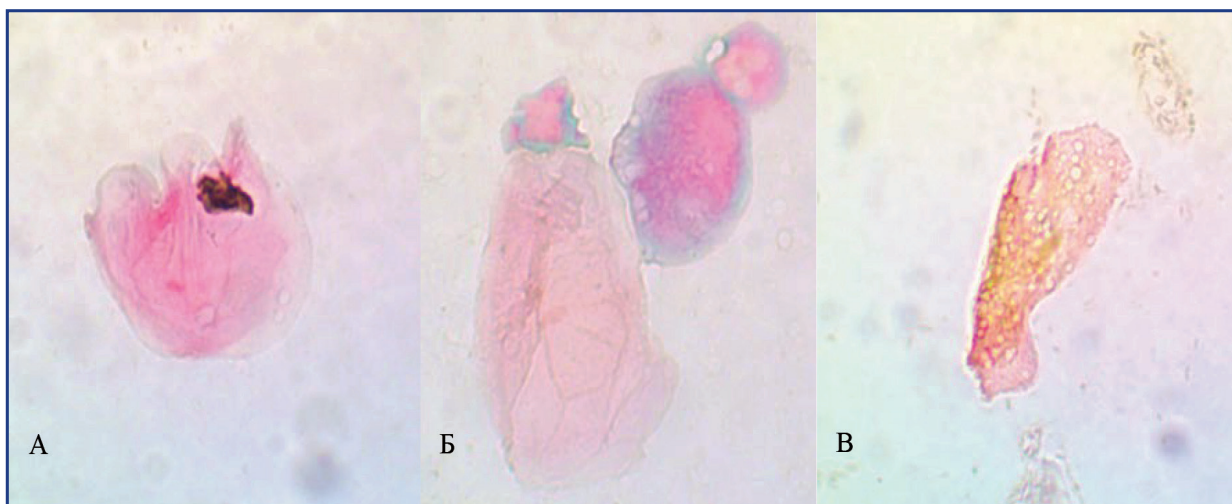


Рисунок 4 – Мазок эпителия полости рта крыс опытной группы на 42 сутки эксперимента. Традиционный препарат. Окраска по Папаниколау. Ув. $\times 2450$. Заключение по Bethesda: атипичные клетки плоского эпителия неопределенного значения (ASC-US), атипичный паракератоз

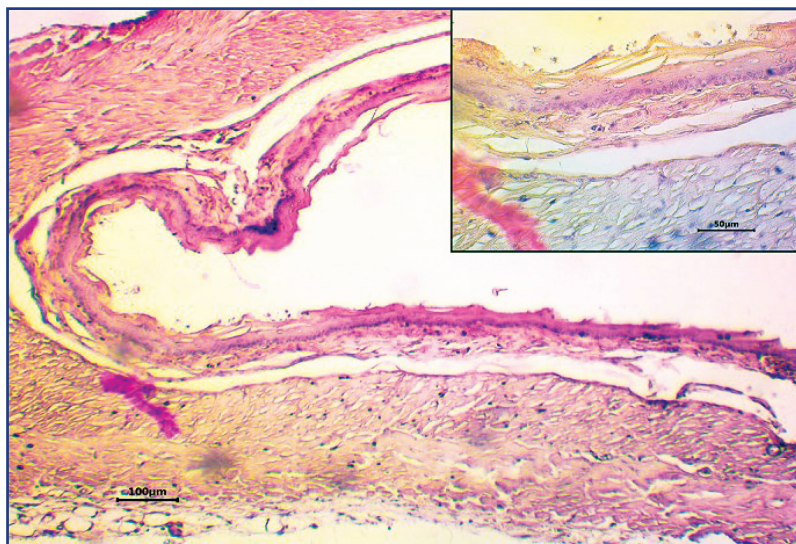


Рисунок 5 – Умеренные (grade 2) диспластические изменения плоского эпителия пищевода животных опытной группы. Тонкий срез пищевода.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 245$, в выделенном окне – $\times 980$

Начиная с 56 суток эксперимента, в мазках, полученных от животных опытной группы, обнаружены атипичные клетки, описываемые в терминах Bethesda как внутриэпителиальные поражения низкой степени. Диагностически значимыми при-

знавались парабазальные клетки плоского эпителия с атипичными крупными (более чем в 3 раза по сравнению с эталонными) ядрами, анизонуклеозом, с изменчивыми контурами ядерной мембраны в пределах одной клетки, грубодисперсным хрома-

тином. Цитоплазма парабазальных клеток с оранжевофильными участками отражала кератинизацию. В зрелых клетках обнаруживались признаки атипичного паракератоза и дистрофической вакуолизации.

Результаты гистологической верификации предполагаемых изменений приведены на рисунке 5. В средней трети пищевода выявлена дезорганизация плоского эпителия, включающая

нарушения гистоархитектоники, полярности клеток, ядерный полиморфизм, местами паракератоз. Стромальные реакции включали умеренную лимфо-гистиоцитарную инфильтрацию и мукоидное набухание. Контрольная гистологическая картина приведена на рисунке 6. Эпителий без признаков диспластических изменений. Реакция стромы отсутствует. Патологических изменений не выявлено.

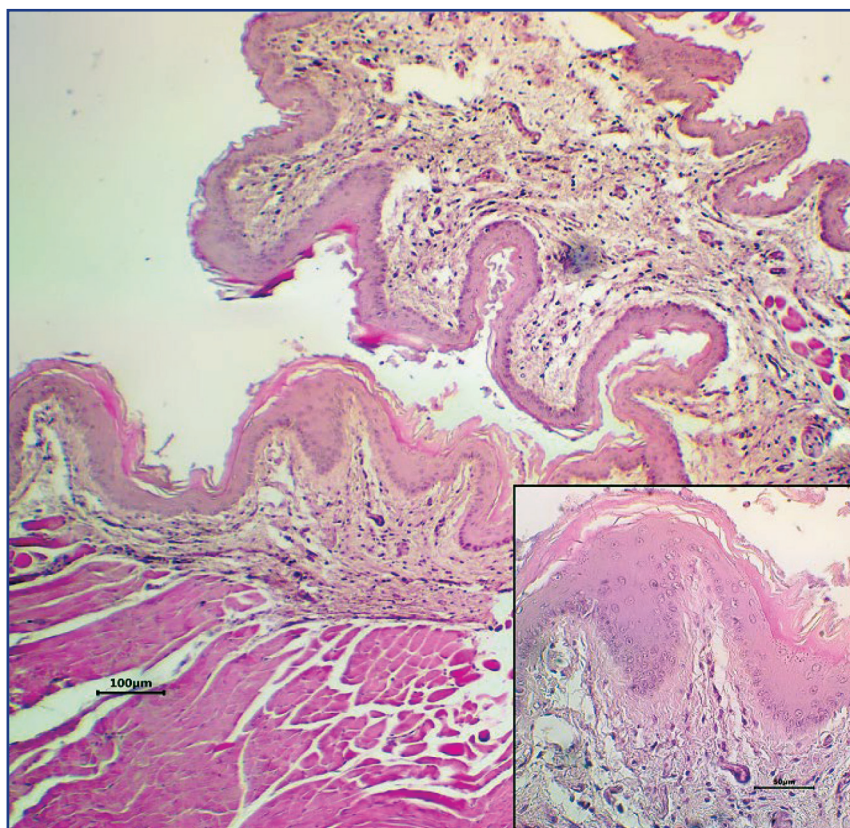


Рисунок 6 – Контрольный аутопсийный материал.
Тонкий срез пищевода.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 245$, в выделенном окне – $\times 980$

Таким образом, возникновение диспластических изменений плоского эпителия пищевода у крыс опытной группы происходит в среднем к 70 суткам эксперимента. Цитологические изменения, соответствующие внутриэпителиальным поражениям низкой степени, коррелируют с гистологической картиной умеренных диспластических изменений эпителия пищевода.

Обсуждение: 4-NQO – гидрофильное производное нитрохинолина, применяемое в экспериментальной практике в качестве мутагена, формирующего ДНК-аддукты (нековалентно связанные супермолекулярные ассоциаты) и вызывающего хромосомные aberrации. В частности, 4-NQO используют для экспериментального моделирования рака языка на крысах [11]. Существуют данные о его токсическом действии. Минимальной токсической дозой при аппликационном пути введения через

слизистую полости рта исследователи называют 20 мг/кг для крыс [12, 13].

DMSO является амфифильным апротонным растворителем, смешивающимся с водой в любых соотношениях. В медицине его применяют как противовоспалительное, обезболивающее средство, транспортную систему для доставки лекарств. В медико-биологических и медико-токсикологических исследованиях используется свойство DMSO усиливать проницаемость биологических барьеров для ксенобиотиков. Токсическими дозами, оказывающими системное действие, считаются очень высокие концентрации DMSO; в исследованиях показаны эффекты при дозах порядка 10^3 – 10^5 мг/кг [4].

Установлено, что в эксперименте возникновение диспластических изменений плоского эпителия пищевода происходит в среднем к 70 суткам эксперимента. Достаточным для интерпретации

патологических изменений как ранней дисплазии мы считаем цитопатологическое заключение LSIL в терминах Bethesda. Морфологическими критериями отнесения выявленных патологических изменений к интраэпителиальным поражениям и дисплазии низкой степени являются: изменение размеров, формы, контуров ядер, ядерно-цитоплазматического соотношения; нарушения созревания и дифференцировки клеток, нерегулярность морфологии базального слоя, нарушения гистоархитектоники клеток [14]. Кроме того, указанные критерии могут выступать в качестве прогностических маркеров для стадирования патологического процесса в ходе серийных исследований.

В связи с этим мы исходим из положения, что для верификации цитопатологических заключений необходимо использовать маркеры клеточных взаимодействий, клеточной адгезии и миграции. Для дальнейшего изучения патоморфологической картины диспластических изменений необходимо применение методов иммуноцитологического и гистохимического исследования. Мы полагаем, что перспективными в этом отношении иммуноцитохимическими маркерами являются цитокератины и гликопротеины семейства CD44.

Показано, что экспрессия белков плотных контактов, коннексинов, клаудинов, E-кадгерина изменяется при эндометриозе и опухолевых заболеваниях эндометрия [15]. Исследуется возможность использования соответствующих иммунохимических маркеров для ранней диагностики внутриэпителиальных неоплазий ротоглотки и пищевода.

Заключение: Корреляционно-прогностические морфологические маркеры анаплазии слизистой оболочки пищевода представлены диспластическими изменениями эпителия полости рта, подвергшегося топическому воздействию канцерогена. Выраженность морфологических изменений в плоском эпителии пищевода в направлении предракового состояния достоверно выше в опытной группе животных, подвергавшихся длительному воздействию канцерогенного фактора, по сравнению с контрольными группами ($p < 0,05$), что подтверждалось результатами сравнительного гистологического исследования. Таким образом, цитологическое исследование может быть предложено в качестве скрининга предраковых состояний ротоглотки и верхнего отдела пищевода в клинической практике.

Список используемых источников:

1. Bray F, Jacques Ferlay J, Soerjomataram I, et al. *Global Cancer Statistics* // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – Vol. 68. – P.394-424;
2. Iocca O., Sollecito T.P., Alawi F. *Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype* // *Head Neck.* – 2020. – Vol. 42 (3). – P. 539–555. <https://doi.org/10.1002/hed.26006>;
3. Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество специа-

листов по опухолям головы и шеи». *Злокачественные новообразования полости рта: клинические рекомендации [Associaciya onkologov Rossii, Obshherossiyskaya obshhestvennaya organizaciya «Rossijskoe obshhestvo specialistov po opuxolyam golovy i shei». Zlokachestvennye novoobrazovaniya polosti rta: klinicheskie rekomendacii]* // *cr.minzdrav.gov.ru/recomend/164.* 12.08.2021;

4. Shulyak A., Goydyk V., Gusakovskiy S. *Modern aspects of the use of Dimethyl sulfoxide (DMSO)* // *Pharmacol. Online.* – 2021. – Vol. 1. – P. 82-89. https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol1/PhOL_2021_1_A011_Shulyak.pdf;

5. Шапиро Н.А., Шибанова А.И., Елеубаева Ж.Б. *Цитологическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и кишки: цветной атлас.* – Москва, Алматы: Пенроцентр-М; 2011. – 234 с. [Shapiro N.A., Shibanova A.I., Eleubaeva Zh.B. *Citologicheskaya diagnostika zabolevanij pishhevoda, zheludka i kishki: cvetnoj atlas.* – Moskva, Almaty: Reprocentr-M; 2011. – 234 c.];

6. Singh E. *Comparative analysis of nucleomorphometric parameters in methyl green-pyronin-stained sections of oral epithelial dysplasia, oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma* // *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* – 2020. – Vol. 24 (2). – P. 401. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_360_19;

7. Атаджанов И.Б., Нигматуллина Л.И., Донсков С.А. *Особенности патоморфологической картины процессов дисплазии слизистой полости рта на модельных организмах в условиях провокации химического канцерогенеза (промежуточные результаты)* // *Морфология в XXI веке: теория, методология, практика: сб. тр. Всеросс. науч.-практ. конф. – Москва, 01-04 июня 2021.* – С. 12-16 [Atadzhanov I.B., Nigmatullina L.I., Donskov S.A. *Osobennosti patomorfologicheskoy kartiny processov displazii slizistoj polosti rta na model'nyx organizmax v usloviyax provokacii ximicheskogo kancerogeneza (promezhutochnye rezul'taty)* // *Morfologiya v XXI veke: teoriya, metodologiya, praktika: sb. tr. Vseross. nauch.-prakt. konf. – Moskva, 01-04 iyunya 2021.* – S. 12-16];

8. Kotaro W., Ryu I., Akira M., Takahiro I. et al. *Endoscopic findings in the soft palatal mucosa are associated with the risk of esophageal squamous cell carcinoma* // *Journ of Gasroenterol and Hepatol.* – 2021. – Vol. 36 (5). – P. 1276-85. <https://doi.org/10.1111/jgh.15291>.

9. Беляева Е.В., Рыбакова А.В., Гушин Я.А. *Патоморфологическая диагностика легких при различных методах эвтаназии лабораторных животных* // *Лабораторные животные для научных исследований.* – 2018. – №3 [Belyaeva E.V., Rybakova A.V., Gushhin Ya.A. *Patomorfologicheskaya diagnostika legkix pri razlichnyx metodax e'vtanazii laboratornyx zhivotnyx* // *Laboratornyye zhivotnye dlya nauchnyx issledovanij.* – 2018. – №3]. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-03-05>;

10. Цервикальная цитология по системе Бетесда: терминология, критерии и пояснения: [атлас : руководство] / George G. Birdsong, Diane Davis Davey, Daniel F. Kutycz и др.; под ред. Р. Найяр, Д. Уилбур; пер. с англ. под ред. Н.Ю. Полонской. – Москва: Практическая медицина, 2017. – 293 с. [Cervikal'naya citologiya po sisteme Betesda: terminologiya, kriterii i poyasneniya: [atlas : rukovodstvo] / George G. Birdsong, Diane Davis Davey, Daniel F. Kutycz i dr.; pod red. R. Najyar, D. Uilbur; per. s angl. pod red. N.Yu. Polonskoj. – Moskva: Prakticheskaya medicina, 2017. – 293 s.] ISBN 978-5-98811-461-1;

11. Шестакова В.Г., Козловская Ю.В., Нигматуллина Л.И. *Молекулярные и субклеточные связывающие компоненты эндометрия в норме и при патологии* // *Тверской медицинский журнал.* – 2021. – №2. – С. 90–101 [Shestakova V.G., Kozlovskaya Yu.V., Nigmatullina L.I. *Molekulyarnye i subkletochnye svyazyvayushhie komponenty e'ndometriya v norme i pri patologii* // *Tverskoj medicinskij zhurnal.* – 2021. – №2. – S. 90–101];

12. National Center for Biotechnology Information. *PubChem Compound Summary for CID 5955, 4-Nitroquinoline N-oxide.* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Nitroquinoline-N-oxide.09.10.2021>;

13. Chen Y.F., Chang K.W., Yang I.T., Tu H.F., Lin S.C. *Establishment of syngeneic murine model for oral cancer therapy* // *Oral Oncology.*

– 2019. – Vol. 95. – P. 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.06.026>;

14. Sekine J., Nakatani E., Hideshima K., Iwahashi T., Sasaki H. Diagnostic accuracy of oral cancer cytology in a pilot study // *Diagn. Pathol.* – 2017. – Vol. 12. – No. 27. <https://doi.org/10.1186/s13000-017-0618-3>;

15. Wang L.E., Li C., Xiong P., Gershenwald J.E., Prieto V.G., Duvic M., Lee J.E., Grimm E.A., Hsu T.C., Wei Q. 4-nitroquinoline-1-oxide-induced mutagen sensitivity and risk of cutaneous melanoma: a case-control analysis // *Melanoma Res.* – 2016. – Vol. 26 (2). – P. 81-187. <https://doi.org/10.1097/cmr.000000000000106>.

ТҰЖЫРЫМ

В.Г. Шестакова¹, Л.И. Нигматуллина^{1,2}, И.Б. Атаджанов¹, С.А. Донсков¹, Ю.В. Козловская¹, И.С. Долгополов¹, М.Ю. Рыков¹

¹РФ ДСМ «Тверь мемлекеттік медицина университеті» ФМ БЖБМ, Тверь, Ресей Федерациясы;
²«Медикал-Геномикс» медициналық-генетикалық зертханасы, Мәскеу, Ресей Федерациясы

Канцерогенез туындаған жағдайда модельдік организмдерде пайда болатын ас қорыту жүйесінің жоғарғы бөлігінің жалпақ эпителийіндегі өзгерістердің морфологиялық сипаттамасы

Өзектілігі: ісікалды өзгерістерді ерте анықтау хаттамаларын әзірлеу қажеттілігі ас қорыту жолының жоғарғы бөлігінің шырышты қабығының қатерлі ісіктерінің таралуына және уақтылы диагноз қойылмаған кезде осы пациенттердің өмір сүру сапасының төмендеуіне байланысты.

Мақсаты: модельдік организмдер ретінде Орехово-Зуев қалалық елді мекенінің ветеринарлық станциясынан алынған сызықты емес ақ егеуқұйрықтардың 40 аналықтары қолданылды. Егеуқұйрықтарды теңдей етіп 4 топқа бөлді. Бірінші бақылау тобы қандай да бір ерекше әсерлерге ұшыраған жоқ. 2-4 топтарда егеуқұйрықтар ауыз қуысының шырышты қабығына седация және механикалық скарификация микротравматизациясын жүргізді, содан кейін аптасына 2 рет жиілікпен 0,9% NaCl ерітіндісін (2-бақылау тобы), 1% диметилсульфоксидтің сулы ерітіндісін (DMSO, Акрхин, Ресей) (3-бақылау тобы) немесе 0,1 мг/мл 4-нитрохиолин-N-оксиді (4-NQO, Acros Organics, АҚШ) (4-тәжірибе тобы) немесе 1% DMSO сулы ерітіндісін қолданады.

Нәтижелері: ас қорыту жүйесінің жоғарғы бөлігінің шырышты қабығының созылмалы жарақатымен байланысты Цитологиялық көрініс спецификалық емес реакциялармен сипатталды: қабыну, гипер - және паракератоз, атрофиялық өзгерістер. Негізгі және бақылау топтары арасында мұндай өзгерістердің пайда болу жиілігіндегі статистикалық сенімді айырмашылықтар анықталған жоқ. Канцерогендік белсенділігі бар субстанцияның созылмалы әсері бар негізгі топтағы ісік алды жай-күйі бағытындағы жалпақ эпителийдің ерекше өзгерістері бақылау топтарымен ($p < 0,05$) салыстырғанда дұрыс тастағанмен кездесті және салыстырмалы гистологиялық верификация нәтижелерімен расталды.

Қорытынды: Цитологиялық зерттеуді клиникада орофаринг пен Жоғарғы өңештің қатерлі ісікке дейінгі жағдайларын скрининг ретінде зерттеу үшін ұсынуға болады.

Түйінді сөздер: қатерлі ісіктер, ас қорыту жүйесі, цитология, эпителий, сквамозды жасушалық дисплазия, эксперименттік модель.

ABSTRACT

V.G. Shestakova¹, L.I. Nigmatullina^{1,2}, I.B. Atadzhanov¹, S.A. Donskov¹, Yu.V. Kozlovskaya¹, I.S. Dolgoplov¹, M.Yu. Rykov¹

¹Tver State Medical University, Tver, Russian Federation;
²Medical-Genomics Lab., Moscow, Russian Federation

Morphological characteristics of changes in the squamous epithelium of the upper part of the digestive tract in model organisms in the settings of provoked carcinogenesis

Relevance: Noticeable spreading of malignant neoplasms of upper section of digestive system and the worsening of these patients' quality of life in case of late diagnostics stimulate the development of protocols for early detection of precancerous changes.

The purpose of the study was to investigate the morphological characteristics of changes in the squamous epithelium of the upper part of the digestive tube in model organisms under provoked carcinogenesis when exposed to substances with proven carcinogenic activity.

Methods: 40 female nonlinear white rats obtained from the Orekhovo-Zuevsky urban settlement veterinary station were used as model organisms. The rats were divided into 4 equal groups. The first control group was not exposed to any specific influences. In groups 2-4, the rats underwent sedation and mechanical scarification microtraumatization of the oral mucosa. Then, they were applied twice a week by 0.9% NaCl solution (control group 2), 1% aqueous solution of dimethyl sulfoxide (DMSO, Akrikhin, Russia) (control group 3), or 1% aqueous solution of DMSO containing 0.1 mg/ml 4-nitroquinoline-N-oxide (4-NQO, Acros Organics, USA) (experimental group 4).

Results: The cytological picture associated with chronic trauma to the mucous membrane of the upper digestive tract was characterized by nonspecific reactions: inflammation, hyper- and parakeratosis, and atrophic changes. There were no statistically significant differences in the frequency of such changes between the experimental and control groups. Specific changes in squamous epithelium towards a precancerous state in the experimental group with chronic exposure to a substance with carcinogenic activity occurred significantly more often than in the control groups ($p < 0,05$), as proven by the results of comparative histological verification.

Conclusion: Cytological examination could be used in clinical practice as a screening tool for precancerous oropharynx and upper esophagus conditions.

Keywords: malignant tumors, cytology, intraepithelial lesions, squamous dysplasia, digestive system, animal models.

Прозрачность исследования – Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Нигматуллина Л.И., Шестакова В.Г.; научный дизайн – Нигматуллина Л.И., Атаджанов И.Б.; исполнение заявленного научного исследования – Шестакова В.Г., Донсков С.А., Козловская Ю.В.; интерпретация заявленного научного исследования – Нигматуллина Л.И., Шестакова В.Г., Атаджанов И.Б., Козловская Ю.В., Долгополов И.С., Рыков М.Ю.; создание научной статьи – Нигматуллина Л.И., Шестакова В.Г., Атаджанов И.Б., Донсков С.А., Козловская Ю.В., Долгополов И.С., Рыков М.Ю.

Информация об авторах:

Шестакова Валерия Геннадьевна – д.м.н., доцент, зав. Каф. гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» МЗ РФ, e-mail: shestvg@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1136-7396>;

Нигматуллина Лейла Ильдаровна – аспирант каф. гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» МЗ РФ, e-mail: lnigmatulina@mail.ru, ID ORCID: не имеет;

Атаджанов Илья Борисович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» МЗ РФ, e-mail: atadzhan@yandex.ru, ID ORCID: не имеет;

Козловская Юлия Владимировна – канд. биол. наук, доцент каф. гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» МЗ РФ, e-mail: kozlovskaya@yauv@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8036-879>;

Донсков Сергей Александрович – канд. сельхоз. наук, доцент каф. гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» МЗ РФ, e-mail: donsikov@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3780-5534>;

Долгополов Игорь Станиславович – д.м.н., профессор каф. онкологии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» МЗ РФ, e-mail: irdolg@rambler.ru, e-mail: irdolg@rambler.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>;

Рыков Максим Юрьевич (корреспондирующий автор) – д.м.н., доцент, проректор по научной работе и инновационной деятельности, зав. Каф. онкологии факультета ДПО, директор Института персонализированной онкологии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» МЗ РФ, адрес: 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: wordex2006@rambler.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>.

М.В. КИСЕЛЕВСКИЙ¹, С.М. СИТДИКОВА¹, А.А. ПЕТКЕВИЧ¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

Перспективы комбинированной иммунотерапии Интерлейкином-2 с ингибиторами иммунных контрольных точек: Обзор литературы

Актуальность: Интерлейкин-2 (ИЛ-2) в режиме монотерапии продемонстрировал способность вызывать регрессию опухоли и был одобрен для лечения метастатического рака почки и меланомы. Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) реализуют свое терапевтическое действие посредством иммуностимуляции, одним из механизмов которой является усиление продукции ИЛ-2 Т-хелперами.

Цель: Оценить, на основании опубликованных данных, возможности применения ИЛ-2 в качестве компонента комбинированной иммунотерапии с ингибиторами иммунных контрольных точек и предположить механизмы, за счёт которых ИЛ-2 может снижать частоту и выраженность побочных эффектов при терапии ИКТ не снижая эффективность последних.

Методы: Поиск источников осуществлялся по базам данных PubMed, SCOPUS и Web of Science за 2011-2021 годы по ключевым словам в заголовках статей: "иммунотерапия", "ингибиторы контрольных точек", "интерлейкин-2", "комбинированная терапия". Всего по поиску найдено 248 статей. Критерии включения исследования в обзор: клинические случаи; данные клинических методов исследования; данные на людях / биологических жидкостях от людей; литературные обзоры и мета-анализы по теме, опубликованные в научных рецензируемых журналах. Всего в обзор было включено 24 статьи, отвечавших критериям включения.

Результаты: Комбинированное действие ИЛ-2 и ИКТ приводит к усилению пролиферативной и киллерной активности эффекторов противоопухолевого иммунитета, по сравнению с действием этих же препаратов в монорежиме на уровне, превышающем эффект суммации.

Заключение: Комбинация препаратов ИЛ-2 и ИКТ может повысить эффективность противоопухолевого лечения и является перспективным направлением иммунотерапии.

Ключевые слова: иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, интерлейкин-2, комбинированная терапия.

Введение: Интерлейкин-2 (ИЛ-2) – цитокин с молекулярной массой 15,5 кДа, секретирующийся в основном CD4 + Т-клетками. Его продуцентами также могут быть натуральные киллеры (НК), цитотоксические лимфоциты и дендритные клетки. ИЛ-2 является фактором роста и активации Т-клеток и НК, стимулируя их цитотоксическую активность. Благодаря своей функциональной активности, ИЛ-2 стал первым эффективным иммунотерапевтическим препаратом, одобренным для лечения онкологических пациентов [1].

Как было показано в многочисленных клинических исследованиях, высокие дозы ИЛ-2 способны вызывать регрессию опухоли у пациентов с метастатическим раком почек и меланомой, у которых стандартная терапия оказалась неэффективной [2]. Доза ИЛ-2 в режиме 600 000–720 000 МЕ/кг каждые 8 часов была установлена как максимально переносимая доза. При таком режиме объективная регрессия у пациентов раком почек достигала 23%, у пациентов с меланомой – 29%. Высокодозная ИЛ-2 терапия сопровождалась выраженными нежелательными явлениями, которые в большинстве случаев имели обратимый характер [2, 3]. Одной из основных проблем при использовании ИЛ-2 в качестве терапевтического противоопухолевого препарата считается его способностью стимулировать не только цитотоксические лимфоциты, но и Т-регуляторные клетки, с которыми связывают иммуносупрессивные эффекты. Таким образом, в клинической практике использовались две разные стратегии ИЛ-2 терапии: одна была направлена на снижение частоты и вы-

раженности аутоиммунных ответов, другая – на активацию противоопухолевого иммунитета [2]. Для активации преимущественно Т-регуляторных клеток ИЛ-2 использовался в низких дозах, отдельно или в комбинации с иммуносупрессивными препаратами. Предположительно супрессорная субпопуляция Т-регуляторных клеток, обладающих высоким сродством к ИЛ-2, может более эффективно конкурировать за взаимодействие с данным цитокином при низких уровнях последнего в крови [4]. На основании этих исследований были осуществлены попытки использования низких доз ИЛ-2 при аутоиммунных заболеваниях и состояниях, сопровождаемых гиперактивацией иммунитета. Несколько исследований с использованием низких доз ИЛ-2 показало улучшение клинических исходов индуцированного вирусом гепатита С васкулита и болезни «трансплантат против хозяина» [5]. В то же время попытки снизить частоту и выраженность побочных эффектов за счет снижения дозы ИЛ-2 приводили к заметной потере противоопухолевого терапевтического эффекта из-за доминирующего воздействия на иммуносупрессивные Т-регуляторные клетки и, как следствие, к неудовлетворительным результатам подобного лечения у онкологических пациентов. Необходимы дальнейшие исследования для изучения двойственного эффекта ИЛ-2, поскольку переключение эффекта ИЛ-2 с Т-регуляторных клеток на эффекторные клетки в клинических условиях непредсказуемо [6].

Высокие дозы ИЛ-2 в исследованиях с участием больных раком почек и меланомы показали его ограниченную

эффективность, что при наличии выраженных побочных явлений стало еще одним серьезным ограничением высокодозной ИЛ-2 терапии. Кроме того, ИЛ-2 имеет очень короткую длительность действия при системном введении [7]. Таргетная терапия и иммунотерапия ингибиторами контрольных точек (ИКТ) произвела революцию в современной стратегии лечения онкологических пациентов. Открытие моноклональных антител, блокирующих такие иммунные контрольные точки, как CTLA-4, PD1 и его лиганд PDL1, несомненно, стало важнейшим достижением в лечении злокачественных новообразований за последнее десятилетие. В 2011 году FDA одобрило применение в качестве противоопухолевого препарата ипилимумаб – одно из первых открытых антител, блокирующих рецептор CTLA-4. Затем последовала разработка моноклональных антител, направленных на PD1 (пембролизумаб и ниволумаб) и его лиганд PDL1 (атезолизумаб и дурвалумаб). В настоящее время ИКТ используются как отдельные препараты или в комбинации с химиотерапией в качестве первой или второй линии лечения примерно 50 типов злокачественных новообразований [8]. Вместе с тем, как показывают клинические исследования, больше половины онкологических пациентов не отвечают на терапию ИКТ, в ряде случаев отмечаются выраженные нежелательные явления, обусловленные неспецифическими эффектами ИКТ. Взрыв интереса к ИЛ-2 является результатом поиска новых высокоактивных комбинаций иммуноонкологических препаратов. Одним из перспективных направлений является создание новых вариантов препаратов на основе ИЛ-2, в частности, большие клинические перспективы связывают с новым пегилированным ИЛ-2 Bepregaldesleukin (NKTR-214), который, по мнению разработчиков, не взаимодействует с супрессорной субпопуляцией Т-регуляторных клеток [8, 9].

Цель: Оценить, на основании опубликованных данных, возможности применения ИЛ-2 в качестве компонента комбинированной иммунотерапии с ингибиторами иммунных контрольных точек и предположить механизмы, за счёт которых ИЛ-2 может снижать частоту и выраженность побочных эффектов при терапии ИКТ не снижая эффективность последних.

Материалы и Методы: Поиск источников осуществлялся по базам данных PubMed, SCOPUS и Web of Science за 2011-2021 годы по ключевым словам в заголовках статей: “иммунотерапия”, “ингибиторы контрольных точек”, “интерлейкин-2”, “комбинированная терапия”. Всего по поиску найдено 248 статей. Критерии включения исследования в обзор: клинические случаи; данные клинических методов исследования; данные на людях / биологических жидкостях от людей; литературные обзоры и метаанализы по теме, опубликованные в научных рецензируемых журналах.

Результаты: Всего по поиску найдено 248 статей: 28 статей по ключевым словам “interleukin-2 or IL-2 and immune checkpoints inhibitors”, “interleukin-2 or IL-2 and PD-1”, “interleukin-2 or IL-2 and CTLA-4”, “interleukin-2 or IL-2 and PD-L1”, “interleukin-2 or IL-2 and ipilimumab”, “interleukin-2 or IL-2 and nivolumab”, и 220 статей – по ключевым словам “interleukin-2 or IL-2 and vaccine”. Для дальнейшего изучения было отобрано 24 статьи, удовлетворяющих критериям поиска и включения в обзор.

Обсуждение:

Применение ИЛ-2 в сочетании с вакцинами

Теоретические предпосылки дают основания надеяться на синергетический эффект ИЛ-2 и противоопухолевых

вакцин при лечении злокачественных новообразований. ИЛ-2 в сочетании с вакцинами на основании рекомбинантных вирусов, пептидных антигенов или с ДНК-вакцинами может значительно усилить противоопухолевые эффекты последних. Проведённое исследование в рамках II фазы продемонстрировало, что пациенты с метастатической меланомой, получавшие высокие дозы ИЛ-2 в комбинации с пептидной вакциной gp100, характеризовались более высоким уровнем ответа, чем пациенты, которые получали только ИЛ-2 или вакцину. Клиническое исследование III фазы, включавшее пациентов с метастатической меланомой, установило, что в группе, где применялась вакцина совместно с ИЛ-2, наблюдалось значительное увеличение общего клинического ответа (16% против 6%, $p=0,03$), выживаемости до прогрессирования заболевания (медиана 2,2 мес. против 1,6 мес.; $p=0,008$) и общей выживаемости (медиана 17,8 мес. против 16,3 мес., $p=0,06$) по сравнению с группой, где ИЛ-2 применялся в монорежиме. Эти исследования показали, что добавление цитокинов может усилить эффект вакцинной терапии у пациентов с меланомой, и подчеркнули потенциал использования рациональных комбинаций иммунных агентов при лечении пациентов с метастатическими формами злокачественных новообразований [10]. Наряду с пептидными вакцинами проводились также исследования применения ИЛ-2 в сочетании с дендритноклеточными вакцинами. В ходе исследования пациенты с меланомой IV стадии получали вакцинацию каждые 3 месяца и ИЛ-2 в дозе 3-9 млн МЕ/м²/сут. Наиболее частые побочные эффекты, с которыми сталкивались пациенты, включали лихорадку (100%), озноб (50%), гипотонию (40%), тошноту (40%), анемию (40%), артралгию/миалгию (30%), прибавку в весе (30%), стоматит (30%) и отек (30%). Средняя выживаемость 9 из 10 пациентов составила 198 дней, при этом 1 пациент был жив при отсутствии клинических симптомов заболевания через 12 лет после первоначальной вакцинации. В другом исследовании IIa фазы было вакцинировано 15 пациентов с меланомой IV стадии. Пациентам вводили вакцину на основе дендритных клеток каждые 6 недель в комбинации с ИЛ-2 в дозе 3 млн МЕ/м² на 1, 3 и 5 сутки после первой вакцинации. Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов были эритема (33%), лихорадка (33%), головная боль (27%) и артралгия/миалгия (27%). Другие часто встречающиеся побочные эффекты включали сыпь (20%), боль (20%), озноб (20%), усталость (20%) и тошноту (20%). Средняя выживаемость пациентов составила 590 дней. В целом, данные вышеупомянутых исследований у пациентов с меланомой поздней стадии показали повышенную выживаемость по сравнению с традиционными методами лечения при включении в схему лечения ИЛ-2. Возникшие побочные эффекты были связаны непосредственно с действием ИЛ-2, но не с введением вакцины. Аналогичная стратегия вакцинации была также использована в открытом исследовании фазы I с участием 10 больных раком почек IV стадии. Средняя выживаемость шести пациентов составила 274 дня, из которых 3 пациента жили более 18 месяцев, при этом один пациент был жив без признаков заболевания более 2 лет [11].

ИЛ-2 в сочетании с таргетной терапией

Противоопухолевая активность препаратов на основе моноклональных антител, в частности трастузумаба, в значительной степени обусловлена механизмом антитело-зависимой цитотоксичности, реализуемой при участии НК. Введение низких доз ИЛ-2 увеличивало абсолютное количество циркулирующих НК примерно в 10 раз

и индуцировало усиление функциональной активности этой субпопуляции лимфоцитов против клеток-мишеней рака молочной железы. Однако активация врожденного звена иммунной системы ИЛ-2 не продемонстрировала клинической эффективности у пациентов с раком молочной железы. Учитывая известные данные о способности ИЛ-2 стимулировать иммунный ответ, в ряде клинических испытаний использовали комбинацию ИЛ-2 и таргетных препаратов. В исследовании эффективности и безопасности комбинации ИЛ-2 и трастуумаба у пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы участвовали 10 женщин, которые прошли в общей сложности 12 курсов терапии (каждый курс длился 7 недель). ИЛ-2 вводили подкожно в дозе $1,75 \times 10^6$ МЕ/м²/сут. в течение 49 суток. Существенной токсичности не наблюдалось, хотя одной пациентке потребовалось снижение дозы ИЛ-2. Из 10 пациенток был зарегистрирован один частичный ответ, пять случаев стабилизации заболевания и четыре случая прогрессирования. На основании полученных данных авторы сделали предположение о том, что эта стратегия может быть полезна у пациенток с HER2+ метастатическим раком молочной железы с исчерпанными возможностями противоопухолевого лечения [12].

В исследование II фазы было включено 70 пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого, которые были рандомизированы на две группы: гефитиниб и гефитиниб + ИЛ-2. В группе гефитиниб + ИЛ-2 медиана общей выживаемости была значительно выше по сравнению с пациентами, получавшими гефитиниб в монорежиме (20,1 против 6,9 мес., $p=0,002$). Это клиническое исследование показало, что ИЛ-2 может повысить эффективность таргетных препаратов при их совместном назначении. Проведенный ретроспективный анализ безопасности и эффективности высокодозной ИЛ-2 терапии после курса лечения ингибиторами тирозинкиназы у пациентов с метастатическим раком почек показал, что комбинация ИЛ-2 может повысить эффективность целевых ингибиторов [13]. Тем не менее, отсутствие данных рандомизированных исследований не позволяет однозначно утверждать эффективность комбинации ИЛ-2 с другими таргетными препаратами [14].

ИЛ-2 в сочетании с ингибиторами иммунных контрольных точек

Опухолевые клетки могут ускользать от действия иммунной системы с помощью нескольких механизмов. Одним из основных является адаптация иммунных ингибиторных путей, называемых иммунными контрольными точками. Иммунные контрольные точки – CTLA-4 и PD-1 – подавляют активацию Т-клеток, а их блокада приводит к усилению противоопухолевого иммунитета [15]. ИКТ-терапия в настоящее время является основным направлением иммунотерапии злокачественных новообразований, она реализуется моноклональными антителами против рецептора запрограммированной гибели-1 (Programmed death-1, PD-1), лиганда рецептора запрограммированной смерти 1 (Programmed Death ligand-1, PD-L1) и антигена, связанного с антигеном-4 цитотоксических Т-лимфоцитов (Cytotoxic T-lymphocytes antigen-4, CTLA-4) с целью активации эффекторной функции Т-клеток [16]. Несмотря на выдающиеся успехи ИКТ-терапии, 50-80% пациентов с различными вариантами злокачественных новообразований не отвечает на данный вид иммунотерапии. К настоящему времени наибольшая эффективность достигнута при одновременном применении ипилимумаба и ниволумаба: 3-летняя общая выживаемость превышает

60% для пациентов с метастатической меланомой [17, 18]. Тем не менее, связанные с этой комбинацией нежелательные явления были зарегистрированы у 96,8% пациентов, 58,5% из которых были 3 и 4 степени, что привело к вынужденному прекращению лечения у 24,5% пациентов и одному смертельному исходу. В этой связи в последнее время вновь отмечается повышенный интерес к противоопухолевой активности ИЛ-2 ввиду того, что применение ИКТ в комбинации с другими противоопухолевыми иммунотерапевтическими средствами, такими как ИЛ-2, антиген-специфическая вакцинация, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, может снизить частоту и выраженность побочных эффектов и повысить эффективность противоопухолевого лечения пациентов [19]. Комбинация ИЛ-2 и ИКТ представляется целесообразной с учетом общности механизмов стимуляции эффекторов противоопухолевого иммунитета. В частности, установлено, что ипилимумаб оказывает свое терапевтическое действие, в том числе, за счёт иммуностимуляции посредством усиления продукции Т-хелперами ИЛ-2. Этот механизм подтверждается экспериментальными данными, продемонстрировавшими, что нейтрализация ИЛ-2 или блокирование α - и β -субъединиц ИЛ-2 рецептора (CD25 и CD122 соответственно) нивелирует противоопухолевые эффекты блокаторов CTLA-4 на мышиных моделях в доклинических исследованиях, тогда как введение рекомбинантного ИЛ-2 улучшает терапевтическую эффективность блокаторов CTLA-4. У 262 пациентов с метастатической меланомой, получавших ипилимумаб, исходные сывороточные концентрации sCD25 представляли собой независимый индикатор общей выживаемости, при этом высокие уровни предсказывали устойчивость к терапии. В целом, эти результаты раскрывают роль рецепторов ИЛ-2 и непосредственного самого ИЛ-2 в развитии противоопухолевого эффекта блокады рецептора CTLA-4. Кроме того, ИЛ-2 может подавлять развитие иммуноопосредованных нежелательных реакций, стимулируя Т-регуляторные клетки, которые конститутивно экспрессируют CTLA-4 [20, 21]. Таким образом, ИЛ-2 может усиливать противоопухолевую реактивность на фоне CTLA-4 таргетной терапии.

В исследовании, включавшем 36 пациентов с меланомой IV стадии, не получавших ранее терапии антителами против CTLA-4 или высокими дозами ИЛ-2, объективный ответ комбинированного действия CTLA-4 и высокодозной ИЛ-2 терапии отмечен у 22% пациентов. В то время как при использовании анти-CTLA-4 антител у 56 пациентов с метастатической меланомой частота объективного ответа составила 12,5% [22]. Учитывая 7-15% суммарных регрессий у пациентов с метастатической меланомой, получавших ИЛ-2, добавление ИЛ-2 к введению анти-CTLA-4 приводит к суммации эффектов этих двух препаратов. Результаты показали, что введение высоких доз ИЛ-2 после терапии ИКТ было безопасным и привело к многообещающим показателям объективного ответа: 22,5% и 24% для меланомы и рака почки соответственно. Таким образом, ИЛ-2 может обладать синергетическим эффектом при одновременном назначении с блокаторами рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1 [23, 24].

Другим многообещающим вариантом лечения пациентов с меланомой является комбинированная системная и местная иммунотерапии. При исследовании данной комбинации пациенты с меланомой получали внутритропухолевое введение ИЛ-2 в дополнение к терапии ингибитором PD-1. Из 9 пациентов у 6 отмечена полная или частичная регрессия опухолевых узлов. Иммуногистохимическое исследование выявило значительное увеличение CD4+ и

CD8 + Т-клеток и более высокий уровень экспрессии PD-1 в микроокружении опухолевых метастазов [16]. Ray и др. исследовали внутриопухолевое введение ипилимумаба и ИЛ-2 у 12 пациентов с неоперабельной меланомой III – IV стадии. Ипилимумаб вводили только в опухолевые узлы еженедельно в течение восьми недель в следующем режиме: три раза в неделю в один и тот же узел в течение двух недель, затем два раза в неделю в течение шести недель. Внутриопухолевые инъекции комбинации ипилимумаб + ИЛ-2 хорошо переносились и у большинства пациентов вызвали регрессии как в узлах, подвергавшихся инъекции иммунопрепаратов, так и в тех узлах, куда не проводили внутриопухолевые инъекции [25].

Заключение:

Из возможных вариантов противоопухолевой иммунной терапии, включающих ИЛ-2, таких как ИЛ-2 в сочетании с дендритноклеточными вакцинами, ИЛ-2 в сочетании с таргетными препаратами и ИЛ-2 в сочетании с препаратами ИКТ, – наиболее перспективным представляется последнее сочетание. Эффективность подобного сочетания может быть объяснена синергетическим воздействием на клеточное звено иммунитета: оба агента оказывают стимулирующее воздействие на натуральные киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты, причём ИКТ также стимулируют продукцию Т-хелперами ИЛ-2. В свою очередь, ИЛ-2 способен снижать частоту и степень возникающих на фоне приёма ИКТ иммуноопосредованных нежелательных эффектов, в том числе за счёт воздействия на Т-регуляторные клетки. Наряду с этим растворимый рецептор к ИЛ-2 – sCD25 – является на сегодня одним из немногих маркёров эффективности анти-CTLA4 терапии. Таким образом, комбинация ИЛ-2 и ИКТ является перспективной как с точки зрения терапевтического воздействия, так и с точки зрения поиска предиктивных маркёров за счёт общности фармакокинетики.

Список используемых источников:

- Mortara L., Balza E., Bruno A., Poggi A., Orecchia P., Carnemolla B. Anti-cancer therapies employing IL-2 cytokine tumor targeting: contribution of innate, adaptive and immunosuppressive cells in the anti-tumor efficacy // *Front. Immunol.* – 2018. – №9. – P. 1-11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02905>;
- Choudhry H., Helmi N., Abdulaal W.H., Zeyadi M., Zamzami M.A., Wu W., Mahmoud M.M., Warsi M.K., Rasool M., Jamal M.S. Prospects of IL-2 in Cancer Immunotherapy // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – Vol. 6. – P. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9056173>;
- Rosenberg S.A. IL-2: The First Effective Immunotherapy for Human Cancer // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 192. – P. 5451-5458. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1490019>;
- Zhao Z., Zhang X., Su L., Xu L., Zheng Y., Sun J. Fine tuning subsets of CD4(+) T cells by low-dosage of IL-2 and a new therapeutic strategy for autoimmune diseases // *Int. Immunopharmacol.* – 2018. – Vol. 56. – P. 269-276. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.042>;
- Saadoun D., Rosenzweig M., Joly F., Six A., Carrat F., Thibault V., Sene D., Cacoub P., Klatzmann D. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2067-2077. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105143>;
- Bluestone J.A. The Yin and Yang of interleukin-2-mediated immunotherapy // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2129-2131. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1110900>;
- Tan C.S., Gilligan D., Pacey S. Treatment approaches for EGFR-inhibitor-resistant patients with non-small-cell lung cancer // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 447-459. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00246-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00246-6);
- Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11. – P. 3801. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17670-y>;
- Mullard A. Restoring IL-2 to its cancer immunotherapy glory // *Nat Rev Drug Discov.* – 2021. – Vol. 20. – P. 163-165. <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00034-6>;
- Schwartzentruber D.J., Lawson D.H., Richards J.M., Conry R.M., Miller D.M., Treisman J., Failani F., Riley L., Conlon K., Pockaj B., Kendra K.L., Wgite R.L., Gonzalez R., Kuzel T.M., Curti B., Leming P.D., Whitman E.D., Balkissoon J., Reintgen D.S., Kaufman H., Marincola F.M., Merino M.J., Rosenberg S.A., Choyke P., Vena D., Hwu P. GP100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 2119-2127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012863>;
- Schneble E.J., Yu X., Wagner T.E., Peoples G.E. Novel dendritic cell-based vaccination in late-stage melanoma // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2014. – T.10, Vol. 11. – P. 3132-3138. <https://doi.org/10.4161/hv.29110>;
- Repka T., Chiorean E.G., Gay J., Herwig K.E., Kohl V.K., Yee D., Miller J.S. Trastuzumab and interleukin-2 in HER2-positive metastatic breast cancer: a pilot study // *Clin Cancer Res.* – 2003. – T.9, Vol. 7. – P. 2440-2446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12855616/>;
- Lam E.T., Wong M.K., Agarwal N., Redman B.G., Logan T., Gao D., Flaig T.W., Lewis K., Poust J., Monk P., Jarkowski A., Sendilnathan A., Bolden M., Kuzel T.M., Olencki T. Retrospective analysis of the safety and efficacy of high-dose interleukin-2 after prior tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced renal cell carcinoma // *J. Immunother.* – 2014. – Vol. 37. – P. 360-365. <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000044>;
- Bersanelli M., Buti S., Camisa R., Brighenti M., Lazzarelli S., Mazza G., Passalacqua R. Gefitinib plus interleukin-2 in advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy // *Cancers (Basel).* – 2014. – Vol. 6. – P. 2035-2048. <https://doi.org/10.3390/cancers6042035>;
- Adachi K., Tamada K. Immune checkpoint blockade opens an avenue of cancer immunotherapy with a potent clinical efficacy // *Cancer Sci.* – 2015. – Vol. 106. – P. 945-950. <https://doi.org/10.1111/cas.12695>;
- Majidpoor J., Mortezaee K. Interleukin-2 therapy of cancer-clinical perspectives // *Int. Immunopharmacol.* – 2021. – Vol. 98. – P. 107836. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107836>;
- Bermudez M.V., Papa S. Setting the scene – a future 'epidemic' of immune-related adverse events in association with checkpoint inhibitor therapy // *Rheumatology (Oxford).* – 2019. – Vol. 58. – P. 1-6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez402>;
- Xing P., Zhang F., Wang G., Xu Y., Li C., Wang S., Guo Y., Cai S., Wang Y., Li J. Incidence rates of immune-related adverse events and their correlation with response in advanced solid tumors treated with NIVO or NIVO+IPI: a systematic review and meta-analysis // *J. Immunol. Thera. Cancer.* – 2019. – Vol. 7. – P. 341. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0779-6>. Correction: <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2020-0779-6corr1>;
- Kleef R., Nagy R., Baierl A., Bacher V., Bojar H., McKee D.L., Moss R., Thoennissen N.H., Szasz M., Bakacs T. Low-dose ipilimumab plus nivolumab combined with IL-2 and hyperthermia in cancer patients with advanced disease: exploratory findings of a case series of 131 stage IV cancers - a retrospective study of a single institution // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2021. – T.70, Vol. 5. – P. 1393-1403. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02751-0>;
- Jiang T., Zhou C., Ren S. Role of IL-2 in cancer immunotherapy // *Oncoimmunology.* – 2016. – T.5, Vol. 6. – e1163462. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1163462>;
- Hannani D., Vetzou M., Enot D., Rusakiewicz S., Chaput N., Klatzmann D., Desbois M., Jacquetot N., Vimond N., Chouaib S., Mateus C., Allison J.P., Ribas A., Wolchok H.D., Yuan J., Wong P., Postow M., Mackiewicz A., Mackiewicz J., Schadendorff D., Jaeger D., Korman A.J., Bahjat K., Maio M., Calabro L., Teng M.W.L., Smyth M.J., Eggermont A., Robert C., Kroemer G., Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade: obligatory contribution of IL-2 receptors and negative prognostic impact of soluble CD25 // *Cell Res.* – 2015. – Vol. 25. – P. 208-224. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.3>;
- Motofei I.G. Melanoma and autoimmunity: spontaneous regressions as a possible model for new therapeutic approaches // *Melanoma Res.* – 2019. – T.29, Vol. 3. – P. 231-236. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000573>;

23. Clark J.I., Curti B., Davis E.J., Kaufman H., Amin A., Alva A., Logan T.F., Hauke R., Miletello G.P., Vaishampayan U., Johnson D.B., White R.L., Wiernik P.H., Dutcher J.P. Long-term progression-free survival of patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma following high-dose interleukin-2 // *J. Investig. Med.* – 2021. – T.69, Vol. 4. – P. 888-892. <https://doi.org/10.1136/jim-2020-001650>;

24. Shamsabadi D.R., Lehr S., von Bubnof D., Meiss F. Successful combination therapy of systemic checkpoint inhibitors and intravesical interleukin 2 in patients with metastatic melanoma

with primary therapeutic resistance to checkpoint inhibitors alone // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2019. – Vol. 68(9). – P. 1417-1428. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02377-x>;

25. Ray A., Williams M.A., Meek S.M., Bowen R.C., Grossmann K.F., Andtbacka R.H.I., Bowles T.L., Hymgstrom J.R., Leachman S.A., Grossman D., Bowen G.M., Holmen S.L., VanBrocklin M.W., Suneja G., Knong H.T. A phase I study of intratumoral ipilimumab and interleukin-2 in patients with advanced melanoma // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 27, №7(39). – P. 64390-64399. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10453>.

ТҰЖЫРЫМ

М.В. Киселевский¹, С.М. Ситдикова¹, А.А. Петкевич¹

¹ФМБМ «Н.Н. Блохин атындағы онкология Ұлттық медициналық зерттеу орталығы», Мәскеу, Ресей Федерациясы

Интерлейкин-2 иммундық бақылау нүктелерінің тежегіштерімен біріктірілген иммунотерапияның болашағы: Әдебиетке шолу

Өзектілігі: Интерлейкин-2 (ИЛ-2) монотерапия режимінде ісіктің регрессиясын тудыруы мүмкін екенін көрсетті және метастатикалық бүйрек қатерлі ісігі мен меланоманы емдеуге мақұлданды. Бақылау нүктелерінің (акт) тежегіштері өздерінің емдік әсерін иммуностимуляция арқылы іске асырады, оның тетіктерінің бірі ИЛ-2 т-хелперлермен өнімдерді күшейту болып табылады.

Мақсаты: жарияланған деректер негізінде ИЛ-2 иммундық бақылау нүктелерінің тежегіштерімен біріктірілген иммунотерапияның құрамдас бөлігі ретінде қолдану мүмкіндігін бағалау және ИЛ-2 акт емдеу кезінде жанама әсерлердің жиілігі мен айқындылығын соңғысының тиімділігін төмендетпей төмендетуі мүмкін механизмдерді болжау.

Әдістері: дереккөздерді іздеу «Иммунотерапия», «Бақылау нүктелерінің ингибиторлары», «Интерлейкин-2», «Аралас терапия» мақалаларындағы негізгі сөздер бойынша 2011-2021 жылдардағы PubMed, SCOPUS және Web of Science мәліметтер базасы бойынша жүргізілді. Іздеу бойынша барлығы 248 мақала табылды. Зерттеуді шолуға қосу критерийлері: клиникалық жағдайлар; зерттеудің клиникалық әдістерінің деректері; адамдардың/биологиялық сұйықтықтардың деректері; ғылыми рецензияланатын журналдарда жарияланған тақырып бойынша әдеби шолулар мен мета-талдаулар. Барлығы шолуға қосу критерийлеріне сәйкес келетін 24 мақала енгізілді.

Нәтижелері: ИЛ-2 және АКТ аралас әсері осы препараттардың монорежимдегі қосындылау әсерінен асатын деңгейдегі әсерімен салыстырғанда ісікке қарсы иммунитет әсерлерінің пролиферативті және киллерлік белсенділігін күшейту үшін жүргізіледі.

Қорытынды: ИЛ-2 және АКТ препараттарының үйлесуі ісікке қарсы емнің тиімділігін арттыруы мүмкін және иммунотерапияның перспективасы бағыты болып табылады.

Түйінді сөздер: иммунотерапия, бақылау нүктелерінің ингибиторлары, интерлейкин-2, аралас терапия.

ABSTRACT

M. V. Kiselevsky¹, S. M. Sitdikova¹, A. A. Petkevich¹

¹FGBU "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology", Moscow, Russian Federation

IL-2 in combination with immune checkpoints inhibitors as a promising approach for cancer immunotherapy: A literature review

Relevance: Interleukin-2 (IL-2) alone has been shown to induce tumor regression and approved to treat metastatic renal cancer and melanoma. Checkpoint inhibitors realize their therapeutic effect through stimulation of immune system effectors; one of such mechanisms is the enhancement of IL-2 production by T-helpers.

The purpose of the study was to determine the effectiveness of IL-2 administration as a component of combined immunotherapy with immune checkpoint inhibitors and to suggest the mechanisms by which IL-2 can reduce the frequency and severity of side effects during checkpoint inhibitor therapy without reducing their effectiveness.

Methods: The literature search was performed in the PubMed, SCOPUS, and Web of Science databases by the keywords in article titles: "immunotherapy," "checkpoint inhibitors," "interleukin-2," and "combination therapy" for the period 2011-2021. A total of 248 relevant articles were found. The review's inclusion criteria were: clinical cases; data of clinical research methods; data on humans/body fluids from humans; literature reviews and meta-analyses. The selected 24 articles met the search criteria and were included in the review.

Results: The combined action of IL-2 and checkpoint inhibitors increases the proliferative and killer activity of the antitumor immunity effectors compared to the action of the same drugs in mono-mode at a level exceeding the summation effect.

Conclusion: The combination of IL-2 and checkpoint inhibitors can increase the effectiveness of anticancer treatment and is a promising area of immunotherapy.

Keywords: immunotherapy, checkpoint inhibitors, interleukin-2, combination therapy.

Прозрачность исследования – Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: вклад в концепцию исследования – Киселевский М.В.; научный дизайн исследования – Киселевский М.В.; исполнение научного исследования – Киселевский М.В., Ситдикова С.М., Петкевич А.А.; интерпретация научного исследования – Киселевский М.В., Ситдикова С.М.; создание научной статьи – Киселевский М.В., Ситдикова С.М., Петкевич А.А.

Информация об авторах:

Киселевский Михаил Валентинович – д.м.н., профессор, зав. лабораторией клеточного иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе 23, тел.: +7 903 199 49 72, e-mail: kisele@inbox.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>;

Ситдикова Сурия Мансурова – канд.биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе 23, e-mail: suriyasitdikova@yandex.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-1186>;

Петкевич Алиса Антоновна (корреспондирующий автор) – научный лаборант в лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе 23, тел.: +7 919 999 77 48, e-mail: pa.alisa26@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7722-9821>.

**С.А. КОПОЧКИНА¹, А.Д. САВХАТОВА², М.Д. ЗЕКЕБАЕВ²,
Д.Е. ЧЕН¹, Э.Р. ДАВЛЕТГИЛЬДЕЕВ¹**

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

²АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

Интенсификация лучевой терапии локального рака молочной железы в условиях пандемии COVID-19: Обзор литературы

Актуальность: Рак молочной железы (РМЖ) в РК занимает первое место в структуре онкозаболеваемости у обоих полов с удельным весом в 14,5% (в 2019 году – 15,2%). Эта ситуация стабильна с 2004 года. Кроме того, РМЖ стоит на первом месте и постоянно занимает эту позицию в структуре женской онкопатологии – 44,3‰ (в 2019 году – 51,6‰). В начале 80-х годов XX века в качестве стандарта оказания специализированной помощи при РМЖ была применена лучевая терапия. Нынешние реалии в условиях пандемии COVID-19 продиктовали нам правила, согласно которым необходимо определить приоритеты для реорганизации средств здравоохранения. Также возник важный вопрос об экономическом и клиническом балансе эффективности способа облучения.

Цель исследования: провести анализ результатов ключевых рандомизированных исследований и сравнить результаты лечения РМЖ с использованием различных режимов гипофракционирования и со стандартным режимом фракционирования.

Методы: В данном литературном обзоре мы рассмотрели результаты ключевых рандомизированных исследований, посвященных гипофракционированному режиму лучевой терапии, уделив особое внимание адекватному подбору пациентов согласно рекомендациям Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO) и с учётом радиобиологических аспектов гипофракционирования в связи с его внедрением в клинических условиях. Поиск необходимых для исследования материалов проводился в базе данных доказательной медицины «PubMed» с использованием ключевых слов «радиотерапия», «рак молочной железы», «гипофракционирование дозы», за период 2000-2021 гг. Критериям включения в исследование соответствовали данные крупных рандомизированных исследований с участием пациентов любого возраста с диагностированным РМЖ стадий T1-3, N0-1, прошедших лучевую терапию в стандартном или гипофракционированном режиме.

Результаты: По результатам ключевых рандомизированных исследований, гипофракционированный режим не отличается от стандартного режима по поздним эффектам со стороны нормальных тканей и при этом достигается хороший контроль над онкологическим процессом.

Заключение: Гипофракционирование доказало свою эффективность и безопасность, а также показывает даже лучшую позднюю и/или острую лучевую токсичность при лечении РМЖ на ранних стадиях и может стать новым стандартом для проведения лучевой терапии на ранних стадиях после органосохраняющей операции.

Ключевые слова: радиотерапия, рак молочной железы (РМЖ), гипофракционирование дозы (ГФ).

Введение: В большом количестве рандомизированных исследований (одно из первых – NSABP B-06 – было опубликовано в 1985 году) была доказана эффективность лучевой терапии при раке молочной железы (РМЖ). В начале 1980-х годов лучевая терапия была признана в качестве стандарта оказания специализированной помощи при РМЖ.

С тех пор методы лучевой терапии совершенствуются ежегодно, и главным ориентиром развития в организации лечебного процесса на сегодняшний день является определение эффективного, экономически доступного и удобного для пациента метода лучевой терапии.

Согласно статистическим данным, в Республике Казахстан (РК) РМЖ занимает первое место в структуре заболеваемости ЗН у обоих полов с удельным весом в 14,5% (в 2019 году – 15,2%). Эта ситуация стабильна с 2004 года. Кроме того, РМЖ стоит на первом месте и постоянно занимает эту позицию в структуре женской онкопатологии – 44,3‰ (в 2019 году – 51,6‰) [1]. К сожалению, число пациентов, которым требуется лучевая терапия, растёт с каждым годом.

После органосохраняющей операции на молочной железе, облучение с использованием режима 50

Гр за 25 фракций в течение 5 недель было признано стандартом лечения РМЖ. По результатам ранних исследований было доказано, что такое сочетание хирургического лечения и адьювантной лучевой терапии обладает такой же эффективностью, как и мастэктомия [2, 3]. Поддержка стандартного фракционирования (СФ) при облучении всей груди при РМЖ основана на радиобиологическом соображении, что радиационное повреждение нормальной ткани объёмнее при большом размере дозы за одну фракцию без дополнительного облучения опухоли [4]. Однако некоторые из проблем СФ – это его стоимость и дискомфорт для пациента, которому приходится проходить сеансы каждый день в течение 5-7 недель.

Ткани в организме человека по-разному реагируют на лучевую терапию, тем самым подразделяются на две категории: ткани, которые реагируют остро и имеют плохую способность к восстановлению и ткани, которые реагируют поздно, и имеют высокую способность к репарации. Соотношение α/β (чувствительность к фракционированию, или способность к восстановлению) соответствует показателю, по которому число погибающих клеток, реагирующих рано и реагирующих поздно, одинаково, и это отражает кривизну графика выживаемости клеток в

виде линейно-квадратичной концепции, что может предсказать реакцию этих двух типов тканей [5]. Молочная железа более чувствительна к высокодозному фракционированию, поскольку этот тип опухоли характеризуется низким соотношением α/β ($\alpha/\beta=4$). Это позволяет назначать адекватный режим лучевой терапии без увеличения частоты поздней токсичности нормальных тканей.

Цель исследования: провести анализ результатов ключевых рандомизированных исследований и сравнить результаты лечения РМЖ с использованием различных режимов гипофракционирования и со стандартным режимом фракционирования.

Материалы и Методы: В данном литературном обзоре мы рассмотрели ключевые рандомизированные исследования, посвященные гипофракционированному режиму лучевой терапии, уделив особое внимание адекватному подбору пациентов согласно рекомендациям Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, ASTRO) 2011 [6] и 2018 годов [7] с учетом радиобиологических аспектов гипофракционирования в связи с его внедрением в клинических условиях. Поиск необходимых для исследования материалов проводился в базе данных доказательной медицины «PubMed» с использованием ключевых слов «радиотерапия», «рак молочной железы», «гипофракционирование дозы», за период 2000-2021 гг. Критериям включения в исследование соответствовали данные крупных рандомизированных исследований с участием

пациентов любого возраста с диагностированным РМЖ стадий T1-3, N0-1, прошедших лучевую терапию в стандартном или гипофракционированном режиме. Также учитывалось руководство по радиотерапии РМЖ Национального комплексного онкологического сообщества (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2021 года [8].

Результаты:

Ключевые рандомизированные испытания

На сегодняшний день, 4 рандомизированных исследования – Исследование, проведенное в Королевском Госпитале Марсдена / Глостерширском Онкологическом Центре (RMH/GOC) [9, 10], Исследование по стандартизации радиотерапии груди (START) испытание А и В, проведенное в Великобритании [11-13] и Канадское исследование [14] – опубликовали результаты 10-летнего наблюдения, которые поддерживают идею эффективного осуществления гипофракционирования (ГФ). Подробная информация о дизайне исследования, критериях включения пациентов, режиме фракционирования доз и результатах лечения приведена в Таблице 1. Все исследования включали ранние стадии РМЖ: T1-3 и N0-1. Большинству пациентов было больше 50 лет. Часть пациентов прошла химиотерапию, также были включены случаи воздействия на регионарные лимфатические узлы и дополнительное облучение опухоли. Канадское исследование не включало облучение регионарных узлов и дополнительное облучение ложа опухоли, хотя в других исследованиях данные критерии были учтены.

Таблица 1 – Характеристика исследуемого контингента и выводы основных рандомизированных исследований по гипофракционированному тотальному облучению груди

Характеристика	RMH/GOC			START A			START B		Канадское исследование	
	50 Гр/25 Фр	39 Гр/13 Фр	42.9 Гр/13 Фр	50 Гр/25 Фр	39 Гр/13 Фр	41.6 Гр/13 Фр	50 Гр/25 Фр	40 Гр/15 Фр	50 Гр/25 Фр	42.5 Гр/16 Фр
Количество пациентов	1 410			2 236			2 215		1 234	
Возраст, <50 лет (%)	30.3			23			21		25	
Стадия	T1-3/N0-1			pT1-3aN0-1			pT1-3aN0-1		pT1-2N0	
pNO (%)	40			69			74		100	
3 стадия (%)	-			28			23		19	
Лампэктомия (%)	100			85			92		100	
Химиотерапия (%)	13.9			35			22		11	
РЛО (%)	21			14			7		0	
Дополнительное облучение опухоли (Boost) (%)	75 (14 Гр/7 Фр)			61 (10 Гр/5 Фр)			39 (10 Гр/5 Фр)		0	
EQD2 опухоли (Гр, $\alpha/\beta=3.5$)	50.0	46.1	53.0	50.0	46.1	50.7	50.0	44.8	50.0	47.6
EQD2 груди (Гр, $\alpha/\beta=3.1$)	50.0	46.6	53.8	50.0	46.6	51.4	50.0	45.2	50.0	48.0
Местный контроль	РИОМЖ, 10 лет (%)			ЛРР, 10 лет (%)			ЛРР, 10 лет (%)		ЛР, 10 лет (%)	
	12.1	14.8	9.6	7.4	8.8	6.3	5.5	4.3	6.7	6.2
Токсичность со стороны нормальных тканей	Любые изменения во внешнем виде груди за 5 лет (%)			Уплотнение груди Телеангиэктазия Отек груди			Уменьшение груди Телеангиэктазия Отек груди		Хороший или отличный косметический эффект (%)	
	39.6	30.3	45.7	Предпочтительно 39 Гр чем 50 Гр			Предпочтительно 40 Гр		71.3	69.8

Примечания: РЛО – регионарное лимфоузловое облучение; Фр – фракция; РИОМЖ – рецидив ipsilateralной опухоли молочной железы; ЛРР – локорегионарный рецидив; ЛР – локальный рецидив.

Исследование RMH/GOC было экспериментальным, в нем определяли α/β тканей молочной железы, где первичной конечной точкой были поздние токсические эффекты со стороны нормальных тканей. В этом исследовании сравнивались 2 различных режима ГФ в 13 фракциях в течение 5 недель, 39 Гр и 42,9 Гр, со стандартной схемой 50 Гр за 25 фракций. Сравнение трех различных режимов позволило оценить α/β нескольких конечных точек, связанных с облучением, путем предположения линейности между двумя уровнями тестовых доз. График из 13 фракций, являющийся изоэффективным при 50 г в 25 фракциях, может определяться интерполяцией. После минимального 9,7-летнего периода наблюдения изменения внешнего вида груди различного характера наблюдались в 39,6%, 30,3% и 45,7%, а рецидив ипсилатеральной опухоли молочной железы произошел у 12,1%, 14,8% и 9,6%. при соответствующих режимах дозирования 50 Гр/25 фракций, 39 Гр/13 фракций и 42,9 Гр/13 фракций [9]. Основываясь на этих результатах, α/β для РМЖ оценивался аналогичным образом как 4,0 Гр, как и в случае со здоровой тканью с поздней реакцией [10]. Поскольку режим фракционирования 42,9 Гр/13 фракций вызывал позднюю токсическую реакцию у нормальной ткани по сравнению с СФ [11], в исследовании START A в качестве стандарта сравнивались 39 Гр и 41,6 Гр за 13 фракций в течение 5-недельного периода со стандартным режимом фракционирования. Примечательно, что в исследованиях RMH/GOC и START A лечение пациентов, проходивших лучевую терапию в режиме ГФ, как и в случае с СФ заняло 5 недель, то есть этим пациентам не назначали ежедневное лечение.

За 10 лет наблюдения исследование START A не выявило существенных различий между группами ГФ (39 Гр и 41,6 Гр) и контрольной группой СФ. Выживаемость без заболевания и общая выживаемость существенно не различались между любыми схемами лечения START A. Кроме того, умеренное или выраженное уплотнение груди, телеангиэктазия и отек груди были менее встречающимися эффектами нормальных тканей в группе 39 Гр, чем в группе 50 Гр [13].

Исследование START B было направлено на обеспечение надежной доказательной основы для клинических применений лучевой терапии молочной железы путем сравнения широко используемой программы ГФ 40 Гр / 15 фракций в течение 3 недель с СФ. По первичной конечной точке локорегионального рецидива не было различий между двумя группами лечения. Для нормальных тканей поздние реакции, такие как уменьшение размера груди, телеангиэктазия и отек груди, наблюдались намного реже в группе ГФ, чем в группе СФ [13].

Наконец, канадское исследование сравнило режимы ГФ 42,5 Гр / 16 фракций с СФ. Через 10 лет не было различий в количестве кумулятивных локальных реци-

дивов между двумя схемами фракционирования [14]. Местный рецидив составлял 6,7% в группе СФ и 6,2% в группе ГФ. Что касается косметического результата, то 71,3% пациентов в группе СФ и 69,8% пациентов в группе ГФ имели хороший или отличный косметический результат без статистически значимых различий.

Рекомендации ASTRO

Отчеты о первоначальных испытаниях подтверждают безопасность и эффективность ГФ. В ответ на это, Американское общество терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO) в 2011 году опубликовало научно-обоснованное руководство по фракционированию доз для лучевой терапии молочной железы [6]. В данном руководстве указано, что группа достигла консенсуса в проведении ГФ пациентам, которые соответствуют всем следующим критериям: возраст старше 50 лет, стадия заболевания T1-2N0, отсутствие химиотерапии и доза центральной оси от 93% до 107. %. Рекомендуемые схемы фракционирования: 42,5 Гр на 16 фракций, как в канадском испытании, 41,6 Гр на 13 фракций за 5 недель, как в START A, и 40 Гр за 15 фракций за 3 недели, как в START B. Используемые дозы ГФ в исследовании RMH/GOC, по сравнению с группой 50 Гр, не рекомендовались, потому что группа 42,9 Гр давала чрезмерную токсичность, а группа 39 Гр приводила к более высокому риску развития ипсилатеральной опухоли молочной железы. Эти рекомендации относительно консервативны. В руководстве говорится, что «в отношении других пациентов рабочая группа не смогла прийти к соглашению ни за, ни против использования ГФ, что, тем не менее, не следует интерпретировать как противопоказание к его применению» [6].

Хотя впоследствии количество доказательств в пользу ГФ значительно увеличилось, уровень использование ГФ у подходящих по критериям пациентов все же оставался низким [15-17]. Исследования показывают, что почти три четверти соответствующих решений принимались практикующими врачами-радиологами и онкологами, а не пациентами [18]. В связи с чем в 2018 году ASTRO, собрав еще больше новых результатов из различных рандомизированных исследований и сравнив их с имеющимися данными, опубликовали новое научно-обоснованное руководство [7]. Новое руководство ASTRO содержит рекомендации не только по поводу фракционирования дозы облучения, но и касательно планирования и проведения лечения. Предполагается, что множественность вариантов лечения будет уменьшена, а решения будут приниматься более индивидуализированно на основании различных факторов опухоли, анатомических особенностей и предпочтений пациентов. Сравнение критериев, подходящих под проведение ГФ, в руководствах ASTRO 2011 и 2018 гг., представлено в Таблице 2.

Таблица 2 – Пациенты, для которых консенсус поддерживает использование гипофракционированного облучения всей груди: сравнение рекомендаций ASTRO 2011 и 2018 гг.

Фактор	Руководство 2011	Руководство 2018
Возраст	≥50 лет	Любой
Степень заболевания	T1-2N0	Любая степень при условии намерения лечить всю грудь без дополнительного поля для покрытия регионарных лимфатических узлов
Химиотерапия	Нет	Любая химиотерапия
Однородность дозы	±7% по центральной оси	Объем ткани молочной железы, получающий 105% от назначенной дозы, следует минимизировать независимо от фракционирования дозы

Таким образом, для женщин с инвазивным РМЖ, которые проходят лучевую терапию молочной железы с включением или без области подмышечной впадины, соответствующей 1-му уровню лимфатических узлов, предпочтительной схемой фракционирования дозы является ГФ до дозы 40 Гр в 15 фракциях или 42,5 Гр в 16 фракциях. Консенсус был достигнут в отношении дополнительного облучения ложа опухоли для пациентов с инвазивным раком груди, которые соответствуют любым из следующих критериев: возраст ≤ 50 лет с любой стадией опухолевого процесса, возраст от 51 до 70 лет с высокой стадией опухолевого процесса или положительными краями резекции. Дополнительное облучение ложа опухоли может использоваться для пациентов с протоковой карциномой *in situ*, которые соответствуют любому из следующих критериев: возраст ≤ 50 лет, близкие к положительным (< 2 мм) или положительные края. В остальных случаях решение сильно зависит от предпочтений и ценностей пациента. При планировании, объем ткани молочной железы, получающей $> 105\%$ от предписанной дозы, должен быть минимизирован, а ложе опухоли очерчено таким образом, чтобы охватить не менее 95% установленной дозы. Доза для сердца, контралатеральной части груди, легких и других нормальных тканей должны быть сведены к минимуму.

При этом стоит отметить, что Руководство поощряет должным образом индивидуализированное совместное принятие решений врачами и пациентами. Ничто не должно толковаться как строгое или отменяющее надлежащим образом информированные и взвешенные суждения отдельных врачей и пациентов. Следовательно, рабочая группа не рекомендует использовать какие-либо критерии качества, требующие 100% использования ГФ даже у пациентов с абсолютными показаниями к проведению ГФ, поскольку можно ожидать, что распределение разумных ценностей и предпочтений пациента приведет к ориентированному на пациента выбору условного фракционирования у определенной доли пациентов.

Показания помимо рекомендаций

1. Возраст.

Молодой возраст является фактором риска развития местного РМЖ [19]. Однако в ключевых рандомизированных исследованиях ГФ, только 21-30% пациентов были моложе 50 лет. Анализ подгрупп в канадском исследовании показал, что влияние схемы фракционирования на развитие ипсилатеральной опухоли молочной железы не отличается независимо от возраста. Более того, в 10-летних результатах исследования START, которые были опубликованы после рекомендаций ASTRO, пациенты более молодого возраста предпочитают ГФ с точки зрения местно-регионального рецидива [13]. Это оправдывает последствия ГФ для пациентов в возрасте до 50 лет.

2. Протоковая карцинома *in situ* (DCIS).

Пациенты с DCIS не были включены в основные исследования. Однако для подтверждения эффективности и безопасности ГФ у пациентов с DCIS сейчас проводится рандомизированное исследование [20]. Кроме того, существует большое количество ретроспективных данных и метаанализов, не обнаруживающих различий в локальном рецидиве между ГФ и СФ [21, 22].

При DCIS ГФ навряд-ли приведет к ухудшению контроля над опухолью или к обострению побочных эффектов по сравнению с СФ [23]. Поэтому пациентам может быть предложено ГФ в качестве альтернативы.

3. Степень заболевания.

В канадском исследовании анализ подгрупп показал, что ГФ менее эффективно для высоко-злокачественных опухолей, чем для низко-злокачественных [14]. Однако результаты 10-летнего наблюдения в исследовании START A и B не показали, что эффект лечения значительно различался в зависимости от степени тяжести [13]. Это можно объяснить тем фактом, что дополнительное облучение опухолевого ложа в канадском исследовании не было разрешено, в то время как 61% и 39% пациентов подвергались дополнительному облучению опухолевого ложа по 10 Гр / 5 фракций, соответственно, в исследованиях START A и B. Другое объяснение связано с тем, что канадское исследование изначально применяло рейтинговую систему Шарфа-Блума-Ричардсона (SBR). Эта система была заменена более успешной системой оценивания Ноттингема. После оценки с использованием рейтинговой системы Ноттингема не было обнаружено никакой связи между стадией опухоли и методом лучевой терапии, полученной по поводу местного рецидива [24]. Более того, существует популяционное когортное исследование, в котором показано отсутствие неблагоприятных результатов ГФ у пациентов с раком груди 3-й стадии [25].

4. Облучение региональных лимфатических узлов.

Только 21%, 14%, 7% и 0% пациентов получали регионарное узловое облучение в исследованиях RMH/GOC, START A, START B и в канадском исследовании соответственно. Хотя только у 1 из 750 пациентов в группе 41,6 Гр/13 фракций в исследовании START A развилась плечевая плексопатия [11] и не было существенной разницы в затруднении подвижности плечевого сустава или отека руки между группами ГФ и СФ в испытаниях START A и B [13]. Дальнейшее наблюдение после ГФ-облучения всей груди в обоих испытаниях START было признано недостаточным, чтобы исключить столь позднюю токсичность. Однако было также и несколько ретроспективных данных, которые подтверждали использование ГФ для облучения регионарных лимфатических узлов. Основываясь на обзоре литературы Galecki и др. [26], риск плечевой плексопатии из-за применения облучения составил менее 1% при использовании режимов дозирования на фракцию от 2,2 до 2,5 Гр при СОД 34-40 Гр. Сейчас опубликованные данные подтверждают осуществимость ГФ лучевой терапии регионарных лимфоузлов и необходимость проспективного рандомизированного исследования, посвященного клиническим результатам и токсичности по сравнению с СФ [27]. Согласно предписаниям руководства NCCN 2021 года, доза облучения должна составлять 45-50,4 Гр/25-28 фракций на зоны регионарных лимфоузлов [8]. Дополнительное облучение области регионарных лимфатических узлов может быть выполнено для облучения тех лимфоузлов, которые сильно поражены либо увеличены (внутренние молочные или ключичные лимфоузлы), и не подвергались хирургическому вмешательству.

5. Химиотерапия.

В ключевых рандомизированных исследованиях от 11% до 35% пациентов получали химиотерапию. Схемы химиотерапии, которые содержали антрациклин и таксан, были использованы у 25% и 1% пациентов в исследовании «START А», и у 13% и 0,4% пациентов в исследовании «START В», соответственно [11, 12]. При проведении химиотерапии с использованием антрациклина главной проблемой является сердечная токсичность. Показатели риска токсичности нормальных тканей существенно не различались независимо от применения химиотерапии при анализе результатов канадского исследования и исследований START А и В [13, 14]. Хотя текущие данные последующего наблюдения относительно кратки, учитывая позднюю сердечную токсичность, радиологическое рассмотрение ГФ, которое будет рассмотрено позже подробнее, а также существующие методы доставки излучения, такие, как интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT), могут сэкономить значительное количество полученной сердцем дозы облучения.

6. Дополнительное облучение ложа опухоли (boost).

Что касается дополнительного облучения ложа опухоли, то 75% пациентов получали 14 Гр за 7 фракций в исследованиях RMH/GOC и 61% и 39% – 10 Гр за 5 фракций в исследованиях START А и В, соответственно, в то время как в канадском исследовании не проводилось дополнительное облучение опухолевого ложа. В руководстве ASTRO говорится: «рабочая группа признала, что нецелесообразно использовать только ГФ (без дополнительного облучения), когда предполагается, что показано дополнительное облучение опухолевого ложа. Оптимальный режим дозирования для использования дополнительного облучения в сочетании с ГФ не определены.» Однако метаанализы RMH/GOC, START А и START В показали, что при умеренных или тяжелых побочных эффектах со стороны нормальных тканей грудной клетки, оцененных врачом, группы, применявшие ГФ, показали значительно более положительные результаты независимо от применения дополнительно-

го облучения опухолевого ложа. Примечательно, что руководство ASTRO было опубликовано в 2011 году, до того, как эти самые последние данные были получены [13]. Kim и авторы [28] сообщили о результатах исследования фазы II ГФ в виде 39 Гр/13 фракций по 3 Гр на всю грудь один раз в день в течение 5 последовательных рабочих дней, и 9Гр/3 последовательные фракции по 3 Гр на область после лампэктомии, общей продолжительностью 3,2 недели. Они сообщили о превосходном контроле над заболеванием и умеренно переносимой токсичности со стороны кожи у пациентов с РМЖ ранней стадии. В руководстве NCCN 2021 года говорится, что «дополнительное облучение опухолевого ложа рекомендуется пациентам с высоким риском рецидива. Типичные бустерные режимы дозирования составляют 10-16 Гр/4-8 фракций» [8].

Радиобиологическое объяснение

Радиобиологическое обоснование ГФ основано на представлении о том, что если α/β опухоли эквивалентен α/β нормальной ткани, подвергшейся облучению, то фракции с высокой дозой облучения будут более эффективными, не нанося вреда нормальной ткани молочной железы.

Как упоминалось ранее, важным достижением в испытаниях RMH/GOC и START А является возможность оценки восприимчивости к фракционированию; α/β опухоли молочной железы и нормальной ткани. Эти значения могут изменяться в зависимости от результатов измерений и времени наблюдения, как указано в таблице 3. Помимо работы RMH/GOC, Yarnold и авторы [9] сообщили, что α/β составляет 4,0 для местного контроля и 3,6 для побочных эффектов. После 5 лет исследования START А метаанализ RMH/GOC и START А показал, что скорректированные оценки значений α/β составляли 4,6 Гр для контроля опухоли и 3,4 Гр для поздних изменений внешнего вида груди (фотографически) [11]. Наконец, метаанализ исследований RMH/GOC и START А после 10 лет результатов исследования START дал скорректированное значение α/β 3,5 Гр для локорегионального рецидива [13] и 3,1 Гр для побочных эффектов [29].

Таблица 3 – Оценка α/β (Гр) в исследованиях RMH/GOC и START А

Результаты	RMH/GOC (10 лет)		Метаанализ RMH/GOC и START А (5 лет)		START А (10 лет)		Метаанализ RMH/GOC и START А (10 лет)	
ЛР или ЛРР	4.0		4.1 (4.6)		4.0 (скорректировано)		3.5	
Токсичность со стороны нормальных тканей	Внешний вид груди (любые изменения)	3.6	Внешний вид груди (любые изменения)	3.6 (3.4)	Уменьшение размера груди Уплотнение груди Телеангиэктазия Отек груди	3.5	Побочные эффекты Yarnold и авторы [29]	3.1
	Уменьшение размера груди	4.7						
	Уплотнение груди	3.1						
	Телеангиэктазия	5.1						
	Отек груди	2.3						

Примечания: ЛРР – локорегиональный рецидив; ЛР – локальный рецидив.

Другим важным аспектом воздействия ГФ является то, что общая доза облучения в ГФ, рассчитанная в EQD2, несколько меньше чем при СФ. Yarnold и авторы [30] отметили, что кривая токсичности со стороны нормальных тканей на графике доза-ответ должна быть круче контрольной кривой субклинической опухоли молочной железы, исходя из того, что местный контроль

будет составлять около 70% без воздействия радиации, в то время как токсичность со стороны нормальных тканей будет равна нулю без использования радиации. В результате это приводит к незначительному снижению общей дозы, а также позволяет значительно снизить токсичность для нормальных тканей при приемлемой стабилизации местного контроля (Рисунок 1).

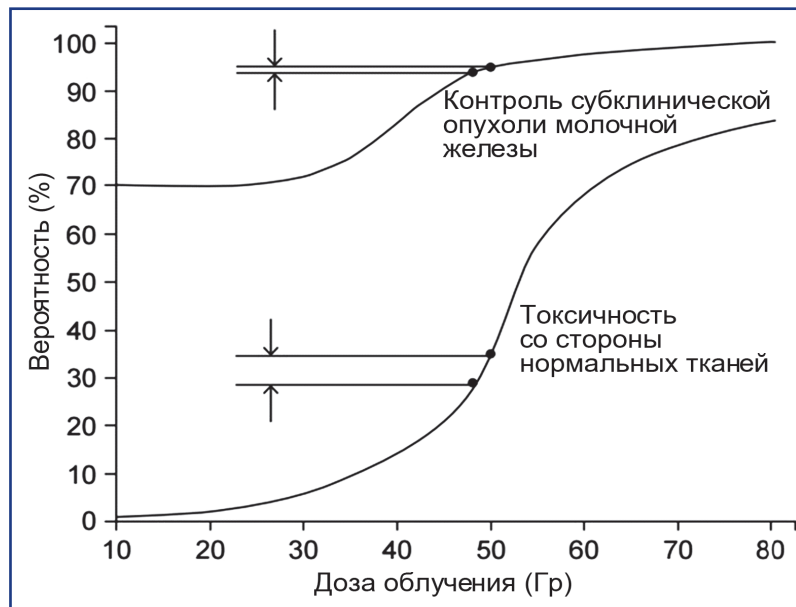


Рисунок 1 – Доза-ответ для контроля субклинической опухоли молочной железы и токсичности со стороны нормальных тканей [30]

Главной проблемой при применении высоких доз за фракцию является кардиотоксичность. Вопреки распространенному мнению о пагубном воздействии ГФ на сердце, стоит помнить, что EQD2 в ГФ режиме мягче для сердца, чем СФ режим, даже если рассматривать α/β сердца как экстремальное значение ($\alpha/\beta=1$). При ГФ режиме канадского исследования (42,5 Гр/16 фракций), средняя доза EQD2 для сердца имеет меньшее значение, чем при СФ [31].

В то время как ключевые исследования были сосредоточены на выявлении поздних реакций со стороны нормальных тканей на высокие дозы за фракцию, были опубликованы отчеты касательно острой реакции из-за применения режима ГФ [32-34]. Поскольку общая доза ГФ немного ниже, чем при обычном режиме облучения, ожидается значительное снижение острой кожной реакции с учетом более высокого значения α/β для острой кожной реакции. Как и ожидалось, Jagsi и авторы [33] сообщили, что пациенты, проходившие ГФ, имели более низкую кожную реакцию, оцененную врачом, а также боль, жжение, отек и усталость, о которых сообщали сами пациенты. Shaitelman и авторы [34] также сообщили о снижении показателей острого токсического воздействия и улучшении качества жизни пациентов в результате ГФ. Эти исследования подтвердили, что ГФ обеспечивает пациентам большее удобство (благодаря более короткой программе лечения) и уменьшает количество случаев острого дерматита и боли, что в конечном итоге улучшает качество жизни.

Обсуждение:

Дальнейшее изучение вопроса

Вопрос об эффективности и безопасности применения режима ГФ до сих пор широко изучаем. Исследование SUPREMO является открытым международным рандомизированным контролируемым исследованием, в котором исследуются последствия различных схем лучевой терапии после мастэктомии [35]. Женщины в возрасте 18 лет и старше с РМЖ промежуточного риска (определяется как pT1-2N1;

pT3N0; либо pT2N0, также III стадия либо с лимфоваскулярной инвазией), подвергшиеся мастэктомии и, при наличии положительных лимфатических узлов, операции на область подмышечной впадины, распределённые случайным образом (1:1), получали лучевую терапию грудной клетки (50 Гр/25 фракций или радиобиологически эквивалентную дозу 45 Гр/20 фракций или 40 Гр/15 фракций) или без лучевой терапии. Согласно промежуточным данным, лучевая терапия после удаления молочной железы приводила к большому количеству местных (в грудной клетке) симптомов в течение 2 лет после рандомизации по сравнению с отсутствием лучевой терапии, но разница между группами была небольшой. В ожидании результатов выживания (первичная конечная точка исследования), эти данные будут использоваться для принятия общих решений.

Рассмотрение вопроса лучевой терапии после мастэктомии

Согласно имеющимся данным, постмастэктомическое ГФ не уступает СФ и имеет аналогичную токсичность для пациентов с РМЖ высокого риска при кратковременном наблюдении. Метаанализ и систематический обзор Liu и авторов [36] включали 25 клинических испытаний с участием 3871 пациента после мастэктомии с РМЖ. Они пришли к выводу, что ГФ лучевая терапия существенно не отличается эффективностью и токсичностью по сравнению с традиционной лучевой терапией у этой популяции пациентов, подчеркивая необходимость проведения более крупных рандомизированных контролируемых исследований. Однако данные о безопасности ГФ у пациентов с реконструкцией груди остаются ограниченными. В идеале ожидается, что ГФ минимизирует частоту осложнений без ущерба для внешнего вида. По мере увеличения проведения реконструкции груди особенно важно понимать взаимосвязь между режимом лучевой терапии и результатами реконструкции. В настоящее время проводится исследование

Alliance A221505 (RT CHARM: рандомизированное исследование фазы III ГФ облучения после мастэктомии с реконструкцией груди), в котором изучаются клинические случаи пациентов, перенесших мастэктомию с немедленной или отсроченной реконструкцией, и в последствии прошедших ГФ (42,56 Гр/16 фракций) или СФ (50 Гр/25 фракций).

Заключение: Гипофракционированное облучение всей груди доказало свою эффективность и безопасность, а также показывает даже лучшую позднюю или острую лучевую токсичность при лечении РМЖ на ранних стадиях. В нынешний период, когда основной нагрузкой на систему здравоохранения является пандемия COVID-19, рассмотрение режима ГФ является очень актуальным, так как данный метод лучевой терапии не только является более комфортным для пациентов, но и приносит значительную пользу в плане экономики. Однако отсутствие конкретных данных по данному вопросу требуют проведения в дальнейшей перспективе исследований экономической эффективности данного способа для получения более точной картины. На наш взгляд, гипофракционированное облучение всей груди может стать новым стандартом проведения лучевой терапии на ранних стадиях после органосохраняющей операции.

Список использованных источников:

1. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2020 год: статистические и аналитические материалы / под ред. Д.П. Кайдаровой / Душимова З.Д., О.В. Шатковская, Б.Т. Онгарбаев, Г.Т. Сейсенбаева, А.Е.Азмагамбетова, А.Ж. Жылкайдарова, И.К. Лаврентьева, М.С. Саги. – Алматы, 2020. – 370 с. [Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2020 god: statisticheskie i analiticheskie materialy / pod red. D.R.Kajdarovoj / Dushimova Z.D., O.V. Shatkovskaya, B.T. Ongarbaev, G.T. Sejsenbaeva, A.E.Azhmagambetova, A.Zh. Zhylkajdarova, I.K. Lavrent'eva, M.S. Sagi. – Almaty, 2020. – 370 s. (in Russian)]. ISBN 978-601-7548-11-7;
2. Veronesi U., Saccozzi R., Del Vecchio M., Banfi A., Clemente C., De Lena M., Gallus G., Greco M., Luini A., Marubini E., Muscolino G., Rilke F., Salvadori B., Zecchini A., Zucali R. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast // *N. Engl. J. Med.* – 1981. – Vol. 305(1). – P. 6-11. <https://doi.org/10.1056/nejm198107023050102>;
3. Fisher B., Bauer M., Margolese R., Poisson R., Pilch Y., Redmond C., Fisher E., Wolmark N., Deutsch M., Montague E. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in breast cancer treatment // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312(11). – P. 665-673.
4. <https://doi.org/10.1056/nejm198503143121101>;
5. Fisher C.M., Rabinovitch R. Review *Frontiers in radiotherapy for early-stage invasive breast cancer* // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32(26). – P. 2894-2901. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.55.1184>;
6. Столбовой А.В., Залялов И.Ф. Радиобиологические модели и клиническая радиационная онкология // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* – 2016. – №6. – С. 88-96 [Stolbovoj A.V., Zalyalov I.F. Radiobiologicheskie modeli i klinicheskaya radiacionnaya onkologiya // *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena.* – 2016. – №6. – S. 88-96 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/onkolog20165688-96>;

7. Smith B.D., Bentzen S.M., Correa C.R., Hahn C.A., Hardenbergh P.H., Ibbott G.S., McCormick B., McQueen J.R., Pierce L.J., Powell S.N., Recht A., Taghian A.G., Vicini F.A., White J.R., Haffty B.G. Review *Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline* // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81(1). – P. 59-68. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.042>

8. Smith B.D., Bellon J.R., Blitzblau R., Freedman G., Haffty B., Hahn C., Halberg F., Hoffman K., Horst K., Moran J., Patton C., Perlmutter J., Warren L., Whelan T., Wright J.L., Jagsi R. *Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline* // *Pract. Radiat. Oncol.* – 2018. – Vol. 8(3). – P. 145-152. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2018.01.012>;

9. Network NCC. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 8. – Edition 2021.* https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf. 20.12.2021;

10. Yarnold J., Ashton A., Bliss J., Homewood J., Harper C., Hanson J., Haviland J., Bentzen S., Owen R. *Fractionation sensitivity and dose-response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomized trial* // *Radiother. Oncol.* – 2005. – Vol. 75(1). – P. 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.01.005>;

11. Owen J.R., Ashton A., Bliss J.M., Homewood J., Harper C., Hanson J., Haviland J., Bentzen S.M., Yarnold J.R. *Effect of radiotherapy fraction size on tumor control in patients with early-stage breast cancer after local tumor excision: long-term results of a randomized trial* // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol. 7(6). – P. 467-471. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(06\)70699-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70699-4);

12. START Trialists' Group, Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G., Barrett J.M., Barrett-Lee P.J., Bliss J.M., Brown J., Dewar J.A., Dobbs H.J., Haviland J.S., Hoskin P.J., Hopwood P., Lawton P.A., Magee B.J., Mills J., Morgan D.A., Owen J.R., Simmons S., Sumo G., Sydenham M.A., Venables K., Yarnold J.R. *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial* // *Lancet Oncol. (London, England).* – 2008. – Vol. 9(4). – P. 331-341. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70077-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70077-9);

13. START Trialists' Group, Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G., Barrett J.M., Barrett-Lee P.J., Bliss J.M., Brown J., Dewar J.A., Dobbs H.J., Haviland J.S., Hoskin P.J., Hopwood P., Lawton P.A., Magee B.J., Mills J., Morgan D.A., Owen J.R., Simmons S., Sumo G., Sydenham M.A., Venables K., Yarnold J.R. *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial* // *Lancet (London, England).* – 2008. – Vol. 371(9618). – P. 1098-1107. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60348-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60348-7);

14. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A., Agrawal R.K., Barrett J., Barrett-Lee P.J., Dobbs H.J., Hopwood P., Lawton P.A., Magee B.J., Mills J., Simmons S., Sydenham M.A., Venables K., Bliss J.M., Yarnold J.R., START Trialists' Group. *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomized controlled trials* // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14(11). – P. 1086-1094. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70386-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70386-3);

15. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N., Julian J.A., MacKenzie R., Parpia S., Shelley W., Grimard L., Bowen J.,

- Lukka H., Perera F., Fyles A., Schneider K., Gulavita S., Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362(6). – P. 513-520. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0906260>;
16. Bekelman J.E., Sylwestrzak G., Barron J., Liu J., Epstein A.J., Freedman G., Malin J., Emanuel E.J. Uptake and costs of hypofractionated vs conventional whole-breast irradiation after breast-conserving surgery in the United States, 2008-2013 // *JAMA.* – 2014. – Vol. 312(23). – P. 2542-2550. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16616>;
17. Wang E.H., Mougalian S.S., Soulos P.R., Rutter C.E., Evans S.B., Haffty B.G., Gross C.P., Yu J.B. Adoption of hypofunctionated whole-breast irradiation for early-stage breast cancer: A National Cancer Data Base analysis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 90(5). – P. 993-1000. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.038>;
18. Jagsi R., Falchook A.D., Hendrix L.H., Curry H., Chen R.C. Adoption of hypofractionated radiation therapy for breast cancer after the publication of randomized trials // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 90(5). – P. 1001-1009. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.032>;
19. Jagsi R., Griffith K.A., Heimbürger D., et al. Choosing wisely? Patterns and correlates of the use of hypofractionated whole-breast radiation therapy in the state of Michigan // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 90(5). – P. 1010-1016. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.027>;
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S., McGale P., Correa C., Taylor C., Arriagada R., Clarke M., Cutter D., Davies C., Ewertz M., Godwin J., Gray R., Pierce L., Whelan T., Wang Y., Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: a meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378(9804). – P. 1707-1716. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2);
21. Trans Tasman Radiation Oncology Group. Radiation doses and fractionation schedules in non-low risk ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast (DCIS) [Database] // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00470236. 13.12.2021;
22. Lalani N., Paszat L., Sutradhar R., Thiruchelvam D., Nofech-Mozes S., Hanna W., Slodkowska E., Done S.J., Miller N., Youngson B., Tuck A., Sengupta S., Elavathil L., Chang M.C., Jani P.A., Bonin M., Rakovitch E. Long-term outcomes of hypofractionation versus conventional radiation therapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 90(5). – P. 1017-1024. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.026>;
23. Nilsson C., Valachis A. The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies // *Radiother. Oncol.* – 2015. – Vol. 114(1). – P. 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.01.001>;
24. Mowery Y.M., Blitzblau R.C. Whole-breast radiation therapy: the long and short of it // *Int J Radiant Oncol Biol Phys.* – 2014. – Vol. 90(5). – P. 990-992. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.10.028>
25. Bane A.L., Whelan T.J., Pond G.R., Parpia S., Gohla G., Fyles A.W., Pignol J.P., Pritchard K.I., Chambers S., Levine M.N. Tumor factors predictive of response to hypofractionated radiotherapy in a randomized trial following breast conserving therapy. // *Ann Oncol.* – 2014 – Vol. 25(5). – P. 992-998. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu090>
26. Herbert C., Nichol A., Olivotto I., Weir L., Woods R., Speers C., Truong P., Tyldesley S. The impact of hypofractionated whole-breast radiotherapy on local relapse in patients with Grade 3 early breast cancer: a population-based cohort study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82(5). – P. 2086-2092. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.01.055>;
27. Gałeczki J., Hitler-Grzenkowicz J., Grudzień-Kowalska M., Michalska T., Załucki W. Radiation-induced brachial plexopathy and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer – a review // *Acta Oncol.* – 2006. – Vol. 45(3). – P. 280-284. <https://doi.org/10.1080/02841860500371907>;
28. Badiyan S.N., Shah C., Arthur D., Khan A.J., Freedman G., Poppe M.M., Vicini F.A. Hypofractionated regional nodal irradiation for breast cancer: examining the data and potential for future studies // *Radiother. Oncol.* – 2014. – Vol. 110(1). – P. 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.12.006>;
29. Kim J.Y., Jung S.Y., Lee S., Kang H.S., Lee E.S., Park I.H., Lee K.S., Ro J., Lee N.K., Shin K.H. Phase 2 trial of accelerated, hypofractionated whole-breast irradiation of 39 Gp in 13 fractions followed by a tumor bed boost sequentially delivering 9 Gp in 3 fractions in early-stage breast cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2013. – Vol. 87(5). – P. 1037-1042. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.09.019>;
30. Yarnold J. Hypofractionation, rationale, current status and future directions // In: *ASTRO's 56th Annual Meeting*; 2014 Sep 14–17; San Francisco, CA. – Fairfax, VA. 2014. https://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Meetings_and_Events/2014_Annual_Meeting/Meeting_Program/Final%20Program_2.pdf;
31. Yarnold J., Bentzen S.M., Coles C., Haviland J. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 79(1). – P. 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.08.035>;
32. Appelt A.L., Vogelius I.R., Bentzen S.M. Modern hypofractionation schedules for tangential whole-breast irradiation decrease the fraction size-corrected dose to the heart // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. – 2013. – Vol. 25(3). – P. 147-152. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2012.07.012>;
33. Tanguturi S.K., Bellon J.R. Hypofractionation for early-stage breast cancer: no more excuses // *JAMA Oncol.* – 2015. – Vol. 1(7). – P. 941-942. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2605>;
34. Jagsi R., Griffith K.A., Boike T.P., Walker E., Nurushev T., Grills I.S., Moran J.M., Feng M., Hayman J., Pierce L.J. Differences in the acute toxic effects of breast radiotherapy by fractionation schedule: a comparative analysis of physician-assessed and patient-reported outcomes in a large multicenter cohort // *JAMA Oncol.* – 2015. – Vol. 1(7). – P. 918-930. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2590>;
35. Shaitelman S.F., Schlembach P.J., Arzu I., Ballo M., Bloom E.S., Buchholz D., Chronowski G.M., Dvorak T., Grade E., Hoffman K.E., Kelly P., Ludwig M., Perkins G.H., Reed V., Shah S., Stauder M.C., Strom E.A., Tereffe W., Woodward W.A.,ENSOR J., Baumann D., Thompson A.M., Amaya D., Davis T., Guerra W., Hamblin L., Hortobagyi G., Hunt K.K., Buchholz T.A., Smith B.D. Acute and short-term toxic effects of conventionally fractionated vs hypofractionated whole-breast irradiation: a randomized clinical trial // *JAMA Oncol.* – 2015. – Vol. 1(7). – P. 931-941. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2666>;
36. Velikova G., Williams L., Willis S., Dixon J.M., Loncaster J., Hatton M., Clarke J., Kunkler I.H., Russell N., MRC & COLLABORATORS, Alhasso A., Adamson D., Algurafi

H., Allerton R., Anandadas C., Bahl A., Barraclough L., Barrett-Lee P., Yuille F. Quality of life after postmastectomy radiotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer (SUPREMO): 2-year follow-up results of a randomized controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19(11). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30515-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30515-1);

37. Liu L., Yang Y., Guo Q., Ren B., Peng Q., Zou L., Zhu Y., Tian Y. Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: A meta-analysis and systematic review // *Radiat. Oncol.* – 2020. – Vol. 15. – No. 17(2020). <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-020-1463-1#citeas>.

ТҰЖЫРЫМ

С.А. Копочкина¹, А.Д. Савхатова², М.Д. Зекебаев²,
Д.Е. Чен¹, Э.Р. Давлетгильдеев¹

¹С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» ҚЕАҚ,
Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Қазақ онкология және радиология ғылыми зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

COVID-19 пандемия аясындағы сүт безі жергілікті ісігінің сәулелі терапиясының интенсификациясы

Өзектілігі: Қазақстан Республикасында сүт безі қатерлі ісігі 14,5% үлес салмақпен (2019 жылы – 15,2%) екі жыныс бойынша халық арасында қатерлі ісік ауруларының құрылымында бірінші орынға ие. Бұл жағдай 2004 жылдан бері тұрақты, сонымен қатар, сүт безі қатерлі ісігі әйелдер онкопатологиясы құрылымында бірінші орында және үнемі осы позицияны иеленеді – 44,3%⁰⁰⁰⁰ (2019 жылы – 51,6%⁰⁰⁰⁰). 1980 жылдардың басында сүт безі қатерлі ісігіне байланысты мамандандырылған көмек көрсету стандарты ретінде сәулелік терапия қолданылды. COVID-19 пандемиясының аясында бізге денсаулық сақтау саласындағы қорларды қайтадан ұйымдастыру үшін басты басымдықтарды анықтау қажеттілігі, сонымен қатар радиациялық әдіс тиімділігінің экономикалық және клиникалық теңгерімі туралы маңызды мәселе туындады. Бұл әдебиет шолу негізгі рандомизирленген сынақтардың нәтижелерін талдауға, сүт безі қатерлі ісігін сәулелік емдеудің гипофракцияланған және стандартты фракциялық режимдерден кейінгі нәтижелерін салыстыруға бағытталған.

Зерттеу мақсаты: Негізгі рандомизирленген сынақтардың нәтижелерін талдау және солардың ішінде гипофракциялық (ГФ) және стандартты фракциялық (СФ) режимдеріндегі сәулелік терапияның сүт безі қатерлі ісігін емдеуде нәтижелерін салыстыру.

Әдістер: Осы әдебиет шолуда біз сәулелік терапияның гипофракциялық режиміне бағытталған негізгі рандомизирленген зерттеулердің нәтижелерін, қатысқан пациенттердің Америкалық терапиялық радиология және онкология қоғамының (ASTRO) әдістемелеріне сәйкес адекватты іріктелуіне мұқият назар аудара отырып, гипофракциялаудың клиникалық практикаға енуіне байланысты оның радиобиологиялық аспектілеріне мән бөліп қарастырдық. Зерттеуге қажетті материалдарды іздеу «PubMed» дәлелді медицина дерекқорында 2000-2021 жж аралығында, «радиотерапия», «сүт безі қатерлі ісігі», «дозаны гипофракциялау» кілт сөздерін қолдана отырып жүзеге асырылды. Зерттеуге қосу критерийлеріне T1-3, N0-1 сатыларындағы сүт безі қатерлі ісігі диагнозы қойылған, сәулелік терапияны стандартты фракциялау немесе гипофракциялау режимдерінде өткен, кез келген жастағы пациенттер қатысқан негізгі рандомизирленген зерттеулердің деректері сәйкес келді.

Нәтижелер: Негізгі рандомизирленген зерттеулердің нәтижелері бойынша гипофракцияланған режим қалыпты тіндерде болатын кеш әсер бойынша стандартты режимнен ерекшеленбейді және сонымен бірге онкологиялық процесті жақсы бақылауға қол жеткізіледі.

Қорытынды: ГФ өзінің тиімділігі мен қауіпсіздігін дәлелдеді, сонымен қатар ерте кезеңдегі сүт безі қатерлі ісігін емдеуде кеш және/немесе жедел сәулелік уыттылық бойынша одан да жақсы көрсеткіштеге ие және болашақта сүт безін сақтайтын хирургиялық операциядан кейінгі ерте кезеңдердегі сәулелік терапияның жаңа стандарты болуы мүмкін.

Түйінді сөздер: радиотерапия, сүт безі ісігі, дозаны гипофракциялау.

ABSTRACT

S.A. Kopychkina¹, A.D. Savkhatova², M.D. Zekebaev²,
D.E. Chen¹, E.R. Davletgildyev¹

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University NAO,
Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Kazakh Institute of Oncology and Radiology JSC,
Almaty, the Republic of Kazakhstan

Intensification of radiation therapy for localized breast cancer in the settings of the COVID-19 pandemic: A literature review

Relevance: Since 2004, breast cancer steadily ranks first in the structure of the incidence of malignant neoplasms in the Republic of Kazakhstan in both sexes. In 2020, its share was 14.5% (vs. 15.2% in 2019). Breast cancer also constantly ranks first in the structure of female cancer incidence, with 44.3%⁰⁰⁰⁰ in 2020 (vs. 51.6%⁰⁰⁰⁰ in 2019). In the early 1980s, radiation therapy was a standard specialized treatment for breast cancer. The current realities of the COVID-19 pandemic require a reorganization of healthcare facilities to determine the priorities. It is also important to balance the economic and clinical efficacy of radiotherapy methods applied.

The study aimed to analyze the results of large randomized trials and compare breast cancer outcomes after hypofractionated and standard fractionation radiation treatment.

Methods: We reviewed the results of large randomized trials of hypofractionated radiation therapy, emphasizing adequate patient selection according to the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) guidelines. Radiobiological aspects of hypofractionation were considered due to its implementation in clinical practice. The research materials were obtained from the “PubMed” database of evidence-based medicine by the keywords “radiotherapy,” “breast cancer,” “hypofractionation dose” for the period 2000-2021. Large randomized trials involving patients of any age diagnosed with stages T1-3, N0-1 breast cancer, who underwent beam therapy in standard or hypofractionated mode, met the criteria for inclusion in this study.

Results: According to the results of large randomized trials, the hypofractionated regimen is similar to the standard regimen in terms of late effects on normal tissues and ensures good control over the oncological process.

Conclusions: Hypofractionation has proven effectiveness and safety and has lower late and/or acute radiation toxicity when treating early breast cancer. Hypofractionation can become a new standard of radiation therapy at early stages after breast-conserving surgery.

Keywords: radiotherapy, breast cancer, dose hypofractionation.

Прозрачность исследования – Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Чен Д.Е.; научный дизайн – Давлетгильдеев Э.Р.; исполнение заявленного научно исследования – Копочкина С.А.; интерпретация заявленного научно исследования – Зекебаев М.Д.; создание научной статьи – Савхатова А.Д.

Информация об авторах:

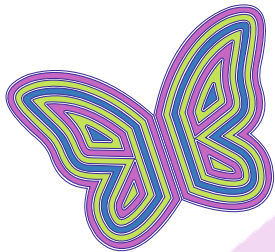
Копочкина Сабина Асхатқызы (корреспондирующий автор) – врач-резидент лучевой терапии 1-года, Республика Казахстан, 050010, г. Алматы, ул. Валиханова, 84/51, e-mail: sabina.kopychkina@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-6177>;

Чен Дмитрий Евгеньевич – врач-резидент лучевой терапии 1-года, e-mail: fan.mu.97@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-3434>;

Давлетгильдеев Эльдар Рашидович – врач-резидент лучевой терапии 1-года, e-mail: davl.eldar@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8084-936X>;

Зекебаев Мирас Дюсенгалиевич – врач-лучевой терапевт отделения ДСЛТ КазНИИОИР, e-mail: zekebaev_miras@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2111-5029>;

Савхатова Акмарал Доспуловна – канд. мед. наук, врач-лучевой терапевт, заведующая отделением ДСЛТ КазНИИОИР, e-mail: akma_s10@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3942-480X>.



**Созданный
в 2008 году
общественный фонд**

ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

– это некоммерческая,
неправительственная благотворительная
организация, поддерживающая все
формы борьбы против рака.

МИССИЯ ФОНДА – в объединении усилий и потенциала
всего общества ради спасения тех, кого можно спасти, и
обеспечения достойной жизни тем, кого спасти нельзя.

ЦЕЛЬ – содействие развитию онкологической службы
Казахстана, включая деятельность, способствующую:

- эффективной профилактике
- ранней диагностике
- качественному лечению
- доступной паллиативной помощи

Общественный фонд «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»

Исполнительный директор: **Гульнара Кунирова**

Юридический адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Назарбаева, 148-32

Фактический адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050020, ул. Бегалина, 73 А

тел: +7 (727) 973-03-03, +7 (708) 973-03-03

e-mail: oncologykz@gmail.com, web: www.oncology.kz

Банковские реквизиты:

IBAN (KZT): KZ526017131000056375

IBAN (USD): KZ406017131000054457

IBAN (EUR): KZ456017131000053785

IBAN (RUB): KZ636017131000057923

Алматинский Областной Филиал

Народного Банка Казахстана

БИК: HSBKZZKX

Кбе-18

Для спонсорских переводов:

КНП-119



ҚАТЕРЛІ ІСІКПЕН КҮРЕСЕЙІК
TOGETHER AGAINST CANCER
ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

ҚОҒАМДЫҚ ҚОРЫ • PUBLIC FUND • ОБЩЕСТВЕННЫЙ ФОНД

