

ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№1 (63) 2022

СТАТИСТИКА
ДИАГНОСТИКА
ЛЕЧЕНИЕ
ОБЗОРЫ
ЛЕКЦИИ
МАСТЕР-КЛАССЫ





Kazakhstan
Cancer
Society

Are you a member?
Ал сіз қауымдастыққа кіргіңіз бе?



ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№1 (63) 2022

DOI журнала 10.52532/2521-6414

DOI выпуска 10.52532/2521-6414-2021-1-63-1-92

Научно-практический журнал Казахского НИИ онкологии и радиологии

Редакционный совет:

Dzhugashvili 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., академ. 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., академ. 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)
Моисеев 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., академ. 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., академ. 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 -

Малышева 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

Журнал внесен в Перечень изданий КОКСОН МОН, рекомендуемых для публикации основных результатов научной деятельности

Журнал цитируется в базе данных РИНЦ и имеет ненулевой импакт-фактор

Журнал имеет ненулевой импакт-фактор по Казахстанской базе цитирования (АО НЦ НТИ)

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. № 10. Тираж 500 экз.
Журнал выпускается 1 раз в квартал

Содержание

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Ж.М. Алимов, Н.С. Каримова.** Динамика заболеваемости и смертности при злокачественных новообразованиях головы и шеи в мире и Республике Узбекистан 4
- О.В. Шатковская.** Проблемы лекарственного обеспечения онкологических больных в Республике Казахстан..... 11

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Д.А. Тулеуова, Г.А. Серикбаев, А.К. Курманалиев, Ж.У. Пысанова, А.М. Елекбаев.** Клинико-эпидемиологическая характеристика сарком костей в Республике Казахстан в 2010-2019 гг. 17
- А.А. Хожаев, Д.Р. Кайдарова, Т.Т. Садыкова, А.В. Рубанова.** Эпидемиологические аспекты колоректального рака в Республике Казахстан 25

ДИАГНОСТИКА

- Yu.T. Dauytova, Zh.Zh. Zholdybay, Zh.K. Zhakenova, J.M. Amankulov, S.S. Baigulova.** PET/CT in assessing the lymphoma response to treatment 32
- Е.В. Филиппенко, Ж.М. Аманкулов, Ж.Ж. Жолдыбай, Ж.К. Жакенова, А.С. Панина, С.Л. Касенова.** Компьютерно-томографические особенности хронической обструктивной болезни легких в сочетании с раком легкого..... 36
- А.Ф. Suleimanov, А.В. Saduakassova, D.V. Vinnikov, V.S. Pokrovsky.** Predictive value of ¹⁸F-FDG accumulation in visceral fat activity to detect epithelial ovarian cancer metastases..... 41

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Т.Т. Садыкова, М.А. Кузикеев, Б.К. Сарсембаев, Е.К. Оразбек.** Опыт применения перидуральной анестезии в онкохирургической практике: Клинический случай..... 47
- Н.Б. Табынбаев, Т.А. Курманов, А.К. Дигай, Ш.Б. Мугалбеков, А.К. Мукажанов, У. Жаныбырбекулы, Д.Д. Мустафинов.** Опыт коррекции постлучевой стриктуры мочеочника червеобразным отростком кишечника: Клинический случай..... 51

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- А.Т. Алмабек, Д.Р. Кайдарова, В.Б. Ким, И.Р. Хусаинова.** Аспекты лучевой терапии метастазов рака молочной железы в головной мозг: обзор литературы..... 56
- Н.А. Чичуа, А.А. Байназарова, М.С. Дмитренко, К.К. Смагулова, Р.З. Абдрахманов, А.Т. Кемелжанов.** Принципы лечения злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, сочетающихся с беременностью: Обзор литературы 64
- А.И. Мурина, А.Р. Уаисова, А.М. Ергалиева.** Онкологиялық тәжірибедегі мақсатты терапияның артықшылықтары мен үміттері: Әдебиетке шолу 70
- Т.Т. Садыкова, М.А. Кузикеев, Б.К. Сарсембаев, Е.К. Оразбек.** Определение прокальцитонина в онкологической практике – результаты и перспективы 81

РУКОВОДСТВО ДЛЯ АВТОРОВ

- Руководство для авторов по оформлению рукописи..... 87



Құрметті оқырмандар!

«Қазақстанның Онкологиясы мен радиологиясы» журналының 2022 жылғы бірінші шығарылымының беттерінде сіздермен кездескенімізге қуаныштымыз!

Редакция атынан және жеке өз атымынан біздің авторлар мен оқырмандарды журналымыздың ҚР БҒМ Білім беру саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитетінің ресми басылымдар тізбесіне енуімен құттықтаймын!

Журналдың БҒСБК-ға кіруін ескере отырып, ұсынылған мақалалар саны артты, сонымен бірге ғылыми компонент пен техникалық дизайнға қойылатын талаптар айтарлықтай өсті. Барлық авторларды мақалаларға қойылатын талаптарға елеулі назар аударуға шақырамыз, бұл мақаланы жариялауға қабылдау рәсімін айтарлықтай жеңілдетеді.

Ағымдағы нөмірде «Өкпенің созылмалы обструктивті ауруының өкпе обырымен үйлесіміндегі компьютерлік-томографиялық ерекшеліктері» мақаласында сәулелік диагностика бағыты бойынша бірлескен зерттеулердің нәтижелері ұсынылған.

Ағылшын тілінде жарияланып отырған: «Аналық бездің эпителий обырындағы метастазаны анықтау» және «ПЭТ/КТ мәліметтері бойынша лимфомаларды емдеудің тиімділігін бағалау үшін висцеральды май тінінде 18F-FDG жинақтау деңгейінің болжамды мәні» туралы мақалалар қызықты.

2010-2019 жылдар аралығындағы Қазақстан Республикасындағы сүйек саркомалары бойынша клиникалық-эпидемиологиялық жағдайды және Қазақстан Республикасындағы онкологиялық науқастарды дәрі-дәрмекпен қамтамасыз ету проблемаларын егжей-тегжейлі талдау нәтижелері туралы жарияланымдар да назар аударарлық.

Онкологиялық практика бойынша мақалаларда Нұр-Сұлтан қаласындағы ҰҒО-да несепажардың сәуледен кейінгі структурасы кезіндегі аппендикулярлық пластиканың клиникалық жағдайы және онкохирургиялық практикада перидуральды анестезияны қолданудың клиникалық тәжірибесі сипатталған. Сондай-ақ, авторлар онкологиялық тәжірибеде прокальцитонинді анықтаудың нәтижелері мен перспективаларын сипаттайды.

Құрметті әріптестер, 2022 жылғы 27 сәуір мен 29 сәуірде «ТМД және Еуразия елдерінің онкологтары мен радиологтарының XIII съезі» өтетінін еске саламыз! Толық ақпаратпен <http://adior-onco2022.com> сайтында таныса аласыздар.

Баршаңызды Наурыз мейрамымен құттықтаймыз және зор денсаулық, нәтижелі зерттеулер мен сапалы мақалалар тілейміз!

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

Дорогие читатели!

Рады встрече с вами на страницах первого в 2022 году выпуска журнала «Онкология и радиология Казахстана»!

От лица редакции и себя лично, поздравляю наших авторов и читателей! Журнал вошел в Перечень официальных изданий Комитета по обеспечению качества в сфере образования МОН РК.

Учитывая вхождение Журнала в Список ККСОН, увеличилось количество подаваемых рукописей. Вместе с тем, требования к научной составляющей и техническому оформлению статей значительно возросли. Призываем всех авторов уделять серьезное внимание требованиям, предъявляемым к рукописям, что значительно облегчит процедуру приема рукописи к публикации.

В текущем в статье «Компьютерно-томографические особенности хронической обструктивной болезни легких в сочетании с раком легкого» представлены результаты совместных исследований по направлению «лучевая диагностика».

Представляют интерес две статьи на английском языке: о прогностической ценности уровня накопления 18F-FDG в висцеральной жировой ткани для определения метастазирования при эпителиальном раке яичников и оценке эффективности лечения лимфом по данным ПЭТ/КТ.

Заслуживают внимания результаты подробного анализа клинико-эпидемиологической ситуации по саркомам костей в Республике Казахстан за период с 2010 по 2019гг. Также изучены проблемы лекарственного обеспечения онкологических больных в Республике Казахстан.

Наши авторы представили обзоры литературы по вопросам целевой терапии в онкологии (на казахском языке), принципам лечения злокачественных новообразований у беременных, а также аспектам лучевой терапии метастазов рака молочной железы в головной мозг.

Статьи по онкологической практике содержат описание клинического случая аппендикулярной пластики при постлучевой стриктуре мочеоточника в ННОЦ г. Нур-Султан и клинического опыта применения перидуральной анестезии в онкохирургической практике. Авторы также описывают результаты и перспективы определения прокальцитонина в онкологической практике.

Уважаемые коллеги, напоминаем Вам, что 27-29 апреля 2022 года состоится «XIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии»! Подробная информация доступна на сайте <http://adior-onco2022.com>

Поздравляем всех с Весенним праздником Наурыз и желаем крепкого здоровья, оптимизма, результативных исследований и качественных статей!

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

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ГОЛОВЫ И ШЕИ В МИРЕ И РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Ж.М. АЛИМОВ¹, Н.С. КАРИМОВА¹

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность: По данным GLOBOCAN 2020, количество новых зарегистрированных случаев опухоли головы и шеи во всем мире без разделения по полу и возрасту составило 369 980 случая, при этом количество летальных исходов – 367 285 человек. Заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) головы и шеи неуклонно растет как в Республике Узбекистан, так и во всем мире. В Республике Узбекистан показатель распространенности ЗНО головы и шеи в абсолютном выражении вырос с 2 906 случаев в 2016 году до 2 951 случая в 2020 году, прирост этого показателя по сравнению с 2016 годом составил 45 случаев.

Цель исследования: провести оценку эпидемиологических тенденций опухолей головы и шеи в мире и Республике Узбекистан в 2015-2020 гг.

Материалы и методы: Анализ ситуации по опухолям головы и шеи в мире проведен на основании данных GLOBOCAN. Объектом исследования явились статистические данные обо всех случаях ЗНО головы и шеи в Республике Узбекистан по отчетным данным, предоставляемыми онкологическими учреждениями, согласно принятой государственной форме учетно-отчетной документации Министерство Здравоохранение Республики Узбекистан №7ССВ «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями». По Республике Узбекистан проведена оценка заболеваемости, распространённости и смертности от ЗНО головы и шеи с определением трендов и среднегодового среднего возраста больных опухолями головы и шеи.

Результаты: Мировые тенденции заболеваемости и смертности от ЗНО головы и шеи демонстрируют различия в зависимости от территорий и уровня экономического развития. В 2020 году в Узбекистане было зарегистрировано 13 552 случая смерти от ЗНО головы и шеи (в том числе 6323 и 7229 у пациентов мужского и женского пола, соответственно). Показатель смертности от ЗНО головы и шеи на 100 000 населения Республики Узбекистан составил 40,0‰, что на 0,35% выше, чем в 2019 году и на 28,7% выше, чем в 2009 году.

Заключение: Анализ эпидемиологической ситуации по ЗНО головы и шеи в Республике Узбекистан показал тенденцию к нарастанию данного заболевания. Это определяет необходимость дальнейших дополнительных исследований вопросов диагностики ЗНО головы и шеи.

Ключевые слова: злокачественные новообразования головы и шеи, онкоэпидемиология, Республика Узбекистан, заболеваемость, смертность.

Введение: Рак является серьезным заболеванием, ведущий к резкому ухудшению качества жизни и летальным исходам [1, 2]. На сегодняшний день онкологические заболевания опережают показатели смертности от инсульта и ишемической болезни сердца во многих странах [1]. Вариабельность течения болезни и число неблагоприятных и летальных исходов у онкологических больных растёт. Это связано с распространением основных факторов риска рака среди населения, а также с социально-экономическим развитием стран [3, 4].

Злокачественные новообразования (ЗНО) глотки занимают относительно небольшой процент от общего числа онкологического заболеваний. Рак носоглотки составляет 0.1-3% от всех ЗНО и до 2% среди ЗНО головы и шеи. Чаще встречается у мужчин (в соотношении 4:1) в возрасте от 15 до 25 и от 40 до 60 лет, преимущественно в странах Юго-Восточной Азии [3]. В странах Европы данный показатель не превышает 4.0 на 100.000 населения [5].

Поздняя диагностика ЗНО головы и шеи остаётся актуальной проблемой. Своевременная диагностика данных заболеваний на ранних стадиях обуславливает положительные результаты лечения. Рак носоглотки опасен ранним началом регионарного метастазирования в лимфатические узлы. Лечение рака носоглотки на поздних стадиях осложняется за счёт инвазии опухоли в окружающие структуры (мышцы, кости черепа, и позвоночника, нервы, магистральные сосуды). Однако, по данным некоторых авторов, от 55 до 97% пациентов начинают лечение уже с местно-распространённой стадией опухолевого процесса и метастазированием в регионарные лимфатические узлы [6].

Однако, по данным некоторых авторов, от 55 до 97% пациентов поступают на лечение уже с местно-распространённой стадиях опухолевого процесса и метастазированием в регионарные лимфатические узлы [6].

Этиология возникновения ЗНО головы и шеи по-прежнему является предметом изучения. Существуют факторы риска, присущие данным заболеваниям – это носительство вируса Эпштейн-Барра, монголоидная раса, редкие аномалии развития, алкоголизм, табакокурение и вред от профессиональных заболеваний [6, 7].

ЗНО головы и шеи часто проявляется появлением на шее пальпируемых лимфатических узлов, пораженных метастазами. Еще одним частым симптомом данного заболевания является снижение слуха, вызванное закупоркой евстахиевой трубы, в результате чего появляется выпот в полости среднего уха. К прочим симптомам можно отнести ушную боль, гнойную кровавую риноррею, явные носовые кровотечения, парез черепного нерва и увеличение шейных лимфоузлов. Поражаются 4, 6 и 3 пары черепных нервов вследствие их близкого расположения к кавернозному синусу. Лимфоузлы одной половины шеи тесно взаимосвязаны с лимфоузлами противоположной стороны, вследствие чего характерно двустороннее метастазирование [8, 9].

В качестве диагностических процедур, по данным литературы, необходимо проводить:

- Эндоскопическое исследование с биопсией
- Лучевая диагностика для определения стадии процесса

При подозрении на ЗНО головы и шеи рекомендовано проведение диагностической эндоскопии, взятие материала для биопсии подозрительного участка ткани. Не следует назначать открытую биопсию шейных лимфоузлов в качестве начальной процедуры, хотя в ряде случаев часто рекомендуется проведение пункционной биопсии. Выполняют МРТ головы с контрастированием гадолинием (с подавлением сигнала от жировой ткани) головы с особым вниманием к носоглотке и основанию черепа, так как основание черепа поражается примерно у 25% пациентов. КТ исследование также необходимо для детального описания поражения костей основания черепа. ПЭТ КТ применяют для диагностики степени распространенности процесса [10]. У пациентов с длительной шейной лимфаденопатией в качестве единственного симптома необходимо произвести дифференциальную диагностику с лимфопролиферативными заболеваниями, носительством вируса Эпштейн-Барра [11]. Целесообразно проведение консультаций таких пациентов следующими специалистами: невропатолог, офтальмолог, гематолог, вирусолог [6].

Цель исследования: провести оценку эпидемиологических тенденций опухолей головы и шеи в мире и Республике Узбекистан в 2015-2020 гг.

Материалы и методы: Анализ ситуации по опухолям головы и шеи в мире проведен на основании данных GLOBOCAN. Объектом исследования явились статистические данные обо всех случаях ЗНО головы и шеи в Республике Узбекистан по отчетным данным, предоставляемыми онкологическими учреждениями, согласно принятой государственной форме учетно-отчетной документации Министерство Здравоо-

хранение Республике Узбекистан №7ССВ «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» [12, 13]. По Республике Узбекистан проведена оценка заболеваемости, распространенности и смертности от ЗНО головы и шеи с определением трендов и среднегодового среднего возраста больных опухолями головы и шеи.

Результаты:

Заболеваемость и смертность от ЗНО головы и шеи в мире

По данным GLOBOCAN 2020, количество новых зарегистрированных случаев ЗНО головы и шеи во всем мире без разделения по полу и возрасту составило 369 980 случаев, при этом количество летальных исходов – 367 285 человек [7].

ЗНО головы и шеи охватывает широкий спектр гетерогенных заболеваний, которые возникают в области головы и шеи, включая рак, исходящий из полости рта, носоглотки, ротоглотки, гортани. Каждый подтип в этой группе связан с уникальной этиологией, эпидемиологическими тенденциями и терапией. Плоскоклеточная карцинома головы и шеи является основным гистологическим типом и занимает шестое место по распространенности в мире.

Всего в США в 2019 г. зарегистрировано 53 000 новых случаев заболевания и 10 860 случаев смерти от ЗНО головы и шеи. По оценке Всемирной организации здравоохранения, в 2030 г. будет зарегистрировано 439 000 случаев рака ротовой полости и ротоглотки [14].

Эпидемиологическая тенденция ЗНО головы и шеи значительно изменилась из-за увеличения заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки. Что касается стадирования опухоли, 29% случаев классифицируются как локализованные случаи, 47% – региональные случаи и 20% – отдаленные случаи.

В Российской Федерации ежегодно регистрируют более 80 000 больных ЗНО головы и шеи. Более 90% всех ЗНО головы и шеи относятся к плоскоклеточному раку. Наиболее частыми локализациями являются полость рта, гортань, ротоглотка, гортаноглотка и носоглотка [15].

Заболеваемость и смертность от ЗНО головы и шеи в Республике Узбекистан

Всего в 2020 году в Республике Узбекистан впервые выявлено 21 976 (2019 г. – 24 648) случаев злокачественных опухолей (в том числе, 9059 и 12917 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Темп прироста данного показателя был отрицательным по сравнению с 2019 годом и составил (-12,1%) (в 2019 г. темп прироста был положительным и составил 5,4%).

ЗНО полости рта и глотки в структуре онкологической заболеваемости среди мужского населения в Республике Узбекистан в 2020 г. составили 2,0% (рисунок 1). Среди женщин эта нозология не занимала значительного места.

В 2020 году доля больных раком головы и шеи от абсолютного числа больных раком снизилась по сравнению с 2019 годом (таблица 1).



Рисунок 1 – Структура онкологической заболеваемости среди мужского населения в Республике Узбекистан в 2020 г. (в процентах)

Таблица 1 – Удельный вес больных с ЗНО головы и шеи, выявленных активно за 2015-2020 гг. (%)

| Отчетный период (год) | Всего ЗНО (C00-C97), % от абсолютного числа | C01,02,07,08,09,10,11,12,13,14 | C03 | C05 |
|-----------------------|---|--------------------------------|------|------|
| 2015 | 21,7 | 22,5 | 21,3 | 26,7 |
| 2016 | 18,1 | 27,7 | 20,9 | 24,1 |
| 2017 | 20,3 | 25,1 | 21,3 | 26,8 |
| 2018 | 22,7 | 25,5 | 24,3 | 22,2 |
| 2019 | 22,1 | 34,2 | 43,5 | 56,5 |
| 2020 | 22,5 | 31,1 | 34,7 | 25,0 |

Примечания: C01,02,07,08,09,10,11,12,13,14 – ЗНО полости рта и глотки, C03 – ЗНО десны, C05 – ЗНО нёба.

Количество больных, состоящих на учете в онкологических учреждениях, в 2015 г. составило 43,2%. К 2020 г. этот показатель снизился на 3,8% и составил 39,4% (таблица 2).

Таблица 2 – Доля больных, состоящих на учете в онкологических учреждениях Узбекистана 5 лет и более с момента постановки диагноза, (%)

| Отчетный период (год) | Всего ЗНО (C00-C97), % от абсолютного числа больных | C01,02,07,08,09,10,11,12,13,14 | C03 | C05 |
|-----------------------|---|--------------------------------|------|------|
| 2015 | 43,2 | 45,7 | 37,4 | 21,7 |
| 2016 | 41,8 | 41,2 | 41,9 | 34,1 |
| 2017 | 42,3 | 36,8 | 31,4 | 26,3 |
| 2018 | 39,4 | 38,5 | 31,0 | 35,6 |
| 2019 | 39,4 | 38,1 | 31,0 | 26,5 |
| 2020 | 39,4 | 37,8 | 27,5 | 23,4 |

Примечания: C01,02,07,08,09,10,11,12,13,14 – ЗНО полости рта и глотки, C03 – ЗНО десны, C05 – ЗНО нёба.

В 2020 году доля больных с морфологически подтвержденным диагнозом ЗНО (88,7%) практически не отличалась от 2015 г. (87,0%) (таблица 3).

Таблица 3 – Удельный вес больных с морфологически подтвержденным диагнозом ЗНО головы и шеи в Республике Узбекистан, 2015-2020 годы (%)

| Отчетный период (год) | Всего ЗНО (C00-C97), % | C01,02,07,08,09,10,11,12,13,14 | C03 | C05 |
|-----------------------|------------------------|--------------------------------|------|-------|
| 2015 | 87,0 | 95,3 | 89,3 | 93,3 |
| 2016 | 84,4 | 88,6 | 76,9 | 86,2 |
| 2017 | 82,7 | 71,0 | 64,0 | 90,2 |
| 2018 | 88,1 | 91,4 | 85,1 | 100,0 |
| 2019 | 88,7 | 93,4 | 96,7 | 95,7 |
| 2020 | 88,7 | 93,9 | 97,3 | 84,4 |

Примечания: C01,02,07,08,09,10,11,12,13,14 – ЗНО полости рта и глотки, C03 – ЗНО десны, C05 – ЗНО нёба.

Распространенность заболевания снизилась на 0,9% по сравнению с 2015 годом, составив 8,0‰ в 2015 году и 7,1‰ в 2020 году (таблица 4).

Благодаря хорошо организованной патоморфологической службе в региональных филиалах Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан (РСНПМЦОиР МЗ РУз), диагноз всех пациентов подтверждается гистологическим исследованием. Это помогает выбрать правильную тактику лечения, точ-

но оценив стадию заболевания и злокачественность новообразования.

Степень распространенности опухолевого процесса является одной из важных составляющих прогноза онкологических заболеваний. В 2020 году 46,1% ЗНО головы и шеи были диагностированы в I-II стадии заболевания (2015 г. – 40,4%), 27,2% – в III стадии (2015 г. – 39,4%), и 17,5% – в IV стадии (2015 г. – 16,0%). Прирост запущенных случаев за последние 6 лет имел отрицательную динамику. Удельный вес больных с опухолевым процессом головы и шеи I-II, III и IV стадий представлен в таблицах 5-7.

Таблица 4 – Распространенность злокачественных новообразований головы и шеи в РУз, 2015-2020 годы (на 100 000 населения)

| Отчетный период (год) | C01,02,07,08,09,10,11,12,13,14, абс. (‰) | C03, абс. (‰) | C05, абс. (‰) | Всего ЗНО (C00-C97), абс. (‰) |
|-----------------------|--|---------------|---------------|-------------------------------|
| 2015 | 2522 (8,0) | 270 (0,9) | 161 (0,5) | 111126 (351,9) |
| 2016 | 2428 (7,7) | 296 (0,8) | 182 (0,6) | 99830 (310,8) |
| 2017 | 2270 (7,0) | 299 (0,9) | 171 (0,5) | 95802 (295,8) |
| 2018 | 2242 (6,8) | 307 (0,9) | 149 (0,5) | 96575 (294,5) |
| 2019 | 2376 (7,1) | 337 (1,0) | 170 (0,5) | 103063 (311,6) |
| 2020 | 2418 (7,1) | 349 (1,0) | 184 (0,5) | 107196 (316,2) |

Примечания: C01,02,07,08,09,10, 11,12,13,14 – ЗНО полости рта и глотки, C03 – ЗНО десны, C05 – ЗНО нёба.

Таблица 5 – Удельный вес больных с опухолевым процессом головы и шеи I-II стадии в Республике Узбекистан, 2015-2020 годы (%)

| Отчетный период (год) | Всего ЗНО (C00-C97) | C01,02,07,08,09,10, 11,12,13, 14 | C03 | C05 |
|-----------------------|---------------------|----------------------------------|------|------|
| 2015 | 40,4 | 47,2 | 20,2 | 37,4 |
| 2016 | 38,7 | 45,6 | 35,2 | 48,3 |
| 2017 | 41,5 | 34,3 | 40,0 | 43,9 |
| 2018 | 45,9 | 45,1 | 54,1 | 61,1 |
| 2019 | 48,1 | 49,9 | 59,0 | 69,6 |
| 2020 | 46,1 | 46,7 | 49,3 | 68,8 |

Примечания: C01,02,07,08,09,10, 11,12,13,14 – ЗНО полости рта и глотки, C03 – ЗНО десны, C05 – ЗНО нёба.

Увеличение доли пациентов с I-II стадиями способствует выбору правильной тактики лечения и повышению эффективности лечения (таблица 5).

Практически бессимптомное течение на ранних стадиях, поздняя обращаемость и диагности-

ка онкологических заболеваний, а также неправильная тактика ведения больных врачами общей практики и оториноларингологами могут стать причиной запущенной формы ЗНО головы и шеи (таблицы 6, 7).

Таблица 6 – Удельный вес больных с опухолевым процессом головы и шеи III стадии в Республике Узбекистан, 2015-2020 годы (%)

| Отчетный период (год) | Всего ЗНО (C00-C97) | C01,02,07,08,09,10,11,12,13,14 | C03 | C05 |
|-----------------------|---------------------|--------------------------------|------|------|
| 2015 | 39,4 | 39,0 | 59,6 | 51,6 |
| 2016 | 37,0 | 38,1 | 34,1 | 41,4 |
| 2017 | 34,3 | 31,8 | 22,7 | 43,9 |
| 2018 | 27,6 | 33,1 | 25,7 | 22,2 |
| 2019 | 27,1 | 32,5 | 36,1 | 17,4 |
| 2020 | 27,2 | 35,1 | 41,3 | 25,0 |

Примечания: C01,02,07,08,09,10, 11,12,13,14 – ЗНО полости рта и глотки, C03 – ЗНО десны, C05 – ЗНО нёба.

Как видно из таблицы 7, при IV стадии количество обращений пациентов уменьшилось к 2020 году по сравнению с 2015 годом по всем нозологиям. Заболеваемость только C05 в 2020 году составила 3,1% (почти в 3 раза ниже, чем в 2015 году) (таблица 7).

В 2020 году в Узбекистане было зарегистрировано 13 552 смертных случаев от ЗНО головы и шеи

(в том числе 6323 и 7229 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Показатель смертности от ЗНО на 100 000 населения Республики Узбекистан составил 40,0, что на 0,35% выше, чем в 2019 году. Показатели смертности больных от ЗНО головы и шеи за период с 2015 по 2020 приведены в таблице 8.

Таблица 7 – Удельный вес больных с опухолевым процессом головы и шеи IV стадии в Республике Узбекистан, 2015-2020 годы (%)

| Отчетный период (год) | Всего ЗНО (C00-C97) | C01,02,07,08,09,10,11,12,13,14 | C03 | C05 |
|-----------------------|---------------------|--------------------------------|------|------|
| 2015 | 16,0 | 13,8 | 12,2 | 11,0 |
| 2016 | 15,6 | 9,7 | 8,8 | 7,0 |
| 2017 | 16,6 | 9,4 | 7,0 | 6,4 |
| 2018 | 15,7 | 12,5 | 14,9 | 11,1 |
| 2019 | 14,2 | 10,7 | 4,9 | 13,0 |
| 2020 | 17,5 | 15,0 | 9,3 | 3,1 |

Примечания: C01,02,07,08,09,10, 11,12,13, 14 – ЗНО полости рта и глотки, C03 – ЗНО десны, C05 – ЗНО нёба.

Таблица 8 – Смертность больных от ЗНО головы и шеи в Республике Узбекистан, 2015-2020 годы (на 100 000 населения)

| Отчетный период (год) | C01,02,07,08,09,10,11,12,13,14, абс. (%000) +C03, C05 за 2015 г. | C03, абс. (%000) | C05, абс. (%000) | Всего ЗНО (C00-C97), абс. (%000) |
|-----------------------|--|------------------|------------------|----------------------------------|
| 2015 | 445 (1,4) | - | - | 12235 (38,7) |
| 2016 | 359 (1,1) | 57 (0,2) | 15 (0,0) | 14068 (43,8) |
| 2017 | 329 (1,0) | 53 (0,2) | 18 (0,1) | 14373 (44,7) |
| 2018 | 377 (1,1) | 40 (0,1) | 28 (0,1) | 13541 (41,1) |
| 2019 | 337 (1,0) | 36 (0,1) | 9 (0,0) | 13504 (40,6) |
| 2020 | 393 (1,2) | 24 (0,1) | 12 (0,0) | 13552 (40,0) |

Примечания: C01,02,07,08,09,10, 11,12,13, 14 – ЗНО полости рта и глотки, C03 – ЗНО десны, C05 – ЗНО нёба.

Доля больных, умерших в течение первого года после постановки диагноза из взятых на учет в предыдущем году, составила 18,3% (2015 г. – 23,2%, в 2016 г. –

22,3%, в 2017 г. – 22,4%, в 2018 г. – 20,7, в 2019 г. – 19,6). В течение последних 6 лет наблюдается динамическое уменьшение данного показателя (таблица 9).

Таблица 9 – Летальность больных в течение года с момента постановки диагноза ЗНО головы и шеи в Республике Узбекистан, 2015-2020 годы (%)

| Отчетный период (год) | Всего ЗНО (C00-C97), % | C01,02,07,08,09,10,11,12,13,14, % | C03, % | C05, % |
|-----------------------|------------------------|-----------------------------------|--------|--------|
| 2015 | 17,4 | | 26,3 | |
| 2016 | 22,3 | 20,9 | 21,4 | 70,0 |
| 2017 | 22,4 | 18,8 | 16,9 | 26,9 |
| 2018 | 20,7 | 17,9 | 21,6 | 22,2 |
| 2019 | 19,6 | 19,9 | 18,9 | 16,7 |
| 2020 | 18,3 | 14,1 | 14,8 | 13,0 |

Примечания: C01,02,07,08,09,10, 11,12,13, 14 – ЗНО полости рта и глотки, C03 – ЗНО десны, C05 – ЗНО нёба.

Анализ данных показал, что в течение последних 6 лет наблюдается динамическое уменьшение данного показателя.

Обсуждение: Эпидемиологические данные по ЗНО головы и шеи в Узбекистане показывают корреляции, нетипичные для мировой статистики, и значительно превышают аналогичные мировые показатели. По данным GLOBOCAN на 2020 год, примерно у 369980 человек были диагностированы ЗНО головы и шеи, что составляет 2,1% от всех подтвержденных злокачественных опухолей [16]. Показатель заболеваемости злокачественными опухолями на 100 000 населения Республики Узбекистан в 2020 году составил 64,8‰, что на 12,1% ниже, чем в 2019 году, но на 15,6% выше, чем в 2009 году. Удельный вес ЗНО органов головы и шеи у мужчин был в 2,5 раза выше, чем у женщин [12]. Распространенность заболевания в 2020 году снизилась на 0,9% по сравнению с 2015 годом.

К 2020 году усиление карантинных мер ослабило обращаемость местного населения к онкологам с жалобами. По результатам анализа статистики в 2022 году ожидается увеличение количества направлений со случаями рака III-IV стадии.

Заключение: Относительно редкая встречаемость ЗНО головы и шеи определяет низкую онкологическую настороженность врачей общей практики и последующую ошибочную тактику. Учитывая высокую заболеваемость, вопросы диагностики ЗНО головы и шеи на ранних стадиях остаются актуальными. Улучшение ранней диагностики ЗНО головы и шеи позволит улучшить показатели выживаемости и качества жизни больных.

Список использованных источников:

1. Bray F., Laversanne M., Weiderpass E., Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide // *Cancer*. – 2021. – Vol. 127(16). – P. 3029-3030. <https://doi.org/10.1002/cncr.33587>;
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 g. (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016 (in Russian)]. https://nmicr.ru/upload/doc/2017/2016_zno_2014.pdf;
3. Аксенова И.А. Обоснование алгоритма ведения пациента при неверифицированных и нестабильных опухолях на основе анализа показателей выживаемости в системе регионального здравоохранения: дисс. ... канд.мед. наук: 14.01.12, 14.02.03. – Челябинск: ФГБОУ ВО «Южно-Уральский

государственный медицинский университет» МЗ РФ, 2020. – С. 12-16 [Aksenova I.A. Obosnovanie algoritma vedeniya pacienta pri neverificirovannykh i nestadirovannykh opuxolyax na osnove analiza pokazatelej vyzhivaemosti v sisteme regional'nogo zdравooxraneniya: diss. ... kand.med. nauk: 14.01.12, 14.02.03. – Chelyabinsk: FGBOU VO «Yuzhno-Ural'skiy gosudarstvennyy medicinskiy universitet» MZ RF, 2020. – S. 12-16 (in Russian)]. https://www.rncrr.ru/nauka/dissertatsionnyy-sovet/obyavleniya-o-zashchitakh/upload%202019/aksenova_disser.pdf;

4. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. – Изд. 2е, доп. – Часть I. – СПб.: ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2015 [Merabishvili V.M. Onkologicheskaya statistika (tradicionnyye metody, novyye informacionnyye tekhnologii). Rukovodstvo dlya vrachej. – lzd. 2e, dop. – Chast' I. – SPb.: FGU NII onkologii im. N.N. Petrova, 2015 (in Russian)]. <https://www.niionkologii.ru/sites/default/files/files/20152703123630.pdf>;

5. Константина Ю.С. Эффективность химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии у пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи: дисс. ... канд.мед.наук: 14.01.12. – Воронеж: ФГБУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, 2017. – С. 5 [Konstantinova Yu.S. Effektivnost' ximioembolizatsii vetvej naruzhnoj sonnoj arterii u pacientov s mestno-rasprostranennom ploskokletchnym rakom golovy i shei: diss. ... kand.med.nauk: 14.01.12. – Voronezh: FGBU VO «Voronezhskij gosudarstvennyy medicinskiy universitet imeni N.N. Burdenko» MZ RF, 2017. – S. 5 (in Russian)] https://www.rncrr.ru/nauka/dissertatsionnyy-sovet/obyavleniya-o-zashchitakh/upload%202018/konstantinova_disser.pdf;

6. Барышев В. В., Андреев В. Г., Севрюков Ф. Е., Буякова М. Е., Акки Э. Д. Особенности ранней диагностики злокачественных новообразований носоглотки // Вестник оториноларингологии. – 2017. – №82(5). – С. 9-11. [Baryshev V V, Andreev V G, Sevryukov F E, Buyakova M E, Akki E D. Osobennosti rannej diagnostiki zlokachestvennykh novoobrazovaniy nosoglotki. Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2017. – №82(5). – S. 9-11. (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/otorino20178259-11>;

7. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview // Int. J. Cancer. – 2021 Apr 5. Online ahead of print. PMID: 33818764. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>;

8. Прокофьев М.Е., Постаногова Н.О., Никонова О.Е. Назофарингеальная карцинома в детском возрасте: клинические случаи // Вопросы современной педиатрии. –

2021. – №20(2). – С. 155-165 [Prokofyev M.E., Postanogova N.O., Nikonova O.E. Nazofaringeal'naya karcinoma v detskom vozraste: klinicheskie sluchai // Voprosy sovremennoj pediatrii. – 2021. – №20(2). – S. 155-165 (in Russian)]. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2260>;

9. Azmy M.C., Lee A.Y., Schiff B.A. A curious case of persistent throat pain-bone fragment in the parapharyngeal space // Otorhinolaryngology – Head Neck Surgery. – 2020. – Vol. 146(10). – P. 967-968. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.1583>;

10. Amin M.B., Edge S., Greene F., Byrd D., Brookland R., Washington M., Gershenwald J., Compton C., Hess K., Sullivan D., Jessup J., Brierley J., Gaspar L., Schilsky R., Balch Ch., Winchester D., Asare E., Madera M., Gress D., Meyer L. AJCC Cancer Staging Manual. – 8th ed. – Springer International Publishing, 2017. – Hardcover ISBN: 978-3-319-40617-6. <https://link.springer.com/book/9783319406176>;

11. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates: Leading causes of death. Cause-specific mortality, 2000-2019. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>. 09.12.2020;

12. Tillyashaykhov M.N., Djanklich S.M., Ibragimov S.N., Imatov 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/10.52532/2663-4864-2021-3-61-4-8>;

13. Tillyashaykhov M.N., Rakhimov O.A., Adilkhodjayev A.A., Djanklich S.M. Epidemiological aspects of colorectal cancer in the world and the Republic of Uzbekistan: A literature review // Oncology and Radiology of Kazakhstan. – 2021. – Vol. 61(3). – P. 40-44. <https://doi.org/10.52532/2663-4864-2021-3-61-40-44>;

14. Kangwen G., Weiliang X., Xinggui Ch., Zhenying Zh., Yuanxiong L., Ge Ch. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer: A Population-Based Study // BioMed Res. Int. – 2021. – Article ID 1738932. <https://doi.org/10.1155/2021/1738932>;

15. А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) – Москва, 2019. С- 4-11. [A. D. Kaprin, V. V. Starinskij, G. V. Petrova. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost') – Moskva, 2019. S- 4-11. (in Russian)] https://glavonco.ru/cancer_register;

16. 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://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21660>.

ТҰЖЫРЫМ

ӘЛЕМДЕ ЖӘНЕ ӨЗБЕКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА БАС ЖӘНЕ МОЙЫН ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРІ КЕЗІНДЕГІ СЫРҚАТТАНУШЫЛЫҚ ПЕН ӨЛІМ-ЖІТІМ ДИНАМИКАСЫ

Ж.М. Алимов¹, Н.С. Каримова¹

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

Өзектілігі: GLOBOCAN 2020 мәліметтері бойынша, жынысы мен жасына бөлінбестен бүкіл әлемде бас және мойын ісіктерінің жаңа тіркелген жағдайларының саны 369,980 жағдайды құрады, өлім саны – 367,285 адам. Бас пен мойынның қатерлі ісіктерімен ауру Өзбекстан Республикасында да, бүкіл әлемде де тұрақты өсуде. Өзбекстан Республикасында абсолютті мәнде бас және мойын обырының таралу деңгейі 2016 жылғы 2 906 жағдайдан (9,1 000) 2020 жылы 2 951 жағдайға (8,6 000) дейін өсті, бұл көрсеткіш 2016 жылмен салыстырғанда өсті. 45 жағдайға дейін.

Зерттеудің мақсаты: 2015-2020 жылдардағы әлемдегі және Өзбекстан Республикасындағы бас және мойын ісіктерінің эпидемиологиялық үрдістеріне бағалау жүргізу.

Материалдар мен әдістер: GLOBOCAN деректері негізінде әлемдегі бас және мойын ісіктері бойынша жағдайды талдау жүргізілді. Зерттеу нысаны Өзбекстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің №7св «Қатерлі ісік аурулары туралы мәліметтер» мемлекеттік тіркеу-есеп беру құжаттамасына сәйкес онкологиялық мекемелер ұсынатын есептік деректер бойынша Өзбекстан Республикасында бас және мойын қатерлі ісігінің барлық жағдайлары туралы статистикалық деректер болды. Өзбекстан Республикасы бойынша бас және мойын ісіктерімен ауыратын науқастардың орташа жылдық орта жасын және трендтерін айқындай отырып, бас және мойын қатерлі ісіктерімен сырқаттанушылықты, таралуын және одан болатын өлімді бағалау жүргізілді.

Нәтижелері: бас және мойын қатерлі ісігі аурулары мен өлім-жітімінің әлемдік үрдістері аумақтар мен экономикалық даму деңгейіне байланысты айырмашылықтарды көрсетеді. 2020 жылы Өзбекстанда бас және мойын қызуынан 13 552 өлім тіркелді (сәйкесінше 6323 және 7229 ер және әйел науқастарда). Өзбекстан республикасының 100 000 тұрғынына шаққанда бас пен мойынның ыстығынан болатын өлім-жітім көрсеткіші 40,0‰ құрады, бұл 2019 жылмен салыстырғанда 0,35%-ға жоғары және 2009 жылмен салыстырғанда 28,7%-ға жоғары.

Қорытынды: Өзбекстан Республикасындағы бас және мойын аурулары бойынша эпидемиологиялық жағдайды талдау осы аурудың өсу тенденциясын көрсетті. Бұл бас пен мойынның қатерлі ісігін диагностикалау мәселелерін қосымша зерттеу қажеттілігін анықтайды.

Түйінді сөздер: бас және мойын ісіктері, онкоэпидемиология, Өзбекстан Республикасы, ауру, өлім.

ABSTRACT

DYNAMICS OF MORBIDITY AND MORTALITY IN MALIGNANT NEOPLASMS OF THE HEAD AND NECK IN THE WORLD AND THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN*J.M. Alimov¹, N.S. Karimova¹*¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

Relevance: According to GLOBOCAN 2020, the number of newly reported cases of head and neck tumors worldwide, without division by sex and age, was 369,980 cases, with the number of deaths – 367,285 people. The incidence of malignant neoplasms (MN) of the head and neck is growing steadily in the Republic of Uzbekistan and worldwide. In the Republic of Uzbekistan, the head and neck MN prevalence increased in natural figures from 2,906 cases in 2016 to 2,951 cases in 2020, with a growth by 45 cases compared to 2016.

The study aimed to assess the epidemiological trends of head and neck tumors in the world and the Republic of Uzbekistan in 2015-2020.

Materials and Methods: The global situation with head and neck tumors was analyzed based on GLOBOCAN data. The object of the study was statistical data on all cases of head and neck malignancies in the Republic of Uzbekistan according to the reported data provided by oncological institutions, according to the adopted state form of accounting and reporting documentation Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 7CCB "Information on diseases of malignant neoplasms." In the Republic of Uzbekistan, an assessment of the incidence, prevalence, and mortality from MN of the head and neck was carried out with the definition of trends and the average annual average age of patients with head and neck tumors.

Results: World trends in morbidity and mortality from head and neck malignancies show differences depending on the territories and the level of economic development. In 2020, 13,552 deaths from head and neck malignancies were recorded in Uzbekistan (including 6323 and 7229 in male and female patients, respectively). The mortality rate from head and neck malignancies per 100,000 population of the Republic of Uzbekistan was 40.0‰, which is 0.35% higher than in 2019 and 28.7% higher than in 2009.

Conclusion: Analysis of the epidemiological situation in terms of head and neck malignancies in the Republic of Uzbekistan showed a tendency towards an increase in this disease. This determines the need for further research on the diagnostics of head and neck malignancies.

Keywords: head and neck tumors, oncoepidemiology, Republic of Uzbekistan, morbidity, mortality.

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

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Алимов Ж.М.; научный дизайн – Алимов Ж.М.; исполнение заявленного научного исследования – Алимов Ж.М., Каримова Н.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Каримова Н.С.; создание научной статьи – Каримова Н.С.

Информация об авторах:

Алимов Жамшид Махмуджанович – зав. Отделением радиотерапии РСНПМЦОиР РесУз, e-mail: alimovjamshid@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7644-2206>;

Каримова Наргиза Суннатиллаевна (корреспондирующий автор) – Ph.D., Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Республика Узбекистан, Фаробий 383, г. Ташкент 100174, Узбекистан, тел +99890 8059315, e-mail: nkarimova87@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6277-0447>

Благодарность: Выражаем благодарность д.м.н. проф. М.Н. Тилляшайхову за научную консультацию и исправления в процессе написания рукописи и главному врачу РСНПМЦОиР О.М. Ахмедову за административную поддержку исследования.

ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

О.В. ШАТКОВСКАЯ¹

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Лекарственное обеспечение является необходимым условием для медикаментозного лечения злокачественных новообразований. Лекарственная терапия – обязательный компонент лечения онкологических больных. Возможности ее не одинаковы при разных опухолях человека. Обеспечение онкологического пациента всем спектром современных лекарственных средств (ЛС) является одной из основных задач здравоохранения. В настоящее время актуальна проблема доступности лекарственного обеспечения для онкологических пациентов. Сегодня в стране имеет место региональное неравенство в обеспечении лекарственной помощью: доступность ЛС для пациентов сильно зависит от экономического развития региона, в котором он проживает, например доступность ЛС, особенно таргетных и иммуноонкологических, выше в городах республиканского значения и столице.

Целью данного исследования является анализ проблем и поиск путей улучшения лекарственного обеспечения онкологических больных в Республике Казахстан.

Методы включали анализ существующего лекарственного обеспечения онкологических больных в Республике Казахстан, выявление проблемных моментов, определение путей решения, разработка правильных унифицированных подходов к определению потребностей онкологических пациентов в ЛС на всех этапах оказания помощи.

Результаты исследования свидетельствуют о проблемах существующего лекарственного обеспечения онкологических больных и позволяют выработать пути его совершенствования, в том числе в условиях борьбы с пандемией COVID-19.

Заключение: В онкологическом лечении сейчас практически ежемесячно появляются новые прорывные технологии и новые схемы терапии. Поэтому крайне важно, чтобы в этой сфере принимались взвешенные и рациональные решения, а не упрощенные административные схемы заявок и закупок. В настоящее время врачи-онкологи Казахстана имеют возможности выбора терапии для каждого онкобольного при наличии результатов соответствующих молекулярно-генетических исследований, знании индивидуальных особенностей опухоли и организма, а также наличии заключения мультидисциплинарной группы. Все перечисленное дает надежду на переход к более гуманному отношению к пациентам, когда определяющим являются не место происхождения ЛС или его цена, но клиническая эффективность и целесообразность выбранной терапии. Ущерб от использования неэффективных препаратов зачастую многократно превосходит затраты на эффективные ЛС и технологии, и далеко не всегда эти эффективные ЛС будут самыми дорогими. Подобрать препарат, который нужен конкретному онкологическому больному – это большое искусство.

Ключевые слова: онкологическая помощь, лекарственное обеспечение при онкологических заболеваниях, заявки на лекарственные средства (ЛС), Казахстанский национальный формуляр (КНФ), химио-таргетные препараты, молекулярно-генетические исследования.

Введение: Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности граждан Республики Казахстан. При увеличении продолжительности жизни и улучшения качества диагностики онкологических заболеваний, данные показатели будут продолжать расти. По итогам 2020 года в республике заболеваемость ЗНО составила 173,5 на 100 тыс. населения – 32 526 случаев (2019 год – 195,9 на 100 тыс. населения, 36 272 случаев), снижение заболеваемости на 11,4%. Без учёта рака кожи, в 2020 году зарегистрирован 29 701 новый случай ЗНО (2019 год – 32 573 случаев) [1]. Снижение выявляемости ЗНО в первую очередь связана с коронавирусной инфекцией и введением в стране карантина и других мер борьбы с эпидемией, когда плановые обследования в медицинских организациях частично были приостановлены, и возобновлены после ослабления карантинных мер.

Специализированное лечение онкологическим пациентам в 2020 году оказывалось 15 онкологическими диспансерами/центрами и 5 онкологическими отделениями областных многопрофильных больниц. За 2020 год число развернутых коек в круглосуточных стационарах

для лечения онкологических больных составило 2999, увеличилось койки дневных стационаров до 915 (2019 год – 887), число пролеченных пациентов за 2020 года уменьшилось на 3,16% и составило 121 372 случая (2019 год – 125 333 случая) [1]. Сокращение количества пролеченных случаев в 2020 году обусловлено ситуацией, связанной с коронавирусной инфекцией и перепрофилированием коечного фонда.

Ежегодный рост объёма возмещения затрат на лекарственное обеспечение на стационарном и амбулаторном уровнях (рисунок 1) позволил сохранить на высоком уровне охват онкологических больных специализированным лечением: 88,0% в 2020 году (по сравнению с 88,5% в 2017 году, 88,6% в 2018 году и 88,4% в 2019 году). Амбулаторные пациенты получали химиопрепараты через созданные на базе каждого онкологического диспансера/центра кабинеты амбулаторной химиотерапии, учитывая эпидемиологическую ситуацию их обеспечение производилось, в том числе с доставкой лекарственных средств (ЛС) на дом. По итогам 2020 года 25 520 пациентов получили лекарственное лечение по поводу первичных опухолей, рецидивов и прогрессирования основного заболевания.



Рисунок 1 – Развитие лекарственной терапии в РК

Специальное противоопухолевое лечение больных ЗНО, впервые взятых на учет за 2020 год, состояло из основных методов: хирургического (32,3% со снижением к уровню 2019 года), комплексного (27,7% с ростом), лучевого (15,1% с ростом), лекарственного (11,6% с ростом), комбинированного (7,9% со снижением) и химиолучевого (4,2% на прежнем уровне) [1].

В условиях борьбы с пандемией COVID-19 большее внимание следует уделять возможности дистанционного обеспечения онкологических пациентов лекарственными препаратами. Шире могут использоваться возможности организации дневного стационара на дому, со снижением количества визитов пациентов и нагрузки, в том числе на круглосуточные стационары, целесообразности ежедневных визитов пациентов в медицинские организации, оказывающие онкологическую помощь, для получения суточной дозы лекарственных препаратов, поиск путей оптимизации мониторинга пациентов на таблетированной терапии и обеспечения лекарственными препаратами, формирование тарифов на этапе амбулаторного лечения, обсуждению возможностей внесения изменений в нормативные документы, предусматривающие увеличение сроков выдачи лекарственных препаратов для онкологических пациентов при выписке в условиях эпидемии [2]. Также требуют внесения изменений в подходы формирования заявок на лекарственные препараты, которые должны составляться с учетом всех современных возможностей: наличия результатов молекулярно-генетических исследований, персонализированных особенностей течения заболевания, выживаемости пациентов без прогрессирования основного заболевания.

Целью данного исследования является анализ проблем и поиск путей улучшения лекарственного обеспечения онкологических больных в Республике Казахстан.

Материалы и Методы: В рамках проведенного исследования проведен анализ заявок и потребления лекарственных препаратов организациями, оказывающими онкологическую помощь в Республике Казахстан в 2020 году (17 регионов).

Также проанализировано соответствие подходов при формировании заявок на лекарственные препараты на

2021 год организациями, оказывающими онкологическую помощь (17 регионов), методической рекомендации разработанной Казахским научно-исследовательским институтом онкологии и радиологии и утвержденной Объединенной комиссией по качеству Министерства здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК) [3].

Были собраны и проанализированы предварительные и окончательные бюджетные заявки на химио-таргетные препараты с потребностью на 2021 год на соответствие и наличие препаратов в перечне Казахстанского национального формуляра (КНФ) и списках Единого дистрибьютора, а также в системе возмещения затрат, включая справочники информационных систем: электронный регистр онкологических больных (ЭРОБ), электронный регистр стационарных больных (ЭРСБ), гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП).

Проведен анализ основополагающих нормативно-правовых документов для формирования плана потребности в противоопухолевых лекарственных препаратах на 2020-2021 годы [4-5].

Результаты: Проведенный анализ показал, что заявки содержат в среднем 47 (от 42 до 52) наименований противоопухолевых препаратов из списка ЛС, входящих в регламентирующие Приказы МЗ РК.

Структура представленных заявок на 46% (22-24 наименования) состоит из химиопрепаратов (цитостатики), на 36% – из перечня таргетных препаратов и 18% составляют препараты сопроводительной протекторной терапии (бисфосфонаты – препараты костной резорбции, препараты для гормонотерапии, модификаторы биологических реакций и колониестимулирующие факторы).

Предельная стоимость базовых химиопрепаратов невысока и в среднем колеблется от 2 тыс. до 68 тыс. тенге за единицу, по данным КНФ, таким образом, средняя стоимость курса химиотерапии дуплетом цитостатиков будет составлять порядка 40-220 тыс. тенге.

Наибольшую стоимость имеют современные таргетные и иммуноонкологические препараты (за их разработку в 2018 году была вручена Нобелевская премия), которые улучшают результаты лечения онкологических пациентов (увеличивают продолжительность жизни и

сдвигают время начала прогрессирования опухолевого процесса) по сравнению с только лишь химиотерапией. Предельная стоимость таких препаратов варьирует в пределах от 500 тыс. до 2,5 млн. тенге за упаковку (по данным КНФ), рассчитанную на месяц терапии.

При этом необходимо учитывать, что продолжительность таргетной и иммуноонкологической терапии определяется национальными протоколами по диагностике и лечению до прогрессирования заболевания и может составлять до 1,5-2-х лет, с последующим переводом на другие линии лекарственного лечения, которые могут включать другие таргетные и иммуноонкологические препараты с иными механизмами действия. Таким образом, основная и значительная часть бюджета (61-72%) приходится на приобретение дорогостоящих таргетных и иммуноонкологических препаратов.

За последние 10 лет кардинально изменились подходы к диагностике и выбору тактики лечения многих ЗНО, которые в современных условиях, с учетом действующих международных и национальных стандартов, основываются на принципах персонализированной терапии с индивидуализацией в подходах лечения.

Следует отметить, что основанием для назначения специализированного противоопухолевого лечения, в том числе иммуно-таргетной терапии, является решение мультидисциплинарной группы на основании стандарта организации оказания онкологической помощи [6].

Показания для назначения таргетной и иммунотерапии ЗНО определяются инструкцией к ЛС, утвержденной регистрационным удостоверением, выдаваемым на территории страны в РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК, а также действующими протоколами диагностики и лечения ЗНО, доступными на сайте РГП на ПХВ Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» МЗ РК [7].

Все таргетные и иммуноонкологические препараты назначаются пациентам с учетом наличия результатов молекулярно-генетических исследований, проводимых в рамках реализации Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2018-2022 годы, которые входят в объём услуг ГОБМП и возмещаются медицинским организациям. На сегодняшний день проведение молекулярно-генетических исследований является обязательным и необходимым условием для назначения соответствующего лечения, при прогрессивном увеличении количества нуждающихся пациентов (продолжающие терапию и вновь выявленные первичные пациенты).

На сегодняшний день действует следующая схема возмещения затрат на лекарственную терапию для онкологических пациентов между основными заинтересованными лицами (рисунок 2).



Примечание: ОЦ/ОД – онкологические центры/онкологические центры, ФСМС – фонд социального медицинского страхования, ЕД «СК-Фармация» – Единый дистрибьютор «СК Фармация»

Рисунок 2 – Действующая в РК схема возмещения затрат на лекарственную терапию для онкологических пациентов

К тому же, количество самих химио-таргетных, иммуноонкологических препаратов возросло за последние 10 лет практически в 1,5-2 раза, но при этом лимиты республиканских бюджетов с 2018 года существенно не поменялись.

При анализе нормативно-правовых актов установлено, что список КНФ был дополнен 11 наименованиями таргетных дорогостоящих препаратов, из них 8 наименований препаратов включены в 2019 году, еще 3 наименования включены в 2020 году, но при формировании бюджета на 2020 год, они не учитывались, так как

на момент формирования заявок отсутствовали в списке Единого дистрибьютора ТОО «СК Фармация».

Химио-таргетные препараты внесены в перечень КНФ, утвержденный приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 декабря 2017 года № 931 [8], с последующим расширением списка следующими приказами Министра здравоохранения РК:

- №КР ДСМ-46 от 26 декабря 2018 года – внесены препараты Акситиниб, Кризотиниб, Пертузумаб, Регорафениб, Трастузумаб эмтанзин 100 мг., Трастузумаб эмтанзин 160 мг., Энзалутамид, Церитиниб [9];

• № ҚР ДСМ-51 от 25 апреля 2019 года [10] – внесен препарат Палбоциклиб;

• №ҚР ДСМ-40/2020 от 21 апреля 2020 года [11] – внесены препараты Рамуцирумаб, Панитумумаб.

В связи с указанным расширением и дополнением перечня таргетных и иммуноонкологических препаратов в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, регламентированных стандартами и протоколами диагностики и лечения ЗНО, внесенными в КНФ, отмечено увеличение расходов по данным ЛС во всех регионах страны в 2020 году.

По причине пересмотра состава Формулярной комиссии также в 2020 году и последующей разработки новых Правил по включению ЛС в амбулаторное лекарственное обеспечение [12], до настоящего времени оставались не рассмотренными заявки на рибоциклиб (с 2019 года), а также на атезолизумаб, даролутамид, олапариб, лонсурф (с 2020 года). Решением Формулярной комиссии МЗ РК (Протокол №15 от 17 сентября 2021 года) данные ЛС поданы на включение в КНФ.

По итогам проведенного анализа выявлены **следующие проблемы** при составлении потребности и формировании заявок на ЛС:

1. Перекосы в сторону дорогостоящих препаратов (соотношение бюджета таргета к базовым цитостатикам);

2. Включение препаратов амбулаторного лекарственного обеспечения в стационарную заявку;

3. Составление заявки с учетом переходящих остатков («снежный ком»);

4. Сложные взаимодействия с ЕД «СК-Фармация»: отсутствие гибкости в планировании и ценовой политике;

5. Длительные сроки регистрации препаратов (9-12 месяцев);

6. Отсутствие возможности перемещения ЛС в рамках бюджетной программы между различными онкологическими организациями.

Обсуждение:

Для рационального прогнозирования потребности в ЛС должны учитываться следующие факторы:

- история и объемы реализации предыдущих периодов по каждой позиции ЛС;

- данные об остатках ЛС в аптеках и на складах;

- данные о сроках годности ЛС, находящихся в остатках;

- данные о количестве пациентов с определенной нозологией;

- уровень, динамика и структура заболеваемости;

- фармакоэкономика дорогостоящих аналоговых ЛС и другие факторы.

Определение потребностей в ЛС должно соответствовать следующим принципам:

• необходимо проводить сопоставление расчетной потребности с реальным расходом, используя данные учета отпуска ЛС предыдущего периода.

• в случае большого расхождения между расчетной потребностью и фактическим потреблением ЛС рекомендуется провести детальный анализ расхождений и вывести оптимальный размер потребности;

• необходимо составлять и вести реестры (списки) больных по высокочувствительным нозологиям (метастатический рак молочной железы, метастатический немелкоклеточный рак легкого, метастатический колоректальный рак, меланома). Количество больных

является необходимым показателем для расчета суммы закупок ЛС.

По итогам проведенной работы сформулированы следующие предложения:

1. Большая часть новых таргетных препаратов, имея таблетированную форму выпуска, должны применяться на амбулаторном уровне и входить в перечень амбулаторного лекарственного обеспечения, не перегружая стационарный бюджет, особенно в существующей ситуации борьбы с пандемией COVID-19. Тем более, что расходование препаратов, назначаемых на амбулаторном уровне имеет более достоверную прозрачность и возможность отслеживания в имеющихся информационных системах: медицинских информационных системах организаций, оказывающих онкологическую помощь, единой фармацевтической информационной системы «СК-Фармация Сервер», с возможностью СМС оповещения пациентов и получением обратной связи.

2. В рамках формирования новых подходов к составлению заявок на ЛС необходимо рассмотреть модели составления потребности в специализированных препаратах на примере противотуберкулезной, психиатрической служб и службы ВИЧ, в том числе других страна мира, с возможностью адаптации опыта в онкологической помощи. В мире существует много схем, ориентированных на сохранение бюджетов и на ресурсосбережение: риск-шеринг, офсетные сделки, индивидуальные и долгосрочные контракты и т.п. Подход, основанный на соотношении «затраты - результат», принят во всем мире, и его давно надо изучить и внедрить в практику.

3. Также необходимо проанализировать опыт обеспечения ЛС онкологических больных в страновом масштабе в странах СНГ (РФ, Беларусь) и оптимизировать определение потребностей в Республике Казахстан.

4. Совместно со специалистами МЗ РК и НАО «ФСМС» рассмотреть возможность выделения отдельной бюджетной программы/трансфера для закупа только дорогостоящих таргетных и иммуноонкологических препаратов, с учетом результатов молекулярно-генетических исследований и количества таких нуждающихся пациентов, находящихся на динамическом наблюдении с отслеживаем пациентов в информационной системе Электронный регистр онкологических больных.

5. Оптимизировать систему взаимоотношений между организациями, оказывающими онкологическую помощь в стране, НАО «ФСМС» и ЕД ТОО «СК Фармация». Предлагается сосредоточить выдачу таргетных и иммуноонкологических препаратов через региональные склады Единого дистрибьютора на основании непосредственной заявки на каждого пациента, нуждающегося в данном лечении. При этом онкологические организации не будут зависеть от бюджета организации, будет персонализация каждого пациента и оплата будет проводиться при экспертном сопровождении с доказательной базой, при назначении таргетных и иммуноонкологических средств. Но для функционирования такой системы и обеспечения онкологических пациентов необходимыми препаратами в короткие сроки (до 3-5 дней) необходимо рассмотреть возможность создания ЕД ТОО «СК Фармация» склада в каждом регионе со стратегическим запасом всех необходимых химио, таргетных и иммуноонкологических препаратов.

6. Также необходимо решить вопрос возмещения препаратов сопроводительной протекторной терапии (бисфосфанаты – препараты костной резорбции, препараты для неспецифической гормонотерапии, модификаторы биологических реакций, колониостимулирующие факторы и т.д.). В настоящее время указанные ЛС не восполняются онкологическим организациям по факту, их финансирование осуществляется в рамках «онкологического тарифа» в каждом регионе, который кроме этого должен покрывать расходы и, на развитие хирургического лечения, и прочие статьи, в том числе на осуществление динамического наблюдения онкологических пациентов.

Заключение: В онкологическом лечении сейчас практически ежемесячно появляются новые прорывные технологии и новые схемы терапии. Поэтому крайне важно, чтобы в этой сфере принимались взвешенные и рациональные решения, а не упрощенные административные схемы заявок и закупок.

В настоящее время врачи-онкологи Казахстана имеют возможность выбора терапии для каждого онкобольного при наличии результатов соответствующих молекулярно-генетических исследований, знании индивидуальных особенностей опухоли и организма, а также наличии заключения мультидисциплинарной группы. Все перечисленное дает надежду на переход к более гуманному отношению к пациентам, когда определяющим являются не место происхождения ЛС или его цена, но клиническая эффективность и целесообразность выбранной терапии. Ущерб от использования неэффективных препаратов зачастую многократно превосходит затраты на эффективные ЛС и технологии, и далеко не всегда эти эффективные ЛС будут самыми дорогими. Подобрать препарат, который нужен конкретному онкологическому больному – это большое искусство.

Список использованных источников:

1. Душимова З.Д., О.В. Шатковская, Б.Т. Онгарбаев, Г.Т. Сейсенбаева, А.Е. Ажмагамбетова, А.Ж. Жылкайдарова, И.К. Лаврентьева, М.С. Саги. Показатели онкологической службы за 2020 год: статистические и аналитические материалы / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: АО «КазНИИОур», 2021. – 366 с. [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. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby za 2020 god: statisticheskie i analiticheskie materialy / pod red. D.R. Kajdarovoj. – Almaty: AO «KazNIIOiR», 2021. – 366 s. (in Russ.)]. <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2020-god/>.
2. Ремедиум Группа. Лекарственная помощь онкологическим пациентам в период пандемии может стать доступнее [Remedium Gruppya. Lekarstvennaya pomoshh' onkologicheskim pacientam v period pandemii mozhnet stat' dostupnee (in Russ.)] // www.remedium.ru/news/lekarstvennaya-pomoshch-onkolo/. 09.03.2022.
3. Кайдарова Д.Р., Чингисова Ж.К., Ким В.Б., Ижанов Е.Б., Абдрахманов Р.З., Габбасова С.Т., Шатковская О.В., Белихина Т.И. Методика планирования услуг и лекарственных средств в онкологии и гематологии: Методическая рекомендация / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: АО «КазНИИОур», 2019 [Kaidarova D.R., Chingissova Zh.K., Kim V.B., Izhanov E.B., Abdraxmanov R.Z., Gabbasova S.T., Shatkovskaya O.V., Belixina T.I. Metodika planirovaniya uslug i lekarstvennykh sredstv v onkologii i gematologii: Metodicheskaya rekomendaciya / pod red. D.R. Kajdarovoj. – Almaty: AO «KazNIIOiR», 2019 (in Russ.)].
4. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об определении перечня лекарственных средств и медицинских изделий, закупаемых у единого дистрибьютора (с изменениями от 17.11.2021 г.): утв. 20 августа 2021 года, № ҚР ДСМ-88 [Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan. Ob opredelenii perechnya lekarstvennykh sredstv i medicinskix izdelij, zakupaemyx u edinogo distrib'yutora (s izmeneniyami ot 17.11.2021 g.): utv. 20 avgusta 2021 goda, № ҚР DSM-88 (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024078/links>.

5. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Казахстанского национального лекарственного формуляра: утв. 18 мая 2021 года, № ҚР ДСМ-41 [Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan. Ob utverzhenii Kazaxstanskogo nacional'nogo lekarstvennogo formul'ara: utv. 18 maya 2021 goda, № ҚР DSM-41 (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022782/history>.

6. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении стандарта организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан: утв. 12 ноября 2021 года, № ҚР ДСМ-112 [Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan. Ob utverzhenii standarta organizacii okazaniya onkologicheskoy pomoshhi naseleniyu Respubliki Kazaxstan: utv. 12 noyabrya 2021 goda, № ҚР DSM-112 (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100025167>.

7. РЦПЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК). Версия: Клинические протоколы МЗ РК [RCRZ (Respublikanskij centr razvitiya zdavoohraneniya MZ RK). Versiya: Klinicheskie protokoly MZ RK (in Russ.)] // www.rcrz.kz/index.php/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly.

8. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Казахстанского национального лекарственного формуляра: утв. 8 декабря 2017 года № 931 (утр. силу приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 мая 2021 года № ҚР ДСМ-41) [Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan. Ob utverzhenii Kazaxstanskogo nacional'nogo lekarstvennogo formul'ara: utv. 8 dekabrya 2017 goda № 931 (utr. silu prikazom Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan ot 18 maya 2021 goda № ҚР DSM-41) (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1700016141/history>.

9. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. О внесении изменений и дополнений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 июля 2018 года №434 «Об утверждении списка лекарственных средств, изделий медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования, закупаемых у Единого дистрибьютора на 2019 год»: утв. 26 декабря 2018 года, № ҚР ДСМ-46 [Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan. O vnesenii izmenenij i dopolnenij v prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan ot 18 iyulya 2018 goda №434 «Ob utverzhenii spiska lekarstvennykh sredstv, izdelij medicinskogo naznacheniya v ramkax garantirovannogo ob'ema besplatnoj medicinskoj pomoshhi i v sisteme obyazatel'nogo social'nogo medicinskogo straxovaniya, zakupaemyx u Edinogo distrib'yutora na 2019 god»: utv. 26 dekabrya 2018 goda, № ҚР DSM-46 (in Russ.)]. https://pharmnews.kz.com/ru/legislation/prikaz-mz-rk-r-dsm-46-ot-26-dekabrya-2018-goda_2612.

10. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 декабря 2017 года № 931 «Об утверждении Казахстанского национального лекарственного формуляра»: утв. 25 апреля 2019 года, № ҚР ДСМ-51 (утр. силу приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 мая 2021 года № ҚР ДСМ-41) [Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan. O vnesenii izmenenij v prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan ot 8 dekabrya 2017 goda № 931 «Ob utverzhenii Kazaxstanskogo nacional'nogo lekarstvennogo formul'ara»: utv. 25 aprelya 2019 goda, № ҚР DSM-51 (utr. silu prikazom Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan ot 18 maya 2021 goda № ҚР DSM-41) (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1900018586/history>.

11. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 декабря 2017 года № 931 «Об утверждении Казахстанского национального лекарственного формуляра»: утв. 21 апреля 2020 года № ҚР ДСМ-40/2020 (утр. силу приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 мая 2021 года № ҚР ДСМ-41) [Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan. O vnesenii izmeneniya v prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan ot 8 dekabrya 2017 goda № 931 «Ob utverzhenii Kazaxstanskogo nacional'nogo lekarstvennogo formul'ara»: utv. 21 aprelya 2020 goda № ҚР DSM-40/2020 (utr. silu prikazom Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan ot 18 maya 2021 goda № ҚР DSM-41) (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000020444/history>.

12. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Правил формирования перечня лекарственных средств и медицинских изделий для бесплатного и (или) льготного амбулаторного обеспечения отдельных категорий граждан Республики Казахстан с определенными заболеваниями (состояниями): утв. 29 июля 2021 года, № ҚР ДСМ-68 [Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan. Ob utverzhenii Pravil formirovaniya perechnya lekarstvennykh sredstv i medicinskix izdelij dlya besplatnogo i (ili) l'gotnogo ambulatornogo obespecheniya ot del'nykh kategorij grazhdan Respubliki Kazaxstan s opredelennymi zabolevaniyami (sostoyaniyami): utv. 29 iyulya 2021 goda, № ҚР DSM-68 (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100023783>.

ТҰЖЫРЫМ

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ НАУҚАСТАРДЫ ДӘРІ-ДӘРМЕКПЕН ҚАМТАМАСЫЗ ЕТУ ПРОБЛЕМАЛАРЫ

О.В. Шатковская¹¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Дәрі-дәрмекпен қамтамасыз ету қатерлі ісіктерді дәрі-дәрмекпен емдеудің қажетті шарты болып табылады. Дәрілік терапия – онкологиялық науқастарды емдеудің міндетті компоненті. Оның мүмкіндіктері адамның әртүрлі ісіктері үшін бірдей емес. Онкологиялық пациентті заманауи дәрілік заттардың барлық спектрімен қамтамасыз ету денсаулық сақтаудың негізгі міндеттерінің бірі болып табылады. Қазіргі уақытта онкологиялық пациенттер үшін дәрі-дәрмекпен қамтамасыз етудің қолжетімділік проблемасы өзекті. Бүгінде елімізде дәрілік көмекпен қамтамасыз етуде өңірлік теңсіздік орын алып отыр: пациенттер үшін дәрілік заттардың қолжетімділігі өзі тұратын өңірдің экономикалық дамуына қатты тәуелді, мысалы, дәрілік заттардың, әсіресе таргеттік және иммунонкологиялық құралдардың қолжетімділігі Республикалық маңызы бар қалаларда және астанада жоғары.

Аталған зерттеудің мақсаты: Қазақстан Республикасында онкологиялық науқастарды дәрі-дәрмекпен қамтамасыз етуді жақсарту проблемаларын талдау және жолдарын іздеу болып табылады.

Әдістері: Қазақстан Республикасындағы онкологиялық науқастарды қолданыстағы дәрі-дәрмекпен қамтамасыз етуді талдау, проблемалық сәттерді анықтау, шешу жолдарын анықтау, көмек көрсетудің барлық кезеңдерінде онкологиялық пациенттердің ДЗ қажеттіліктерін анықтауға дұрыс біріздендірілген тәсілдерді әзірлеу кірді.

Зерттеу нәтижелері: онкологиялық науқастарды дәрі-дәрмекпен қамтамасыз ету проблемаларын көрсетеді және оны, оның ішінде COVID-19 пандемиясымен күрес жағдайында жетілдіру жолдарын әзірлеуге мүмкіндік береді.

Қорытынды: онкологиялық емдеуде ай сайын жаңа серпінді технологиялар мен терапияның жаңа схемалары пайда болады. Сондықтан бұл салада өтімдер мен сатып алудың оңайлатылған әкімшілік схемалары емес, ойластырылған және ұтымды шешімдер қабылдануы өте маңызды. Қазіргі уақытта Қазақстанның онколог-дәрігерлері тиісті молекулалық-генетикалық зерттеулердің нәтижелері, ісік пен ағзаның жеке ерекшеліктерін білуі, сондай-ақ мультидисциплинарлық топтың қорытындысы болған кезде әрбір онкологиялық науқас үшін терапияның таңдау мүмкіндігіне ие. Жоғарыда айтылғандардың бәрі дәрі-дәрмектердің пайда болу орны немесе оның базасы емес, таңдалған терапияның клиникалық тиімділігі мен орындылығы анықталған кезде пациенттерге адамгершілікпен қарауға көшуге үміт береді. Тиімсіз препараттарды қолданудан болатын зиян көбінесе тиімді дәрі-дәрмектер мен технологиялардың шығындарынан бірнеше есе көп, және бұл тиімді дәрі-дәрмектер арқаиан ең қымбат бола бермейді. Белгілі бір онкологиялық науқасқа қажет препаратты таңдау - бұл үлкен өнер.

Түйінді сөздер: онкологиялық көмек, онкологиялық аурулар кезінде дәрі-дәрмекпен қамтамасыз ету, дәрілік заттарға (ДЗ) өтімдер, Қазақстандық ұлттық формуляр (ҚҰФ), химиялық-таргеттік препараттар, молекулалық-генетикалық зерттеулер.

ABSTRACT

PROBLEMS OF DRUG PROVISION FOR CANCER PATIENTS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

O. V. Shatkovskaya¹¹"Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology," Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Drug supply is a prerequisite for drug treatment of malignant neoplasms. Drug therapy is an essential component of cancer treatment. The potential of drug therapy is not the same in different human tumors. Providing an oncological patient with a full range of modern medicines is one of the main tasks of the healthcare system. Currently, the problem of the availability of drug provision for cancer patients is relevant. Today, there is a regional disparity in the provision of drug care in the country: the availability of drugs for patients is highly dependent on the economic development of the region of their residence. Drugs, especially targeted and immuno-oncological drugs, are more available in the cities of republican significance and the capital city.

The study aimed to analyze the problems and find ways to improve drug provision for cancer patients in the Republic of Kazakhstan.

Methods included the analysis of the current drug provision for cancer patients in the Republic of Kazakhstan, identifying problematic issues, finding solutions, and developing correct unified approaches to determining the needs of cancer patients for drugs at all stages of care.

The study results highlight the current problems of drug supply for cancer patients and allow the development of ways to improve it, including in the context of combating the COVID-19 pandemic.

Conclusion: Breakthrough technologies and new regimens of cancer treatment appear almost every month. Therefore, it is essential to make balanced and rational decisions in this area, rather than applying simplified administrative schemes for orders and purchases. Today, the oncologists of Kazakhstan can choose therapy for each cancer patient when they possess the results of relevant molecular genetic studies, know the characteristics of the tumor and the body, and have a conclusion of the multidisciplinary team. All the above gives hope for a transition to a more humane attitude towards patients when the drug choice depends on the chosen therapy's clinical efficacy and purposefulness instead of the drug origin or price. The damage from ineffective drugs often exceeds by far the cost of effective drugs and technologies, while these effective drugs will not always be the most expensive. It is a great art to choose the drug that a particular oncological patient needs.

Keywords: oncological care, drug supply for oncological diseases, orders for drugs, Kazakhstan National Formulary (KNF), chemo-targeted drugs, molecular genetic studies.

Прозрачность исследования – Автор несет полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов – Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Автор заявляет об отсутствии финансирования

Вклад автора: вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования, создание научной статьи – Шатковская О.В.

Информация об авторах:

Шатковская Оксана Владимировна – MBA, руководитель службы стратегического развития и международных отношений АО "Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии", пр. Абая 91, Алматы 050000, Республика Казахстан, тел.+77014147124, e-mail: 1972arty@gmail.com, 1972arty@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6085-2780>.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА САРКОМ КОСТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН В 2010-2019 гг.

Д.А. ТУЛЕУОВА¹, Г.А. СЕРИКБАЕВ¹, А.К. КУРМАНАЛИЕВ¹,
Ж.У. ПЫСАНОВА¹, А.М. ЕЛЕКБАЕВ¹

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Саркомы являются гетерогенной группой злокачественных новообразований (ЗНО) мезенхимального происхождения. Пик заболеваемости костными опухолями приходится на социально значимый возраст: при остеосаркоме и саркоме Юинга – 10-25 лет, при хондросаркоме – 35-40 лет. Саркомы костей являются наиболее агрессивными злокачественными опухолями человека.

Цель исследования – улучшить раннюю диагностику сарком костей, улучшить и повысить онконастороженность врачей путем изучения частоты заболеваемости и смертности от сарком костей в Республике Казахстан за период с 2010 по 2019 годы, а также показателей заболеваемости и смертности в 2019 году в зависимости от возрастных групп, половой принадлежности, гистотипов опухолей костей и регионов страны.

Методы: Для исследования были использованы данные пациентов, зарегистрированных в ИС Электронный регистр онкологических больных (ЭРОБ) РК с 2010 по 2019 гг. с диагнозом «саркома костей» (код ICD-10: C40-C41). Количество случаев сарком костей представлено в виде абсолютных и грубых показателей на 100 000 населения. Абсолютные стандартизованные показатели заболеваемости и смертности рассчитаны с применением мирового стандарта (World). Для графического отображения результатов использована программа MS Excel 2016.

Результаты: На конец 2019 г. на учете с диагнозом «саркома костей» в РК состояли 1587 пациентов. С 2010 по 2019 гг. заболеваемость саркомой костей в РК снизилась на 39%, в том числе на 36% среди мужчин и на 40% среди женщин. Смертность снизилась на 37% до 0,8% на 100 тыс. населения. Саркома костей не входит в число 20 наиболее распространенных видов рака в РК, на нее приходится 0,8% всех новых случаев ЗНО (2010-2019 гг.). Пик заболеваемости саркомой костей отмечался в возрасте до 20 лет (20%), а смертности – в возрасте 45-54 года (22%).

Заключение: Редкая встречаемость ЗНО костей может стать причиной ошибки в постановке диагноза при первичном обращении к врачу. Саркомы костей составляют 0,5% от всех ЗНО, выявленных в РК, но характеризуются агрессивностью течения и быстрым гематогенным метастазированием, что обуславливает высокий процент запущенности при первичном обращении. Помимо того, саркомы костей чаще других ЗНО встречаются у молодых людей и подростков. Прогноз первичных сарком костей зависит от многих факторов.

Ключевые слова: эпидемиология, заболеваемость, саркома костей, смертность.

Введение:

Саркомы являются гетерогенной группой злокачественных новообразований (ЗНО) мезенхимального происхождения. Пик заболеваемости костными опухолями приходится на социально значимый возраст: при остеосаркоме и саркоме Юинга – 10-25 лет, при хондросаркоме – 35-40 лет. Саркомы костей являются наиболее агрессивными злокачественными опухолями человека. В связи с этим необходимо определение факторов прогноза заболевания, своевременная оценка эффекта проведенного лечения, выявление возможных рецидивов [1]. Популяционные регистры опухолей редко разделяют саркомы костей на различные гистологические типы.

Саркомы костей являются крайне редкими новообразованиями, что затрудняет определение их истинной частоты. Это также одна из основных групп редких видов ЗНО в Европе, на которую приходится около 1% всех диагностированных видов рака [2, 3]. По данным Всемирной организации здравоохранения существуют около 70 гистотипов, сгруппированных в две основные категории: саркома мягких тканей и саркома костей [4]. В Европе саркомы мягких тканей встречаются чаще, чем саркомы костей, с мировыми стандартизованными по возрасту показателями заболеваемости (ASR) 1,5-3,0/100 000/год и 0,5-2,0/100000/год соответствен-

но. Саркомы чаще встречается у мужчин, чем у женщин [5]. В США 2015 году было диагностировано около 2970 новых случаев сарком костей, и около 1490 пациентов умерли от этого заболевания.

Злокачественные опухоли костей, как правило, имеют довольно стабильную частоту заболеваемости в любом возрасте. Однако высокая заболеваемость наблюдается у подростков и молодых людей из-за остеосаркомы и саркомы Юинга. Умеренное увеличение заболеваемости опухолями костей также наблюдается у людей в возрастной группе 70-80 лет.

У подростков и детей остеосаркома (56%) и саркома Юинга (34%) диагностируются гораздо чаще, чем хондросаркома (6%). В этой возрастной группе встречается менее 5% случаев хондросаркомы и хордомы.

У взрослых хондросаркома составляет более 40% первичных сарком костей. Средний возраст заболеваемости саркомами костей этого типа – 51 год. Следующим наиболее распространенным типом саркомы костей у взрослых является остеосаркома (28%), за ней следуют хордома (10%), саркома Юинга (8%) и фибросаркома (4%). Остальные типы сарком костей встречаются редко.

Примерно 50% сарком костей диагностируют в возрасте до 35 лет, основными пиками заболеваемости являются второе и третье десятилетие жизни.

Цель исследования – улучшить раннюю диагностику сарком костей, улучшить и повысить онконастороженность врачей путем изучения частоты заболеваемости и смертности от сарком костей в Республике Казахстан за период с 2010 по 2019 годы, а также заболеваемость и смертность в 2019 году в зависимости от возрастных групп, половой принадлежности, гистопитов опухолей костей и регионов страны.

Материалы и методы:

В представленное исследование были включены все пациенты, зарегистрированные в ИС Электронный регистр онкологических больных (ЭРОБ) РК с 2010 по 2019 гг. с диагнозом «саркома костей» (код по Международной классификации болезней ICD-10: C40-C41). ЭРОБ РК содержит демографические данные, стадию заболевания, гистологический тип опухоли, методы лечения и сведения о выживаемости по всей стране. Демографические переменные включали пол, возраст, регионы проживания. Количество случаев сарком костей 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 в виде абсолютных значений. Для графического отображения рассчитанных показателей использована программа MS Excel 2016 [6].

Результаты:

Динамика заболевания саркомами костей в Республике Казахстан с 2010г по 2019 г.

За период с 2010 по 2019 гг. в РК всего зарегистрировано 2272 случая саркомы костей, что в среднем составило 0,8% на 100 тыс. населения. Частота первичных сарком костей выше у мужчин, чем у женщин на 18%. Заболеваемость за 10 лет среди мужчин – 1094 (48%), среди женщин – 896 (42%).

В динамике за исследуемое десятилетие высокие показатели заболеваемости саркомами костей в РК наблюдались в 2010 и 2014 гг. В последующие годы (последние 5 лет) происходит снижение показателей заболеваемости саркомами костей на 37% с 2014 года и 39% с 2010 года (рисунок 1). Заболеваемость снизилась среди мужчин на 36%, среди женщин – на 40% (рисунки 2, 3).

В динамике за 10 лет исследования смертность от саркомы костей в РК также снизилась на 37% и составила 0,7% на 100 тыс. населения (рисунок 4).

В динамике за 10 лет в 2011 году, 2012 году, 2016 году и 2019 году при снижении показателей заболеваемости отмечалось увеличение смертности на 67%, 72%, 65%, 60% соответственно. На протяжении 10 лет годовая летальность в среднем составила 25,7% (рисунок 5).

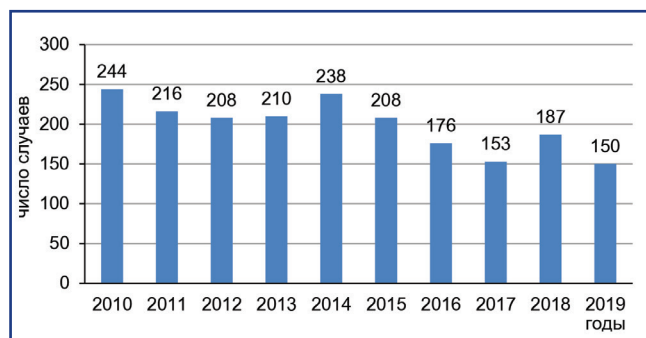


Рисунок 1 – Показатели заболеваемости саркомами костей в 2010-2019 гг. в РК, оба пола (абс. число случаев)

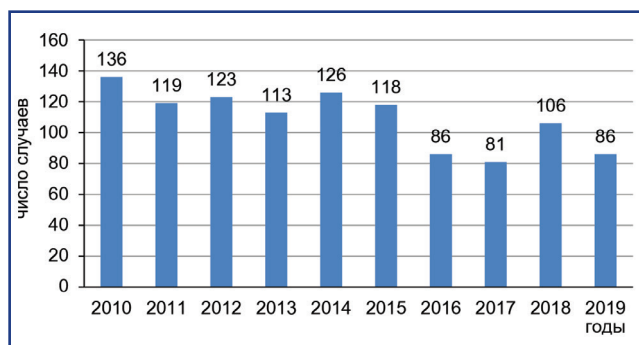


Рисунок 2 – Показатели заболеваемости саркомами костей среди мужчин в 2010-2019 гг. в РК (абс. число случаев)

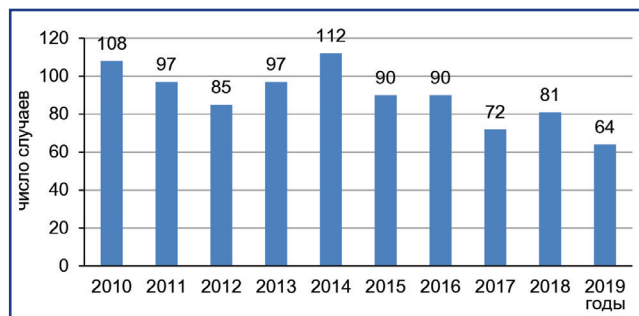


Рисунок 3 – Показатели заболеваемости саркомами костей среди женщин в 2010-2019 гг. в РК (абс. число случаев)

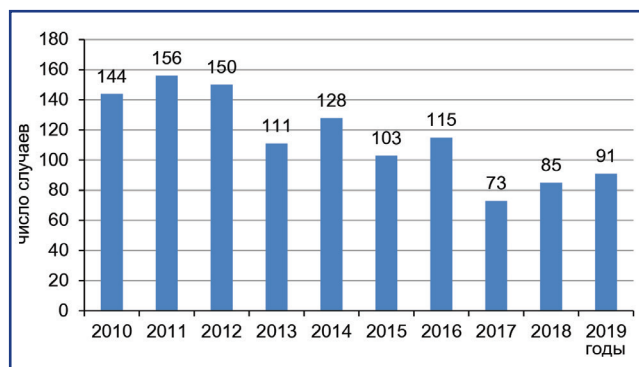


Рисунок 4 – Показатели смертности от сарком костей 2010-2019 гг. в РК, оба пола (абс. число случаев)



Рисунок 5 – Показатели заболеваемости, смертности и годичной летальности от сарком костей 2010-2019 гг. в РК, оба пола (абс. число случаев)

Число больных с саркомами костей, находящихся под наблюдением онкологических организаций Казахстана более пяти лет, в динамике за 10 лет увеличилось с 65,40% до 70%; средний показатель составил 63,22% (рисунок 6).

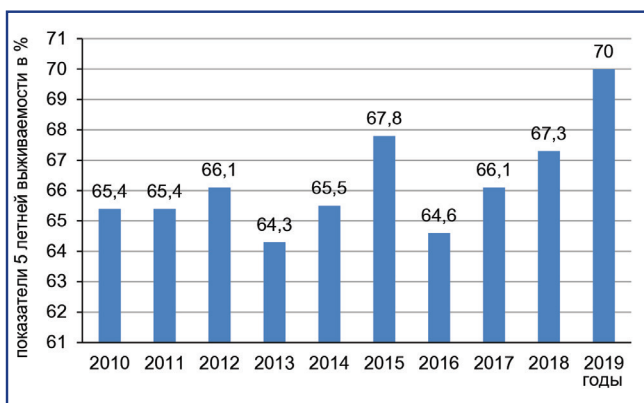


Рисунок 6 – Показатели пятилетней выживаемости с саркомами костей 2010-2019 гг. в РК, оба пола (%)

Эпидемиологическая картина по саркомам костей в РК на 2019 г.

В 2019 г. в РК зарегистрировано 32573 новых случаев ЗНО, из них с саркомами костей – 150 (0,5%) пациентов. В структуре онкозаболеваний саркома костей занимали 22 место (0,8% на 100 тыс. населения) (рисунок 7,8).

В 2019 г. мужчин заболело на 14% больше (n=86) по сравнению с женщинами (n=58). Количество зарегистрированных мужчин с этим диагнозом составило 1,0%, женщин – 0,7% на 100 тыс. населения соответствующего пола (рисунок 9).

Пики заболеваемости саркомами костей в 2019 г. наблюдались в молодом (20-34 года) – 21% и подростковом возрасте (до 20 лет) – 20%. В возрастных группах от 45 до 74 лет частота заболеваемости саркомами костей была на уровне 14-15% случаев (рисунок 10).



Рисунок 7 – Структура онкозаболеваний в РК, 2019 г., оба пола (абс. число случаев)



Рисунок 8 – Соотношение сарком костей к общему числу зарегистрированных онкозаболеваний в РК 2019 г. (абс. число случаев)

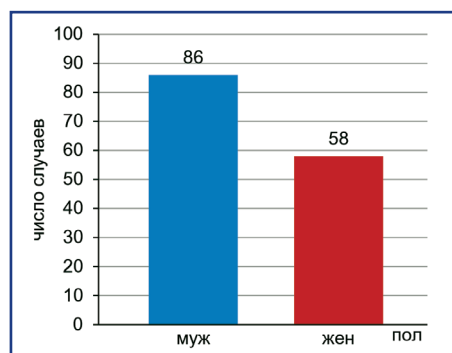


Рисунок 9 – Показатели заболеваемости саркомами костей среди мужчин и женщин в РК, 2019 г. (абс. число случаев)

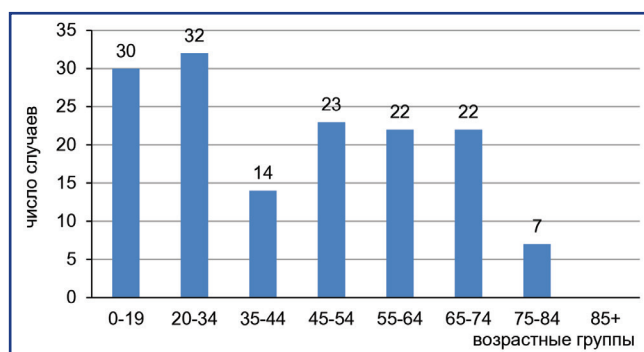


Рисунок 10 – Показатели заболеваемости саркомами костей по возрастным группам в 2019 г. в РК (абс. число случаев)

Заболеваемость среди мужчин была на 7-15% выше почти во всех возрастных группах, за исключением возраста 35-44 года и старше 75 лет, где пик наблюдался среди женщин (превышение на 4% и 1%, соответственно) (рисунок 11). В группе 65-74 года заболеваемость у обоих полов совпала (11%).

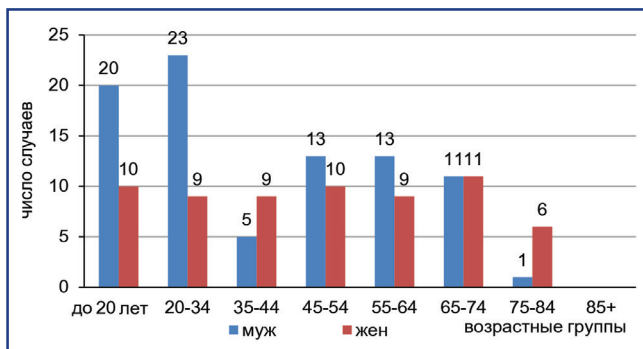


Рисунок 11 – Показатели заболеваемости саркомами костей по возрастным группам и полу в 2019 г. в РК (абс. число случаев)

В 2019 году в Республике Казахстан число умерших от ЗНО составило 14 069 человек, из них от сарком костей – 91 (0.5%). Саркомы костей занимали 22 место в структуре причин онкосмертности у обоих полов. По-

Наибольшее количество пациентов было выявлено со второй стадией заболевания – 44%, с первой стадией – 21%, с третьей стадией – 18% и с четвертой стадией сарком костей – 17% (рисунок 12). Пациенты в количестве 17 человек с гигантоклеточной опухолью кости не вошли в группы стадирования, так как данная опухоль не стадируется.

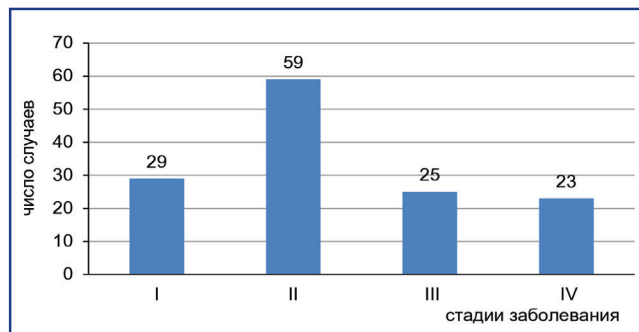


Рисунок 12 – Показатели заболеваемости саркомами костей в РК в зависимости от стадии, 2019 г. (абс. число случаев)

казатель смертности составил 0,5 на 100 тыс. населения (рисунок 13).

Смертность от сарком костей в 2019 г. у мужчин была выше на 43% (рисунок 14).

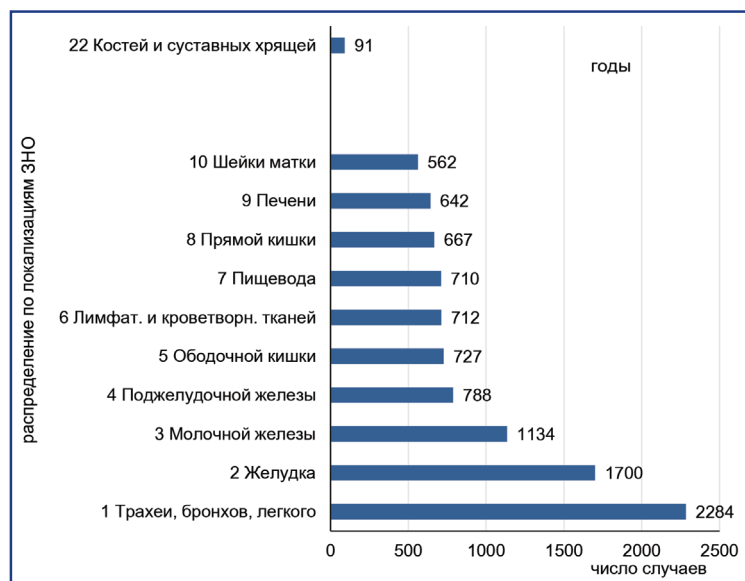


Рисунок 13 – Показатели смертности от злокачественных новообразований по локализациям в 2019 г. в РК (абс. число случаев)

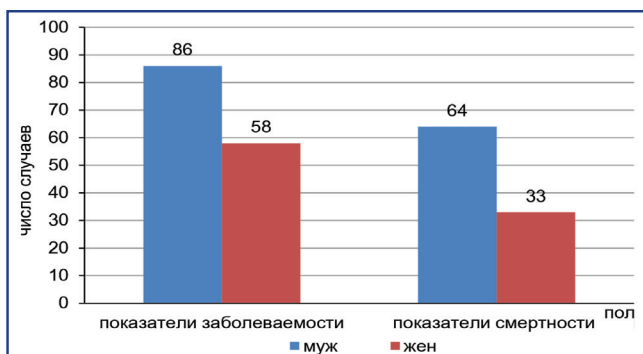


Рисунок 14 – Показатели заболеваемости и смертности среди мужчин и женщин от сарком костей в 2019 г. в РК (абс. число случаев)

Высокие показатели смертности от сарком костей в 2019 г. наблюдался в возрастной группе 45-54 года – 22%, 55-64 лет – 18%, далее до 20 лет – 16% (рисунок 15).

При снижении частоты заболеваемости саркомами костей с увеличением возраста в 2019 году отмечалось увеличение смертности (рисунок 16).

Среди 150 случаев сарком костей, диагностированных в 2019 г., 66% остеогенной саркомы приходилось на возрастную группу до 20 лет, 39% - на группу 20-34 года, 21% - на 45-54 года. В возрастной группе 35-44 года чаще встречались хрящевые опухоли костей – 35%. В возрастной группе 45-54 года чаще диагностировали гигантоклеточную опухоль костей – 35% (рисунок 17).

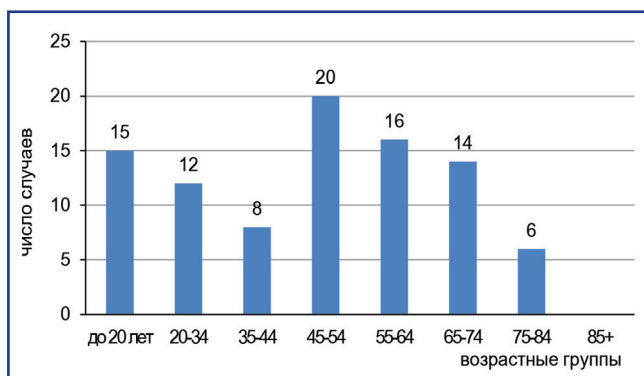


Рисунок 15 – Показатели смертности от сарком костей по возрастным группам в 2019 г. в РК (абс. число случаев)

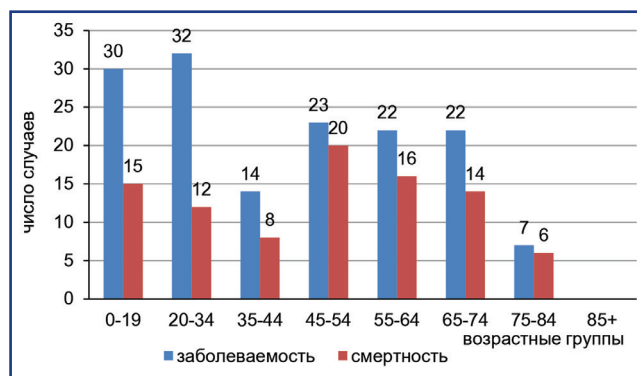


Рисунок 16 – Показатели заболеваемости и смертности от сарком костей по возрастным группам в 2019 г. в РК (абс. число случаев)



Рисунок 17 – Показатели заболеваемости сарком костей по гистологическому типу в 2019 г. в РК (абс. число случаев)

Наиболее распространенной саркомой костей в 2019 г. являлась остеогенная саркома - 33%, хондросаркома - 16%, гигантоклеточная опухоль костей - 11%, фибросаркома - 7% и редко встречалась саркома Юинга - 5% случаев.

Саркомы костей в 2019 г. наиболее часто встречались в длинных костях нижних конечностей - 41% и верхних конечностей - 26%, а также в костях таза, крестца и копчика - 17%, ребрах, грудине и ключице - 6% (рисунок 18).

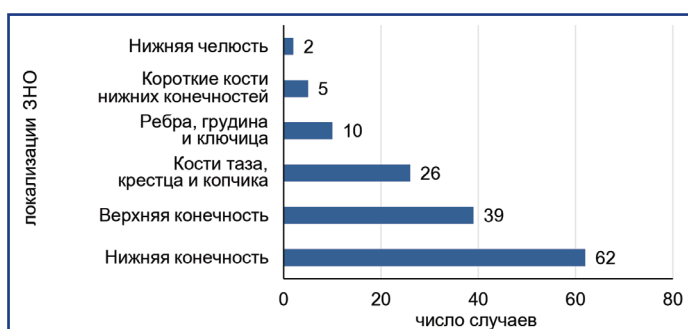


Рисунок 18 – Показатели заболеваемости сарком костей по локализации в 2019 г. в РК (абс. число случаев)

Во всех возрастных группах смертность от сарком костей была выше у мужчин. Пик наблюдался в группах 45-54 года - 13%, 55-64 лет - 12% и группах до 20 лет и 20-34 года - по 11% (рисунок 19).

В РК в 2019 г. самая высокая заболеваемость саркомами костей отмечалась в Алматинской области - 18 случаев (12% всех зарегистрированных за год случаев), на втором месте в г. Алматы - 16 (11%), на третьем месте Жамбылской области - 14 (9%).

Высокие показатели смертности от сарком костей установлены в г. Шымкенте - 10 (11% всех зарегистрированных за год смертей), ВКО - 9 (10%), а также в Ал-

матинской области и г. Алматы - по 8 случаев (9%) (рисунок 20).

Число больных саркомой костей, состоящих на учете в 2019 г., составило 1587, из них умерли от данного заболевания 5,7%. На конец 2019 г., 1113 (70% от всех зарегистрированных) пациентов находились под наблюдением онкоорганизаций РК более 5 лет.

Одногодичная летальность от сарком костей в 2019 г. составила 23,2%. Соотношение между одногодичной летальностью и запущенностью (IV стадия при постановке диагноза) - 1,8%.

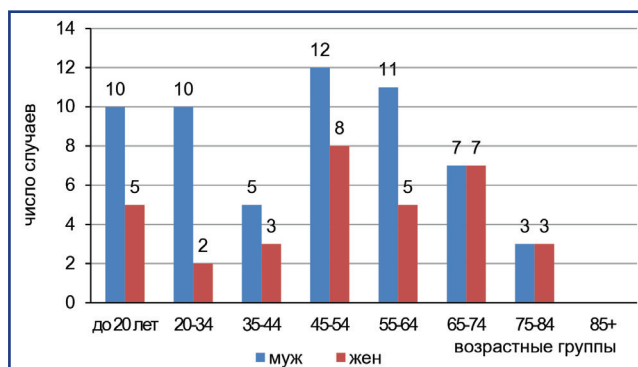


Рисунок 19 – Показатели смертности среди мужчин и женщин от сарком костей по возрастным группам в 2019 г. в РК (абс. число случаев)

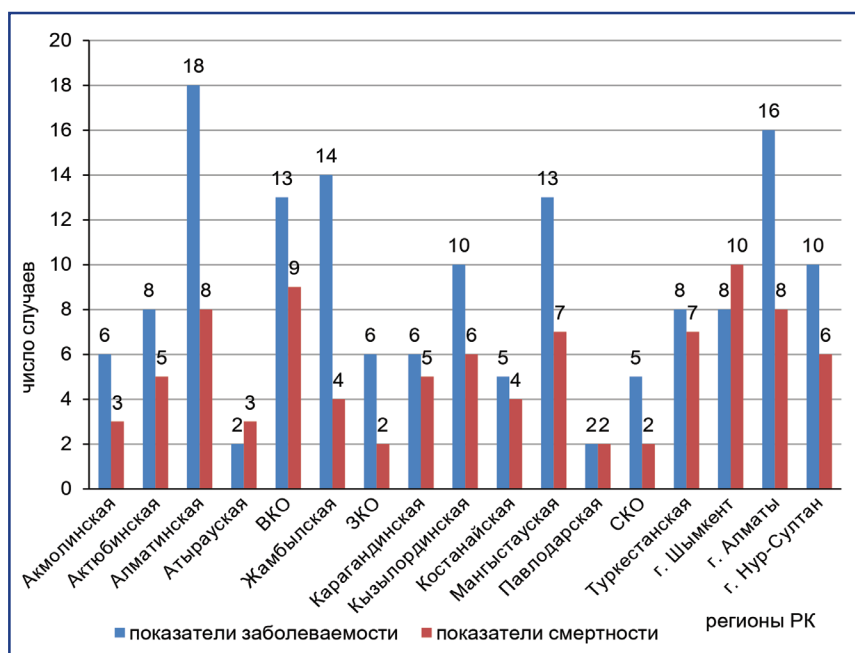


Рисунок 20 – Показатели заболеваемости и смертности от сарком костей по регионам в 2019 г. в РК (абс. число случаев)

Число больных саркомой костей, состоящих на учете в 2019 г., составило 1587, из них умерли от данного заболевания 5,7%. На конец 2019 г., 1113 (70% от всех зарегистрированных) пациентов находились под наблюдением онкоорганизаций РК более 5 лет.

Одногодичная летальность от сарком костей в 2019 г. составила 23,2%. Соотношение между одногодичной летальностью и запущенностью (IV стадия при постановке диагноза) – 1,8%.

По данным ЭРОБ РК, на конец 2019 г. 70% больных прожили более 5 лет с момента постановки диагноза.

Обсуждение:

В данной статье описана статистика заболеваемости и смертности от сарком костей за период с 2010 по 2019 г. в РК, а также заболеваемость и смертность от сарком костей в 2019 г. в зависимости от возрастных групп, пола, гистологического типа опухоли, локализации и регионов РК.

В динамике за 10 лет (2010-2019 гг.) в РК, при увеличении численности населения, отмечается снижение заболеваемости саркомами костей, увеличение смертности в 2011, 2012, 2016 и 2019 годах, а также рост среднего показателя годичной летальности до

25,7%, что указывает на существующие трудности в своевременной диагностике сарком костей в регионах республики.

В 2019 году среди больных ЗНО костей наибольшую группу составили больные с остеогенной саркомой, в частности, в возрастных группах до 34 лет. Далее с увеличением возраста регистрируется больше хрящевых и гигантоклеточных опухолей костей, при этом отмечается общее снижение как заболеваемости, так и выживаемости. Заболеваемость саркомами костей среди мужчин выше почти во всех возрастных группах, за исключением среднего возраста 35-44 года и возрастной группы старше 75 лет, где заболеваемость выше у женщин. Как правило, начало заболевания связывают с полученной ранее травмой, что более характерно для молодого возраста и мужчин.

В 2019 году саркомы костей возникали преимущественно в длинных костях нижних конечностях, меньше – в верхних конечностях и костях таза, крестца и копчика, что соответствовало морфологическому распределению сарком (остеогенная саркома, хондросаркома, гигантоклеточная опухоль костей, фибросаркома и саркома Юинга).

В РК в 2019 г. самая высокая заболеваемость саркомами костей была зарегистрирована в г. Алматы, Алматинской и Жамбылской областях. При низком показателе заболеваемости, высокая смертность от сарком костей была установлена в г. Шымкенте, далее в ВКО, Алматинской области и г. Алматы. Самая высокая смертность от саркомы костей в РК отмечалась в возрасте 45-54 лет.

Хотелось бы отметить высокий показатель соотношения между одногодичной летальностью и запущенностью (IV стадия при постановке диагноза) – 1,8%, что говорит о недооценке распространённости заболевания и диагностических ошибках. Соответственно, в 2019 году были завышены показатели заболеваемости саркомами костей, диагностируемыми на I и II стадиях.

Заключение:

Первичные опухоли костей наблюдаются относительно редко, но представляют собой важную проблему. Встречаясь в любом возрасте, они наиболее часто поражают детей, подростков и лиц молодого возраста и склонны к гематогенному метастазированию.

Проведенный анализ статистики заболеваемости и смертности от сарком костей за 10 лет и более детальный за 2019 год указывает на имеющиеся сложности в диагностике данной группы сарком, для которой требуется комплексное применение клинических, рентгенологических, морфологических методов исследования.

Раннее и своевременное распознавание сарком костей, рациональная тактика лечения, а также динамическое диспансерное наблюдение имеют огромное значение в прогнозе данного заболевания.

Список использованных источников:

1. Сергеева Н. С., Тепляков В. В., Державин В. А., Солохина М. П., Маршутина Н. В. Биохимические маркеры ремоделирования костной ткани в онкологии // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – №1(2). – С. 103-108 [Sergeeva N. S., Teplyakov V. V., Derzhavin V. A., Solokhina M. P., Marshutina N. V. Bioimicheskie markery remodelirovaniya kostnoj tkani v onkologii // Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena. – 2012. – №1(2). – S. 103-108 (in Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2012/2/032305-218X2012221>;
2. Gatta G., van der Zwan J.M., Casali P.G., Siesling S., Dei Tos A.P., Kunkler I., Otter R., Licitra L., Mallone S., Tavilla A., Trama A., Capocaccia R., RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe // Eur. J. Cancer. – 2011. – Vol. 47(17). – P. 2493-2511. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.08.008>;
3. Cancer Incidence in Five Continents / eds. Forman D., Bray F., Brewster D.H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., Piñeros M., Steliarova-Foucher E., Swaminathan R., Ferlay J. – Vol. X. – IARC Scientific Publication No. 164. – ISBN-13 (PDF): 978-92-832-2165-4. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/3742/695e940949231738fedda4ec876059098c4952fc.pdf;
4. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone / eds. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. // In: WHO Classification of Tumours. – 4th edn. – Vol. 5. – ISBN-13 (Buy Book): 978-92-832-2434-1. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Soft-Tissue-And-Bone-2013>;
5. Stiller C., Botta L., Brewster D., Ho V., Frezza A.M., Whelan J., Casali P., Trama A., Gatta G. Survival of adults with cancers of bone or soft tissue in Europe-Report from the EURO-CARE-5 study // Cancer epidemiol. – 2018. – Vol. 56. – P. 146-153. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.08.010>;
6. Қайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д., Шатковская О.В., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылқайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 год (статистические и аналитические материалы). – Алматы, 2020. – 226 с. [Қайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д., Шатковская О.В., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылқайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2019 god (ctatisticheskie i analiticheskie materialy). – Almaty, 2020. – 226 s. (in Russ.)]. https://onco.kz/wp-content/uploads/2021/02/Pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-Respubliki-Kazakhstan-za-2019-g_09.02.2021_compressed-1.pdf.

ТҰЖЫРЫМ

2010-2019 ЖЫЛДАРЫ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ СҮЙЕКТЕР САРКОМАСЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ-ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ

Д.А. Тулеуова¹, Г.А. Серикбаев¹, А.К. Курманалиев¹, Ж.У. Пысанова¹, А.М. Елекбаев¹

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

Өзектілігі: Саркомалар – мезенхималық шыққан қатерлі ісіктердің (МН) гетерогенді тобы. Сүйек ісіктерінің ең жоғары жиілігі әлеуметтік маңызды жасқа келеді: остеосаркома және Юинг саркомасы кезінде – 10-25 жас, хондросаркомамен – 35-40 жас. Сүйек саркомалары адамның ең агрессивті қатерлі ісіктері болып табылады. Осыған байланысты аурудың болжамды факторларын анықтау, емнің әсерін уақтылы бағалау және ықтимал қайталануларды анықтау қажет.

Зерттеудің мақсаты – сүйек саркомасының ерте диагностикасын жақсарту, 2010-2019 жылдар кезеңінде Қазақстан Республикасында сүйек саркомасымен сырқаттану және одан болатын өлім-жітім жиілігін, сондай-ақ жас топтарына, жынысына, сүйек ісіктерінің гистопаттеріне және елдің өңірлеріне байланысты 2019 жылы сырқаттану және өлім-жітім көрсеткіштерін зерделеу арқылы дәрігерлердің онкологиялық сақтығын жақсарту және арттыру.

Әдістері: Зерттеу үшін 2010-2019 жылдар аралығында Қазақстан Республикасының Ұлттық онкологиялық реестрде тіркелген пациенттердің деректері пайдаланылды. сүйек саркомасы диагнозы қойылған (ICD-10 коды: C40-C41). Сүйек саркомасының жиілігі 100 000 халыққа шаққанда абсолютті және шикі көрсеткіштер ретінде ұсынылған. Абсолютті стандартталған аурушаңдық пен өлім-жітім көрсеткіштері Дүниежүзілік стандарттың көмегімен есептеледі. Нәтижелерді графикалық түрде көрсету үшін MS Excel 2016 пайдаланылды.

Нәтижесі: 2019 жылдың қорытындысы бойынша ҚР сүйек саркомасы диагнозымен 1587 науқас тіркелді. 2010 жылдан 2019 жылға дейін ҚР сүйек саркомасымен сырқаттанушылық 39%-ға, оның ішінде ерлер арасында 36%-ға, әйелдер арасында 40%-ға төмендеді. Өлім-жітім 100 000 халыққа шаққанда 37%-ға, 0,8%-ға төмендеді. Сүйек саркомасы ҚР қатерлі ісіктің 20 кең тараған түрлерінің қатарына кірмейді, ол барлық жаңа МН жағдайларының 0,7%-ын құрайды (2010-2019). Сүйек саркомасының ең жоғары жиілігі 20 жаста (20%), ал өлім 45-54 жаста (22%) байқалды.

Қорытынды: Сүйектердің МН сирек кездесетіні дәрігерге алғашқы бару кезінде диагноз қоюда қателік тудыруы мүмкін. Сүйек саркомасы Қазақстан Республикасында анықталған барлық МН-ның 0,8% құрайды, алайда ағымның агрессивтілігі және гематогенді метастаздың жылдам болуы бастапқы тексеру кезінде бұл ауруды елеудің жоғары пайызын тудырады. Сонымен қатар, сүйек саркомасы жас ересектер мен жасөспірімдерде басқа МН-ге қарағанда жиі кездеседі. Бастапқы сүйек саркомасының болжамы көптеген факторларға байланысты.

Түйінді сөздер: эпидемиология, аурушаңдық, сүйек саркомасы, өлім.

ABSTRACT

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BONE SARCOMAS
IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN IN 2010-2019****D.A. Tuleuova¹, G.A. Serikbayev¹, A.K. Kurmanalyev¹, Z.U. Pyssanova¹, A.M. Yelekbayev¹**¹JSC "Kazakh Institute of Oncology and Radiology," Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Sarcomas are a heterogeneous group of malignant neoplasms (MNs) of mesenchymal origin. The peak incidence of bone tumors falls on a socially significant age: with osteosarcoma and Ewing's sarcoma – 10-25 years, with chondrosarcoma – 35-40 years. Bone sarcomas are the most aggressive human MNs. This urges to determine the prognostic factors of the disease, timely assess the treatment effect, and identify possible relapses.

The study aimed to improve the early diagnosis of bone sarcomas, to improve and increase the oncological alertness of doctors by establishing the trends in bone sarcoma incidence and mortality in the Republic of Kazakhstan in 2010-2019, and this disease incidence and mortality in 2019 by age, gender, bone tumor histotype and region of the country.

Methods: This study included the data of all patients registered at the Electronic Registry of Oncological Patients (EROP) of the Republic of Kazakhstan in 2010-2019 with a "bone sarcoma" diagnosis (ICD-10 code: C40-C41). The incidence of bone sarcomas was presented as absolute and crude rates per 100,000 population. Absolute standardized morbidity and mortality were calculated using the World Standard. MS Excel 2016 was used to display the results graphically.

Results: By the end of 2019, 1587 patients were registered with bone sarcomas in the RK. From 2010 to 2019, the incidence of bone sarcoma in the RK decreased by 39%, including 36% among men and 40% among women. Mortality decreased by 37% to 0.8% per 100,000 population. Bone sarcoma is not among the 20 most common types of cancer in the RK; it accounts for 0.7% of all new cases of MN (2010-2019). The peak incidence of bone sarcoma was observed at the age below 20 years (20%), and mortality – in the age group of 45-54 years (22%).

Conclusion: The rare occurrence of bone MNs can cause misdiagnosis during the initial examination. Bone sarcomas account for 0.8% of all MNs diagnosed in the RK; however, the aggressiveness of the course and rapid hematogenous metastasis causes a high percentage of neglect of this disease during the initial visit. In addition, bone sarcomas are more common than other MNs in young adults and adolescents. The prognosis of primary bone sarcomas depends on many factors.

Keywords: epidemiology, morbidity, bone sarcomas, mortality.

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

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование – Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Серикбаев Г.А.; научный дизайн – Пысанова Ж.У.; исполнение заявленного научного исследования – Курманалиев А.К., Елекбаев А.М.; интерпретация заявленного научного исследования – Серикбаев Г.А.; создание научной статьи – Тулеуова Д.А.

Информация об авторах:

Тулеуова Дина Абдасуллоевна (*корреспондирующий автор*) – к.м.н., зав. отделением дневного хирургического стационара АО «Каззахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии», пр. Абая 91, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77019887876, e-mail: tudabd@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9179-3728>;

Серикбаев Гани Амангелдыевич – зав. Центром опухолей костей мягких тканей и меланом (ЦОКМТКИМ) КазНИИОиР, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017329992, e-mail: ganiserikbaev@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1380-7949>;

Курманалиев Аль-Фараби Канатович – врач-онколог Центра опухолей костей, мягких тканей и меланом, АО «Каззахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», тел. + 7 707 97 555 25, e-mail: Al-farabinii@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8939-2730>;

Пысанова Жанат Умирзаковна – врач ЦОКМТКИМ КазНИИОиР, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77016622249, e-mail: Zhanna_88@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4376-1040>;

Елекбаев Алматбек Мустафаевич – врач ЦОКМТКИМ КазНИИОиР, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77022266930, e-mail: e.almat@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8543-8030>;

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

А.А. ХОЖАЕВ¹, Д.Р. КАЙДАРОВА^{1,2}, Т.Т. САДЫКОВА^{1,2}, А.В. РУБАНОВА¹

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

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Колоректальный рак на сегодняшний день является одной из наиболее важных проблем здравоохранения как во всем мире, так и в Республике Казахстан. Занимая ведущие позиции в общей структуре онкопатологии, данная нозологическая форма опухолей заставляет клиницистов разрабатывать пути улучшения статистических показателей.

Цель исследования – изучить эпидемиологические показатели колоректального рака в Республике Казахстан за 2011–2020 гг.

Методы: В сравнительном аспекте методом аналитической оценки были проанализированы статистические материалы показателей онкологической службы Республики Казахстан за 10-летний период с 2011 по 2020 гг.

Результаты: Отмечен рост доли ранних (I-II) стадий заболевания как при раке ободочной кишки (РОК), так и при раке прямой кишки (РПК). Если в 2011 году доля I-II стадий при РПК составила 61,5%, то в 2020 году – 68,5%; при РОК – 36,5% и 53,1%, соответственно. В то же время имеет место снижение доли запущенной (местно-распространённой) III стадии заболевания при визуально-доступной локализации РПК – с 25,2% в 2011 году до 18,3% в 2020 году. Общая 5-летняя выживаемость в 2020 году составила: при РОК – 50,7%, при РПК – 46,0%, и это лучшие показатели за весь 10-летний период наблюдения. Кроме того, имеют место территориальные особенности заболеваемости данной патологией.

При этом, снижаются показатели одногодичной летальности и смертности. Так, одногодичная летальность составила: при РПК – 29,2 в 2011 году и 18,8 в 2020 году, при РОК – 31,9 и 19,8; смертность: при РПК – 4,5 и 3,9, при РОК – 4,8 и 4,1, соответственно.

Заключение: Аналитическая оценка статистических показателей колоректального рака за десятилетний период показала, что имеются регионы, которые из года в год первенствуют по показателям заболеваемости. В то же время, улучшаются показатели ранней диагностики и общей 5-летней выживаемости, а также снижаются одногодичная летальность и смертность.

Ключевые слова: колоректальный рак (КРР), рак ободочной кишки (РОК), рак прямой кишки (РПК), эпидемиология.

Введение: Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности раком с примерно 1,36 млн. новых случаев в год и почти 0,7 млн. смертей во всем мире [1]. Заболеваемость и смертность от КРР во всем мире сильно различаются по географическому признаку [2]. В то время как заболеваемость КРР стабилизируется в некоторых частях Северной и Западной Европы и США, показатели по КРР быстро увеличиваются в экономически развитых странах Азиатско-Тихоокеанского региона, таких как Австралия, Новая Зеландия, Япония, Корея и Сингапур. Пятилетняя выживаемость находится в диапазоне от 28% до 75% [1, 3, 4].

Как отмечают Е.Ф. Опуох и др. [5], в 2018 году в Азии была самая высокая в мире доля случаев заболеваемости (51,8) и смертности (52,4) от КРР на 100,000 населения. Этот рост можно объяснить экономическим ростом, факторами окружающей среды и переходом на западный образ жизни. К факторам риска относят высокое потребление красного и обработанного мяса, ожирение и отсутствие физической активности, курение, употребление алкоголя, а также старение населения. Чтобы обуздать тенденцию к росту, Япония, Южная Корея, Сингапур и Тайвань запустили общенациональные программы скрининга населения.

Активные меры в вопросах профилактики и ранней диагностики КРР предпринимает и наша страна. Как от-

мечают в своей работе Д.Р. Кайдарова с соавт.: «...стадийное распределение заболеваемости КРР демонстрирует его увеличение за счёт I и II стадий с 2011 года, когда был внедрён популяционный скрининг КРР. Это позволяет говорить и о положительном экономическом эффекте скрининга, так как лечение I и II стадий КРР требует значительно меньших средств...» [6].

Цель исследования – изучить эпидемиологические показатели колоректального рака в Республике Казахстан за 2011–2020 гг.

Материалы и методы: Методом аналитической оценки в сравнительном аспекте были проанализированы статистические материалы показателей онкологической службы Республики Казахстан за 10-летний период с 2011 по 2020 гг. [7–16].

Результаты: Известно, что как при статистической обработке данных заболеваемости, так и в клинических протоколах диагностики и лечения рак ободочной кишки (РОК) и рак прямой кишки (РПК), составляющие понятие КРР, рассматриваются отдельно, что связано с рядом факторов, определяющих подходы к диагностике, лечению и реабилитации данной патологии. При сравнительном анализе динамики интенсивных показателей заболеваемости больших РОК и РПК на 100 000 населения РК за период 2011–2020 годы получены следующие результаты (рисунок 1).

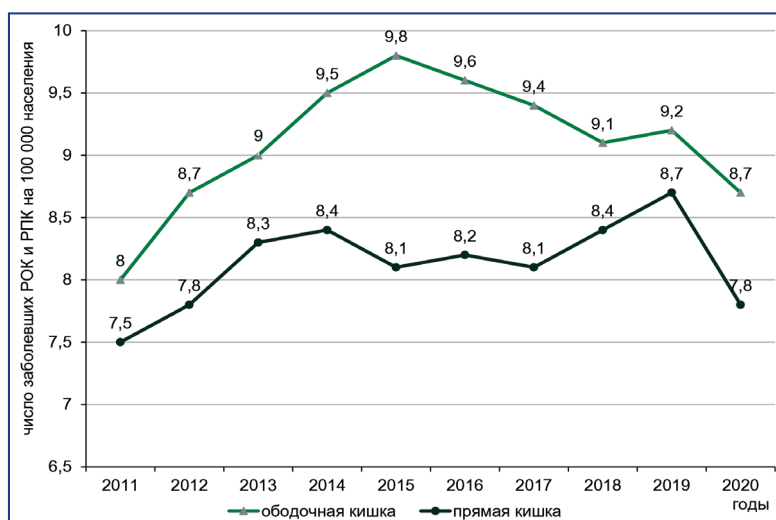


Рисунок 1 – Динамика интенсивных показателей заболеваемости раком ободочной и прямой кишки на 100 000 населения РК, 2011-2020 гг.

Одним из ключевых показателей эффективности работы онкологической службы является улучшение показателей ранней диагностики злокачественных ново-

образований и снижение запущенности, что особенно актуально для визуально-доступных локализаций, к которым относится и РПК (рисунок 2).

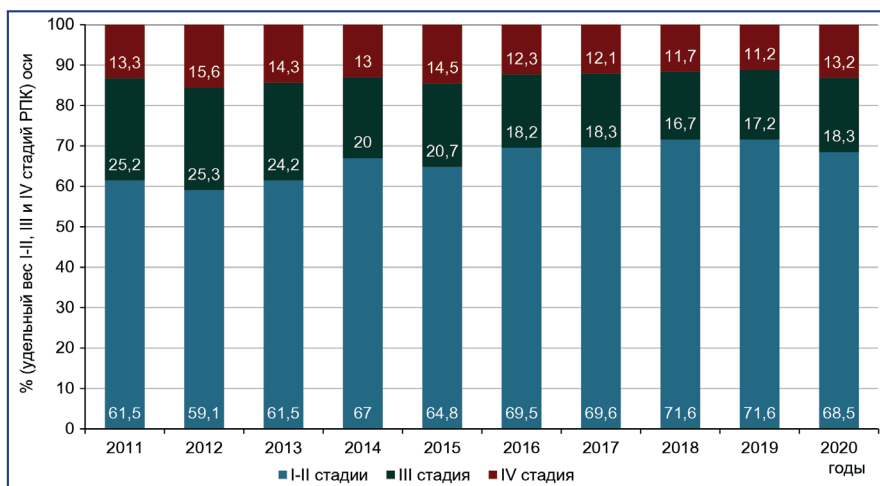


Рисунок 2 - Удельный вес I-II, III и IV стадий вновь выявленных случаев злокачественных новообразований прямой кишки населения Республики Казахстан (%)

На следующем рисунке представлен удельный вес I-II, III и IV стадий вновь выявленных случаев злокаче-

ственных новообразований ободочной кишки населения Республики Казахстан (%) (рисунок 3).

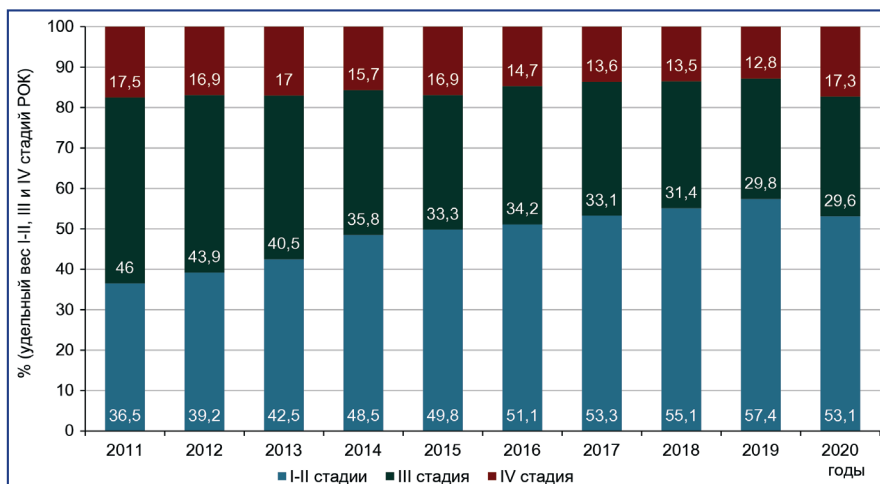


Рисунок 3 - Удельный вес I-II, III и IV стадий вновь выявленных случаев злокачественных новообразований ободочной кишки населения Республики Казахстан (%)

Далее рассмотрим территориальные уровни заболеваемости РОК и РПК населения РК (показатели

на 100 000 населения за 2011-2015 и 2016-2020 годы (рисунки 4 и 5).

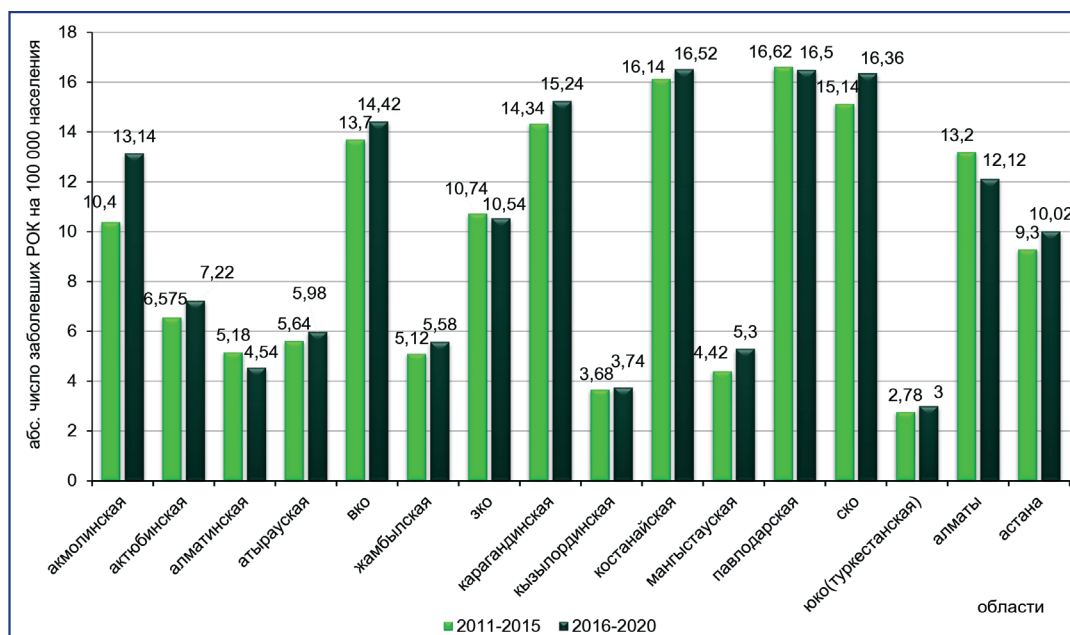


Рисунок 4 - Территориальные уровни заболеваемости злокачественными новообразованиями ободочной кишки населения РК (показатели на 100 000 населения, 2011-2015 и 2016 -2020 гг.)

Теперь проведем сравнительную оценку 5-летней выживаемости больных КРР (рисунок б).

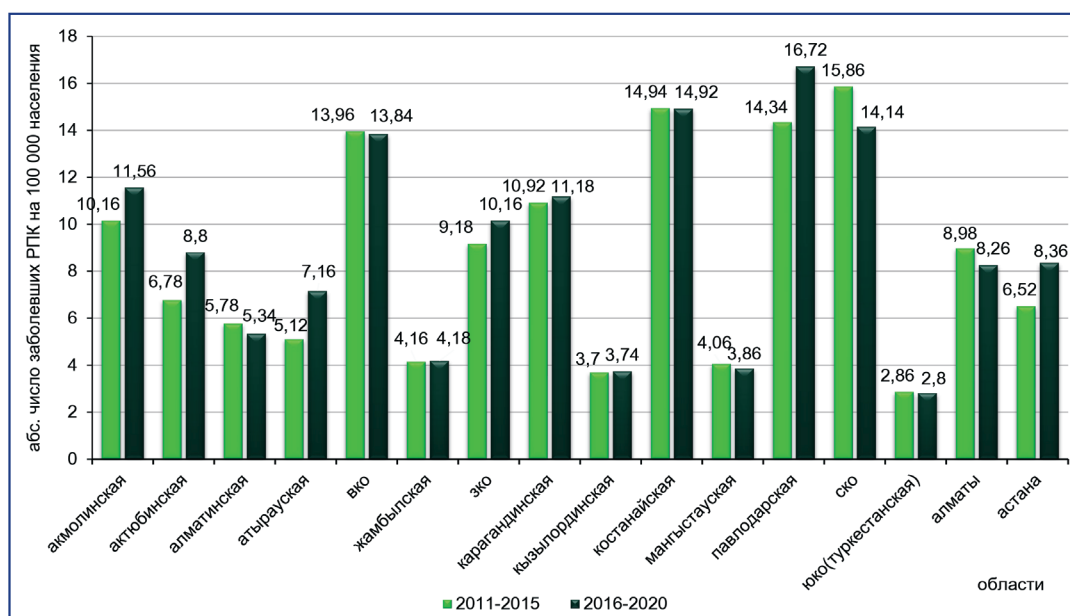


Рисунок 5 - Территориальные уровни заболеваемости злокачественными новообразованиями прямой кишки населения РК (показатели на 100 000 населения, 2011-2015 и 2016-2020 гг.)

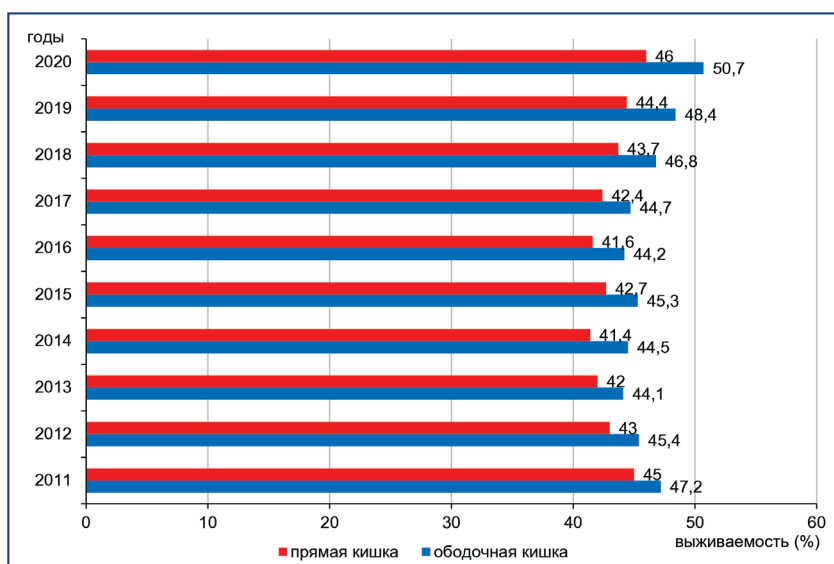


Рисунок 6 - Общая 5-летняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями прямой и ободочной кишки населения РК, 2011-2020 гг.

Помимо общей 5-летней выживаемости больных КРР, нами изучена динамика одногодичной летальности от РОК и РПК в исследуемый период (рисунки 7 и 8).

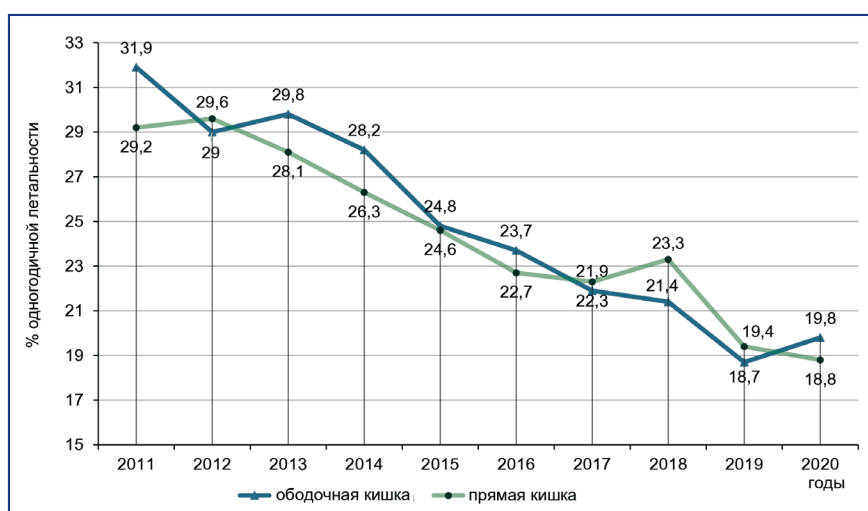


Рисунок 7 - Динамика одногодичной летальности от рака ободочной и прямой кишки в РК, 2011-2020 гг. (%)

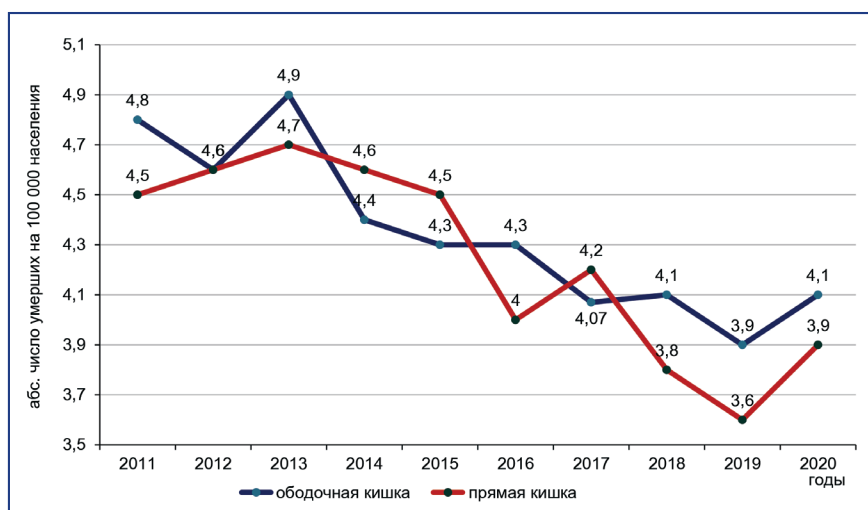


Рисунок 8 - Динамика интенсивных показателей смертности от рака прямой и ободочной кишки на 100 000 населения РК, 2011-2020 гг.

Обсуждение: Как видно из рисунка 1, интенсивный показатель заболеваемости РОК за анализируемый период достигал своего пика в 2015 году (9,8), в 2020 году этот показатель составил 8,7. В тоже время при РПК также имеет место колебание показателей с пиком заболеваемости (8,7) в 2019 году.

Оценка удельного веса ранних (I и II) и запущенных (III и IV) стадий вновь выявленных случаев злокачественных новообразований прямой кишки населения Республики Казахстан в период с 2011 по 2020 гг. показала (рисунок 2), что имеет место рост I и II стадий РПК с 61,5 в 2011 году до 68,5 – в 2020 году. При этом снижается удельный вес запущенной местно-распространенной III стадии – с 25,2 в начале анализируемого 10-летнего периода до 18,3 в 2020 году.

Как показано на рисунке 3, в динамике имеет место сдвиг процентного соотношения в сторону уменьшения III и IV стадий заболевания и увеличения ранних стадий заболевания при выявлении. Если в 2011 году местно-распространенная III стадия была выявлена у 46,0% больных РОК, т.е. практически у каждого второго пациента, то в 2020 году этот показатель уменьшился на 16,4%, составив 29,6%. В тоже время I и II стадии увеличились на 16,6% с 36,5% в 2011 году до 53,1% – в 2020 году, т.е. к концу представленного периода у каждого второго пациента РОК заболевание выявлялось на ранней стадии.

Согласно данным, представленным на рисунках 4 и 5, имеются территориальные особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями толстой кишки. Установлено, что как при РОК, так и при РПК имеются регионы, которые из года в год лидируют по показателям заболеваемости. К ним относятся Павлодарская, Костанайская, СКО и ВКО области (при РОК – ещё и Карагандинская область), причём данная картина наблюдается как за первый 5-летний период с 2011 по 2015 гг., так и за период с 2016 по 2020 гг. Вместе с этим, ЮКО (Туркестанская), Кызылординская, Мангыстауская области (при РПК – ещё и Жамбылская область) имеют наиболее низкие показатели заболеваемости КРР.

Анализ данных, представленных на рисунке 6, свидетельствует, что общая 5-летняя выживаемость при РОК составила в 2020 году 50,7%, при РПК – 46,0%, и это лучшие показатели за весь 10-летний период наблюдения. В тоже время, эти показатели занимают промежуточное место в общемировом масштабе и говорят о том, что необходима дальнейшая работа онкологов и специалистов смежных специальностей в данном направлении.

Как мы можем констатировать, оценивая данные, представленные на рисунке 7, показатели одногодичной летальности как при РПК, так и при РОК снижались с 29,2 в 2011 году до 18,8 в 2020 году при РПК и с 31,9 до 19,8 при РОК. Аналогичную картину мы наблюдаем и при изучении динамики интенсивных показателей смертности (рисунок 8): 4,5 и 3,9 при РПК и 4,8 и 4,1 при РОК, соответственно.

Заключение: На основании проведенного исследования сделаны следующие выводы:

1. В Республике Казахстан за последнее десятилетие имеет место колебание показателей заболеваемости КРР с пиком при РОК в 2015 году (9,8), при РПК – в 2019 году (8,7).

2. В тоже время, улучшаются показатели ранней диагностики КРР: отмечается рост ранних (I-II) стадий заболевания как при РОК, так и при визуально-доступной локализации – РПК. Если в 2011 году доля I-II стадий при РПК составила 61,5%, то в 2020 году – 68,5%. При РОК эти данные составили 36,5% и 53,1%, соответственно.

3. Имеет место весомое снижение запущенной (местно-распространенной) III стадии заболевания при визуально-доступной локализации – при РПК с 25,2% в 2011 году до 18,3% - в 2020 году. В тоже время при РОК каждый второй пациент выявляется на ранней стадии заболевания – в 2020 году этот показатель составил 53,1% по сравнению с 36,5% - в 2011 году.

4. Территориальные уровни заболеваемости злокачественными новообразованиями показали, что как при РОК, так и при РПК имеются регионы, которые из года в год лидируют по показателям заболеваемости (Павлодарская, Костанайская, СКО, ВКО области), что определяет необходимость в активной первичной и вторичной профилактике КРР в этих регионах, более активная работа специалистов других смежных специальностей – экологов, специалистов ЗОЖ, диетологов и др. В тоже время ЮКО, Кызылординская, Мангыстауская области имеют очень низкие показатели заболеваемости КРР не только по меркам нашей страны, но и в мировом масштабе.

5. Общая 5-летняя выживаемость при РОК составила в 2020 году 50,7%, при РПК – 46,0%, и это лучшие показатели за весь 10-летний период наблюдения.

6. Кроме того, показатели одногодичной летальности и смертности как при РПК, так и при РОК из года в год снижаются, составив 29,2 в 2011 году и 18,8 в 2020 году при РПК, 31,9 и 19,8 – при РОК, 4,5 и 3,9 при РПК, 4,8 и 4,1 при РОК соответственно.

Список использованных источников:

1. Park S., Jee S.H. *Epidemiology of Colorectal Cancer in Asia-Pacific Region* // In: Kim N., Sugihara K., Liang J.T. (eds) *Surgical Treatment of Colorectal Cancer*. – Singapore: Springer, 2018. – P. 3-10. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5143-2_1.
2. Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A. et al. *Colorectal cancer* // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394 (10207) – P. 1467-1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0).
3. Canoui-Poitrine F., Martinez-Tapia C., Guittet L. et al. *Epidemiology of Colorectal Cancer: Incidence, Survival, and Risk Factors* // In: de'Angelis N., Di Saverio S., Brunetti F. (eds) *Emergency Surgical Management of Colorectal Cancer*. – Cham: Springer, 2019. – P. 15-29. https://doi.org/10.1007/978-3-030-06225-5_2.
4. Krajewska J. *Epidemiology of Colorectal Cancer*. In: Fichna J. (eds) *Introduction to Gastrointestinal Diseases*. – 2017. – Vol. 2. – P. 99-103. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59885-7_10.
5. Onyoh E.F., Hsu W.-F., Chang L.-C., Lee Y.-C., Wu M.-S., Chiu H.-M. *The Rise of Colorectal Cancer in Asia: Epidemiology, Screening, and Management* // *Curr Gastroenterol Rep*. – 2019. – Vol. 21(8). – P. 36. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0703-8>.
6. Кайдарова Д.Р., Жылкайдарова А.Ж., Ахетов А.А., Шаназаров Н.А., Батырбеков К.У. *Изменение*

эпидемиологической картины колоректального рака в Казахстане после введения скрининга // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20, № 2-3. – С. 157-164 [Kaidarova D.R., Zhylykajdarova A.Zh., Axetov A.A., Shanazarov N.A., Batyrbekov K.U. Izmenenie e'pidemiologicheskoy kartiny kolorektalnogo raka v Kazakhstane posle vvedeniya skrininga // Vestnik Avicenny. – 2018. – Т. 20, № 2-3. – С. 157-164 (in Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-epidemiologicheskoy-kartiny-kolorektalnogo-raka-v-kazakhstane-posle-vvedeniya-skriniga>.

7. Душимова З.Д., О.В. Шатковская, Б.Т. Онгарбаев, Г.Т. Сейсенбаева, А.Е. Аймагамбетова, А.Ж. Жылкайдарова, И.К. Лаврентьева, М.С. Саги. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2020 год: статистические и аналитические материалы / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы, 2021. – 366 с. [Dushimova Z.D., O.V. Shatkovskaya, B.T. Ongarbayev, G.T. Seisenbaeva, A.E. Azhmagambetova, A.Zh. Zhylykaidarova, I.K. Lavrent'eva, M.S. Sagi. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2020 god: statisticheskie i analiticheskie materialy / red. D.R. Kaidarova. – Almaty, 2021. – 366 s. (in Russ.). <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazakhstan-za-2020-god/>.

8 Кайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д., Шатковская О.В., Сейсенбаева Г.Т., Аймагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 год (статистические и аналитические материалы). – Алматы, 2020. – 226 с. [Kaidarova D.R., Baltabekov N.T., Dushimova Z.D., Shatkovskaya O.V., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylykaidarova A.Zh., Lavrent'eva I.K. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2019 god (statisticheskie i analiticheskie materialy). – Almaty, 2020. – 226 s. (in Russ.). https://onco.kz/wp-content/uploads/2021/02/Pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-Respubliki-Kazakhstan-za-2019-g_09.02.2021_compressed-1.pdf.

9 Кайдарова Д.Р., Чингисова Ж.К., Шатковская О.В., Сейсенбаева Г.Т., Аймагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год: статистические и аналитические материалы. – Алматы, 2019. – 209 с. [Kaidarova D.R., Chingisova Zh.K., Shatkovskaya O.V., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylykaidarova A.Zh. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2018 god: statisticheskie i analiticheskie materialy. – Almaty, 2019. – 209 s. (in Russ.). <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazakhstan-za-2018-god-statisticheskie-i-analiticheskie-materialy/>.

10 Кайдарова Д.Р., Чингисова Ж.К., Шатковская О.В. Показатели онкологической службы Республики Казахстан

за 2017 год: статистические и аналитические материалы. – Алматы, 2018. – 114 с. [Kaidarova D.R., Chingisova Zh.K., Shatkovskaya O.V. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2017 god: statisticheskie i analiticheskie materialy. – Almaty, 2018. – 114 s. (in Russ.).]

11 Кайдарова Д.Р., Чингисова Ж.К., Шатковская О.В. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2016 год: статистические и аналитические материалы. – Алматы, 2017. – 182 с. [Kaidarova D.R., Chingisova Zh.K., Shatkovskaya O.V. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2016 god: statisticheskie i analiticheskie materialy. – Almaty, 2017. – 182 s. (in Russ.).]

12 Кайдарова Д.Р., Ауезова Э.Т., Чингисова Ж.К. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2015 год: статистические и аналитические материалы. – Алматы, 2016. – 168 с. [Kaidarova D.R., Auezova E.T., Chingisova Zh.K. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2015 god: statisticheskie i analiticheskie materialy. – Almaty, 2016. – 168 s. (in Russ.).]

13 Нургазиев К.Ш., Байпеисов Д.М., Ауезова Э.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2014 год: статистические и аналитические материалы. – Алматы, 2015. – 138 с. [Nurgaziev K.Sh., Baipisov D.M., Auezova E.T. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2014 god: statisticheskie i analiticheskie materialy. – Almaty, 2015. – 138 s. (in Russ.).]

14 Нургазиев К.Ш., Байпеисов Д.М., Сейсенбаева Г.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2013 год: статистические и аналитические материалы. – Алматы, 2014. – 127 с. [Nurgaziev K.Sh., Baipisov D.M., Seisenbaeva G.T. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2013 god: statisticheskie i analiticheskie materialy. – Almaty, 2014. – 127 s. (in Russ.).]

15 Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2012 год: статистические и аналитические материалы. – Алматы, 2013. – 104 с. [Nurgaziev K.Sh., Seitkazina G.D., Baipisov D.M. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2012 god: statisticheskie i analiticheskie materialy. – Almaty, 2013. – 104 s. (in Russ.).]

16 Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год: статистические и аналитические материалы. – Алматы, 2012. – 108 с. [Nurgaziev K.Sh., Seitkazina G.D., Baipisov D.M. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2011 god: statisticheskie i analiticheskie materialy. – Almaty, 2012. – 108 s. (in Russ.).]

ТҰЖЫРЫМ

КОЛОРЕКТАЛЬДЫ РАКТЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА

А.А.Қожаев¹, Д.Р.Кайдарова^{1,2}, Т.Т.Садыкова^{1,2}, А.В.Рубанова¹

¹«С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

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

Өзектілігі: Бүгінгі таңда колоректальды рак дүние жүзінің, Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласының аса маңызды мәселелерінің бірі болып табылады. Онкопатологияның жалпы құрылымында жетекші орынға ие бола отырып, ісіктердің бұл нозологиялық түрі клиницистерді статистикалық көрсеткіштерді жақсарту жолдарын жасауға мәжбүр етеді.

Зерттеу мақсаты – 2011-2020 жж. аралығында Қазақстан Республикасындағы колоректальды рақтың эпидемиологиялық аспектілерін зерттеу.

Әдістері: Салыстырмалы аспектіде аналитикалық бағалау әдісімен 2011 жылдан 2020 жылға дейінгі 10 жылдық кезең бойынша Қазақстан Республикасының онкологиялық қызметі көрсеткіштерінің статистикалық материалдары талданды.

Нәтижелері: Тоқ ішек қатерлі ісігінде де, тік ішек ісігінде де аурудың ерте (I-II) кезеңдерінің жоғарылауы анықталған. Егер 2011 жылы тік ішек ісігінің I-II сатыларының үлесі 61,5% болса, 2020 жылы 68,5% құрайды. Тоқ ішектің қатерлі ісігінде бұл деректер сәйкесінше 36,5% және 53,1% құрады. Бұл ретте көзге көрінетін локализациясы бар аурудың асқынған (жергілікті асқынған) III сатысының – тік ішек обырымен 2011 жылғы 25,2%-дан 2020 жылы 18,3%-ға дейін төмендеуі байқалады. Тоқ ішек қатерлі ісігінің жалпы 5 жылдық өмір сүру деңгейі 2020 жылы 50,7% және тік ішек обыры үшін 46,0% құрады және бұл үлгі 10 жылдық бақылау кезеңі үшін ең жақсы көрсеткіштер. Сонымен қатар, бұл патологияның пайда болуының аумақтық ерекшеліктері бар. Бұл ретте бір жылдық өлім-жітім көрсеткіштері төмендеуде, 2011 жылы 29,2 және 2020 жылы 18,8, тік ішек обыры бойынша 31,9 және 19,8, тік ішек ісігі бойынша 4,5 және 3,9, тік ішек ісігі бойынша 4,8 және 4,1 құрады, тиісінше.

Қорытынды: Колоректальды рақтың он жылдық кезең аралығындағы статистикалық көрсеткіштерін аналитикалық бағалау аурушандық көрсеткіші бойынша жылдан-жылға озық тұратын аймақтардың бар екенін көрсетті. Сонымен қатар, ерте диагностика және жалпы 5 жылдық өмір сүру көрсеткіштері жақсаруда, сондай-ақ бір жылдық өлім мен өлім-жітім төмендеуде.

Түйінді сөздер: колоректальды рак, тоқ ішек рагы, тік ішек рагы, эпидемиология.

ABSTRACT

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF COLORECTAL CANCER
IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTANA.A. Khozhayev¹, D.R. Kaidarova^{1,2}, T.T. Sadykova^{1,2}, A.V. Rubanova¹¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;²JSC "Kazakh Institute of Oncology and Radiology," Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Colorectal cancer is one of today's most critical health issues globally and in the Republic of Kazakhstan. Taking leading positions in the general structure of oncopathology, this nosological form of tumors forces clinicians to develop ways to improve statistical indicators.

The study aimed to review the epidemiological aspects of colorectal cancer in the Republic of Kazakhstan from 2011 to 2020.

Methods: Comparative analytical assessment was made to analyze the statistical indicators of the oncological service of the Republic of Kazakhstan for ten years, from 2011 to 2020.

Results: We revealed an increase in the share of early (I-II) stage colon and rectal cancer cases. The share of early stages of rectal cancer was 61.5% in 2011 compared to 68.5% in 2020; in colon cancer, it was 36.5% and 53.1%, respectively.

The share of advanced (locally advanced) stage III cases of visually accessible rectal cancer has decreased from 25.2% in 2011 to 18.3% in 2020. The overall 5-year survival in 2020 amounted to 50.7% for colon cancer and 46.0% for rectal cancer, and these were the best rates in the entire decade. We also found territorial specifics in this pathology incidence.

The one-year and overall mortality from these diseases have decreased, amounting to 29.2 in 2011 and 18.8 in 2020 for rectal cancer; 31.9 and 19.8 for colon cancer; 4.5 and 3.9 in rectal cancer; 4.8 and 4.1 in colon cancer, respectively.

Conclusions: An analytical assessment of the statistical indicators of colorectal cancer over the decade showed that there are regions that excel in incidence rates from year to year. At the same time, indicators of early diagnosis and overall 5-year survival have improved, and one-year and overall mortality has decreased.

Keywords: colorectal cancer; colon cancer; rectal cancer; epidemiology.

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

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данное исследование профинансировано в рамках НТП BR11065390 (ПЦФ МЗ РК).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Хожеев А.А., Кайдарова Д.Р.; научный дизайн – Хожеев А.А., Рубанова А.В.; исполнение заявленного научного исследования – Хожеев А.А., Садыхова Т.Т.; интерпретация заявленного научного исследования – Хожеев А.А., Кайдарова Д.Р.; создание научной статьи – Хожеев А.А.

Информация об авторах:

Хожеев Арман Айварович (*корреспондирующий автор*) – проф. Каф. онкологии НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», ул. Толе би, 94, Алматы 050012, Республика Казахстан, тел. +77017601595, e-mail: akhozhayev@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9179-3728>;

Кайдарова Дилара Радиковна – д.м.н., академик Национальной Академии наук Республики Казахстан, председатель Правления АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, +7 701 711 6593, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>;

Садыхова Толкын Таждиновна – доцент Каф. онкологии НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», тел. +77017123092, e-mail: sadykova.tolkyn@mail.ru, ID ORCID 0000-0003-4430-6784;

Рубанова Анастасия Владимировна – резидент Каф. онкологии НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», тел. +77772099240, e-mail: nastya13r95@mail.ru, ID ORCID 0000-0003-4285-8362;

PET/CT IN ASSESSING THE LYMPHOMA RESPONSE TO TREATMENT

**Yu.T. DAUYTOVA¹, Zh.Zh. ZHOLDYBAY¹, Zh.K. ZHAKENOVA¹,
J.M. AMANKULOV^{1,2}, S.S. BAIGULOVA¹**

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

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

ABSTRACT

Relevance: PET/CT has become an integral part of the diagnostic algorithm in lymphoma patients since lymphomas actively accumulate ¹⁸F-FDG. The high accuracy of PET/CT in patients with certain lymphoma types allows effective use of this method in clinical practice for diagnosis, staging, re-staging, evaluating the effectiveness of treatment, and determining further patient management tactics.

The study aimed to evaluate the PET/CT capacity in assessing lymphoma treatment effectiveness.

Methods: We conducted a retrospective analysis of PET/CT ¹⁸F-FDG results in 109 patients with a verified lymphoma diagnosis. The patients underwent PET/CT examinations at “Orhun Medical” PET/CT center based in the JSC “Kazakh Institute of Oncology and Radiology” (Almaty, Kazakhstan).

Results: According to PET/CT results in assessing the lymphoma treatment effectiveness, the stabilization of the process was achieved in 38.5% of cases, progression – in 33.03%, a partial metabolic response – in 18.35%, and a complete response – in 10.09% of cases.

Conclusion: PET/CT is the method of choice for evaluating the effectiveness of lymphoma treatment compared to other radiological techniques. PET/CT is based on determining metabolic treatment response, not only on size indicators. It plays an essential role in different stages of lymphoma treatment, providing new opportunities for personalized treatment.

Keywords: positron emission computed tomography (PET/CT), ¹⁸F-FDG, lymphoma, treatment response.

Introduction: Lymphomas are a heterogeneous group of malignant tumors that can be divided into two main subgroups: Hodgkin lymphomas and non-Hodgkin lymphomas [1]. After histological verification of the lymphoma diagnosis, the next step is staging, which is essential for monitoring and assessing the treatment effectiveness and predicting the outcome [2].

Despite the significant progress in lymphoma treatment, many patients still fail to respond positively to the therapy and later relapse [3, 4].

Current imaging techniques (ultrasound investigation, positron emission tomography (PET), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging) have some restrictions since they mainly rely on dimensional-anatomical criteria. At that, positron emission computed tomography (PET/CT) offers high diagnostic accuracy. PET/CT is gaining popularity in diagnosis, staging, and assessment of treatment effectiveness [5].

¹⁸F-FDG PET/CT is a recognized imaging technique for FDG-avid lymphomas [6, 7]. Currently, there are several offers on the response assessment techniques using ¹⁸F-FDG PET/CT from the point of view of the target lesions and quantitative indicators. One technique recommends measuring a single representative lesion’s standardized uptake

value (SUV), while the other recommends measuring the tumor diameters [8-10]. Thus, the techniques of assessing the treatment response using quantitative indicators provided by ¹⁸F-FDG PET/CT need further clarification and validation [11-13].

The study aimed to evaluate the PET/CT capacity in assessing lymphoma treatment effectiveness.

Materials and Methods: We conducted a retrospective analysis of ¹⁸F-FDG PET/CT findings in 109 patients, including 45 with verified Hodgkin lymphoma and 64 with non-Hodgkin lymphoma. The study involved 49 men and 60 women aged from 18 to 87; the average age was 51.5 years. The patients underwent PET/CT examinations at “Orhun Medical” PET/CT center based in the JSC “Kazakh Institute of Oncology and Radiology” (Almaty, Kazakhstan).

Treatment effectiveness was assessed using the quantitative assessment of the metabolic response by measuring the standardized uptake level ¹⁸F-FDG – SUVmax before and after treatment. The assessment results were distributed among the following categories: complete metabolic response, partial metabolic response, stabilization, and advance. The criteria for quantitative assessment of lymphoma treatment effectiveness according to ¹⁸F-FDG PET/CT findings are provided in Table 1.

Table 1 – Quantitative assessment of ¹⁸F-FDG PET/CT findings

| Full metabolic response | No ¹⁸ F-FDG uptake |
|----------------------------|---|
| Partial metabolic response | Decrease in ¹⁸ F-FDG uptake by more than 30% |
| Stabilization | Decrease in ¹⁸ F-FDG uptake by less than 30% |
| Advance | Increase of ¹⁸ F-FDG uptake by more than 30% and/or occurrence of the new nidus. |

Results: Frequent localizations of the nidus were analyzed during the study. Table 2 shows the most frequent system lesions of lymph nodes of different groups and co-existing lesions of the organ and lymph nodes typical for

both Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. At that, isolated bone, mammary glands, and spleen thyroid gland, spleen lesions were less frequent and found only in patients with non-Hodgkin lymphoma.

Table 2 – Distribution as per nidus localization

| Nidus localization | Hodgkin lymphoma | Non-Hodgkin lymphoma |
|--|------------------|----------------------|
| | abs. (%) | abs. (%) |
| Isolated lungs lesion | 0 | 2 (3.1%) |
| System lesion of intramammary lymph nodes | 5 (11.11%) | 6 (9.4%) |
| Isolated palatine tonsil lesion | 0 | 2 (3.1%) |
| Coexistent lesion of the organ + lymph nodes | 14 (31.11%) | 23 (35.9%) |
| System lesion of different groups lymph nodes | 18 (40%) | 22 (34.4%) |
| Isolated lesion of inguinal nodes | 1 (2.22%) | 0 |
| Isolated lesion of cervical lymph nodes | 6 (13.33%) | 1 (1.6%) |
| Isolated lesion of supraclavicular lymph nodes | 1 (2.22%) | 0 |
| Mammary glands lesion | 0 | 1 (1.6%) |
| Spleen lesion | 0 | 1 (1.6%) |
| Bone lesion | 0 | 5 (7.8%) |
| Thyroid gland lesion | 0 | 1 (1.6%) |
| Total | 45 (100%) | 64 (100%) |

Table 3 shows the average size of lesions and average SUVmax by lymphoma type and lesion localization.

Table 3 – Distribution of lesions according to average size and average SUVmax

| Nidus localization | Hodgkin Lymphoma n=45 (100%) | | Non-Hodgkin Lymphoma n=64 (100%) | |
|--|---------------------------------|-------------|-------------------------------------|-------------|
| | Max average size | SUV average | Max average size | SUV average |
| Isolated lymph node involvement | - | - | >2.5 cm (1.6%) | 38.74 |
| Coexistent lesions in lymph nodes | - | - | >1.3 cm (3.1%) | 5.74 |
| Isolated lungs lesion | - | - | >7.7 cm (1.6%) | 16.5 |
| Isolated palatine tonsil lesion | - | - | >1.1 cm (1.6%) | 6.01 |
| System lesion of intramammary lymph nodes | >4.45 cm (11.11%) | 8.01 | >1.42 cm (10.2%) | 2.68 |
| Coexistent lesion of the organ + lymph nodes | >2.35 cm (31.11%) | 7.63 | >1.29 cm (34.5%) | 4.43 |
| System lesion of different groups lymph nodes | >2.7 cm (40.12%) | 6.18 | >1.78 cm (34.5%) | 7.58 |
| Isolated lesion of inguinal nodes | >1.0 cm (2.22%) | 9.06 | - | - |
| Isolated lesion of cervical lymph nodes | >1.76 cm (13.22%) | 6.29 | >1 cm (1.6%) | 2.77 |
| Isolated lesion of supraclavicular lymph nodes | >1,1 cm (2,22%) | 2,19 | - | - |
| Bone lesions | - | - | >8.8 cm (8.1%) | 7.7 |
| Mammary gland lesions | - | - | >1.7 cm (1.6%) | 5.25 |
| Spleen lesions | - | - | >1.1 cm (1.6%) | 7.94 |

Table 4 offers the assessment details of lymphoma treatment effectiveness by quantitative criteria.

Table 4 – Assessment of lymphoma treatment effectiveness by quantitative criteria

| Treatment effectiveness | Hodgkin lymphoma, abs. (%) | Non-Hodgkin lymphoma, abs. (%) | Total, abs. (%) |
|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Process stabilization | 15 (33.33%) | 27 (42.18%) | 42 (38.5%) |
| Process advancement | 19 (42.22%) | 17 (26.56%) | 36 (33.03%) |
| Partial metabolic response | 8 (17.78%) | 12 (18.75%) | 20 (18.35%) |
| Full metabolic response | 3 (6.67%) | 8 (12.51%) | 11 (10.09%) |
| Total | 45 (100%) | 64 (100%) | 109 (100%) |

During the analysis of treatment effectiveness based on the metabolic response, 42 patients showed process stabilization, 36 – process advancement, 20 – partial regression, and 11 – complete regression (Table 4).

Discussion: CT was viewed as the technique of choice in the ongoing monitoring of oncology patients for the treatment response assessment. However, the results were based on the changes in tumor size that different observers may identify differently. The CT does not make it possible to detect the changes that occurred in treatment response [14]. It is challenging to differentiate necrotic tissue or a fibrous scar from the residual tumor [15]. Changes in the tumor sizes are not actual markers of therapeutic efficiency since tumor tissue comprises different components, not all of which fully regress over time [16]. Thus, more satisfactory assessment techniques for accurate quantitative measuring of the tumor response are necessary. PET with 18G-FDG overcomes these restrictions and has become an essential part of managing lymphoma patients to identify the stage and assess the treatment response [17-20]. The 18F-FDG PET/CT technique, which is the integrated anatomic and metabolic imaging, gave origin to using PET to assess the treatment response with solid tumors and hematological malignant tumors [21].

This study aimed to identify the PET/CT capacity in assessing the lymphoma treatment effectiveness. We made a quantitative analysis of treatment effectiveness assessment in 109 patients with Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Quantitative analysis was held based on changes in the SUV indicators before and after treatment to assess metabolic treatment response.

Following the study results, process stabilization was achieved in most of the patients studied (46/109); the advance occurred in 36 patients; the partial metabolic response was achieved in 20 patients, and the complete metabolic response – in 11 patients.

Our study had some restrictions: analysis was held retrospectively; there was no follow-up of the patients to correlate our results with patients' survival. A multi-center study and the cooperation of research groups may be needed to recruit more lymphoma patients in the study and achieve more accurate results.

Conclusion: According to the PET/CT data, in lymphoma treatment, process stabilization was achieved in 38.5% of cases; the advance has occurred in 33.03%; the partial metabolic response was achieved in 18.35%, and complete response – in 10.09% of cases.

PET/CT is the method of choice for evaluating the effectiveness of lymphoma treatment compared to other radiological techniques. PET/CT is based on determining metabolic treatment response, not only on size indicators. It plays an essential role in different stages of lymphoma treatment, providing new opportunities for personalized treatment.

References:

1. Buchpiguel C. A. Current status of PET/CT in the diagnosis and follow up of lymphomas // *Rev. Bras. Hematol Hemoter.* – 2011. – Vol. 33(2). – P. 140-147. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20110035>.

2. Kwee T.C., Kwee R.M., Nievelstein R.A.J. *Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review* // *Blood.* – 2008. – Vol. 111 (2). – P. 504–516. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-101899>

3. Burggraaff C.N., Jong A., Hoekstra O.S., Hoetjes N.J., Nievelstein R.A.J., Jansma E.P., Heymans M.W., Vet H.C.W., Zijlstra J.M. *Predictive value of interim positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis* // *Eur J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2019. – Vol. 46(1). – P. 65–79. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4103-3>.

4. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E., Lister T.A., Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group, Eastern Cooperative Oncology Group, European Mantle Cell Lymphoma Consortium, Italian Lymphoma Foundation, European Organisation for Research, Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group, Grupo Espanol de Medula Osea, German High-Grade Lymphoma Study Group, German Hodgkin's Study Group, Japanese Lymphoma Study Group, Lymphoma Study Association, NCIC Clinical Trials Group, Nordic Lymphoma Study Group, Southwest Oncology Group, United Kingdom National Cancer Research Institute. *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification* // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32(27). – P. 3059–3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.

5. Dauytova Yu.T., Zholydybay Zh.Zh. *Capabilities of whole body magnetic-resonance tomography in diagnostics, staging and evaluating the treatment effectiveness of lymphomas* // *Vestnik KazNMU.* – 2019. – № 4. – P. 83-86.

6. <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2021/01/capabilities-of-whole-body-magnetic-resonance-tomography-in-diagnostics.pdf>.

7. Xie M., Zhai W., Cheng S., Zhang H., Xie Y., He W. *Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters for progression-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma* // *Hematology.* – 2016. – Vol. 21(2). – P. 99-105. <https://doi.org/10.1179/1607845415Y.0000000033>

8. Kanoun S., Tal I., Berriolo-Riedinger A., Rossi C., Riedinger J.M., Vri-gneaud J.M., Legrand L., Humbert O., Casanovas O., Brunotte F., Cochet A. *Influence of Software Tool and Methodological Aspects of Total Metabolic Tumor Volume Calculation on Baseline [18F] FDG PET to Predict Survival in Hodgkin Lymphoma* // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10(10). – P. e0140830. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140830>.

9. Hyun J.O., Lodge M.A., Wahl R.L. *Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0* // *Radiology.* – 2016. – Vol. 280, No. 2. – P. 576-584. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016142043>.

10. Khong P.L., Huang B., Lee E.Y.P., Chan W.K.S., Kwong Y.L. *Midtreatment 18 F-FDG PET/CT Scan for Early Response Assessment of SMILE Therapy in Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Prospective Study from a Single Center* // *Journal of Nuclear Medicine.* – 2014. – Vol. 55 (6). – P. 911-916. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.131946>.

11. Metser U., Hussey D., Murphy G. *Impact of (18) F-FDG PET/CT on the staging and management of follicular lymphoma* // *Br. J. Radiol.* – 2014. – Vol. 87(1042). – P. 360. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140360>.

12. Meerten E.L.P., Gelderblom H., Bloem J.L. *RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline* // *Eur. Radiol.* – 2010. – Vol. 20(6). – P. 1456-1467. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1685-y>.

13. Cheson B.D., Kostakoglu L. *FDG-PET for Early Response Assessment in Lymphomas: Part 1-Hodgkin Lymphoma* // *Oncology (Williston Park).* – 2017. – Vol. 31(1). – P. 45-49. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28090622/>.

14. Liao C.C., Qin Y.Y., Tan X.H., Hu J.J., Tang Q., Rong Y., Cen H., Li L.Q. *Predictive value of interim PET/CT visual interpretation in the prognosis of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma* // *Oncol. Targets Ther.* – 2017. – Vol. 10. – P. 5727-5738. <https://doi.org/10.2147/OTT.5154995>.

15. Sheikhbahaei S., Mena E., Yanamadala A., Reddy S., Solnes L.B., Wachsmann J., Subramaniam R.M. *The Value of FDG PET/CT in The treatment response Assessment, Follow-Up, and Surveillance of Lung Cancer* // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2017. – Vol. 208(2). – P. 420-433. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16532>.

16. Suzuki C., Jacobsson H., Hatschek T, Torkzad MR, Bodén K, Eriksson-Alm Y., Berg E., Fujii H., Kubo A., Blomqvist L. *Radiologic measurements of tumor treatment response: practical approaches and limitations* // *Radiographics.* – 2008. – Vol. 28(2). – P. 329-44. <https://doi.org/10.1148/rg.282075068>.

17. Shang J., Ling X., Zhang L., Tang Y., Xiao Z., Cheng Y., Guo B., Gong J., Huang L., Xu H. *Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer* // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2016. – Vol. 43(11). – P. 1945-53. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3420-7>.

18. William W.N., Pataer A., Kalhor N., Correa A.M., Rice D.C., Wistuba I.I., Heymach J., Lee J.J., Kim E.S., Munden R., Gold K.A., Papadimitrako-

poulou V., Swisher G., Erasmus J.J., Anderson Lung Cancer Collaborative Research Group. Computed tomography RECIST assessment of histopathological response and prediction of survival in patients with resectable non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy // J. Thorac Oncol. – 2013. – Vol. 8(2). – P. 222–228. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182774108>.

19. Fletcher J.W., Djulbegovic B., Soares H.P., Siegel B.A., Lowe V.J., Lyman G.H., Coleman R.E., Wahl R., Paschoold J.C., Avril N., Einhorn L.H., Suh W.W., Samson D., Delbeke D., Gorman M., Shields A.F. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology // J. Nucl. Med. – 2008. – 49(3). – P. 480–508. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.047787>.

20. Wahl R., Jacene H., Kasamon Y., Lodge M.A. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors // J. Nucl. Med. – 2009. – Vol. 50. – P. 122S – 150S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057307>.

21. Al Tabaa Y., Bailly C., Kanoun S. FDG-PET/CT in Lymphoma: Where Do We Go Now? // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13(20). – P. 5222. <https://doi.org/10.3390/cancers13205222>.

22. Moghbel M.C., Mittra E., Gallamini A., Niederkohr R., Chen D.L., Zukotynski K., Nadel H., Kostakoglu L. Response Assessment Criteria and Their Applications in Lymphoma: Part 2 // J. Nucl. Med. – 2017. – Vol. 58(1). – P. 13–22. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.184242>.

ТҮЖЫРЫМ

ЛИМФОМАЛАРДЫ ЕМДЕУ ТИМДІЛІГІН БАҒАЛАУДАҒЫ ПЭТ/КТ

Ю.Т. Дауытова¹, Ж.Ж. Жолдыбай¹, Ж.К. Жакенова¹, Ж.М. Аманкулов^{1,2}, С.С. Байгулова¹

¹«С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

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

Өзектілігі: ПЭТ/КТ 18F-FDG белсенді жинақталуымен сипатталатын лимфомасы бар науқастарда диагностикалық алгоритмнің құрамдас бөлігіне айналды. Лимфомалардың белгілі бір түрлерімен ауыратын науқастарда ПЭТ/КТ жоғары дәрежедегі диагностика, сатысын анықтау, сатысын қайта анықтау, емдеу тиімділігін бағалау және пациентті одан әрі басқару тактикасын анықтау үшін әдісті клиникалық тәжірибеде тиімді пайдалануға мүмкіндік береді.

Мақсаты: Лимфомаларды емдеудің тиімділігін бағалауда ПЭТ/КТ мүмкіндіктерін бағалау.

Материалдар мен тәсілдер: лимфома диагнозы расталған 109 пациентке 18F-FDG ПЭТ/КТ зерттеулерінің деректеріне ретроспективті талдау жүргізілді. ПЭТ/КТ зерттеулері «Қазақ онкология және радиология институты» АҚ (Алматы, Қазақстан) базасында «Орхун Медикал» ПЭТ/КТ орталығында жүргізілді.

Нәтижелер: Лимфомаларды емдеудің тиімділігін бағалауда ПЭТ/КТ деректері бойынша 38,5% жағдайда процесстің тұрақталуына қол жеткізілді, 33,03% жағдайда прогрессия, 18,35% жағдайда ішінара метаболкалық жасау, толық жасау 10,09% жағдайда қол жеткізілді.

Қорытынды: ПЭТ/КТ басқа радиологиялық әдістермен салыстырғанда лимфоманы емдеудің тиімділігін бағалаудың таңдау әдісі болып табылады, өйткені ол тек өлшемдік көрсеткіштер бойынша ғана емес, емдеуге метаболкалық жасауы анықтауға негізделген және лимфоманы емдеудің әртүрлі кезеңдерінде маңызды рөл атқарады және жеке емдеуге бағытталған қадамды білдіреді.

Түйінді сөздер: позитронды-эмиссиялық компьютерлік томография, ¹⁸F-ФДГ, лимфома, емдеу тиімділігі.

АННОТАЦИЯ

ПЭТ/КТ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМ

Ю.Т. Дауытова¹, Ж.Ж. Жолдыбай¹, Ж.К. Жакенова¹, Ж.М. Аманкулов^{1,2}, С.С. Байгулова¹

¹ЧАО «Казакский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

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

Актуальность: ПЭТ/КТ стала неотъемлемой частью диагностического алгоритма у пациентов лимфомами, которые характеризуются активным накоплением 18F-ФДГ. Высокая точность ПЭТ/КТ у пациентов с некоторыми типами лимфом позволяет эффективно использовать метод в клинической практике для диагностики, стадирования, рестадирования, оценки эффективности лечения и определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Цель исследования – оценить возможности ПЭТ/КТ в оценке эффективности лечения лимфом.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ данных ПЭТ/КТ исследований с 18F-ФДГ, 109 пациентов с верифицированным диагнозом лимфома. ПЭТ/КТ исследования проведены в центре ПЭТ/КТ «Орхун Медикал» на базе АО «Казакский институт онкологии и радиологии» (Алматы, Казахстан).

Результаты: По данным ПЭТ/КТ, при лечении лимфом стабилизация процесса была достигнута в 38,5% случаев, прогрессирование – в 33,03%, частичный метаболический ответ – в 18,35%, полный ответ – в 10,09% случаев.

Заключение: ПЭТ/КТ является методом выбора для оценки эффективности лечения лимфом в сравнении с другими радиологическими методами, так как основывается на определении метаболического ответа на лечение, а не только на размерных показателях, и играет важную роль на различных этапах лечения лимфом представляя собой новые возможности на пути к персонализированному лечению.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная компьютерная томография, ¹⁸F-ФДГ, лимфома, эффективность лечения.

Transparency of the study – Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

Conflict of interests – Authors declare no conflict of interest.

Financing: Authors declare no financing.

Authors' input: contribution to the study concept – Zholdybay Zh.Zh.; study design – Amankulov J.M., Dauytova Yu.T., Baigulova S.S.; execution of the study – Dauytova Yu.T.; interpretation of the study – Zhakenova Zh.K., Dauytova Yu.T.; preparation of the manuscript – Dauytova Yu.T.

Authors' data:

Amankulov Jandos Muktarovich – Head of Radiology and Nuclear Medicine Department at the Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Алматы, the Republic of Kazakhstan, assistant of Visual Diagnostics Department at Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Алматы, the Republic of Kazakhstan, tel.: +77013514213, e-mail: zhandos.amankulov@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7389-3119>;

Zholdybay Zhamilya Zholdybayevna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Visual Diagnostics Department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Алматы, the Republic of Kazakhstan, tel.: +77772101612, e-mail: joldybay.j@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0553-9016>;

Zhakenova Zhanar Kabdualiyevna – Candidate of Medical Sciences, Associate professor, Visual Diagnostics Department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Алматы, the Republic of Kazakhstan, tel.: +77754983950, e-mail: jja18@yandex.kz, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6764-6821>;

Baigulova Saule Spandiyarovna – Assistant of Visual Diagnostics Department at Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Алматы, the Republic of Kazakhstan, tel.: +77751669999, e-mail: saule-baigulova@mail.ru, ID ORCID: no;

Dauytova Yulduzkhon Turehanovna (corresponding author) – Assistant, Visual Diagnostics Department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tole bi St. 94, Алматы, the Republic of Kazakhstan, tel.: +77077474580, e-mail: juldiz.dauytova@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9411-7589>.

КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С РАКОМ ЛЕГКОГО

**Е.В. ФИЛИППЕНКО¹, Ж.М. АМАНКУЛОВ^{1,2}, Ж.Ж. ЖОЛДЫБАЙ¹,
Ж.К. ЖАКЕНОВА¹, А.С ПАНИНА^{1,2}, С.Л. КАСЕНОВА³**

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

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

³АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и рака легкого часто наблюдаются у пациентов в виду их общей связи с курением. Компьютерная томография (КТ) играет важную роль в раннем выявлении рака легкого, оценке регионарной деструкции легочной паренхимы и ремоделирования дыхательных путей при ХОБЛ.

Цель исследования – определить КТ-особенности ХОБЛ в сочетании с раком легкого.

Методы: Проведен ретроспективный анализ результатов КТ-исследований органов грудной клетки у 56 пациентов, все старше 40 лет, со стажем курения от 10 лет и более и с подозрением на ХОБЛ. 46,43% пациентов имели КТ-признаки рака легкого на фоне ХОБЛ.

Результаты: У пациентов с раком легкого реже выявлены «бочкообразная» грудная клетка (19,23%), «саблевидная» деформация трахеи (7,69%) и бронхоэктазы (15,38%). Парасептальная и центролобулярная локализации эмфиземы в легких диагностированы в 96,15%, реже буллы – в 73,33%. Сужение просвета, утолщение и уплотнение стенок характерны для долевых и сегментарных бронхов.

Заключение: Особенности КТ-картины у пациентов с ХОБЛ в сочетании с раком легкого являются преобладание парасептальной, центролобулярной локализации эмфиземы в легких, наличие булл в верхних долях легких, а также сужение просвета, утолщение и уплотнение стенок долевых и сегментарных бронхов.

Ключевые слова: рак легкого, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), компьютерная томография.

Введение: Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и рак легкого являются актуальной проблемой в Республике Казахстан в связи с высокими показателями заболеваемости и смертности населения трудоспособного возраста. Заболеваемость ХОБЛ составляет 360-500 случаев на 100 тыс. взрослого населения [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями по обоим полам в Казахстане рак легкого занимает 2-е ранговое место с долей 11,4% [2]. Заболеваемость населения Республики Казахстан раком лёгкого имеет прямую зависимость от пола и возраста [3]. В структуре онкопатологии у мужчин доля рака легкого составляет 20,4% (1-е место), у женщин – 4,3% (8-е место) [2]. По статистическим данным Республики Казахстан, пик заболеваемости раком легкого, как у мужчин, так и у женщин приходится на трудоспособный возраст – 55-69 лет [4]. Смертность от ХОБЛ составляет более 80 случаев среди мужчин и более 30 - среди женщин на 100 тыс. взрослого населения [1]. Следует отметить, что рак легкого занимает 1-е место среди 10 основных нозологических форм рака, определяющих структуру смертности, его доля составляет 16,4%. В структуре смертности онкопатологии мужчин доля рака легкого составляет 24,6% (1-е место), женщин - 6,95% (2-е место) [2].

Табакокурение – это основная причина возникновения как ХОБЛ, так и рака легких [5]. Park HY et al. сообщают, что риск развития рака легкого в 2,5 раза

выше у некурящих пациентов с ХОБЛ и в 6 раз выше у курящих пациентов с ХОБЛ в сравнении с некурящими и без ХОБЛ [6].

Компьютерная томография (КТ) – «золотой стандарт» для дополнительного обследования легких, является доступным и относительно недорогим методом и играет важную роль в раннем выявлении рака легких [7]. Компьютерная томография при ХОБЛ дает существенные преимущества в оценке регионарной деструкции легочной паренхимы и ремоделирования дыхательных путей [8].

Так как ХОБЛ и рак легкого часто наблюдаются у пациентов в виду их общей связи с курением, необходимо определить особенности КТ-изменений в легких при ХОБЛ в сочетании с раком легкого.

Цель исследования – определить КТ-особенности ХОБЛ в сочетании с раком легкого.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ результатов КТ-исследований органов грудной клетки у 56 пациентов – 52 (92,86%) мужчин и 4 (7,14%) женщины, старше 40 лет и со стажем курения от 10 лет и более, с подозрением на ХОБЛ. Из 56 пациентов, 26 (46,43%) человек – 23 (88,46%) мужчины и 3 (11,54%) женщины – имели КТ-признаки рака легкого на фоне ХОБЛ. Все КТ-исследования проведены на 64-срезовом компьютерном томографе. КТ-параметры включали: напряжение 120 кВт, ток 60-120 мА с автома-

тическим контролем экспозиции; толщина среза 1,25 мм; интервал реконструкции 1,0–3,0 мм. КТ-изображения получены в положении больного лежа на спине, на фазе глубокого вдоха, без использования внутривенного контрастного вещества.

Результаты: Основную группу составили пациенты с раком легкого (n=26), контрольную группу – пациенты без рака легкого (n=30). В основной группе преобладали мужчины, 88,46% (23/26) против 11,54% (3/26) женщин. В контрольной группе распределение по полу было сле-

дующим: 96,67% (29/30) – мужчины и 3,33% (1/30) – женщины. Средний возраст пациентов с раком легкого составил 63,34±9,81 лет, в контрольной группе – 64,8±8,69 лет. Средний стаж курения в основной группе составил 37,57±13,15 лет, в контрольной группе – 37,03±8,79 лет.

Центральный и периферический рак легких встречались одинаково часто – в 50% случаев. Наиболее часто поражалось правое легкое – 61,54%, в то время как левое легкое только в 38,46% случаев. Локализация рака легкого по долям легких представлена на рисунке 1.

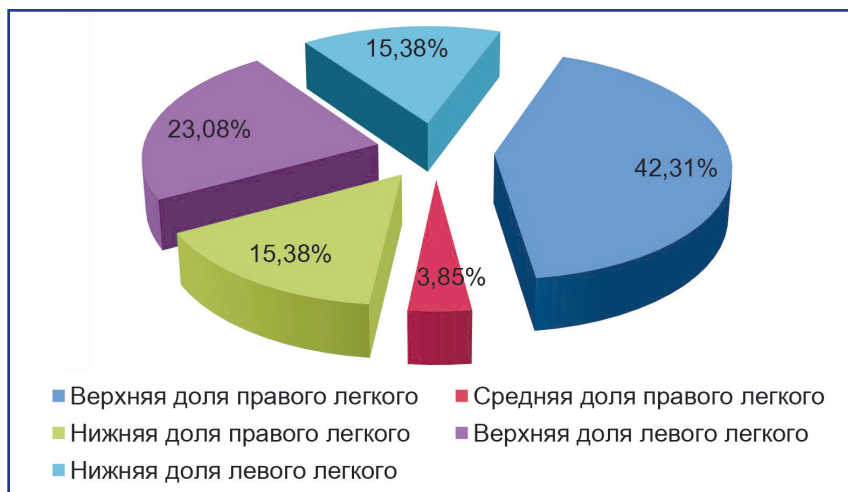


Рисунок 1 – Локализация рака легкого по долям легких (%)

В нашем исследовании «бочкообразная» грудная клетка и «саблевидная» деформация трахеи реже наблюдались у пациентов с раком легких на фоне ХОБЛ (19,23% vs. 46,66%; 7,69% vs. 13,33%).

Эмфизема легких была выявлена у всех пациентов обеих групп. Однако у пациентов с раком легкого преобладали парасептальная и центролобулярная локализации эмфизематозных участков в легких

по сравнению с контрольной группой (96,15% vs. 90%). Панлобулярная эмфизема чаще встречалась у пациентов без рака легкого (23,33% vs. 19,23%). Наличие булл в легких было более характерно для пациентов основной группы (80,76% vs. 73,33%). Как видно из рисунка 2, наиболее частая локализация булл в легких – верхняя доля правого (65,38% vs. 63,33%) и левого легкого (50,0% vs. 60,0%).

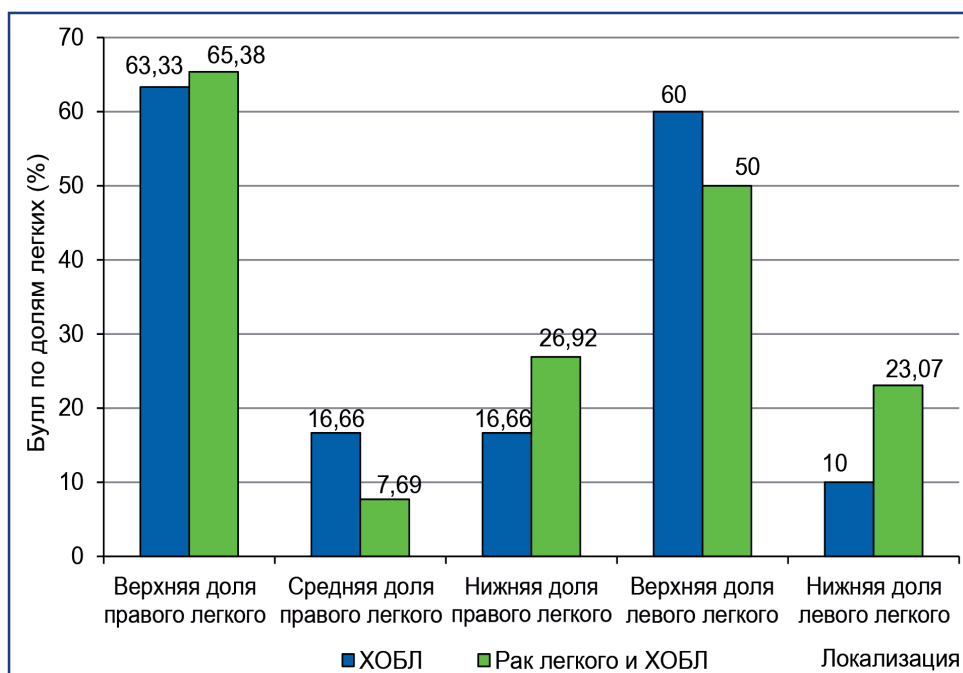


Рисунок 2 – Локализация булл по долям легких (%)

В нашем исследовании были изучены просвет, толщина и плотность стенок главных, долевых, сегментарных бронхов правого и левого легкого.

Для главных бронхов было характерно увеличение плотности стенок более чем в 3 раза от нормы (до 50

HU): правый – 177,28 HU vs. 179,12 HU, левый – 178,30 HU vs. 187,54 HU. Однако просвет главных бронхов и толщина их стенок были не изменены. Для долевых бронхов наиболее характерными изменениями были сужение просвета, утолщение и уплотнение стенок (таблица 1).

Таблица 1 – КТ-характеристики долевых бронхов

| Бронх | Критерий | Рак легкого и ХОБЛ (n=26) | ХОБЛ (n=30) |
|----------------------|----------------------|---------------------------|-------------|
| Верхнедолевой справа | просвет, мм | 5,98 | 6,32 |
| | толщина стенки, мм | 2,62 | 2,24 |
| | плотность стенки, HU | 155,45 | 169,78 |
| Промежуточный справа | просвет, мм | 14,00 | 13,88 |
| | толщина стенки, мм | 2,70 | 2,60 |
| | плотность стенки, HU | 211,50 | 198,90 |
| Среднедолевой справа | просвет, мм | 5,77 | 6,13 |
| | толщина стенки, мм | 2,38 | 2,29 |
| | плотность стенки, HU | 155,96 | 159,54 |
| Нижнедолевой справа | просвет, мм | 8,13 | 8,61 |
| | толщина стенки, мм | 2,68 | 2,43 |
| | плотность стенки, HU | 180,19 | 168,82 |
| Верхнедолевой слева | просвет, мм | 8,06 | 8,38 |
| | толщина стенки, мм | 2,24 | 1,98 |
| | плотность стенки, HU | 157,59 | 158,04 |
| Нижнедолевой слева | просвет, мм | 7,80 | 9,038 |
| | толщина стенки, мм | 2,71 | 2,34 |
| | плотность стенки, HU | 179,31 | 169,80 |

Аналогичные изменения выявлены при изучении сегментарных бронхов: сужение просвета – менее 5-6 мм; утолщение стенок – более 10-20% от диаметра просвета; уплотнение стенок – более 50 HU.

У пациентов с раком легкого реже встречаются бронхоэктазы (15,38% vs. 40,0%). В основной и в контрольной группе выявлены цилиндрические (7,69% vs. 30,0%), кистозные (3,84% vs. 30,0%), тракционные (3,84% vs. 10,0%) формы бронхоэктазов. Варикозные бронхоэктазы диагностированы только у пациентов без рака легкого – в 10,0% случаев. Так же, у пациентов в контрольной группе наблюдались смешанные бронхоэктазы.

Обсуждение: В этом исследовании мы определили КТ-особенности ХОБЛ в сочетании с раком легкого. Средний возраст пациентов был старше 60 лет в двух группах. В основной и в контрольной группах преобладали мужчины.

Для рака легкого характерна преимущественная локализация в правом легком, а также в верхних долях легких по сравнению с нижними/средней долями. Полученные нами результаты согласуются с данными научного исследования Вае К. et al. [9].

Степень обструкции воздухоносных путей при ХОБЛ связана с эмфиземой и утолщением стенок дыхательных путей, выявленных на КТ-сканах. Вследствие увеличения объема легочных полей, происходит увеличение переднезаднего размера грудной клетки с формированием «бочкообразной» грудной клетки. Перераздутые легочные поля сдавливают с медиальной стороны стенки трахеи, увеличивая ее переднезадний размер, с формированием «саблевидной» деформации трахеи. Эмфизема и обструкция мо-

гут встречаться у пациентов по отдельности, а также в сочетании друг с другом, формируя смешанный фенотип ХОБЛ.

При ХОБЛ имеет значение внутренний диаметр нижних дыхательных путей, который отражает степень обструкции. В норме, толщина стенок нижних дыхательных путей составляет 10-20% от диаметра просвета. При ХОБЛ стенки бронхов утолщаются вследствие хронического воспаления. Также, в результате структурных изменений, увеличивается плотность стенок бронхов, более 50 HU. Бронхоэктазы определяются как необратимое и обычно прогрессирующее расширение дыхательных путей [10].

Полученные результаты дополняют данные предыдущих исследований о потенциале превосходства эмфиземы как единственного показателя риска развития рака легкого у пациентов с ХОБЛ [9, 11, 12].

Заключение: Особенности КТ-картины у пациентов с ХОБЛ в сочетании с раком легкого являются парасептальная, централобулярная локализации эмфизематозных участков в легких, наличие булл в верхних долях легких, а также сужение просвета, утолщение и уплотнение стенок долевых и сегментарных бронхов.

Список использованных источников:

1. Зейтказиева С.М., Мырзамуратова А.О., Ырыскулова Ж.С., Усенова А.О. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких // Вестник КазНМУ. – 2018. – №3. – С. 130-131. [Zeitkazieva S.M., Myrzamuratova A.O., Yryskulova Zh.S., Usenova A.O. Epidemiologiya hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih // Vestnik KazNMU. – 2018. – №3. – S. 130-131 (in Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-2>.

2. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Казахский Научно-исследовательский институт Онкологии и Радиологии. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2020 год (статистические и аналитические материалы). – Алматы, 2021 г. [Ministerstvo zdoravoohraneniya Respubliki Kazakhstan. Kazahskij Nauchno-issledovatel'skij institut Onkologii i Radiologii. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazakhstan za 2020 god (statisticheskie i analiticheskie materialy). – Almaty, 2021 g. (in Russ.)]. <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2020-god/>.

3. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Жолдыбай Ж.Ж., Жылкайдарова А.Ж., Панина А.С. Рак легких в Республике Казахстан: половозрастные особенности // Онкология и радиология Казахстана. – 2020. – №1 (55). – С. 4-10 [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Zholdybai Zh.Zh., Zhylkaidarova A.Zh., Panina A.S. Rak legkih v Respublike Kazahstan: polovozrastnye osobennosti // Onkologiya i radiologiya Kazahstana. – 2020. – №1 (55). – С. 4-10 (in Russ.)]. <http://oncojournal.kz/2521-6414-2020-1-55-4-10/>.

4. Кайдарова Д.Р., Панина А.С., Жолдыбай Ж.Ж. Низкодозная компьютерная томография в ранней диагностике рака легкого. Методические рекомендации. – Алматы, 2021. – С. 5 [Kaidarova D.R., Panina A.S., Zholdybai Zh.Zh. Nizkodoznaya komp'yuternaya tomografiya v rannej diagnostike raka legkogo. Metodicheskie rekomendacii. – Almaty, 2021. – С. 5 (in Russ.)].

5. Lim J., Shin K.M., Lee K., Lim J.K., Kim H.J., Cho S.H., Cha S.I. Relationship between emphysema severity and the location of lung cancer in patients with chronic obstructive lung disease // AJR Am. J. Roentgenol. – 2015. – Vol. 205(3). – P. 540-545. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13992>.

6. Park H.Y., Kang D., Lee H., Shin S.H., Kang M., Kong S., Rhee C.K., Cho J., Yoo K.H. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on mortality: A large national cohort study // Respirology. – 2020. – Vol. 25(7). – P. 726-734. <https://doi.org/10.1111/resp.13678>.

7. Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Кокталов А.К., Сематов Д.И., Калыев Ж.А., Ахметова Г.С. Возможности компьютерной томографии в ранней диагностике рака легких // Онкология и радиология Казахстана. – 2016. – № 4 (42). – С. 51-53. [Zholdybai Zh.Zh., Zhakenova Zh.K., Koktalov A.K., Sematov D.I., Kalyev Zh.A., Ahmetova G.S. Vozmozhnosti komp'yuternoj tomografii v rannej diagnostike raka legkih // Onkologiya i radiologiya Kazahstana. – 2016. – № 4 (42). – С. 51-53 (in Russ.)]. <http://oncojournal.kz/vozmozhnosti-komp'yuternoj-tomografii-2/>.

8. Li K., Gao Y., Pan Z., Jia X., Yan Y., Min X., Huang K., Jiang T. Influence of emphysema and air trapping heterogeneity on pulmonary function in patients with COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2019. – Vol. 14. – P. 2863-2872. <https://doi.org/10.2147/COPD.S221684>.

9. Bae K., Jeon K.N., Lee S.J., Kim H.C., Ha J.Y., Park S.E., Baek H.J., Choi B.H., Cho S.B., Moon J.I.. Severity of pulmonary emphysema and lung cancer: analysis using quantitative lobar emphysema scoring // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95(48). – P. e5494. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005494>.

10. Martinez-Garcia M.A., Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2017. – Vol. 12. – P. 1401-1411. <https://doi.org/10.2147/COPD.S132961>.

11. González J., Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Seijo L.M., Reeves A.P., Yip R., Xie Y., Chung M., Sánchez-Salcedo P., Alcaide A.B., Campo A., Bertó J., Del Mar Ocón M., Pueyo J., Bastarrika G., de-Torres J.P., Zulueta J.J. Emphysema phenotypes and lung cancer risk // PLoS One. – 2019. – Vol. 14(7). – P. e0219187. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219187>.

12. Mouronte-Roibás C., Fernández-Villar A., Ruano-Raviña A., Ramos-Hernández C., Tilve-Gómez A., Rodríguez-Fernández P., Díaz A.C.C., Vázquez-Noguerol M.G., Fernández-García S., Leiro-Fernández V. Influence of the type of emphysema in the relationship between COPD and lung cancer // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2018. – Vol. 13. – P. 3563-3570. <https://doi.org/10.2147/COPD.S178109>.

ТҮЖЫРЫМ

ӨКПЕНІҢ СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКТИВТІ АУРУЛАРЫ МЕН ӨКПЕ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ҮЙЛЕСКЕН КЕЗІНДЕГІ КОМПЬЮТЕРЛІ-ТОМОГРАФИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Е.В. Филиппенко¹, Ж.М. Аманқұлов^{1,2}, Ж.Ж. Жолдыбай¹, Ж.К. Жакенова¹, А.С. Панина^{1,2}, С.Л. Касенова³

¹«С.Ж.Афендияров атындағы атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

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

³«Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (ӨСОА) және өкпенің қатерлі ісігінің үйлесімі науқастарда жалпы шылым шегудің байланысы болуынан жиі кездеседі. Компьютерлік томография (КТ) өкпенің қатерлі ісігін ерте анықтауда, өкпе паренхимасының аумақтық деструкциясын бағалауда және ӨСОА-да тыныс алу жолдарын ремодельдеуде маңызды рөл атқарады.

Зерттеудің мақсаты – өкпенің созылмалы обструктивті аурулары мен өкпе қатерлі ісігінің үйлескен кезіндегі КТ-ерекшеліктерін анықтау.

Әдістер: 40 жастан жоғары, 10 жыл және одан астам шылым шегетін ӨСОА күдікті 56 науқастың көкірек қуысы аздаларының КТ нәтижелеріне ретроспективті талдау жасалды. Науқастардың 46,43% ӨСОА аясында өкпе қатерлі ісігінің КТ-белгілері болды.

Нәтижелері: Өкпенің қатерлі ісігіне шалдыққан науқастарда «қораптәріздес» кеуде қуысы (19,23%), трахеяның «қылыштәріздес» деформациясы (7,69%) және бронхоэктаздар (15,38%) сирек кездесті. Парасепталды және центрилобулярлы орналасқан өкпе эмфиземасы 96,15%, булалар одан сирек анықталды – 73,33%. Бронх саңылауларының тарылуы, қабырғаларының қалыңдауы мен тығыздалуы бөліктік және сегменттік бронхтарға тән болды.

Қорытынды: Өкпенің созылмалы обструктивті ауруы мен өкпе қатерлі ісігі үйлескен науқастарының КТ-суретінде парасепталды, центрилобулярлы орналасқан өкпе эмфиземасының, өкпелердің жоғарғы бөліктерінде булалардың, оған қоса бөліктік және сегменттік бронхтардың саңылауларының тарылуы, қабырғаларының қалыңдауы мен тығыздалуының басым болуы анықталды.

Негізгі сөздер: өкпенің қатерлі ісігі, өкпенің созылмалы обструктивті ауруы, компьютерлі томография.

ABSTRACT

COMPUTED TOMOGRAPHY FEATURES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ASSOCIATED WITH LUNG CANCER

Y.V. Filippenko¹, Zh.M. Amankulov^{1,2}, Zh.Zh. Zholdybay¹, Zh.K. Zhakenova¹, A.S. Panina^{1,2}, S.L. Kasenova³

¹Non-profit JSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University,» Almaty, the Republic of Kazakhstan;

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

³JSC «Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Diseases,» Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) associated with lung cancer is common in smoking patients. Computed tomography (CT) is vital in detecting lung cancer, assessing regional lung parenchymal destruction, and airway remodeling in COPD.

The study aimed to determine the CT features of COPD associated with lung cancer.

Methods: This retrospective study included chest CT exams of 56 patients over the age of 40, with a smoking history of 10 years and more and with suspected COPD. 46.43% of patients had CT signs of lung cancer associated with COPD.

Results: Barrel-shaped chest (19.23%), saber-sheath trachea (7.69%), and bronchiectasis (15.38%) were less common in patients with lung cancer. Paraseptal and centrilobular emphysema were diagnosed in 96.15%, bullae – 73.33%. Bronchial narrowing of the lumen and wall thickening were identified for all lobar bronchus, segmental bronchus, and subsegmental bronchus.

Conclusion: Paraseptal and centrilobular emphysema and bullae in the upper lobes of lungs were predominant CT features in patients with COPD associated with lung cancer. Lumen narrowing and wall thickening of lobar bronchus, segmental bronchus, and subsegmental bronchus were also revealed.

Keywords: lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, computed tomography.

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

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование – Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Жолдыбай Ж.Ж., Касенова С.Л.; научный дизайн – Аманкулов Ж.М., Филиппенко Е.В.; исполнение заявленного научного исследования – Филиппенко Е.В., Панина А.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Жакенова Ж.К., Филиппенко Е.В.; создание научной статьи – Жолдыбай Ж.Ж., Филиппенко Е.В.

Информация об авторах:

Филиппенко Евгения Владимировна (корреспондирующий автор) – асс. каф. «Визуальная диагностика» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», улица Толе би 94, г. Алматы, Казахстан, тел. +77051916774, e-mail: filippenko.e@kaznmu.kz, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7153-3002>;

Аманкулов Жандос Муктарович – зав. отд. радиологии и ядерной медицины АО «КазНИИОиР», асс. каф. «Визуальная диагностика» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», тел. +77013514213, e-mail: zhandos.amankulov@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7389-3119>;

Жолдыбай Жамиля Жолдыбаевна – д.м.н., профессор, зав. каф. «Визуальная диагностика» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», тел. +77772101612, e-mail: joldybay.j@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0553-9016>;

Жакенова Жанар Кабдуалиевна – к.м.н., доцент каф. «Визуальная диагностика» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», тел. +77754983950, e-mail: jja18@yandex.kz, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6764-6821>;

Панина Александра Сергеевна – врач отделения радиологии и ядерной медицины АО «КазНИИОиР», асс. каф. «Визуальная диагностика» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», тел. +77015558922, e-mail: doctorpanina@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3667-1872>;

Касенова Сауле Лаиковна – д.м.н., профессор, руководитель кардиотерапевтической службы АО «НИИКиВБ», тел. +77017548358, e-mail: s.kassenova@mail.ru, ID ORCID: нет.

PREDICTIVE VALUE OF ^{18}F -FDG ACCUMULATION IN VISCERAL FAT ACTIVITY TO DETECT EPITHELIAL OVARIAN CANCER METASTASES

A.F. SULEIMANOV¹, A.B. SADUAKASSOVA², D.V. VINNIKOV^{1,3}, V.S. POKROVSKY^{3,4}

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan;

³People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance: Epithelial ovarian cancer (EOC) is the most lethal gynecological malignancy, with relapse occurring in about 70% of advanced cases with poor prognosis.

The study aimed to assess functional visceral fat activity (VAT) evaluated by ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) as a predictor of metastases in epithelial ovarian cancer.

Methods: We assessed 53 patients with histologically confirmed EOC who underwent ^{18}F -FDG PET/CT after a surgical treatment and courses of chemotherapy. Age, histology, stage, and tumor grade were recorded. Functional VAT was measured by maximum standardized uptake value (SUV_{max}) using ^{18}F -FDG PET/CT and tested as a predictor of later metastases in eight abdominal locations and pelvis cavity in the adjusted regression models. We also identified the best areas under the curve (AUC) for SUV_{max} with the corresponding sensitivity (Se) and specificity (Sp).

Results: In both adjusted for regression models and ROC analysis, ^{18}F -FDG accumulation in RE (cut-off SUV_{max} 1.18; Se 64%; Sp 64%; AUC 0.669; $p=0.035$) could predict later metastases in EOC patients, as opposed to age, sex, primary tumor location, tumor grade, and histology.

Conclusions: VAT SUV_{max} is significantly associated with later metastases in EOC patients and can be used as their predictor.

Keywords: ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG), positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), epithelial ovarian cancer (EOC), predictive value.

Introduction: Ovarian cancer is the most commonly diagnosed gynecologic malignancy and the leading cause of cancer-related deaths in women [1, 2]. Epithelial ovarian cancer (EOC) is the most lethal gynecological malignancy, with relapse occurring in about 70% of advanced cases with poor prognoses [3]. EOC is the most lethal and silent gynecological tumor diagnosed at advanced stages (III-IV) in about 62% of cases [1, 3].

Positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) is used to evaluate the metabolic processes of the tissue at the molecular level in the tomographic mode. The advantage of PET/CT is that it can visualize viable tumor tissue and assess its biological activity by the degree of radiopharmaceutical agent accumulation in tissues and can be used to measure the hypermetabolic focus of visceral fat (VAT) activity. ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) is now widely used to assess functional VAT activity during PET/CT; therefore, it can identify accumulation loci and detect metastases. Fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose PET/CT (^{18}F -FDG PET/CT) is the most specific radiological imaging used to assess predictive value [3–5].

Although the predictive role of ^{18}F -FDG PET/CT in detecting metastases has been widely studied for a long time, the studies on its reported prognostic value for various cancer locations have yielded inconsistent findings. Thus, VAT has been shown to increase the risk of EOC; however, the relationship between VAT and the prognostic outcome in EOC is inconclusive. VAT is closely related to dysregulated visceral adipose tissue activity, which increases adipokines related to systemic inflammation and can play a role in tumorigenesis and metastasis. It is conceivable that increased inflamma-

tory condition of visceral adipose tissue activity might affect the status of LN in EOC patients.

Metabolic characterization of ovarian cancer by PET/CT has resulted in reports of several potential prognostic factors [2, 6, 7]. Y. Jiang et al. were among the few to retrospectively clinical study show SUV_{max} of peritoneal disease is valuable in predicting the recurrence of ovarian cancer [2]. In another multicenter study, F. Caobelli et al. showed the predictive value of ^{18}F -FDG PET/CT in restaging patients affected by ovarian carcinoma [8], whereas M. Mayoral et al. retrospectively showed the predictive value of ^{18}F -FDG PET/CT volumetric parameters in recurrent EOC [9].

Given that the findings of these studies have been inconsistent in showing the exact SUV_{max} readings indicative of a higher risk of metastases, more data is needed to verify whether ^{18}F -FDG PET/CT can assist in early metastases identification in EOC patients.

Therefore, this study aimed to assess functional visceral fat activity (VAT) evaluated by ^{18}F -FDG PET/CT as a predictor of metastases in epithelial ovarian cancer.

The study aimed to assess functional visceral fat activity (VAT) evaluated by ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) as a predictor of metastases in epithelial ovarian cancer.

Materials and Methods:

Study venue and patients

We prospectively reviewed 53 patients with a histologically confirmed diagnosis of EOC who underwent ^{18}F -FDG PET/CT in the Nuclear Medicine Department of the Diagnostic Center of the Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan (Nur-Sultan)

between January 2017 and February 2021.

The study included 53 patients (age 32–75; median 57 (interquartile range (IQR) 47–62) years; all patients are women) after a surgical treatment and courses of Folfiri and Folflox chemotherapy according to the regimen. During the initial screening for eligibility, patients with histologically unverified pelvis cancer or with metastases confirmed at the baseline examination were excluded from the study. We also excluded patients with concurrent cancers. TNM classification along with FIGO stages of recruited patients are presented in Table 1.

Table 1 shows the absence of patients with IV FIGO stage, whereas adenocarcinoma was identified in 39.6%, carcinoma in 28.3%, and cystadenocarcinoma in 32.1% of

patients. Of note, patients were classified into FIGO stages at their baseline examination, after which they were subjected to treatment and then underwent baseline PET/CT. By the time enrolled patients underwent baseline PET/CT, they had completed their treatment and had no signs of cancer or metastases, and this baseline PET/CT was considered day 0 of the study.

Patients underwent ¹⁸F-FDG PET/CT at enrollment and then again at a follow-up medical examination scheduled six months or more (median 12, IQR 6–32) after the baseline examination. All images were reconstructed using dedicated workstations and software. Patients' data were anonymized and de-identified prior to studies.

Table 1 - Overall baseline patient characteristics

| PTL | Sex (Female) (n) | Age (Me) | T stage (n) | N stage (n) | M stage (n) | FIGO stage (n) | Histology (n) |
|---------|------------------|----------|--|--|---------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Ovaries | 53 | 57 | T ₁ - 8 T ₂ - 15 T ₃ - 28 T ₄ - 2 | N ₀ - 19 N ₁ - 9 N _x - 25 | M ₀ - 53 | I - 8 II - 13 III - 32 | I - 21 II - 15 III - 17 |

Note: PTL - Primary Tumor Location. FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics. Histology: I - Adenocarcinoma; II - Carcinoma; III - Cystadenocarcinoma.

¹⁸F-FDG PET/CT study protocol and image analysis

¹⁸F-FDG was produced at the Republican Diagnostic Center (Nur-Sultan, Kazakhstan) and was used on the study day due to the ultra-short shelf life (109 minutes). The whole-body ¹⁸F-FDG PET/CT images were completed using PET/CT scanner (Biograph TruePoint PET-CT, Siemens Medical Solutions USA Inc., USA) and carried out according to the approved ¹⁸F-FDG PET/CT examination clinical protocol. Prior to PET/CT procedure and the corresponding ¹⁸F-FDG injection, patients fasted for at least 6 hours, and the glucose serum level in all patients <11 mmol/l was confirmed. The average activity dose of the injected ¹⁸F-FDG was 255.6 MBk, ranging from 132.8 to 425.5 MBk. The average effective radiation dose was 8.6 mSv, ranging from 5.9 to 15.4 mSv. CT scans were obtained following PET emission scanning. PET/CT study protocol included a topogram, a low dose CT to correct attenuation and anatomical correlation, and the collection of PET data. The duration of PET data collection depends on the patient's height and weight but usually takes 25–40 minutes. Once PET data were obtained, CT and PET images were reconstructed and stored in the axial, coronal, and sagittal slices.

Image analysis was performed in a region of interest (ROI) using the extended Siemens workspace. We calculated the standardized uptake value (SUV) accumulation in VAT automatically with the software using the formula:

$$SUV = [ROI (MBq/g)] / [injected dose (MBq)] / [total body weight (g)]$$

VAT areas were identified by using predefined Hounsfield units (HU), ranging from [-70] to [-110] from background CT images. To measure the VAT activity, ROI (1.00 mm for each measured point) were divided into regions according to the topographic structure, including eight subdomains of abdominal regions (RE - Epigastric Region, RLH - Left Hypochondriac Region, RRL - Right Lumbar Region, RU - Umbilical Region, RLL - Left Lumbar Region, RRI - Right Inguinal Region, RP - Hypogastric (Pubic) Region, RLI - Left Inguinal Region) and pelvic cavity (P). They were located on three consecutive sections of the abdominal cavity to exclude excessive physiological absorption of ¹⁸F-FDG by the kidneys. We measured SUV_{max} in the axial plane for each area, and the average SUV_{max} of each

area was calculated separately. All images were reconstructed in axial, sagittal, and coronal multiplanar planes and read visually. The analysis was carried out with these functional parameters, taking into account the metastatic LN lesion status.

Data analysis and interpretation

The primary end-point of this analysis was SUV_{max} of selected nine locations at baseline and follow-up. Image analysis was performed by determining the maximum standardized uptake value (SUV_{max}) accumulation in VAT at each abdominal and pelvic cavity. Each measured point was 1.00 mm and varied depending on the visceral adipose tissue volume in the measured area. VAT areas were identified from background CT images, and SUV was defined on PET images, including a hypermetabolic focus on ¹⁸F-FDG-PET/CT. We report SUV_{max} values for nine locations of the VAT, whereas the SUV_{max} value at baseline and follow-up was a mean of several loci for each location with a 1-mm shift.

We first tested all variables for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Quantitative variables following the regular distribution pattern were described using the mean (M) and standard deviation (SD); alternatively, we reported medians with the corresponding IQR. SUV_{max} values for different locations and at different periods (baseline or follow-up) were then compared using nonparametric tests, such as the Mann-Whitney U-test or Wilcoxon test, as appropriate. Since we selected a total of nine locations to report SUV_{max} values, we tested SUV_{max} values for each location in the univariate analyses with regard to sex, primary tumor location, and other variables, using either Mann-Whitney U-test (for two groups) or Kruskal-Wallis test (for three or more groups). We also used a similar approach to compare groups depending on metastases status, including patients who were positive for Lymphatic Metastasis (pLM) with metastases detected at a follow-up visit and patients who were negative for Lymphatic Metastasis (nLM) who showed no metastases. In this analysis, we compared baseline SUV_{max} as a predictor. In addition, we tested age and sex as predictors of showing pLM at follow-up. Localizations with significant differences between groups in SUV_{max} and other tested predictors (age, sex) showing significant associations with LM status were then tested in a logistic regression analysis, first crude, and then adjusted for other significant pre-

dictors, where we report the odds ratios (OR) of developing metastases at follow-up with the corresponding 95% confidence intervals (CI).

Finally, ROC analysis was used to assess the diagnostic performance of quantitative variables in predicting a categorical outcome. The optimal cut-off value of the quantitative variable was estimated using J. Youden's statistic. All statistical analyses were performed using StatTech v. 2.6.1 (StatTech LLC, Russia) and NCSS 2021, v. 21.0.3 (NCSS, LLC, USA).

This study was approved by the Local Bioethics Commission of the Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan (17/2020) and the

Local Ethical Commission of the Al-Farabi Kazakh National University (102 IRB – A102).

Results: The study group included women only with the PTL in the ovaries (n=53). The most prevalent staging was: T₃ (n=28), N_x (n=25), M₀ (n=53). With regard to FIGO tumor classification, most patients had stage III (n=32), with no patients at stage IV. At baseline, the overall mean SUV_{max} was 0.79; the highest accumulation level was found in RRL (0.96) and the lowest – in RRI (0.55). FIGO stage affected SUV_{max} in RRI (p=0.013) location. No differences related to sex, PTL, TNM, or histological grade were registered in baseline SUV_{max} in Mann-Whitney U-tests for the two groups (p<0.05) (Table 2).

Table 2 – Baseline patients' SUV_{max} stratified by sex, PTL, TNM, and FIGO stages

| Variable | n (%) | SUV _{max} | | | | | | | | |
|------------------------|-----------|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | RE | RLH | RRL | RU | RLL | RRI | RP | RLI | P |
| Sex | | | | | | | | | | |
| Female | 53 (100) | 0.81 | 0.75 | 0.96 | 0.76 | 0.94 | 0.55 | 0.85 | 0.57 | 0.89 |
| Primary Tumor Location | | | | | | | | | | |
| Ovaries | 53 (100) | 0.81 | 0.75 | 0.96 | 0.76 | 0.94 | 0.55 | 0.85 | 0.57 | 0.89 |
| T stage | | | | | | | | | | |
| T ₁ | 8 (15.1) | 0.79 | 0.81 | 0.72 | 0.81 | 0.88 | 0.54 | 0.78 | 0.58 | 0.95 |
| T ₂ | 15 (28.3) | 0.79 | 0.74 | 0.92 | 0.69 | 0.87 | 0.49 | 0.77 | 0.52 | 0.82 |
| T ₃ | 28 (52.8) | 0.83 | 0.72 | 0.97 | 0.81 | 0.99 | 0.64 | 0.94 | 0.58 | 0.90 |
| T ₄ | 2 (3.8) | 1.10 | 1.47 | 1.09 | 0.95 | 1.26 | 0.64 | 0.92 | 0.83 | 1.38 |
| N stage | | | | | | | | | | |
| N ₀ | 19 (35.8) | 0.81 | 0.68 | 0.79 | 0.69 | 0.86 | 0.52 | 0.78 | 0.53 | 0.77 |
| N ₁ | 9 (17.0) | 0.87 | 0.78 | 0.90 | 0.86 | 1.19 | 0.58 | 0.92 | 0.56 | 1.17 |
| N _x | 25 (47.2) | 0.73 | 0.78 | 1.02 | 0.75 | 0.97 | 0.66 | 1.00 | 0.60 | 0.86 |
| M stage | | | | | | | | | | |
| M ₀ | 53 (100) | 0.81 | 0.75 | 0.96 | 0.76 | 0.94 | 0.55 | 0.85 | 0.57 | 0.89 |
| FIGO stage | | | | | | | | | | |
| I | 8 (15.1) | 0.79 | 0.81 | 0.72 | 0.81 | 0.88 | 0.54 | 0.78 | 0.58 | 0.95 |
| II | 13 (24.5) | 0.77 | 0.62 | 0.82 | 0.68 | 0.86 | 0.45 | 0.74 | 0.51 | 0.78 |
| III | 32 (60.4) | 0.85 | 0.78 | 1.04 | 0.90 | 1.00 | 0.70 | 0.96 | 0.60 | 0.93 |
| Histology | | | | | | | | | | |
| Adenocarcinoma | 21 (39.6) | 0.73 | 0.75 | 0.90 | 0.75 | 0.80 | 0.52 | 0.82 | 0.59 | 0.79 |
| Carcinoma | 15 (28.3) | 0.94 | 0.97 | 1.06 | 0.83 | 0.92 | 0.58 | 0.92 | 0.58 | 0.98 |
| Cystadenocarcinoma | 17 (32.1) | 0.79 | 0.68 | 0.96 | 0.72 | 1.01 | 0.55 | 0.83 | 0.56 | 0.95 |

Note: RE – Epigastric Region, RLH – Left Hypochondriac Region, RRL – Right Lumbar Region, RU – Umbilical Region, RLL – Left Lumbar Region, RRI – Right Inguinal Region, RP – Hypogastric (Pubic) Region, RLI – Left Inguinal Region, P – Pelvic cavity.

At follow-up examination, metastases developed in 28/53 (53%) of initially recruited patients. Those were classified as pLM, whereas the remaining 25 (47%) patients were nLM. The LNs were located in the neck, mediastinum, chest, peritoneum, retroperitoneum, and pelvis. We tested whether baseline SUV_{max} was different in those who developed metastases than those who did not. We did not find that such differences were statistically significant for all locations (Table 3).

The median SUV_{max} of all locations increased from 0.79 at baseline to 1.11 at follow-up (p=0.005). When considering locations separately, we did not find a statistically significant increase in SUV_{max} in any location out of nine (Table 3), mainly because the sample size for each location was only 1/9 of the overall sample. When stratified to nLM and pLM, we found a significant SUV_{max} increase in all locations.

Table 3 - SUVmax change overall and two subgroups

| Location | Overall (n=53) | | | nLM (n=25) | | | pLM (n=28) | | | p for baseline nLM vs pLM |
|----------|----------------|-----------|--------|------------|-----------|--------|------------|-----------|--------|---------------------------|
| | Baseline | Follow-up | p | Baseline | Follow-up | p | Baseline | Follow-up | p | |
| RE | 0.81 | 1.17 | <0.001 | 0.79 | 1.27 | <0.001 | 0.83 | 1.10 | 0.03 | 0.82 |
| RLH | 0.75 | 1.17 | <0.001 | 0.74 | 1.25 | <0.001 | 0.77 | 1.10 | <0.001 | 0.52 |
| RRL | 0.96 | 1.28 | <0.001 | 1.05 | 1.55 | 0.03 | 0.91 | 1.14 | <0.001 | 0.09 |
| RU | 0.76 | 1.12 | <0.001 | 0.91 | 1.11 | 0.04 | 0.74 | 1.13 | 0.02 | 0.42 |
| RLL | 0.94 | 1.26 | <0.001 | 0.94 | 1.26 | <0.001 | 0.95 | 1.22 | <0.001 | 0.36 |
| RRI | 0.55 | 0.77 | <0.001 | 0.57 | 0.84 | 0.04 | 0.54 | 0.76 | <0.001 | 0.40 |
| RP | 0.85 | 1.20 | <0.001 | 0.92 | 1.23 | 0.03 | 0.80 | 1.19 | <0.001 | 0.23 |
| RLI | 0.57 | 0.83 | <0.001 | 0.68 | 0.89 | 0.08 | 0.54 | 0.80 | <0.001 | 0.10 |
| P | 0.89 | 1.16 | <0.001 | 0.96 | 1.16 | 0.02 | 0.80 | 1.14 | <0.001 | 0.20 |
| p-value | <0.001 | <0.001 | | <0.001 | <0.001 | | <0.001 | <0.001 | | |

Note: pLM - positive Lymphatic Metastasis; nLM - negative Lymphatic Metastasis; RE – Epigastric Region, RLH – Left Hypochondriac Region, RRL – Right Lumbar Region, RU – Umbilical Region, RLL – Left Lumbar Region, RRI – Right Inguinal Region, RP – Hypogastric (Pubic) Region, RLI – Left Inguinal Region, P – Pelvic cavity.

The RE AUC was the highest of the nine locations for which SUV_{max} as a metastasis predictor was tested at follow-up. SUV_{max} value with the highest AUC (0.669; 95% CI 0.521-0.816) for RE was 1.18, with sensitivity and specificity equaling 64%. This model was statistically

significant ($p=0.035$). Figure 1 illustrates AUC for this location. We observed a dramatic fall in specificity when reaching a high sensitivity of 80%. PTL, T and N stages, tumor grade, and LM staging did not affect SUV_{max} accumulation.

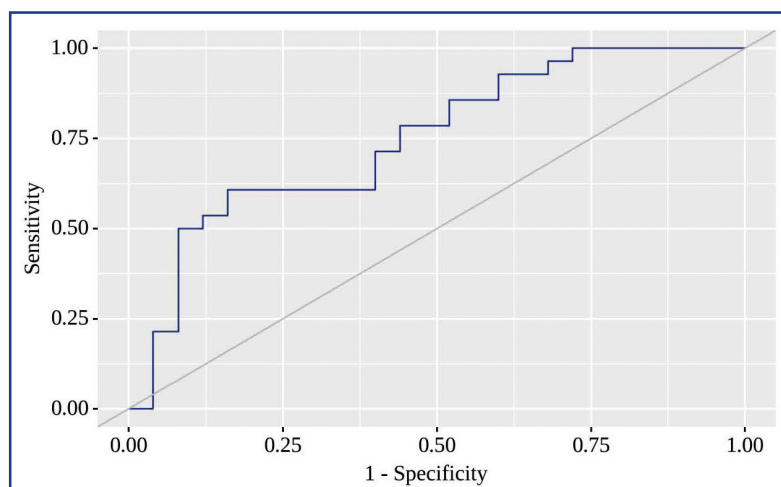


Figure 1 – ROC-curve showing AUC for a positive outcome in RE

Discussion: This prospective observational cohort study is one of the few to identify the localizations with more significant ^{18}F -FDG PET/CT accumulation increased by functional VAT as an early marker of later metastases that can affect the metastatic status in EOC patients. In a cohort of 53 patients adjusted for regression and ROC analysis, we show that ^{18}F -FDG PET/CT accumulation in RE can predict later metastasis in EOC patients with moderate but statistically significant sensitivity and specificity. Thus, a threshold RE SUV_{max} value of 1.18 has delivered the sensitivity and specificity of 64%. In our analysis, ^{18}F -FDG PET/CT accumulation in the remaining tested localizations was not associated with later metastasis risk.

The ^{18}F -FDG PET/CT prognostic value for EOC has been reported in several preceding studies at different SUV_{max} values. Y. Jiang et al. showed in a retrospective clinical study involving 82 ovarian cancer patients with a cut-off 2.0 obtained from the ROC curve analysis, the sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, and negative predictive value of SUV_{max} for predicting recurrence of peritoneal carcinomatosis at the level of 77.6%, 87.5%, 65.1%, 97.4%, and 38.9%, respectively [2]. In a multicenter study involving 168 patients, F. Caobelli et al. showed an essential ^{18}F -FDG PET/CT prognostic value in assessing the risk of ovarian carcinoma progression and mortality from this disease [8]. Finally, M. Mayoral et al. retrospectively showed that SUV_{max} was not a statistically significant predictor for recurrent EOC [9].

Several previous studies reported the relationship between visceral obesity and the prognosis of other cancers, but not for EOC [10]. However, the results were diverse and discordant. These studies used CT to measure VAT volume as a surrogate marker of VAT activity. However, VAT volume is reportedly unrelated to visceral fat inflammation [11], whereas the determination of VAT volume by CT may not be sufficient to reflect the actual functional VAT activity [12]. Therefore, a functional imaging modality like ^{18}F -FDG PET/CT could be more suitable to assess functional VAT activity than CT.

The prognostic value of ^{18}F -FDG PET/CT for colorectal cancer (CRC) has been reported in several preceding studies, reporting different SUV_{max} values. Byung Wook Choi et al. retrospectively showed the prognostic value of metabol-

ic parameters on ^{18}F -FDG PET/CT in classical rectal adenocarcinoma in 149 patients on two models (AUC 0.778 and 0.762, $p=0.04$; 0.814 and 0.779, $p=0.83$) [13]. One more study of Sung Hoon Kim et al. retrospectively showed the predictive value of ^{18}F -FDG PET/CT for LN metastasis in rectal cancer in 166 patients, nodal SUV_{max} 2.356, AUC 0.698 ($p=0.04$), 0.720 (0.033), 0.806 ($p=0.04$) [14]. K. Pahk et al. retrospectively showed the predictive role of functional VAT activity assessed by preoperative ^{18}F -FDG PET/CT for regional LN or distant metastasis in 131 patients with CRC; however, the ratio of visceral fat to subcutaneous fat (VAT/SAT) was evaluated, while the ratio of SUV_{max} 1.88, AUC 0.862, sensitivity 84.6%, specificity 78.8%, $p<0.001$ [15]. E. Sokolović et al. showed the prognostic value of SUV_{max} of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with metastatic CRC and concluded that SUV_{max} could be used as a novel prognostic marker of disease progression among patients with metastatic CRC. Average \pm SD progression-free survival in patients with SUV_{max} above 4.1 was 11.3 ± 9.37 months, and in patients with SUV_{max} below 4.1 was 19.6 ± 12.05 months ($p=0.001$) [16]. Finally, E. Arslan et al. showed the prognostic value of ^{18}F -FDG PET/CT and KRAS mutation in CRC, where the mean SUV_{max} of patients with primary tumor was estimated to be 21.1 ± 9.1 (range= 6.0-47.5) and mean tumor SUV_{max} of patients with a KRAS mutation (24.0 ± 9.0) was found to be significantly higher than those without KRAS mutation (17.7 ± 8.2) ($p=0.001$) [17].

Previous studies regarding functional VAT activity and ^{18}F -FDG PET/CT focused on systemic inflammatory diseases, such as atherosclerosis or chronic obstructive pulmonary disease [12, 18, 19]. L. Tong et al. showed the association between lung fluorodeoxyglucose metabolism and smoking history in 347 healthy adults with chronic obstructive pulmonary disease. In them, the lung SUV according to smoking status were analyzed. The mean SUV_{max} of current smokers was significantly higher than that of ex-smokers in patients with a medium (1.03 ± 0.14 vs 0.88 ± 0.16) or larger tobacco burden (1.08 ± 0.15 vs 0.89 ± 0.11) ($p=0.012$, $p<0.001$, respectively). However, there were no significant differences between the mean SUV_{max} of ex-smokers (0.91 ± 0.13) and current smokers (0.91 ± 0.16) with a smaller tobacco burden ($p=0.888$). The mean SUV_{max} of ex-smokers and

current smokers with less tobacco burden were both significantly higher than that of non-smokers (0.78 ± 0.13) ($p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively) [19].

In this study, ^{18}F -FDG PET/CT was used to demonstrate the application of functional VAT activity for cancer, which can provide molecular information about inflammatory processes in EOC LM.

Our study had several limitations. Despite its prospective design, the study sample was limited, although patients were recruited for several years consecutively. Secondly, we could enroll only patients from one nuclear medicine center and one capital city. PET/CT is not yet available elsewhere in the country; the study sample included patients who had to travel to the capital city for this examination, so they represented the whole country's population. Thirdly, predictive value was evaluated for SUV_{max} only; other crucial factors like the primary tumor grade and location could not be analyzed. Further prospective studies with larger populations will be needed to validate our results.

Conclusion: Functional VAT activity assessed by ^{18}F -FDG PET/CT is significantly associated with LM. Furthermore, it is a helpful factor in predicting LM. Implementation of the study results into medical practice will help practitioners choose tactics and control for EOC patients.

References:

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* – 2022. – Vol. 72. – P. 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>;
2. Jiang Y., Hou G., Wu F., Zhu Z., Zhang W., Cheng W. The maximum standardized uptake value and extent of peritoneal involvement may predict the prognosis of patients with recurrent ovarian cancer after primary treatment: A retrospective clinical study // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99. – No. e19228. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000019228>;
3. Perrone A.M., Dondi G., Lima G.M., Castellucci P., Tesi M., Coluccelli S., Gasparre G., Porcelli A.M., Nanni C., Fanti S., De Laco P. Potential Prognostic Role of ^{18}F -FDG PET/CT in Invasive Epithelial Ovarian Cancer Relapse. A Preliminary Study // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11. – P. 713. <https://doi.org/10.3390/cancers11050713>;
4. Fularz M., Adamiak P., Czepczyński R., Jarzqbek-Bielecka G., Kędzia W., Ruchala M. Positron emission tomography (PET) in malignant ovarian tumors // *Ginekol Pol.* – 2013. – Vol. 84(8). – #46000. <https://doi.org/10.17772/gp/1630>;
5. Chong G.O., Jeong S.Y., Lee Y.H., Lee H.J., Lee S.-W., Han H.S., Hong D.G., Lee Y.S. The ability of whole-body SUV_{max} in ^{18}F -FDG PET/CT to predict sub-optimal cytoreduction during primary debulking surgery for advanced ovarian cancer // *J. Ovarian Res.* – 2019. – Vol. 12. – No. 12. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0488-2>;
6. Konishi H., Takehara K., Kojima A., Okame S., Yamamoto Y., Shiroyama Y., Yokoyama T., Nogawa T., Sugawara Y. Maximum standardized uptake value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography is a prognostic factor in ovarian clear cell adenocarcinoma // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2014. – Vol. 24. – P. 1190-1194. <http://dx.doi.org/10.1097/IGC.000000000000180>;

7. Reyners A.K.L., Broekman K.E., Glaudemans A.W.J.M., Brouwers A.H., Arts H.J.G., van der Zee A.G.J., de Vries E.G.E., Jalving M. Molecular imaging in ovarian cancer // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. i23-i29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw091>;
8. Caobelli F., Alongi P., Evangelista L., Picchio M., Saladini G., Rensi M., Geatti O., Castello A., Laghai I., Popescu C.E., Dolci C., Crivellaro C., Seghezzi S., Kirienco M., De Biasi V., Cocciolillo F., Quartuccio N., Young AIMN Working Group. Predictive value of ^{18}F -FDG PET/CT in restaging patients affected by ovarian carcinoma: a multicentre study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2016. – Vol. 43. – P. 404-413. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3184-5>;
9. Mayoral M., Fernandez-Martinez A., Vidal L., Fuster D., Aya F., Pavia J., Pons F., Lomena F., Paredes P. Prognostic value of ^{18}F -FDG PET/CT volumetric parameters in recurrent epithelial ovarian cancer // *Rev. Espanola Med. Nucl. Imagen. Mol.* – 2016. – Vol. 35(2). – P. 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2015.08.005>;
10. Rickles A.S., Iannuzzi J.C., Mironov O., Deeb A.-P., Sharma A., Fleming F.J., Monson J.R.T. Visceral obesity, and colorectal cancer: are we missing the boat with BMI? // *J. Gastrointest. Surg.* – 2013. – Vol. 17. – P. 133-143; discussion p. 143. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-2045-9>;
11. Christen T., Sheikine Y., Rocha V.Z., Hurwitz S., Goldfine A.B., Di Carli M., Libby P. Increased glucose uptake in visceral versus subcutaneous adipose tissue revealed by PET imaging // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2010. – Vol. 3. – P. 843-851. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.06.004>;
12. Bucerius J., Vijgen G.H.E.J., Brans B., Bouvy N.D., Bauwens M., Rudd J.H.F., Havekes B., Fayad Z.A., van Marken Lichtebehn W.D., Motaghy F. Impact of Bariatric Surgery on Carotid Artery Inflammation and the Metabolic Activity in Different Adipose Tissues // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94. – P. e725. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000725>;
13. Choi B.W., Kang S., Bae S.U., Jeong W.K., Bae S.U., Jeong W.K., Baek S.K., Song B.-I., Won K.S., Kim H.W. Prognostic value of metabolic parameters on ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron tomography/computed tomography in classical rectal adenocarcinoma // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11. – No. 12947. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92118-x>;
14. Xi Y., Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040 // *Transl Oncol.* – 2021. – Vol. 14. – No. 101174. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>;
15. Pahk K., Rhee S., Kim S., Choe J.G. Predictive Role of Functional Visceral Fat Activity Assessed by Preoperative ^{18}F -FDG PET/CT for Regional Lymph Node or Distant Metastasis in Patients with Colorectal Cancer // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(2). – P. e0148776. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148776>;
16. Sokolović E., Cerić T., Cerić Š., Bešlija S., Vegar-Zubović S., Bešlić N., Sečić-Pasić I., Pašić A. The Prognostic Value of SUV_{max} of ^{18}F -FDG PET/CT in Patients with Metastatic Colorectal Cancer // *Acta Medica Acad.* – 2020. – Vol. 49(1). – P. 1-8. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.278>;
17. Arslan E., Aksoy T., Gürsu R.U., Dursun N., Çakar E., Çermik T.F. The Prognostic Value of ^{18}F -FDG PET/CT and KRAS Mutation in Colorectal Cancers // *Mol. Imaging Radionucl. Ther.* – 2020. – Vol. 29. – P. 17-24. <https://doi.org/10.4274/mirt.galenos.2019.33866>;
18. Vanfleteren L.E.G.W., van Meerendonk A.M.G., Franssen F.M., Wouters E.F.M., Mottaghy F.M., van Kroonenburgh M.J., Bucerius J. A possible link between increased metabolic activity of fat tissue and aortic wall inflammation in subjects with COPD. A retrospective ^{18}F -FDG-PET/CT pilot study // *Respir. Med.* – 2014. – Vol. 108, Issue 6. – P. 883-890. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.04.001>;
19. Tong L., Sui Y., Jiang S., Yin Y. The Association Between Lung Fluorodeoxyglucose Metabolism and Smoking History in 347 Healthy Adults // *J. Asthma Allergy.* – 2021. – Vol. 14. – P. 301-308. <http://doi.org/10.2147/JAA.S302602>.

ТҰЖЫРЫМ

АНАЛЫҚ БЕЗДІҢ ЭПИТЕЛИЙ ОБЫРЫНЫҢ МЕТАСТАЗДАРЫН АНЫҚТАУ ҮШІН ВИСЦЕРАЛДЫ МАЙ ТІНДЕРІНІҢ БЕЛСЕНДІЛІГІНДЕ ^{18}F -FDG ЖИНАҚТАЛУЫНЫҢ БОЛЖАМДЫ МӘНІ

А.Ф. Сулейманов¹, А.Б. Садуақасова², Д.В. Винников^{1,3}, В.С. Покровский^{3,4}

¹Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²Қазақстан Республикасы Президентінің Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы;

³Халықтар достығы Ресей университеті, Мәскеу, Ресей Федерациясы;

⁴Н.Н. Блохин атындағы Ұлттық медициналық онкология зерттеу орталығы, Мәскеу, Ресей Федерациясы

Өзектілігі: Аналық бездің эпителий обыры (EOC) – бұл ең қауіпті гинекологиялық қатерлі ісік, ал рецидив дамыған жағдайлардың шамамен 70%-ында нашар болжаммен жүреді.

Зерттеудің мақсаты: ^{18}F -фтордезоксиглюкозаның (^{18}F -FDG) компьютерлік томографиямен біріктірілген позитронды-эмиссиялық томография (ПЭТ/КТ) әдісімен бааланған висцералды май тінінің (VAT) функционалды белсенділігін аналық бездің эпителий обыры (EOC) метастазының болжаушысы ретінде бағалау.

Әдістері: Біз хирургиялық емдеуден және химиотерапия курстарынан кейін ^{18}F -FDG ПЭТ/КТ-мен гистологиялық расталған EOC бар 53 пациентті тексердік. Науқастардың жасы, гистологиялық түрі, обыр сатысы мен дәрежесі талданды. Функционалды VAT ^{18}F -

FDG ПЭТ/КТ көмегімен максималды стандартталған жинақталу мәнімен (SUV_{max}) өлшенді және түзетілген регрессиялық моделдерде іш қуысының сегіз жерінде және кіші жамбастағы кеіш метастаздардың болжаушысы ретінде сыналды. Сондай-ақ, SUV_{max} үшін қиыстықтың (AUC) астындағы ең жақсы аймақтар туралы тиісті сезімталдықпен (Se) және ерекшелікпен (Sp) хабарлаймыз.

Нәтижелері: Регрессиялық моделдерге түзету енгізу мен ROC талдау кезінде де RE-де ^{18}F -FDG жинақталуы (SUV_{max} 1,18; Se 64%; Sp 64%; AUC 0,669; $p=0,035$) EOC бар науқастарда жасына, жынысына, бастапқы обырдың орналасуына, обыр дәрежесіне және гистологияға қарағанда кейінгі метастаздарды болжай алады.

Қорытынды: SUV_{max} VAT негізінен EOC бар науқастарда кейінгі метастазбен байланысты және оларды болжаушы ретінде пайдалануға болады.

Түйінді сөздер: ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, Компьютерлік томографиямен біріктірілген позитронды-эмиссиялық томография, Аналық бездің эпителий обыры, Болжамдық мәні.

АННОТАЦИЯ

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ УРОВНЯ НАКОПЛЕНИЯ ^{18}F -FDG В ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ ЭПИТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

А.Ф. Сулейманов¹, А.Б. Садуақасова², Д.В. Винников^{1,3}, В.С. Покровский^{3,4}

¹Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан;

²Больница Медицинского центра Управления делами президента Республики Казахстан, Нур-Султан, Республика Казахстан;

³Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация;

⁴Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Актуальность: Эпителиальный рак яичников (Epithelial Ovarian Cancer; EOC) является наиболее злокачественным гинекологическим новообразованием, рецидив которого происходит примерно в 70% запущенных случаев и отличается неблагоприятным прогнозом.

Цель исследования – оценить функциональную активность висцеральной жировой ткани (VAT) методом позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещённой с компьютерной томографией (^{18}F -FDG ПЭТ/КТ) в качестве предиктора метастазирования EOC.

Методы: Нами были обследованы 53 пациента с гистологически верифицированным диагнозом EOC, которым была проведена ^{18}F -FDG ПЭТ/КТ после хирургического лечения и курсов химиотерапии. Оценке подверглись такие показатели, как возраст пациентов, гистологический тип, стадия и степень опухолевого процесса. Функциональная активность VAT была измерена с помощью показателя максимального стандартизованного уровня накопления (SUV_{max}) и полученный цифровой уровень накопления определен на скорректированных регрессионных моделях в качестве предиктора поздних метастазов брюшной полости и малого таза. Также были получены наилучшие показатели площади под кривой (AUC) для SUV_{max} с соответствующей чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp).

Результаты: Накопление ^{18}F -FDG в RE (SUV_{max} 1,18; Se 64%; Sp 64%; AUC 0,669; $p=0,035$), как при корректировке регрессионных моделей, так и при анализе ROC-кривой, может предсказывать более поздние метастазы, чем возраст, пол, локализация первичной опухоли, степень рака и гистологический тип рака у пациентов с EOC.

Заключение: Уровень накопления SUV_{max} в VAT связан с поздним метастазированием в лимфатические узлы, что имеет прогностическую ценность для выбора тактики и контроля лечения у пациентов с EOC.

Ключевые слова: ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -FDG); позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ); эпителиальный рак яичников (EOC); прогностическая ценность.

Transparency of the study – Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

Conflict of interests – The authors declare no conflict of interest.

Financing: The authors declare no financing of the study.

Authors' Inputs: contribution to the study concept – Suleimanov A.F., Saduakassova A.B., Vinnikov D.V., Pokrovsky V.S.; study design – Vinnikov D.V., Pokrovsky V.S.; execution of the study – Suleimanov A.F.; interpretation of the study results – Suleimanov A.F., Saduakassova A.B., Vinnikov D.V., Pokrovsky V.S.; preparation of the manuscript – Suleimanov A.F., Vinnikov D.V.

Authors' Details:

Suleimanov Amil Fazil-Ogly (*corresponding author*) – Ph.D. student (Medicine), Department of Healthcare Policy and Organization, Faculty of Medicine and Health Care, Al-Farabi Kazakh National University, Al-Farabi Ave. 71, Almaty 050040, Kazakhstan, Tel. +77023838005, e-mail: amil134@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2397-103X>;

Saduakassova Aigul Bolatovna – Doctor of Medicine, Head of the Nuclear Medicine Department of the Diagnostic Center, Hospital of the Medical Center of the Office of the President of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Kazakhstan, Tel. +77019909993, e-mail: sadik.a@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7412-8328>;

Vinnikov Denis Vladimirovich – Vinnikov Denis Vladimirovich – Doctor of Medicine, Ass. Prof. Department of Biostatistics, Epidemiology and Evidence Medicine, Faculty of Medicine and Healthcare; Head of the Health and Environment Scientific Research Laboratory, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, Tel. +77072068036, e-mail: denisvinnikov@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0991-6237>;

Pokrovsky Vadim Sergeevich – Pokrovsky Vadim Sergeevich – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory for Combination Therapy of Tumors at the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin" of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, Head of the Biochemistry Department of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, tel. +79151430391, e-mail: vadimpokrovsky@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4006-9320>.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ В ОНКОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Т.Т. САДЫКОВА¹, М.А. КУЗИКЕЕВ², Б.К. САРСЕМБАЕВ³, Е.К. ОРАЗБЕК¹

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

²НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан

³ТОО Клиника «Рахат» Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: В лечении онкологических заболеваний хирургическое вмешательство продолжает оставаться самым радикальным методом в комплексной специфической терапии злокачественных новообразований. Онкохирургические операции являются одними из самых травматичных; объем хирургического вмешательства зависит от стадии опухолевого процесса и его распространенности, наличия метастазов, прорастания в соседние ткани и органы и сопутствующих заболеваний. Особое значение придается анестезиологическому обеспечению периоперативного периода.

При онкохирургических реконструктивно-пластических операциях на органах брюшной полости регионарная анестезия практически не используется в силу ряда причин. В выборе метода обезболивания играет роль квалификация врача-анестезиолога, особенно при проведении высокой перидуральной анестезии, которая довольно сложна в техническом плане. Появление высокоэффективных анестетиков и качественных наборов для перидуральной анестезии позволили значительно расширить область применения этого вида обезболивания в онкохирургической практике.

Цель исследования – продемонстрировать возможности и преимущества перидуральной анестезии в периоперативном периоде на примере описываемого клинического случая.

Методы: Пациентка N. поступила в клинику для оперативного лечения по поводу злокачественного новообразования поперечно-ободочной кишки без клинических признаков обтурации просвета толстого кишечника. Ей была выполнена лапаротомия, субтотальная колэктомия с наложением анастомоза, резекцией сальника и лимфодиссекцией. В качестве анестезиологического пособия использовалась перидуральная анестезия с катетеризацией перидурального пространства и введением ропивакаина и морфина.

Результаты: Было достигнуто адекватное обезболивание, релаксация и отсутствие клинически значимых вегетативных реакций в интраоперационном периоде, адекватное обезболивание без наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде, и активизация пациентки на 3-5 сутки после операции. Субъективно пациентка особо отметила комфортное течение периоперативного периода.

Заключение: Таким образом, наш опыт применения регионарной (перидуральной) анестезии в онкохирургической практике в качестве изолированного метода обезболивания при условии технически грамотного и четкого исполнения процедуры позволяет рекомендовать его в качестве разумной альтернативы или компонента общепринятой традиционной общей анестезии с целью снижения риска анестезиологического пособия, адекватного и эффективного обезболивания в периоперационном периоде и оптимизации экономических и материально-технических затрат в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: анестезиологическое пособие, онкохирургия, перидуральная анестезия, периоперативный период, колэктомия.

Введение: В лечении онкологических заболеваний хирургическое вмешательство продолжает оставаться самым радикальным методом в комплексной специфической терапии злокачественных новообразований. Не вызывает сомнений тот факт, что онкохирургические операции являются одними из самых травматичных и в каждом конкретном случае объем хирургического вмешательства зависит от стадии опухолевого процесса и его распространенности, наличия метастазов, прорастания в соседние ткани и органы и сопутствующих заболеваний у пациента. В этих условиях особое значение придается анестезиологическому обеспечению всего периоперативного периода в целом.

В нашей стране анестезиологическое пособие при онкохирургических операциях не отличается разнообразием и в основном представлено комбинацией тотальной внутривенной анестезии и/или ингаляционной анестезии в условиях искусственной вентиляции легких. Регионарная анестезия «традиционно» применяется при операциях на органах малого таза.

При онкохирургических реконструктивно-пластических операциях на органах брюшной полости регионар-

ная анестезия практически не используется как основной и единственный метод обезболивания в силу ряда причин, как например, ограниченная зона обезболивания при спинальной анестезии, недостаточное расслабление мышц брюшной стенки, риск развития вегетативных реакций во время оперативного вмешательства и т.п. Не последнее место в выборе метода обезболивания играет квалификация врача анестезиолога, особенно если это касается проведения высокой перидуральной анестезии, которая, как известно в техническом плане довольно-таки сложна [1].

Но в то же время появление высокоэффективных анестетиков, качественных наборов для перидуральной анестезии и, наверное самое главное, специфических требований к методу анестезии как со стороны заинтересованного медперсонала, так и самого пациента позволило значительно расширить область применения этого вида обезболивания в онкохирургической практике [2].

Далее приведено описание клинического случая применения перидуральной анестезии в онкохирургической практике. Данный случай продемонстрировал возможности и преимущества перидуральной анестезии в периоперативном периоде.

Информация о пациенте:

Пациентка N. 76 лет поступила в клинику для оперативного лечения по поводу злокачественного новообразования поперечно-ободочной кишки без клинических признаков обтурации просвета толстого кишечника. Из особенностей, кроме возрастного аспекта, присутствовали следующие сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение 2-3 степени. В анамнезе – перенесенная коронавирусная инфекция (6 месяцев назад) с рентгенологически подтвержденным поражением легких 35%.

Клинические данные:

Общее состояние пациентки при поступлении оценивалось как относительно удовлетворительное. Клинические проявления декомпенсации функций жизненно важных органов и систем не отмечалось.

Диагностика:

Лабораторные показатели в пределах допустимых величин.

ЭКГ без острой коронарной патологии, нарушений проводимости и ритма.

Эхокардиография не выявила каких-то клинически значимых нарушений в работе сердца. Фракция выброса по Симпсону составила 67%.

Заключение рентгенографии органов грудной клетки – хронический бронхит.

Эндоскопическое исследование (колоноскопия и биопсия) подтвердило локализацию и злокачественный характер опухолевидного образования в поперечном отделе толстого кишечника.

Лечение: Учитывая особенности расположения опухолевого процесса была выполнена лапаротомия, субтотальная (2/3) колэктомия с наложением анастомоза, резекцией сальника и лимфодиссекцией. Длительность операции – 3,5 часа.

В качестве анестезиологического пособия использовалась перидуральная анестезия с катетеризацией перидурального пространства (L₁₋₂; T₁₀₋₈) [3, 4]. В качестве анестетика использовался ропивакаин 10 мг/мл. Дополнительно в эпидуральное пространство был введен раствор морфина 1% 10 мг. В интраоперационном периоде введено 150 мг ропивакаина – введенной дозировки оказалось достаточно для выполнения оперативного вмешательства. При этом уровень эпидуральной блокады достиг мечевидного отростка [5, 6].

Результаты: Приведем некоторые показатели гемодинамики и кислородтранспортной функции крови, зарегистрированные при стандартном кардиомониторинге (неинвазивное АД, ЧСС, сатурация кислородом) (см. таблицу 1).

Таблица 1 – Некоторые показатели гемодинамики и кислородтранспортной функции крови в интраоперационном периоде

| Показатели | Исходные показатели | Наступление перидуральной блокады (через 20 минут) | Начало операции (кожный разрез) | Через 1 час | Через 2 часа | Через 3 часа |
|--------------------------|---------------------|--|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|
| АД (мм. рт. ст.) | 138/83 | 116/79 | 113/76 | 114/82 | 117/83 | 115/79 |
| ЧСС (уд/мин.) | 88 | 84 | 86 | 82 | 86 | 86 |
| сатурация кислородом (%) | 97 | 97 | 98 | 97 | 97 | 97 |

Как видно из таблицы наибольшая разница в показателях была отмечена в цифрах АД: исходный высокий уровень объема активацией симпатoadренальной системы в результате стрессового воздействия фактора предстоящей операции [7]. В дальнейшем в течение всего интраоперационного периода каких-то достоверно значимых перепадов в АД не отмечено.

Кислородная поддержка в интраоперационном периоде была обеспечена подачей увлажненного кислорода через носовой катетер со скоростью 1,5-2 л/мин.

Степень анестезии, релаксации мышц передней брюшной стенки оперирующими хирургами была оценена как адекватная.

В послеоперационном периоде на фоне основных препаратов (антибиотики, антикоагулянты, заместительная инфузионная терапия и т.д.) проводилась продленная эпидуральная анестезия ропивакаином в течение 3,5 суток. Суточная дозировка препарата составила 150 мг (15 мл) вводимых в эпидуральное пространство дробно со скоростью 1 мл/час.

Временная шкала:

В таблице 2 представлена временная шкала описанного клинического случая применения перидуральной анестезии в онкологической практике.

Таблица 2 – Хронология периоперативного периода

| № | Временной период | Адекватность обезболивания | Необходимость кислородной поддержки | Гемодинамические сдвиги | Нейро-вегетативные реакции | Активизация пациента |
|---|--|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------|
| 1 | Исходное состояние | нет (не оценивалась) | нет | нет | да | да |
| 2 | Интраоперационный период (3,5 часа) | да | да | нет | нет | нет |
| 3 | Ранний послеоперационный период (2 часа) | да | да | нет | нет | нет |
| 4 | Послеоперационный период (1 сутки) | да | нет | нет | нет | нет |
| 5 | Послеоперационный период (3 сутки) | да | нет | нет | нет | да |
| 6 | Послеоперационный период (5 сутки) | да | нет | нет | нет | да |

Обсуждение: Течение периоперативного периода в общей хирургии и онкохирургии в условиях регионарной анестезии требует тщательного и непрерывного мониторинга, что обусловлено возможностью развития непредвиденных осложнений, связанных как со степенью анестезии, так и с риском различного рода нейро-вегетативных или рефлекторных реакций в ответ на хирургические манипуляции в области нервных сплетений. В описываемом случае, во многом благодаря применявшемуся анестетику, который отличается привлекательным профилем безопасности и эффективности, и технически удачному исполнению методики, удалось избежать появления каких-либо клинически значимых осложнений.

Волемиическая нагрузка в течение операции не превышала обычной дозировки и составила 1600 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Объем выведенной мочи составил 480 мл, что считается более чем достаточным для 3-часовой операции, если исходить из минимально допустимого «догматического» значения этого показателя в 50 мл/час [8].

В послеоперационном периоде, отсутствие необходимости достижения полной перидуральной блокады позволило использовать менее концентрированный раствор (5 мг/мл), для чего использовали обычный раствор ропивакаина (10 мг/мл) в разведении с 0,9% раствором натрия хлорида в соотношении 1/1.

В конечном итоге удалось добиться следующих результатов:

1. Адекватное обезболивание и релаксация в интраоперационном периоде.
2. Отсутствие клинически значимых вегетативных реакций в интраоперационном периоде.
3. Адекватное обезболивание без наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде (3 суток).
4. Активизация пациентки (интрапалатно) – 3 сутки после операции.
5. Активизация пациентки экстрапалатно – 5 сутки после операции.

Не менее значимым является то, что благодаря этой методике обезболивания удалось избежать:

- Применения препаратов для тотальной внутривенной или ингаляционной анестезии.
- Применения наркотических анальгетиков и мышечных релаксантов для достижения хирургической стадии наркоза и миоплегии.
- Искусственной вентиляции легких с потенциально возможным развитием сердечно-сосудистых и респираторных нарушений в периоде восстановления
- Постнаркотической депрессии сознания, дыхания.

- Рефлекторных спазмов гладкомышечной мускулатуры желчного, мочевого пузыря, кишечных сфинктеров на фоне применения наркотических анальгетиков.

- Послеоперационного пареза кишечника с необходимостью применения стимуляционных препаратов и методик.

Заключение: Таким образом, наш опыт применения регионарной (перидуральной) анестезии в онкохирургической практике в качестве изолированного метода обезболивания при условии технической грамотного и четкого исполнения процедуры позволяет рекомендовать его в качестве разумной альтернативы или компонента общепринятой традиционной общей анестезии с целью снижения риска анестезиологического пособия, адекватного и эффективного обезболивания в периоперационном периоде и оптимизации экономических и материально-технических затрат в послеоперационном периоде.

Список использованных источников:

1. Шифман Е.М., Филиппович Г.В. Осложнения нейроаксиальных методов обезболивания в акушерстве: тридцать вопросов и ответов // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2006. – Т. 1, №0 [Shifman E.M., Filippovich G.V. Oslozhneniya nejroakzial'nykh metodov obezbolivaniya v akusherstve: tridcat' voprosov i otvetov // Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli. – 2006. – Т. 1, №0 (in Russ.)] http://www.critical.ru/actual/shifman/30_questions.htm.
2. Hermanides J., Hollmann M.W., Stevens M.F., Lirk P. Failed epidural: causes and management // Br. J. Anaesth. – 2012. – Vol. 109(2). – P. 144-154. <https://doi.org/10.1093/bja/aes214>.
3. Gottschalk A., Poepping D.M. Epiduralanästhesie – Epiduralanästhesie in Kombination mit Allgemeinanästhesie [Epidural analgesia in combination with general anesthesia (In German)] // Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. – 2015. – Vol. 50. – P. 484-493; quiz 484-495. <https://doi.org/10.1055/s-0041-101556>.
4. Xing C.Y., Wu M.Y., Fan H.P. [Effects of different anesthetic and analgesic protocols on cellular immune function and stress hormone level in patients undergoing lobectomy foresophagus cancer (In Chinese)] // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2010. – Vol. 30(2). – P. 284-287. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20159701/>.
5. Weng M., Chen W., Hou W., Li L., Ding M., Miao C. The effect of neuraxial anesthesia on cancer recurrence and survival after cancer surgery: An updated meta-analysis // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7. – P. 15262-15273. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7683>.
6. Panaretou V., Sifaka I., Theodorou D., Manouras A., Seretis C., Gourgiotis S., Katsaragakis S., Sigala F., Zografos G., Filis K. Combined general-epidural anesthesia with continuous postoperative epidural analgesia preserves sigmoid colon perfusion in elective infrarenal aortic aneurysm repair // Saudi J. Anaesth. – 2012. – Vol. 6(4). – P. 373-379. <https://doi.org/10.4103/1658-354x.105870>.
7. Rom O., Reznick A.Z. The stress reaction: A historical perspective // Adv. Exp. Med. Biol. – 2016. – Vol. 905. – P. 1-4. https://doi.org/10.1007/5584_2015_195.
8. Christopherson R., James K.E., Tableman M., Marshall P., Johnson F.E. Long-term survival after colon cancer surgery: A variation associated with choice of anesthesia // Anesth. Analg. – 2008. – Vol. 107(1). – P. 325-332. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181770f55>.

ТҰЖЫРЫМ

ОНКОХИРУРГИЯЛЫҚ ПРАКТИКАДА ЭПИДУРАЛЬДЫ АНЕСТЕЗИЯНЫ ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ: КЛИНИКАЛЫҚ ОҚИҒА

Т.Т. Садықова¹, М.А. Кузиков², Б.Қ. Сәрсембаев³, Е.К. Оразбек¹

¹С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

²Қазақ-Ресей медициналық университет, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Рахат клиникасы» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Онкологиялық ауруларды емдеуде хирургиялық араласу қатерлі ісіктердің кешенді спецификалық терапиясының ең радикалды әдісі болып қала береді. Онкохирургиялық операциялар ең травматикалық болып табылады; хирургиялық араласу көлемі ісік процесінің сатысына және оның таралуына, метастаздардың болуына, көрші тіндер мен органдарда өнуіне және қатар жүретін ауруларға байланысты. Операциядан кейінгі кезеңді анестезиямен басқаруға ерекше мән беріледі.

Иш қуысы мүшелеріне онкохирургиялық реконструкциялық және пластикалық операцияларда аймақтық анестезия бірқатар себептерге байланысты іс жүзінде қолданылмайды. Анестезия әдісін таңдауда анестезиологтың біліктілігі маңызды рөл атқарады, әсіресе техникалық жағынан айтарлықтай күрделі жоғары эпидуральды анестезияны орындау кезінде. Эпидуральды анестезияға арналған

жоғары тиімді анестетиктердің және жоғары сапалы жиынтықтардың пайда болуы онкохирургиялық тәжірибеде анестезияның бұл түрінің қолдану аясын айтарлықтай кеңейтті.

Зерттеудің мақсаты – операциядан кейінгі кезеңде эпидуральды анестезияның мүмкіндіктері мен артықшылықтарын көрсететін клиникалық жағдайды сипаттау.

Әдістері: Науқас Н. тоқ ішектің саңылауының бітелуінің клиникалық белгілерінсіз көлденең тоқ ішектің қатерлі ісігі бойынша хирургиялық емдеу мақсатында клиникаға түсті. Лапаротомия, анастомозбен субтотальды колэктомия, сүйек тінінің резекциясы, лимфа түйіндерінің диссекциясы жасалды. Анастезикалық көмек ретінде эпидуральды кеңістікті катетеризациялау және ропивакаин мен морфин енгізу арқылы эпидуральды анестезия қолданылды.

Нәтижелері: Адекватты ауырсынуды басу, релаксация және интраоперациялық кезеңде клиникалық маңызды вегетативті реакциялардың болмауы, операциядан кейінгі кезеңде есірткілік анальгетиктерсіз адекватты ауырсынуды басу және операциядан кейінгі 3-5-ші күні науқасты белсендіруге қол жеткізілді. Науқас субъективті түрде операциядан кейінгі кезеңнің қолайлы ағымын атап өтті.

Қорытынды: Сонымен, техникалық сауатты және процедураны дәл орындаған жағдайда, анестезияның оқишауланған әдісі ретінде онкохирургиялық тәжірибеде аймақтық (эпидуральды) анестезияны қолдану тәжірибеміз оны ақылға қонымды балама немесе жалпы қабылданған анестезияның құрамдас бөлігі ретінде ұсынуға мүмкіндік береді. анестезия қауіпін азайту мақсатында дәстүрлі жалпы анестезия, операциядан кейінгі кезеңде адекватты және тиімді анестезия және операциядан кейінгі кезеңде экономикалық және логистикалық шығындарды оңтайландыру.

Түйінді сөздер: колэктомия, анестезиологиялық жәрдем; онкохирургия; перидуральды жансыздандыру; периоперативті кезең, колэктомия.

ABSTRACT

EXPERIENCE OF USING EPIDURAL ANESTHESIA IN ONCOSURGERY: A CLINICAL CASE

T.T. Sadykova¹, M. A. Kuzikeev², B.K. Sarsembaev³, E.K. Orazbek¹

¹S. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

²Kazakh-Russian medical university, Almaty, Republic of Kazakhstan;

³Rakhat Clinic LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan

Relevance: Surgical intervention is the most radical method in the complex specific therapy of malignant neoplasms. Oncosurgical operations are among the most traumatic; the volume of surgical intervention depends on the stage of the tumor process and its prevalence, the presence of metastases, germination in neighboring tissues and organs, and concomitant diseases. Particular importance is attached to the anesthetic management of the perioperative period.

Regional anesthesia is practically not used for several reasons in oncosurgical reconstructive and plastic interventions on the abdominal organs. In choosing the method of anesthesia, the qualification of the anesthetist plays a role, especially when performing high epidural anesthesia, which is quite technically complicated. The emergence of highly effective anesthetics and high-quality sets for epidural anesthesia has significantly expanded the scope of this type of anesthesia in oncosurgical practice.

This study aimed to demonstrate the possibilities and advantages of epidural anesthesia in the perioperative period using the described clinical case as an example.

Methods: Patient N. was admitted to the clinic for surgical treatment for a malignant neoplasm of the transverse colon without clinical signs of obstruction of the lumen of the large intestine. She underwent laparotomy, subtotal colectomy with anastomosis, resection of the omentum, and lymph node dissection. Epidural anesthesia with catheterization of the epidural space and administration of ropivacaine and morphine was used as an anesthetic aid.

Results: Adequate pain relief, relaxation, the absence of clinically significant autonomic reactions in the intraoperative period, and adequate pain relief without narcotic analgesics in the postoperative period were achieved. The patient was activated on Day 3-5 after surgery. Subjectively, the patient emphasized the comfortable course of the perioperative period.

Conclusion: Thus, our experience in the use of regional (epidural) anesthesia in oncosurgical practice as an isolated method of anesthesia, subject to technically competent and accurate execution of the procedure, allows us to recommend it as a reasonable alternative or component of generally accepted traditional general anesthesia in order to reduce the risk of anesthesia, adequate and effective anesthesia in the perioperative period and optimization of economic and logistical costs in the postoperative period.

Keywords: anesthesiological management, oncosurgery, peridural anesthesia, perioperative period, colectomy.

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

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Сарсембаев Б.К., Кузиков М.А., Садыкова Т.Т.; научный дизайн – Сарсембаев Б.К., Оразбек Е.К.; исполнение заявленного научного исследования – Сарсембаев Б.К., Кузиков М.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Сарсембаев Б.К., Садыкова Т.Т.; создание научной статьи – Сарсембаев Б.К., Кузиков М.А., Садыкова Т.Т.

Сведения об авторах:

Садыкова Толкын Тажидиновна – к.м.н., доцент, завуч кафедры Онкологии, КазНМУ имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +7-701-712-30-92, e-mail: sadykova.tolkyn@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4430-6784>;
Кузиков Марат Анатольевич (корреспондирующий автор) – доктор медицинских наук, врач онколог, доцент кафедры хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Казахстано-российского медицинского университета, КРМУ г. Алматы, ул. Торекулова, Д. 71, 050000, Республика Казахстан, тел. +77073535999, e-mail: marat_kuzikeev@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4559-1276>.
Сарсембаев Бауыржан Касыметович – доктор медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог ТОО «Клиника Рахат» г. Алматы, тел. +77017886082; e-mail: bauyr_s_71@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5520-5615>;
Оразбек Елдос Қибат ұлы – резидент кафедры Онкологии, КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: eldos.ozzbek.90@gmail.com, ID ORCID: нет.

ОПЫТ КОРРЕКЦИИ ПОСТЛУЧЕВОЙ СТРИКТУРЫ МОЧЕТОЧНИКА ЧЕРВЕОБРАЗНЫМ ОТРОСТКОМ КИШЕЧНИКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Н.Б. ТАБЫНБАЕВ¹, Т.А. КУРМАНОВ², А.К. ДИГАЙ², Ш.Б. МУГАЛБЕКОВ²,
А.К. МУКАЖАНОВ², У. ЖАНЫБЫРБЕКУЛЫ³, Д.Д. МУСТАФИНОВ²

¹Управление общественного здоровья города Алматы, Алматы, Республика Казахстан;

²Национальный научный онкологический центр, Нур-Султан, Республика Казахстан;

³Многопрофильная городская больница №1, Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Восстановление проходимости мочеточника у больных с дефектами большой протяженности является одной из самых сложных проблем урологии. Нередки в урологической практике случаи выявления постлучевых стриктур, ятрогенных повреждений мочеточника при оперативных вмешательствах на органах малого таза и брюшной полости. В случаях, когда восстановить мочеточник с помощью собственных тканей или мочевого пузыря невозможно, одним из возможных вмешательств является использование червеобразного отростка кишечника ввиду схожести по строению и способности стенки перистальтировать.

Цель статьи – описать методику аппендикоуретеропластики при постлучевых стриктурах мочеточника.

Методы: В статье описан клинический случай выполнения хирургической операции по замене части правого мочеточника у пациента с обширным дефектом мочеточника в клинике ТОО «Национальный научный онкологический центр» (Нур-Султан, Казахстан).

Результаты: В работе приведены результаты хирургического лечения пациента с протяженной постлучевой стриктурой мочеточника с использованием червеобразного отростка кишечника на брыжейке. Показана эффективность восстановления уродинамики верхних мочевыводящих путей.

Заключение: Полученные данные свидетельствуют, что замещение мочеточника червеобразным отростком уменьшает риск развития гидронефроза, а также улучшает инкреторную и экскреторную функцию почек.

Ключевые слова: постлучевая стриктура мочеточника, червеобразный отросток, слепая кишка, уродинамика.

Введение: Восстановление проходимости мочеточника у больных с дефектами большой протяженности является одной из самых сложных проблем урологии [1]. В последние годы можно особо отметить рост постлучевых стриктур, ятрогенных повреждений мочеточника при оперативных вмешательствах на органах малого таза и брюшной полости [2, 3]. Доступны несколько хирургических методов, включая минимально инвазивные процедуры, реконструкцию и частичную или полную замену мочеточника [4]. В случаях невозможности восстановления мочеточника с помощью собственных тканей или мочевого пузыря наиболее перспективным является использование тонкого кишечника, червеобразного отростка и толстой кишки, имеющих похожее строение стенки и способных к сократительной деятельности [5, 6]. Замещение мочеточника червеобразным отростком до настоящего времени остается редко проводимой операцией. В мировой литературе авторам удалось найти не более нескольких десятков случаев использования червеобразного отростка для замещения протяженных постлучевых стриктур мочеточника [7].

Цель статьи – описать методику аппендикоуретеропластики при постлучевых стриктурах мочеточника.

Материалы и методы: В статье описаны особенности проведения этапов операции по замене части

правого мочеточника у пациента с обширным дефектом мочеточника в клинике ТОО «Национальный научный онкологический центр» (Нур-Султан, Казахстан). Показанием к замещению части мочеточника червеобразным отростком послужила протяженная обструкция мочеточника.

Информация о пациенте:

Большая Б., 48 лет госпитализирована в урологическое отделение ННОЦ с диагнозом «протяженная постлучевая стриктура нижней и средней трети правого мочеточника». С жалобами на боли в правой поясничной области. Из анамнеза известно, что в 2012 году перенесла операцию пангистерэктомии по поводу рака шейки матки T2N0M0 с последующим проведением лучевой терапии, на фоне чего отмечается появление периодических болей в поясничной области справа от 2013г. В период 2014-2016 гг. неоднократно проходила стационарное лечение в отделении урологии по месту жительства, более 10 раз стентирование правого мочеточника. При поступлении в клинику ННОЦ, учитывая выраженный гидронефроз, установлена перкутанная нефростомия от июля 2016 года.

Диагностика:

Бактериологический анализ мочи выявил наличие *Ps.aeruginosa*. Пациентке проводилась интенсивная антибактериальная терапия с учётом чувствительности.

При антеградной пиелографии мочеточник контра-

стируется до средней трети (рисунки 1, 2). Учитывая сохранную функцию почки и протяженность стриктуры, принято решение выполнить кишечную или аппен-

дикулярную пластику правого мочеточника вторым этапом, пациентка выписана с дальнейшими трудовыми и лечебными рекомендациями.



Рисунок 1 – Антеградная урография: протяженная стриктура мочеточника справа



Рисунок 2 – КТ с 3D моделированием: на уровне ниже средней трети мочеточника не прослеживается

Лечение:

В плановом порядке пациентка госпитализирована на второй этап лечения в октябре месяце. Больной была выполнена антиперистальтическая аппендикоуретеропластика от 10.10.2016г.

Ход операции: Был использован доступ нижне-срединной лапаротомии, для лучшей визуализации и оценки здоровой ткани дефектной части мочеточника и возможности использования червеобразного отростка для аппендикоуретеропластики. Дефект правого мочеточника после резекции её рубцово-измененной ткани (от дна мочевого пузыря до проксимальной части) составил более 11 см. Длина черве-

образного отростка составила более 13 см и ширина 1,0 см. Убедившись в достаточном кровоснабжении аппендикса, после наложения кишечного зажима на купол слепой кишки, произведен дугообразный разрез. Дефект слепой кишки ушит двухрядным швом (викрил 3/0). Верхушка отростка отсечена отступя на 1,0 см в косом направлении. Просвет отростка промыт до чистых вод раствором Повидон-йод + физраствор в объеме до 2,0 литров. Несмотря на хорошую длину и просвет червеобразного отростка, но не очень длинную брыжейку и из-за очень протяженного дефекта мочеточника, уложить червеобразный отросток в изоперистальтическом положении для анастомо-

за не представлялось возможным. Сформирован аппендикууретероанастомоз с антиперистальтической укладкой отростка и наложением узловых одноряд-

ных викриловых швов 4/0 на стенке. Дистальный конец аппендикулярного отростка соединен на стенде по типу «конец в конец» (рисунки 3А, 3Б).

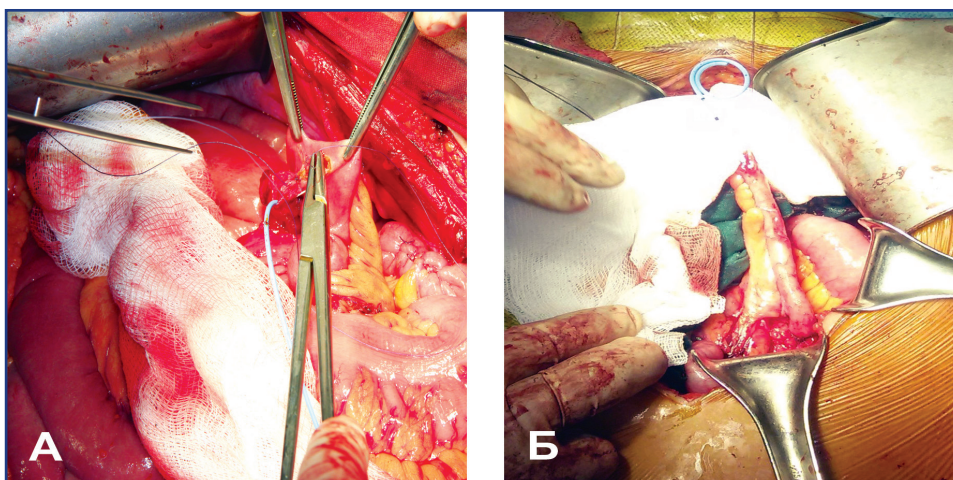


Рисунок 3 – Ход операции уретероаппендицистонеостомии. А – наложение анастомоза между мочеточником и червеобразным отростком, Б - установка мочеточникового стента

Брюшная полость дренирована, рана ушита. Послеоперационный период протекал гладко, проводилась антибактериальная и симптоматическая терапия. Рана зажила первичным натяжением. Нефростомы удалены 07.12.2016г. Стент-катетер удален 16.12.2016г.

Компьютерная томография через 3, 6, 12 месяцев после операции уретероаппендицистонеостомии. Прослеживается нормализация размеров чашечно-лоханочной системы правой почки. Экскреторная функция почек сохранена. Уретероаппендикоанастомоз функционирует (рисунки 4А-4В).



Рисунок 4 – Компьютерная томография через 3 (А), 6 (Б), 12 (В) месяцев после операции уретероаппендицистонеостомии. Прослеживается нормализация размеров чашечно-лоханочной системы правой почки. Экскреторная функция почек сохранена. Уретероаппендикоанастомоз функционирует.

Временная шкала клинического случая

Временная шкала описанного выше клинического случая приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Временная шкала клинического случая операции по замене части мочеточника у пациента с обширным дефектом мочеточника

| Вид оказанной помощи | Временной отрезок |
|---------------------------------------|-------------------|
| Пангистерэктомия | 2012г. |
| Лучевая терапия | 2012г. |
| Стентирование мочеточника, АБ терапия | 2014-2016гг. |
| Нефростома справа | Июль 2016г. |
| Аппендикууретеропластика справа | 10.10.2016г. |
| Удаление нефростомы | 07.12.2016г. |

Обсуждение: В случае повреждения мочеточника на большом протяжении у лиц, не имеющих сопутствующей гастроинтестинальной патологии, возможно использование кишечного трансплантата для его замещения [6]. Мировая практика органозамещающего хирургического лечения больных с использованием червеобразного отростка при стриктурах мочеточников показывает положительную корреляцию с сохранением функции почки [7,8]. Замещение мочеточника кишечным трансплантатом является более органосохраняющим и сохраняет анатомию расположение почек [9,10].

Заключение: Использование червеобразного отростка на брыжейке с частью купола слепой кишки дает возможность заместить как часть правого, так и тазового отдела левого мочеточника при протяженных стриктурах мочеточника и эффективно восстановить уродинамику мочевыводящих путей. Преимущество данного способа состоит в уменьшении вероятности образования рубцового сужения в области аппендициостоанастомоза за счет формирования широкого соустья с использованием части купола слепой кишки. Основываясь на полученных собственных результатах, можно отметить, что восстановление проходимости мочи с созданными аппендикууретеро- и аппендициостоанастомозами является методом выбора при протяженных дефектах мочеточников.

Список использованных источников:

1. Kumar P., Sarin Y.K. Use of appendix as neoureter – a ray of hope // *J. Neonatal Surg.* – 2017. – Vol. 6(3). – P. 64. <https://doi.org/10.21699/jns.v6i3.576>.
2. Комяков Б.К., Очеленко В.А. Результаты кишечной пластики мочеточников. *Урология.* – 2013. – № 3. – С. 5-9 [Котуаков В.К., Очеленко В.А. Resultatyu kishhechnoi plastiki. *Urology.* – 2013. – № 3. – S. 5-9 (in Russ.)]. <https://urologyjournal.ru/ru/archive/edition/9245>
3. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Очеленко В.А. Технические особенности кишечной пластики мочеточников. Часть 3: Лапароскопическая илео- и аппендикулярная уретеропластика // *Урология.* – 2016. – № 4. – С. 4-9 [Котуаков В.К., Гулиев Б.Г., Очеленко В.А. *Texnicheskie osobennosti kishhechnoj plastiki mochetochnikov. Chast' 3: Laparoskopicheskaya ileo- i appendikulyarnaya ureteroplastika* // *Urologiya.* – 2016. – № 4. – S. 4-9 (in Russ.)]. <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/33677>.

4. Kranz J., Brandt A.S., Anheuser P., Reisch B., Steffens J., Roth S. Ureteral stricture as a late complication of radiotherapy: Possible treatment options // *Urologe A.* – 2017. – Vol. 56(3). – P. 322-328. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0294-z>.

5. Замятнин С.А., Маджидов С.А., Ялфимов И.С., Кореньков Д.Г., Гончар И.С. Пластика правого мочеточника участком тонкой кишки // *Мед. вестник Башкортостана.* – 2016. – №6. – С. 64-66 [Zamyatnin S.A., Madzhidov S.A., Yalfimov I.S., Koren'kov D.G., Gonchar I.S. *Plastika pravogo mochetochnika uchastkom tonkoj kishki* // *Med. vestnik Bashkortostana.* – 2016. – №6. – S. 64-66 (in Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_27508490_75787179.pdf.

6. Нестеров С.Н., Ханалиев Б.В., Тевлин К.П., Покладов Н.Н., Бонецкий Б.А. Хирургическое лечение пациентов с дефектами мочеточников // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 92-96 [Nesterov S.N., Xanaliyev B.V., Tevlin K.P., Pokladov N.N., Boneckij B.A. *Xirurgicheskoe lechenie pacientov s defektami mochetochnikov* // *Vestnik Nacional'nogo mediko-xirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova.* – 2017. – T. 12, № 1. – S. 92-96 (in Russ.)]. https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/45e/magazine_2017_1.pdf.

7. Дорофеев С.Я. Кишечная и аппендикулярная пластика мочеточников: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40. – Санкт-Петербург: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова», 2007. – 23 с. [Dorofeev S.Ya. *Kishechnaya i appendikulyarnaya plastika mochetochnikov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.40.* – Sankt-Peterburg: GOU VPO «Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya im. I.I. Mechnikova», 2007. – 23 s. (in Russ.)]. <https://viewer.rusneb.ru/rl/01003069329?page=1&rotate=0&theme=white>.

8. Duty B.D., Kreshover J.E., Richstone L., Kavoussi L.R. Review of Appendiceal on-lay flap in the management of complex ureteral strictures in six patients. *B. J. U. Int.* 2014;28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24471943/>

9. Нестеров С.Н., Стойко Ю.М., Ханалиев Б.В., Косарев Е.И. Пластика мочеточника кишечным сегментом у пациентки с многократными курсами лучевой терапии по поводу рака шейки матки. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова.* 2020;1(15):137-138. [Nesterov S.N., Stoiko Y.M., Hanaliev B.V., Cosarev E.I. *Plastika mochetochnikov kishhechnym segmentom u pacientki s mnogokratnyimi kursami luchevoi terapii po povodu raka sheiki matki.* *Vestnik NMXЦ im. N.I. Pirogova.* 2020;1(15):137-138. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.56.79.024>

10. Косарев Е.И., Стойко Ю.М., Нестеров С.Н., Ханалиев Б.В. Реконструктивно-пластические операции при нарушении проходимости мочевыводящих путей. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова.* [Cosarev E.I., Stoiko Y.M., Nesterov S.N., Hanaliev B.V. *Rekonstruktivno-plasticheskie operacii pri narushenii prohodimosti mocheyvodyashih putei.* *Vestnik NMXЦ im. N.I. Pirogova.* (in Russ.)]. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2019.12.32.022>

ТҰЖЫРЫМ

НЕСЕПАҒАРДЫҢ СӘУЛЕДЕН КЕЙІНГІ СТРИКТУРАСЫН ҚОСЫМША АРҚЫЛЫ ТҮЗЕТУ ТӘЖІРИБЕСІ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Н.Б. Табынбаев¹, Т.А. Курманов², А.К. Дигай², Ш.Б. Мугалбеков², А.К. Мукажанов², У. Жаныбырбекулы³, Д.Д. Мустафинов²

¹Алматы қаласы Қоғамдық денсаулық сақтау басқармасының, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы;

³№1 көпсалалы қалалық аурухана, Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Ұзақ ақаулары бар науқастарда несеппағардың өткізгіштігін қалпына келтіру урологиядағы ең күрделі мәселелердің бірі болып табылады. Урологиялық тәжірибеде сирек емес жағдайлар кіші жамбас пен құрсақ қуысының органдарына хирургиялық араласу кезінде несеппағардың ятрогендік жарақаттары, сәулеленуден кейінгі стриктураларды анықтау болып табылады. Несеппағарды өз тіндерінің немесе қуықтың көмегімен қалпына келтіру мүмкін болмаған жағдайда, мүмкін болатын араласудың бірі құрылымы ұқсастығына және қабырғаның перистальттік қабілетіне байланысты қосымшаны қолдану болып табылады.

Мақсат. Несеппағардың сәулеленуден кейінгі стриктуралары үшін аппендикуретеропластика техникасын сипаттау.

Әдістер. Мақалада «Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық» ЖШС (Нұр-Сұлтан, Қазақстан) клиникасында несеппағардың ауқымды ақауы бар науқасқа оң жақ несеппағардың бір бөлігін ауыстыру бойынша хирургиялық операция жасаудың клиникалық жағдайы сипатталған.

Нәтижелер: Мақалада мезентериядағы қосымшаны қолдану арқылы несеппағардың ұзартылған радиациялық стриктурасы бар науқасты хирургиялық емдеу нәтижелері берілген. Жоғарғы зәр шығару жолдарының уродинамикасын қалпына келтірудің тиімділігі көрсетілген.

Қорытынды: Алынған деректер несеппағардың қосымшамен ауыстырылуы гидронефроз қаупін азайтатынын, сонымен қатар бүйректің эндокриндік және экскреторлық қызметін жақсартатынын көрсетеді.

Түйінді сөздер: Несеппағар стриктурасы, құрт тәрізді өсінді, соқыр ішек, уродинамика

ABSTRACT

**EXPERIENCE IN CORRECTING POST-RADIATION STRICTURE
OF THE URETER BY THE VERMIX:
A CLINICAL CASE**

*N.B. Tabynbaev¹, T.A. Kurmanov², A.K. Digay², Sh.B. Mugalbekov²,
A.K. Mukazhanov², U. Zhanyrbekuly³, D.D. Mustafinov²*

¹Public Health Department of Almaty city, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²National Research Oncology Center, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan;

³Multidisciplinary City Hospital №1, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Restoration of ureteral patency in patients with extended defects is one of the most challenging problems in urology. Post-radiation strictures and iatrogenic injuries of the ureter during surgical interventions on the small pelvis and abdominal cavity organs are quite common in urological practice. In cases where it is impossible to restore the ureter with the help of one's own tissues or the bladder, one of the possible interventions is the use of the appendix due to the similarity in the wall's structure and peristaltic ability.

The article aimed to describe the technique of appendicoureteroplasty for post-radiation ureteral strictures.

Methods: The article describes a clinical case of a surgical intervention to replace a part of the right ureter in a patient with an extended ureteral defect at the clinic of the National Research Cancer Center (Nur-Sultan, Kazakhstan).

Results: The article presents the results of surgical treatment of a patient with extended post-radiation stricture of the ureter using the appendix on the mesentery. The effectiveness of restoring the urodynamics of the upper urinary tract has been shown.

Conclusions: The obtained data shows that replacing the ureter with the vermix reduces the risk of hydronephrosis and improves the kidneys' incretory and excretory functions.

Keywords: Stricture of the ureter, vermix, cecum, urodynamics.

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

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Курманов Т.А., Жанбырбекулы У., Табынбаев Н.Б., Мукажанов А.К.; научный дизайн – Курманов Т.А., Жанбырбекулы У., Мугалбеков Ш.Б., Дигаи А.К.; исполнение заявленного научного исследования – Курманов Т.А., Мустафинов Д.Д.; интерпретация заявленного научного исследования – Курманов Т.А., Жанбырбекулы У.; создание научной статьи – Курманов Т.А., Жанбырбекулы У., Мустафинов Д.Д.

Сведения об авторах:

Табынбаев Нариман Болтаевич – д.м.н, профессор, онколог, уролог, руководитель Управления общественного здоровья города Алматы, г. Алматы, Республика Казахстан, e-mail: nariman_tab@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7013-0199>;

Курманов Талгат Аманжолович – магистр мед. наук, врач-уролог, онколог, старший ординатор отделения онкоурологии ТОО «ННОЦ» г. Нур-Султан, Республика Казахстан, +7701 528 58 34, e-mail: tacha-80@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2059-4219>;

Мукажанов Адильбек Каирбекович – к.м.н, доцент, врач-хирург высшей квалификационной категории ТОО «ННОЦ» г. Нур-Султан, Республика Казахстан, e-mail: aktmukazhanov@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1430-9792>;

Дигаи Александр Константинович – врач хирург, онколог, старший ординатор отделения многопрофильной хирургии ТОО «ННОЦ» г. Нур-Султан, Республика Казахстан, +7701 522 54 24, e-mail: aleksandr_digai@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4513-098X>;

Мугалбеков Шалкарбек Бакирович – врач-уролог, онколог, ординатор отделения онкоурологии ТОО «ННОЦ» г. Нур-Султан, Республика Казахстан, +7702 160 57 82, e-mail: shal.2019@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9870-4732>;

Мустафинов Даурен Дулатович (корреспондирующий автор) – магистр здравоохранения, врач уролог, ординатор отделения онкоурологии ТОО «ННОЦ» г. Нур-Султан, ТОО «ННОЦ», 010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Керей и Жанибек хана, 3, тел. +7775 333 78 26, e-mail: dauren_9393@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0386-343X>.

АСПЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Т. АЛМАБЕК¹, Д.Р. КАЙДАРОВА¹, В.Б. КИМ¹, И.Р. ХУСАИНОВА^{1,2}

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

²Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных заболеваний среди женщин развитых стран мира, занимающее первое место по заболеваемости и третье место по смертности среди злокачественных новообразований у женщин. Несмотря на многие достижения в лечении РМЖ, прогноз для больных с метастатическим РМЖ остается неблагоприятным. Продолжительность жизни этих больных составляет в среднем около года. Для достижения эффективного лечения онкозаболеваний особенно важны точность диагностики и определение количества и размеров олигометастазов при прохождении МРТ головного мозга с контрастированием или применения ПЭТ-КТ с метионином. Появление таких методов лечения, как стереотаксической радиохирургии (SRS), стереотаксической радиотерапии (SRSR) существенно улучшает прогноз жизни. Применение высокотехнологичной лучевой терапии (ЛТ) у пациентов с олигометастазами при карциноме молочной железы улучшает локальный контроль интракраниальных очагов, позволяет предотвратить летальный исход, сохранить качество жизни и повысить общую выживаемость.

Цель исследования – провести анализ результатов ключевых проспективных исследований по аспектам лучевой терапии метастазов РМЖ в головной мозг.

Методы: В данном обзоре литературы рассмотрены ключевые рандомизированные исследования, посвященные опытам проведения ЛТ метастазов РМЖ в головной мозг. Поиск проводился в базе данных PubMed за 2005-2020 гг. по ключевым словам: «лучевая терапия», «рак молочной железы», «метастазы в головной мозг».

Результаты: Сокращение времени лечения при SRS и SRT обеспечивает возможность полноценной жизни без выраженной неврологической симптоматики. При наличии до пяти олигометастазов при РМЖ эффективно применение SRS. При большем количестве метастазов проводят тотальное облучение головного мозга, что является прогностически неблагоприятным фактором. При проспективных исследованиях для улучшения качества жизни рекомендовано проведение SRS при олигометастазах головного мозга при РМЖ.

Заключение: Лечение больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга требует мультидисциплинарного подхода, обоснованного распространенностью процесса, предшествующей терапией, общесоматическим статусом, сопутствующими заболеваниями, доступными вариантами терапии. Применение режимов системной лучевой терапии больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга, демонстрирует более высокую эффективность в лечебных мероприятиях.

Ключевые слова: онкология, рак молочной железы (РМЖ), лучевая терапия (ЛТ), олигометастазы в головной мозг.

Введение: Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных заболеваний среди женщин развитых стран мира, занимающее первое место по заболеваемости и третье место по смертности среди злокачественных новообразований у женщин [1]. Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном, интенсивном росте заболеваемости и смертности от рака молочной железы (РМЖ) в разных странах мира [2]. В мировой популяции РМЖ в целом (1,4 млн. новых случаев в год) занимает второе место по частоте среди онкологических заболеваний у обоих полов после рака легкого (это составляет 1,6 млн. новых случаев в год) [3].

В Республике Казахстан РМЖ также является одной из преобладающих форм злокачественных новообразований (ЗНО), стабильно занимая первое место в структуре ЗНО у женщин в течение последних 10 лет и второе место – в структуре онкопатологии всего населения страны [4].

Несмотря на тенденцию к стабилизации общей заболеваемости ЗНО в Республике Казахстан, прирост заболеваемости РМЖ не отстает от мировых показателей. Так, если удельный вес ЗНО данной локализации

среди женщин в 2015 г. составил 20,3%, то в 2020 г. этот показатель стал равен 21,1%. Менее 10% новых случаев РМЖ диагностируется на местно-распространенной или метастатической стадии заболевания, а у 30-40% пациенток с РМЖ, выявленным на ранних стадиях, несмотря на проведение адъювантной гормональной терапии, впоследствии появляются метастазы [5].

Несмотря на многие достижения в лечении РМЖ прогноз для больных с метастатическим РМЖ (мРМЖ) остается неблагоприятным, с медианой выживаемости (МВ) до 30 мес. [6-7]. Считается, что после появления метастазов РМЖ становится неизлечимым заболеванием и терапия, по сути, является паллиативной.

Цель исследования – провести анализ результатов ключевых проспективных исследований по аспектам лучевой терапии метастазов РМЖ в головной мозг.

Материалы и методы: В данном литературном обзоре мы рассмотрели ключевые рандомизированные исследования, посвященные опыту проведения лучевой терапии (ЛТ) метастазов РМЖ в головной мозг. Поиск необходимых для исследования материалов проводился в базе данных доказательной медици-

ны «PubMed» за период 2005-2020 гг. с использованием ключевых слов «лучевая терапия», «рак молочной железы», «метастазы в головной мозг».

Результаты: По данным мировой статистики большинство больных РМЖ погибают от отдаленных метастазов. При первичной диагностике болезни диссеминация обнаруживается примерно в 6% случаев. Из числа больных, оперированных по поводу ранних стадий РМЖ, метастазирование развивается у 30-50% пациенток [8].

Консервативное лечение больных мРМЖ является одной из наиболее трудных и актуальных проблем клинической онкологии. Современная химиотерапия позволяет получить выраженный клинический эффект более чем у 60% больных, не излечивая больных мРМЖ, только лишь продлевая безрецидивный период. МВ у больных мРМЖ за последние 10 лет увеличилась с 18-24 мес. до 24-36 мес., около 5% больных живут более 5 и даже 10 лет [9].

Лекарственное лечение является основным методом терапии мРМЖ, однако оно приводит к полной ремиссии только у 15% больных [10].

Малое число пациентов с мРМЖ имеют шанс прожить более 5 лет. У остальных больных полная ремиссия улучшает качество жизни и продлевает МВ до 3 лет [11].

Говоря о метастатическом поражении головного мозга (МППГМ) как о собирательном понятии, объединяющем различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные опухоли, первичной локализацией которых являются опухоли вне головного мозга, хотелось бы отметить, что такие опухоли чаще всего ассоциируются с РМЖ. По частоте метастазирования в головной мозг, РМЖ занимает второе место после рака легкого. По данным ряда авторов, у больных РМЖ метастазы в головной мозг развиваются в 10-30% случаев [12].

В последние годы отмечен рост выявляемости МППГМ. Это может быть связано с увеличением общей выживаемости (ОВ) пациентов с РМЖ за счет внедрения более эффективных методов лечения и усовершенствования визуализирующих методов диагностики [13].

Надо отметить, что у 10% пациентов с РМЖ метастазы ЦНС протекают бессимптомно и выявляются во время аутопсий [14].

Отмечена определенная зависимость между результатами иммуногистохимического исследования и риском МППГМ. Тройной негативный и HER2-положительный РМЖ чаще, чем другие фенотипы, метастазируют в головной мозг. По разным данным, риск МППГМ при IV стадии HER2-позитивного РМЖ колеблется от 28 до 43%. Интервал между установкой первичного диагноза с HER2-положительный РМЖ и обнаружением метастазов в головной мозг значительно меньше, чем в случае HER2-негативного рака. С другой стороны, при метастазах в головной мозг HER2-позитивного рака продолжительность жизни составляет в среднем 22,4 месяца на фоне лечения трастузумабом, в то время как при HER2-негативном раке – 9,4 месяца [15]. То есть HER2-негативный РМЖ является более злокачественной формой заболевания.

Большое ретроспективное исследование с включением 9524 пациентов с мРМЖ, не получавших терапию трастузумабом, показало, что выявление HER2-положительного статуса является предсказывающим прогностическим фактором по развитию метастазов ЦНС [16].

Эпидемиологическое исследование registHER с включением 1009 пациентов с впервые диагностированным HER2-положительным РМЖ показали: у 33% пациентов развиваются метастазы ЦНС при медиане наблюдения 25 лет, у 7% – на момент постановки диагноза. У 26% – обнаруживаются МППГМ при прогрессировании процесса [17].

До недавнего времени системная терапия имела ограниченное применение, но появление химиопрепаратов последнего поколения и таргетных препаратов позволило лучше понять специфические молекулярные мишени и биологические особенности метастазов, что породило надежду на улучшение результатов лечения. Большинство случаев МППГМ обусловлено распространением опухолевых клеток с током артериальной крови. В головном мозге метастазы располагаются соответственно интенсивности мозгового кровотока, то есть преимущественно на границе между серым и белым веществом, на стыке бассейнов средней и задней мозговой артерий. Метастазы РМЖ в головной мозг локализуются преимущественно в мозжечке и нейрогипофизе. Авторы это объясняют особенностями ретроградного венозного кровотока из грудной клетки в полость черепа [18].

Методы ЛТ совершенствуются ежегодно, и главным ориентиром развития в организации лечебного процесса на сегодняшний день является определение эффективного, экономически доступного и удобного для пациента метода ЛТ.

При метастазах РМЖ в головной мозг применяют следующие виды ЛТ: фотонная терапия (гамма терапия, тормозное излучение высоких энергий), корпускулярная терапия (нейтронная, быстрые электроны высоких энергий, протонная, ионная).

Цель ЛТ – профилактика смертельного исхода от прогрессии МППГМ и локальный контроль возникновения интракраниальных очагов, сохранение качества жизни и улучшение ОВ в отдельных клинических ситуациях.

Целевая функция ЛТ при интракраниальных метастазах:

- радикальная ЛТ;
- паллиативная ЛТ;
- симптоматическая ЛТ.

Показания к ЛТ при метастазах РМЖ в головной мозг [19]:

- 1) морфологически установленный первичный диагноз – злокачественное новообразование молочной железы (C50) после ранее проведенного противоопухолевого лечения (операция, ЛТ на основной очаг, химио-, таргетная-, бисфосфонат-терапия) с признаками метастазирования в головной мозг;
- 2) морфологически верифицированный после операции или биопсии метастаз РМЖ в головной мозг;
- 3) морфологически не верифицированный метастаз РМЖ, выявленный на основании лучевых методов исследований (МРТ, КТ);
- 4) рецидивы, продолженный рост внутримозговых метастазов после ранее проведенной операции, химиотерапии или ЛТ.

Противопоказания к ЛТ при метастазах РМЖ в головной мозг:

- 1) особенности локализации метастатической опухоли и характера ее инфильтративного роста в области таких жизненно важных отделов мозга, как ствол, гипоталамус, подкорковые узлы;

2) отек головного мозга с клиническими признаками дислокации в полости черепа;

3) послеоперационная гематома, гнойно-воспалительные очаги в зоне проведенных хирургических манипуляций;

4) общесоматическое инкурабельное состояние больного по основному процессу при активности по шкале Карновского ниже 60% и/или по шкале ECOG 3-4 балла;

5) тяжелое неврологическое состояние по шкале Глазго ниже 12 баллов;

6) неконтролируемое психомоторное возбуждение, неадекватное поведение больного.

Целесообразность лечения МПГМ при РМЖ не подвергается сомнению, несмотря на паллиативный характер данного лечения, т.к. удается продлить жизнь больных более чем на 6 месяцев [20].

Классическая методика ЛТ при метастазах РМЖ в головной мозг предполагает:

1) Классический (стандартный) режим фракционирования: РОД 1,8-2,4 Гр до 5 фракций в неделю непрерывный курс до СОД 20,0-40,0 Гр.

2) Режим гипофракционирования РОД >2,5 Гр до 5 фракций в неделю до СОД 20,0-40,0 Гр.

3) Стереотаксическая радиохирургия (SRS) – одномоментное подведение высокой дозы (РОД 12 Гр и более) с использованием стереотаксической техники – применяется при небольших опухолях (до 3 см в максимальном измерении) с четкими границами.

4) Стереотаксическая радиотерапия (SRT) – крупнофракционное облучение от 3-х до 5 фракций РОД >7,0 Гр ежедневно до СОД >21 Гр.

5) Интраоперационная ЛТ – однократное подведение РОД >12,0 Гр во время операции, после тотального или субтотального удаления метастазов РМЖ в головной мозг.

6) Брахитерапия – внутритканевая ЛТ РОД > 5,0 Гр во время операции..

Способы ЛТ при метастазах РМЖ в головной мозг:

1) Дистанционная ЛТ включает:

а) 2-х мерная конвенциональная (стандартная) ЛТ (2D RT);

б) 3-х мерная конформная ЛТ (3D CRT);

в) интенсивно-модулированная ЛТ (IMRT);

г) ЛТ, управляемая по изображениям (IGRT);

д) SRS;

е) SRT;

2) Интраоперационная ЛТ (IORT);

3) Брахитерапия.

Хотелось бы также обратить внимание на техническое обеспечение предлучевой подготовки и ЛТ при метастазах РМЖ в головной мозг:

1) Предлучевая топометрическая подготовка проводится на рентгеновском диагностическом аппарате, рентгеновском симуляторе, рентгеновском симуляторе с компьютерно-томографической приставкой для СВСТ, компьютерном томографе со специально приспособленной декой стола, компьютерном томографе-симуляторе, компьютерном томографе с функцией виртуальной симуляции.

2) Дистанционная ЛТ проводится на гамма-терапевтических аппаратах с источником кобальт (Соб0), низко- или высокоэнергетических линейных ускорителях электронов. При наличии многолепесткового коллиматора (MLC) и системы портальной визуализации

(EPID) возможно проведение высокотехнологических методик: 3D CRT, IMRT. При наличии у линейного ускорителя системы ОВІ для килвольтной визуализации возможно проведение высокотехнологических методик облучения: IGRT, SRS, SRT.

3) Интраоперационная ЛТ проводится на специальных радиотерапевтических аппаратах для интраоперационного облучения – мини линейных ускорителях или мини бетатронах, подбирается индивидуально.

4) Брахитерапия проводится на брахитерапевтических гамма-аппаратах со специальными иглами и матрицами для внутритканевой ЛТ.

5) Обязательно наличие иммобилизационных и фиксирующих приспособлений: специальных фиксирующих досок для термопластических масок и подголовников, стереотаксической рамки для проведения SRS или SRT, подколеников и подступников, вакуумных матрасов.

6) Наличие программ компьютерного дозиметрического планирования для конвенциональной и высокотехнологической ЛТ (3DCRT, IMRT, SRS, SRT).

7) Минимальный или расширенный пакет стандартного дозиметрического оборудования.

Подготовка к ЛТ при метастазах РМЖ в головной мозг включает в себя выбор позиции пациента и фиксирующей термопластической маски:

1) Разметка (центрация) на рентгеновском симуляторе.

2) Компьютерная томография головы с маской (КТ-топометрия).

3) Совмещение данных КТ и МРТ (ко-регистрация).

4) Контурометрия (оконтуривание).

5) Компьютерное дозиметрическое планирование ЛТ медицинскими физиками, т.е. расчёт плана ЛТ.

6) Совместное обсуждение и утверждение плана ЛТ с медицинскими физиками (утвердить план может только лучевой терапевт – радиационный онколог).

7) Симуляция – проверка дозиметрического плана при рентгеноскопическом контроле рентгеновского симулятора или на КТ-симуляторе с функцией виртуальной симуляции.

8) Первая укладка пациента в присутствии врача и медицинского физика.

Нельзя не отметить, что выбор объема облучения, разовой очаговой дозы (РОД), суммарной очаговой дозы (СОД), фракционирования, методики ЛТ при МПГМ является достаточно сложной задачей и зависит от многих факторов [21-23]:

- возраст пациента;

- общее состояние пациента;

- локализация метастазов;

- согласие пациента;

- количество метастазов;

- размеры метастатических очагов;

- выраженность перифокального отека;

- наличия экстракраниальных метастазов;

- наличие и активность первичного опухолевого процесса;

- гистологический тип опухоли.

Исследователи протоколов RTOG 9410 в 1997 году и RTOG 9104 в 2002 году предложили распределение пациентов с МПГМ на 3 прогностических класса (RPA) в зависимости от совокупности клинически значимых прогностических факторов [22]:

– I класс (20% больных): возраст ≤ 65 лет, индекс Карновского $\geq 70\%$, отсутствие экстракраниальных метастазов, контролируемая первичная опухоль. МВ составила 7 месяцев (при единичных очагах – 13,5 месяцев; при множественных очагах – 6 месяцев);

– II класс (50% больных с МПГМ). МВ – 4,5 месяцев (при единичных очагах – 8 месяцев, при множественных – 4 месяца);

– III класс (составляет 30%): индекс Карновского 70%, независимо от других факторов. МВ составила 3 месяца.

Стандартной методикой ЛТ для пациенток с РМЖ и МПГМ является тотальное облучение головного мозга: РОД 3 Гр, 10 фракций, СОД 30 Гр за 2 недели. У больных, переживших 9 месяцев, риск поздних лучевых повреждений составляет 10% (QUANTEC). При продолжительности жизни более 6 месяцев целесообразно исполь-

зовать лучевую терапию РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 37,5 Гр, за 3,5 недели.

Важно отметить, что не следует использовать РОД более 2,5 Гр при проведении ЛТ одновременно с химиотерапией.

Увеличение РОД более 3 Гр при тотальном облучении головного мозга приводит к увеличению частоты нейрокогнитивных расстройств. На данный момент отсутствуют доказательства любого уровня и имеются крайне ограниченные данные для разработки рекомендаций изменения режима дозирования и фракционирования ОВГМ в зависимости от гистологической структуры опухоли.

Тотальное облучение головного мозга (облучение всего головного мозга – ОВГМ) можно проводить в самостоятельном режиме или в комбинации с SRT [23] (рисунок 1).

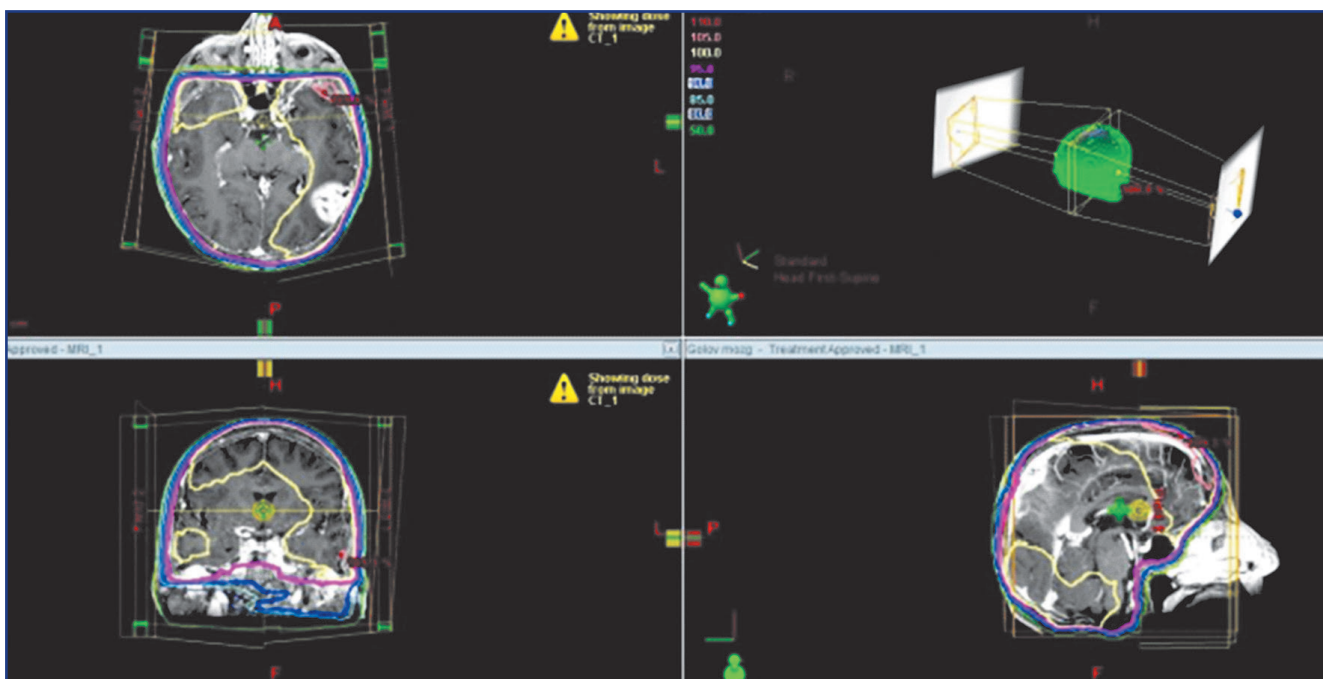


Рисунок 1 – Дозиметрический план облучения всего головного мозга – тотальное облучение [23]

Проведение ОВГМ рекомендуется следующим пациенткам:

1) после хирургического удаления метастатического очага, что увеличивает ОВ.

2) с множественными 4 и более метастатическими очагами и хорошим прогнозом ОВ (индекс Карновского $\geq 80\%$, ECOG 0-1, RPA 1-2 класса с отсутствием или ограниченным числом экстракраниальных метастазов, контролируемые проявлениями экстракраниальной болезни и имеющиеся резервы системного противоопухолевого лечения), которые увеличивают ОВ.

3) с лептоменингеальной и пахименингеальной прогрессией болезни, увеличивает ОВ.

4) при наличии 11 и более метастазов в головной мозг рекомендуется проведение ОВГМ в самостоятельном варианте лечения;

5) сочетание SRT с ОВГМ улучшает локальный контроль метастатических очагов в мозге, но не увеличивает ОВ, повышая риск развития нейрокогнитивных расстройств.

6) с низким функциональным статусом и плохим прогнозом ОВ (МВ – менее 3 месяцев по шкале RPA), что не увеличивает ОВ.

Стереотаксическая радиохирургия (SRS) и радиотерапия (SRT)

При МПГМ может быть предложена SRS или SRT – вид ЛТ, при которой высокая доза подводится с высокой точностью за 1-5 фракций, при этом РОД составляет 24,0 Гр, с учетом толерантности критических органов – 5,0Гр, соответственно [24].

Показания к проведению SRS/SRT:

- наличие от 1 до 4 метастазов,
- суммарный объем всех интракраниальных очагов не более 40 см³,
- размер максимального очага не более 3,5 см,
- состояние больного по шкале Карновского $\geq 70\%$,
- ожидаемая продолжительность жизни больного не менее 3-х месяцев.

У пациентов с ограниченным МПГМ (3 и менее очага) и хорошим прогнозом ОВ (индекс Карновского $\geq 80\%$, ECOG 0-1, RPA1-2 класса, с контролируемыми проявлениями экстракраниальной болезни и имеющимися резервами системного противоопухолевого лечения) рекомендуется проведение SRS при наличии метастаза в головной мозг до 3 см в диаметре без кли-

нических проявлений масс-эффекта, вне функциональных зон мозга (рисунок 2).

Дозы ионизирующего излучения при проведении SRS составляют: 15 Гр для МГМ с максимальным диаметром 3-4 см.; 18 Гр – для МГМ с максимальным диаметром 2-3 см.; 24 Гр – для МГМ с максимальным диаметром до 2 см. Доза ионизирующего излучения для

каждого очага нормируется таким образом, чтобы объем, нормальной ткани мозга, облученный дозой выше 12 Гр, не превышал 10 см³.

Сочетание SRS с ОБГМ улучшает локальный контроль появления новых метастатических очагов в мозге, однако не увеличивает ОБ и повышает риск развития нейрокогнитивных расстройств.



Рисунок 2 – Стереотаксическая радиохирургия (SRS) одиночного метастаза РМЖ в головной мозг [23]

Также рекомендуется проведение SRT в режиме гипофракционирования при наличии противопоказаний к проведению хирургического лечения, наличии очага с максимальным диаметром 3см и более (без клинических проявлений масс-эффекта) или очагов любых раз-

меров, локализованных в функциональных зонах мозга (рисунок 3).

Эквивалентными режимами фракционирования являются: 3 фракции по 8 Гр, СОД = 24 Гр; 5 фракций по 6 Гр, СОД = 30 Гр; 7 фракций по 5 Гр, СОД = 35 Гр.

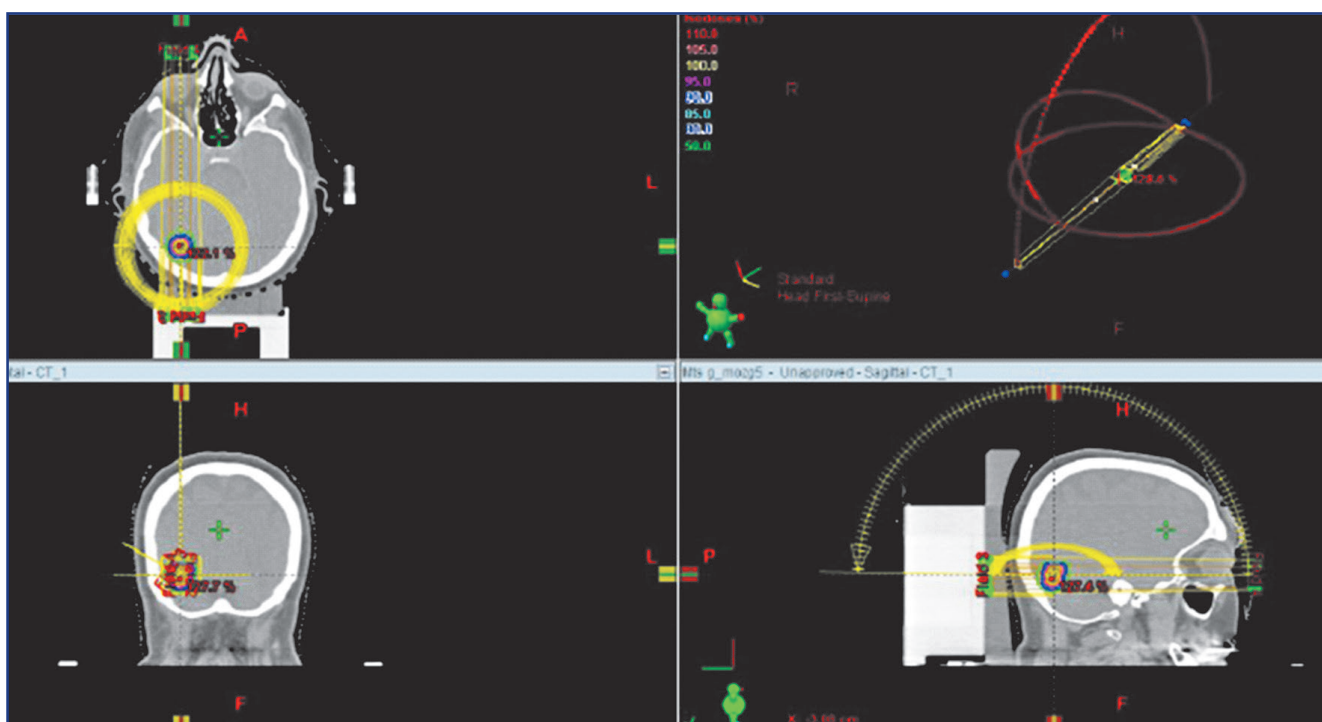


Рисунок 3 – Стереотаксическая радиотерапия (SRT) метастаза РМЖ в головной мозг [23]

В случае наличия очагов до 3 см в диаметре проводится SRS.

У пациентов с ограниченным МПГМ (3 и менее очагов) и плохим прогнозом ОБ (индекс Карновского ≤ 70 , ECOG 2-4, RPA 3 класса, GPA 0-2 балла, множественные экстракраниальные метастазы, не контролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения) рекомендуется проведение симптоматического лечения, ЛТ в таких случаях не показана.

Обсуждение: На сегодняшний день существуют разные режимы системной терапии, эффективные для лечения больных РМЖ с МПГМ, ряд схем продемонстрировали свою эффективность в проспективных исследованиях.

Таким образом, как показывают результаты описанных выше исследований, консервативное лечение больных мРМЖ является одной из наиболее трудных и актуальных проблем клинической онкологии. Важно отметить, что в лечении больных РМЖ с МПГМ необходим мультидисциплинарный подход с учётом общесоматического статуса пациента, распространенности процесса, предшествующей терапией, доступных вариантов терапии, сопутствующих заболеваний. Больным с РМЖ, имеющим солитарные очаги в головном мозге или большие симптоматические новообразования, показано хирургическое лечение.

В рамках лечебного процесса имеют большое значение контроль над экстракраниальными очагами. Выполнение ЛТ показано тем пациентам, у кого ожидается большая выживаемость и число метастатических очагов в головном мозге ограничено. Необходимо отметить, что облучения всего объема головного мозга у данных пациентов, напротив, стараются избегать.

Заключение: Лечение больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга требует мультидисциплинарного подхода, обоснованного распространенностью процесса, предшествующей терапией, общесоматическим статусом, сопутствующими заболеваниями, доступными вариантами терапии.

Применение режимов системной лучевой терапии больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга, демонстрирует более высокую эффективность в лечебных мероприятиях.

Сокращение времени лечения при SRS и SRT обеспечивает возможность полноценной жизни без выраженной неврологической симптоматики. При наличии до 5 олигометастазов при РМЖ для улучшения качества жизни эффективно применение SRS. При большем количестве метастазов, проводят тотальное облучение головного мозга.

Список использованных источников:

1. Добровольская Н.Ю. Лекарственная и лучевая терапия в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака молочной железы // *Вестник РНЦРР МЗ РФ*. – 2007. – №7 [Dobrovol'skaya N.Yu. Lekarstvennaya i lucheovaya terapiya v lechenii mestnorasprostrannogo i disseminirovannogo raka molochnoj zhelezy // *Vestnik RNCRR MZ RF*. – 2007. – №7 (in Russ.)]. http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v7/papers/dobro_v7.htm.
2. Нургазиев К.Ш., Талаева Ш.Ж., Чичуа Н.А., Баймахаева А.Н., Тогузбаева А.А., Омарбаева Н.А. Перспективы и возможности современной терапии больных диссеминированными формами рака молочной железы // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2013. – №2(28). – С.12-15 [Nurgaziev K.Sh., Talaeva Sh.Zh., Chichua N.A.,

Bajmaxasheva A.N., Toguzbaeva A.Ya., Omarbaeva N.A. Perspektivy i vozmozhnosti sovremennoj terapii bol'nyx disseminirovannymi formami raka molochnoj zhelezy // *Onkologiya i radiologiya Kazaxstana*. – 2013. – №2(28). – С.12-15 (in Russ.). http://oncojournal.kz/wp-content/uploads/2013/2013.2.28_03.pdf.

3. Levitt M., Levitt R., Silbergeld D. Controversies in the management of brain metastases // *Surg. Neurol. Int.* – 2013. – Vol. 4 (SUPPL4). – P. S231-S235. <https://dx.doi.org/10.4103%2F2152-7806.111300>;

4. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии. Руководство по проведению скрининга целевых групп женского населения на раннее выявление рака молочной железы и обеспечению его качества / под ред. д.м.н. К.Ш. Нургазиева. – Алматы, 2012. – 135 с. [Ministerstvo zdoravooxraneniya Respubliki Kazaxstan. Kazaxskij Nauchno-Issledovatel'skij Institut Onkologii i Radiologii. Rukovodstvo po provedeniyu skrininga celevykh grupp zhenskogo naseleniya na rannee vyavleniye raka molochnoj zhelezy i obespecheniyu ego kachestva / pod red. d.m.n. K.Sh. Nurgazieva. – Almaty, 2012. – 135 s. (in Russ.)]. <https://onco.kz/wp-content/uploads/2020/03/Rukovodstvo-po-skriningu-RMZH.pdf>.

5. Қайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д., Шатковская О.В., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 год (статистические и аналитические материалы). – Алматы, 2020. – 226 с. [Қайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д., Шатковская О.В., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2019 god (statisticheskie i analiticheskie materialy). – Almaty, 2020. – 226 s. (in Russ.)]. https://onco.kz/wp-content/uploads/2021/02/Pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-Respubliki-Kazakhstan-za-2019-g_09.02.2021_compressed-1.pdf

6. Surveillance Epidemiology and Results. SEER Stat Fact Sheets: Breast Cancer. SEER Cancer Statistics Review 1975-2010. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/.

7. Chang C.T., Carlson R.W. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer // *Oncologist*. – 2006. – Vol. 8(6). – P. 514-520. <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.8-6-514>.

8. Гарин А.М. Сложные ситуации, трудные и спорные вопросы ведения и лечения больных раком молочной железы / Новое в терапии рака молочной железы / под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 1998. – С. 67-76 [Garin A.M. Slozhnye situacii, trudnye i spornye voprosy vedeniya i lecheniya bol'nyx rakom molochnoj zhelezy / Novoe v terapii raka molochnoj zhelezy / pod red. N.I. Perevodchikovoj. – M., 1998. – S. 67-76 (in Russ.)].

9. Борисов В.И. Современные тенденции в лечении метастатического рака молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2008. – №2. – С. 27-32 [Borisov V.I. Sovremennye tendencii v lechenii metastaticheskogo raka molochnoj zhelezy // *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. – 2008. – №2. – S. 27-32 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-tendentsii-v-lechenii-metastaticheskogo-raka-molochnoj-zhelezy>.

10. Самойленко В.М., Горбунова В.А., Кошелев М.Н., Юрашко К.В. Опыт применения Таксотера в комбинации с доксорубицином в качестве химиотерапии 1-й линии у больных метастатическим раком молочной железы // *Современная онкология*. – 2006. – Т. 8, №1. – С. 67-70 [Samojlenko V.M., Gorbunova V.A., Koshelev M.N., Yurashko K.V. Opyt primeneniya Taksotera v kombinacii s doksorubicinom v kachestve ximioterapii 1-j linii u bol'nyx metastaticheskim rakom molochnoj zhelezy // *Sovremennaya onkologiya*. – 2006. – T. 8, №1. – S. 67-70 (in Russ.)]. <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26634>.

11. Гарин А.М. Прогресс в лекарственном лечении диссеминированного рака молочной железы // *Матер. V Росс. Онкол. Конф. – Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)* [Garin A.M. Progress v lekarstvennom lechenii disseminirovannogo raka molochnoj zhelezy // *Mater. V Ross. Onkol. Konf. – Rossijskoe obshhestvo klinicheskoy onkologii (RUSSCO)* (in Russ.)]. <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/05/23.php>. 27.03.2022.

12. Абдураимов А.Б., Кучук П.В. Диагностика метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы // *Кубан. науч. мед. вестник*. 2010. – №6 (120). – С.7-11 [Abduraimov A.B., Kuchuk P.V. Diagnostika metastaticheskogo porazheniya golovnogo mozga pri rake molochnoj zhelezy // *Kuban. nauch. med. vestnik*. 2010. – №6 (120). – S.7-11 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-metastaticheskogo-porazheniya-golovnogo-mozga-pri-rake-molochnoj-zhelezy>.

13. Halasz L., Rockhill J. Stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for brain metastases // *Surg. Neurol. Int.* – 2013. – Vol. 4 (SUPPL4). – P. S185–S191. <http://dx.doi.org/10.4103/2152-7806.111295>.

14. Thomas S.S., Dunbar E.M. Modern multidisciplinary management of brain metastases // *Curr. Oncol. Rep.* – 2010. – Vol. 12. – P. 34-40. <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-009-0073-8>.

15. Дашян Г.А., Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., Топузов Э.Э., Палтуев Р.М., Зернов К.Ю., Аполлонова В.С., Ерещенко С.С., Петрова А.В., Жильцова Е.К., О.А. Иванова О.А. Роль таргетной терапии в лечении метастатического HER-2-положительного рака молочной железы с поражением головного мозга // Опухоли жен. Репрод. Сист. – 2016. – Т. 12, №1. – С. 46-51 [Dashyan G.A., Semiglazov V.F., Krivorot'ko P.V., Semiglazova T.Yu., Topuzov E.E., Paltuev R.M., Zernov K.Yu., Apollonova V.S., Ereshhenko S.S., Petrova A.V., Zhil'cova E.K., O.A. Ivanova O.A. Rol' targetnoy terapii v lechenii metastaticheskogo HER-2-polozhitel'nogo raka molochnoy zhelezy s porazheniem golovnogogo mozga // Opuholi zhen. Reprod. Sist. – 2016. – Т. 12, №1. – С. 46-51 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-1-46-51>.
16. Brufsky A.M., Mayer M., Rugo H.S., Kaufman P.A., Tan-chiu E., Tripathy D., Tudor I.C., Wang L.I., Brammer M.G., Shing M., Yood M.U., Yardley D.A. Central Nervous System Metastases in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Incidence, Treatment, and Survival in Patients from registHER // Clin. Cancer Res. – 2011. – Vol. 17. – P. 4834-4843. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2962>.
17. Iwata H., Narabayashi M., Ito Y., Saji S., Fujiwara Y., Usami S., Katsura K., Sasaki Y. A phase II study of lapatinib for brain metastases in patients with HER2- overexpressing breast cancer following trastuzumab based systemic therapy and cranial radiotherapy: subset analysis of Japanese patients // Int. J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 18(4). – P. 621-628. <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-012-0444-2>.
18. Ротин Д.Л. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты развития метастазов в головной мозг // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2012. – Т.76, №2. – С. 70-76 [Rotin D.L. Kliniko-morfologicheskie i molekulyarno-biologicheskie aspekty razvitiya metastazov v golovnoy mozg // Voprosy nejrokhirurgii im. N.N. Burdenko. – 2012. – Т.76, №2. – С. 70-76 (in Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-voprosy-nejrokhirurgii-imeni-n-n-burdenko/2012/2/030042-88172012210>
19. Ващенко Л.Н., Бакулина С.М., Черникова Е.Н., Тетерников А.В. Современные возможности лечения метастатического рака молочной железы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 4. – С. 165-170 [Vashchenko L.N., Bakulina S.M., Chernikova E.N., Teternikov A.V. Sovremennyye vozmozhnosti lecheniya metastaticheskogo raka molochnoy zhelezy // Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. – 2018. – № 4. – С. 165-170 (in Russ.)]. <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12204>
20. Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК. Рак молочной железы. – Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2018: утв. Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК от 01 марта 2019 г., Протокол №56 [Respublikanskij centr razvitiya zdavoohraneniya MZ RK. Rak molochnoy zhelezy. – Versiya: Klinicheskie protokoly MZ RK – 2018: utv. Ob'edinennoj komissii po kachestvu medicinskih uslug MZ RK ot 01 marta 2019 g., Protokol №56 (in Russ.)]. <https://diseases.medelement.com/disease/рак-молочной-железы-2018/16022>.
21. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). Практические рекомендации по лекарственному лечению больных с метастатическими опухолями головного мозга. – 2014. – С. 75-92 [Rossijskoe obshhestvo klinicheskoy onkologii (RUSSCO). Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu bol'nykh s metastaticheskimi opuxolyami golovnogogo mozga. – 2014. – С. 75-92 (in Russ.)]. <https://rosoncology.ru/standarts/RUSSCO/2014/06a.pdf>.
22. Алешин В.А., Бекяшев А.Х., Белов Д.М., Карахан В.Б., Медведев С.В., Митрофанов А.А., Михина З.П., Москвина Е.А., Насхлеташвили Д.Р. Клинические рекомендации по диагностике и лечению церебральных метастазов злокачественных опухолей. – Общероссийский союз общественных объединений Ассоциация онкологов России, 2014 [Aleshin V.A., Bekyashev A.X., Belov D.M., Karaxan V.B., Medvedev S.V., Mitrofanov A.A., Mixina Z.P., Moskvina E.A., Nasxletashvili D.R. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu cerebral'nykh metastazov zlokachestvennykh opuxolej. – Obshherossijskij soyz obshhestvennykh ob'edinenij Assotsiatsiya onkologov Rossii, 2014 (in Russ.)]. <http://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/53.pdf>.
23. Кайдарова Д.Р., Чичуа Н.А., Кум В.Б., Смагулова К.К., Жолдыбай Ж.Ж., Уколова Е.А., Алмабек А.Т. Диагностика и комплексная терапия метастазов рака молочной железы в головной мозг: Методическое руководство. – Алматы: КазНИИОур, 2021 – 36 с. [Kajdarova D.R., Chichua N.A., Kum V.B., Smagulova K.K., Zholdyбай Ж.Ж., Ukolova E.A., Almabek A.T. Diagnostika i kompleksnaya terapiya metastazov raka molochnoy zhelezy v golovnoy mozg: Metodicheskoe rukovodstvo. – Almaty: KazNIIOiR, 2021 – 36 s. (in Russ.)].
24. Столбовой А.В., Залаялов И.Ф. Радиобиологические модели и клиническая радиационная онкология // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – Т. 5, №6. – С. 88-96 [Stolbovoy A.V., Zalyalov I.F. Radiobiologicheskie modeli i klinicheskaya radiatsionnaya onkologiya // Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena. – 2016. – Т. 5, №6. – С. 88-96 (in Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2016/6/12305218X2016061088>.

ТҰЖЫРЫМ

СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ БАС МИЫНА ТАРАЛУЫНДАҒЫ СӘУЛЕЛІК ТЕРАПИЯНЫҢ АСПЕКТІЛЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.Т. Алмабек¹, Д.Р. Кайдарова¹, В.Б. Ким¹, И.Р. Хусаинова^{1,2}

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

²Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Сүт безі қатерлі ісігі (СБКІ) – әлемнің дамыған елдерінде әйелдер арасында кең таралған аурулардың бірі, сырқаттанушылық бойынша бірінші орынды және қатерлі ісіктер арасында өлім-жітім бойынша үшінші орынды иеленеді. Сүт безі қатерлі ісігін емдеудегі көптеген жетістіктерге қарамастан, сүт безі қатерлі ісігіндегі метастатикалық мидың зақымдануы бар науқастар үшін болжам қолайсыз болып қала береді. Бұл науқастардың өмір сүру ұзақтығы орташа есеппен бір жылға жуық. Емдеуге тиімді қол жеткізу үшін мидың МРТ-ны метионинмен контрастпен немесе ПЭТ-КТ-ны қолданумен өту кезінде олигометастаздардың саны мен мөлшерін анықтау және диагностиканың дәлдігі ерекше маңызды. Стереотаксикалық радиохирургия (SRS), стереотаксикалық радиотерапия (SRSR) сияқты емдеу әдістерінің пайда болуы өмір болжамын едәуір жақсартады. Сүт безінің карциномасы кезінде олигометастаздары бар пациенттерге жоғары технологиялық сәулелік терапияны қолдану өлім-жітімнің алдын алу болып табылады, бұл интракраниальды ошақтарды жергілікті бақылауды жақсартады, өмір сүру сапасын сақтайды және жалпы өмір сүруді жақсартады.

Зерттеудің мақсаты – Миға сүт безі қатерлі ісігінің метастаздарын сәулелік емдеу аспектілері бойынша негізгі проспективті зерттеулердің нәтижелеріне талдау жүргізу.

Әдістері: Бұл әдеби шолуда біз ми сүт безі қатерлі ісігінің метастазының сәулелік терапиясын жүргізу тәжірибесі туралы негізгі рандомизацияланған зерттеулерді қарастырдық. Зерттеуге қажетті материалдарды іздеу 2005-2020 жылдар аралығында «сәулелік терапия», «сүт безі қатерлі ісігі», «мидың метастаздар» кілт сөздерін қолдана отырып, «PubMed» дәлелді медицина базасында жүргізілді.

Нәтижелер: Сүт безі обырының олигометастаздарында 5 түзілімге дейін сәулелік терапия жүргізу-стереотаксикалық радиохирургияны (SRS) орындау кезінде жүргізілген емнің нәтижесі 5-ші өмір сүру деңгейлі пациенттер тобымен салыстырғанда жоғары, б және одан да көп түзілімдер зақымданған кезде мидың толық сәулеленуі жүргізіледі, бұл болжамды қолайсыз факторлар болып табылады. Осылайша, ретроспективті зерттеулерде мидың олигометастаздарында SRS өмір сүру сапасын жақсарту ұсынылады.

Қорытынды: Бас миының метастатикалық зақымдануы бар СБКІ-мен ауыратын науқастарды емдеу мультидисциплинарлық талдауды талап етеді, бұл процестің таралуына, қолданылған терапияға, жалпы соматикалық жағдайымен, қатар жүретін ауруларға, терапияның қол жетімді нұсқаларына негізделген. Мидың метастатикалық зақымдануы бар СБКІ науқастарын жүйелі емдеу режимдері емдік іс-шараларда өзінің тиімділігін көрсететін бірқатар схемаларды қолданады.

Түйінді сөздер: онкология, сүт безі қатерлі ісігі, сәулелік терапия, мидың олигометастаздары.

ABSTRACT

**ASPECTS OF RADIOTHERAPY OF BREAST CANCER METASTASES TO THE BRAIN:
A LITERATURE REVIEW***A. Almabek¹, D.R. Kaidarova¹, V.B. Kim¹, I.R. Khussainova^{1,2}*¹JSC «Kazakh Institute of Oncology and Radiology,» Almaty, the Republic of Kazakhstan;²Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Breast cancer (BC) is one of the most common diseases among women in developed countries worldwide. BC ranks first in incidence and third in mortality among malignant neoplasms in women. Despite many advances in the treatment of BC, the prognosis for patients with metastatic BC remains poor. The life expectancy of these patients is usually about one year. The accuracy of diagnosis and determining the number and sizes of oligometastases by contrasted brain MRI or PET-CT with methionine is vital for effective cancer treatment. The emergence of treatment techniques, such as stereotactic radiosurgery (SRS) and stereotactic radiotherapy (SRSR), significantly improved the disease prognosis. The use of high-tech radiation therapy in patients with oligometastases from breast carcinoma improves local control of intracranial lesions, prevents death, maintains the quality of life, and improves overall survival.

The study aimed to analyze the results of key prospective studies on aspects of radiation therapy for BC metastases to the brain.

Methods: This review included key randomized trials on the use of radiation therapy for BC metastases in the brain. The search was conducted in the PubMed database for 2005-2020 by the keywords “radiation therapy,” “breast cancer,” and “brain metastases.”

Results: Reduced treatment time due to stereotactic radiosurgery and radiotherapy allows for maintaining productive life without expressed neurological symptoms. SRS is efficient in patients with up to five oligometastases in BC. More metastases require total brain exposure, which is a poor prognostic factor. In prospective studies, SRS in BC with brain metastases is recommended to improve the quality of life.

Conclusion: The treatment of BC with brain metastases requires a multidisciplinary approach based on the prevalence of the process, previous therapy, general somatic status, comorbidities, and available therapy options. Systemic therapy for BC patients with brain metastases follows several schemes that demonstrate their therapeutic effectiveness.

Keywords: oncology, breast cancer (BC), radiation therapy, brain metastases.

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

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Кайдарова Д.Р.; научный дизайн – Хусаинова И.Р.; исполнение заявленного научного исследования – Алмабек А.Т.; интерпретация заявленного научного исследования – Ким В.Б.; создание научной статьи – Алмабек А.Т.

Сведения об авторах:

Алмабек Айгуль Тлеуханкызы (корреспондирующий автор) – докторант, АО «КазНИИОиР», онколог-радиолог, тел. +7 701 439 3778, Алматы, пр. Абая, 91, Республика Казахстан, e-mail: aigulalmabek@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3343-4043>;

Кайдарова Дильяра Радиковна – д.м.н., академик Национальной Академии наук Республики Казахстан, председатель Правления АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, +7 701 711 6593, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>;

Ким Виктор Борисович – д.м.н., Председатель радиологического Совета, Руководитель центра радиационной онкологии АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, +7 701 744 6280, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7923-3568>;

Хусаинова Ильмира Рамазановна – канд. психол. наук, доцент, магистр мед. наук, АО «КазНИИОиР», Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, +7 701 999 0979, e-mail: ilmirax@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7870-5172>.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ, СОЧЕТАЮЩИХСЯ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.А. ЧИЧУА¹, А.А. БАЙНАЗАРОВА^{1,2}, М.С. ДМИТРЕНКО¹, К.К. СМАГУЛОВА¹, Р.З. АБДРАХМАНОВ¹, А.Т. КЕМЕЛЖАНОВ³

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

²Центральная городская клиническая больница, Алматы, Республика Казахстан;

³НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Онкология при беременности регистрируется очень редко – один случай на 1000 беременных. Всё больше женщин в разных странах планируют деторождение в 30–40 лет, то есть в то время, когда увеличивается риск возникновения большинства онкологических заболеваний. Во время беременности вероятнее всего будет обнаружен рак, свойственный репродуктивному периоду женщин – это такие локализации, как рак молочной железы (РМЖ) и рак шейки матки (РШМ). Поэтому в данной статье рассматриваются принципы введения беременных пациенток с раком указанных локализаций.

Цель исследования – систематизация актуальных литературных данных за последние 10 лет для возможности эффективного использования при выборе диагностики и тактики лечения беременных пациенток с РМЖ и РШМ без нанесения ущерба плоду и матери.

Результаты: Установлена ценность и адекватность различных диагностических методов исследования, рекомендованных к применению у беременных и не составляющих угрозу для матери и плода. Определены наиболее оптимальные варианты лечения при рассматриваемых локализациях рака в зависимости от состояния пациентки, стадии заболевания и срока беременности. Изучены возможности сохранения фертильности пациенток после проведения лечения при рассматриваемых локализациях рака.

Заключение: Злокачественные опухоли репродуктивной системы, сочетающиеся с беременностью, по статистике встречаются редко. Однако онкологам в любом случае приходится решать нелегкую задачу диагностики и лечения беременных пациенток. Выбор методов диагностики и вид лечения этих пациенток должны быть индивидуальным. После соответствующих обследований и установления стадии заболевания планирование введения пациенток утверждается междисциплинарной командой. Практикующие специалисты стоят перед сложной задачей выбора оптимальных методов диагностики и лечения. Требуется дальнейшие исследования и методические разработки по ведению беременности, осложненной онкологическим заболеванием.

Ключевые слова: злокачественные новообразования (ЗНО), рак молочной железы (РМЖ), рак шейки матки (РШМ), ассоциированная беременность.

Введение: Онкология, ассоциированная с беременностью, регистрируется довольно не часто – один случай на 1000 беременных [1]. В последние годы этот показатель начал заметно расти. Причиной этому служит тот факт, что всё больше женщин в разных странах рожают в возрасте 30–40 лет, когда риск возникновения большинства онкологических заболеваний возрастает. Каждый случай онкологии, ассоциированной с беременностью, должен рассматриваться онкологами совместно с акушерами с особенной тщательностью, чтобы выбрать самый оптимальный метод лечения будущей матери, не навредив плоду. По данным литературных источников, наиболее частыми локализациями рака, ассоциированного с беременностью, являются рак молочной железы (РМЖ) и рак шейки матки (РШМ) [2–4], поэтому в данной статье рассматриваются принципы введения беременных пациенток с указанными локализациями рака, встречающимися наиболее часто.

РМЖ и беременность

Согласно ВОЗ, под РМЖ, ассоциированным с беременностью, понимают возникновение злокачественной опухоли на фоне беременности или лактации в течение одного года после завершения беременности. Проблема РМЖ, ассоциированного с беременностью, беспокоит врачей в течении многих лет. Еще в 1880 г. С. Гросс высказал мнение, что РМЖ, возникающий на фоне беременности и лактации, отличается более агрессивным течением, чем у небеременных пациенток [5]. Однако позже исследователи пришли к выводу, что лечение рака при беременности вполне допустимо. По результатам мониторинга 45 881 беременных женщин, РМЖ развился у 2,8% наблюдаемых во время беременности или после родоразрешения [6]. Пик заболеваемости РМЖ приходится на 5-ю декаду жизни, когда беременность случается нечасто. В 25% случаев заболеваемость РМЖ регистрируется в возрасте до 45 лет, т.е. в активный репродуктивный период, а около 70% случаев РМЖ, связанных

с беременностью и лактацией, фиксируются в молодом возрасте [7].

РШМ и беременность.

Несмотря на визуальную локализацию, РШМ остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин. В 2018 г. в мире зарегистрировано 569 847 новых случаев РШМ (4-й наиболее распространенный рак у женщин во всем мире). С конца прошлого века наблюдается тенденция к позднему рождению детей. С учетом того, что онкозаболеваемость с возрастом увеличивается, возрастает и число женщин, у которых диагностируют рак во время беременности. РШМ является одним из ЗНО женской репродуктивной системы, наиболее часто выявляемых во время беременности. По данным отдельных национальных канцер-регистров, частота РШМ во время беременности составляет 1,8–4,0/100000 беременностей [8]. Сложности, возникающие в планировании и лечении больных с данной патологией во время беременности, требуют привлечения мультидисциплинарной команды в составе неонатолога, онкогинеколога, акушера, тератолога, токсиколога и оказания психологической поддержки как на протяжении всей беременности, так и в послеродовом периоде [9].

Цель исследования – систематизация актуальных литературных данных за последние 10 лет для возможности эффективного использования при выборе диагностики и тактики лечения беременных пациенток с РМЖ и РШМ без нанесения ущерба плоду и матери.

Материалы и методы: Проанализированы данные литературных источников различных исследователей (в литературном указателе) по изучению частоты встречаемости у пациенток репродуктивного возраста рака таких локализаций как РМЖ и РШМ, ассоциированных с беременностью. Отбор литературных источников проводился на основании выбранной темы (внимание уделялось анамнезу заболевания, жалобам, особенностям методам диагностики, а так же выбору оптимальных методов лечения). Контингент составляли женщины фертильного возраста с различными локализациями рака ассоциированных с беременностью. Анализ проводился на основании сравнительных данных изучаемых литературных источников последних 10 лет.

Результаты:

Классификация и стадирование

Классификация рака, ассоциированного с беременностью, не имеет отличий от ЗНО у небеременных пациенток и опирается на клинические проявления заболевания. В её основу положены: анатомическая локализация и размер опухоли, объём метастатического поражения лимфатических узлов, наличие отдалённых метастазов, стадия развития опухоли (как вариант комбинации её размера и объёма метастатического поражения), а также клеточный тип, гистопатологический уровень дифференцировки, наличие экспрессии [10].

Жалобы и клинические проявления у пациенток с различными локализациями рака во время беременности

Жалобы и клинические проявления при РМЖ

Основные жалобы беременные пациентки с РМЖ предъявляют на опухолевидные образования в тка-

ни железы, дискомфорт и болезненность в области соска. В большинстве случаев на стороне поражённой молочной железы отмечается увеличение лимфатических узлов [10].

Жалобы и клинические проявления при РШМ

Пациентки с ЗНО шейки матки, ассоциированными с беременностью, отмечают в анамнезе наличие преинвазивных заболеваний шейки матки, а также вирус папилломы человека – инфекцию высокого онкогенного риска. Также отмечают водянистые или же кровянистые выделения из половых путей, тянущие боли внизу живота и в поясничной области, возможны жалобы на наличие образования во влагалище. Болезнь может иметь выраженную преинвазивную стадию, длительность которой может составлять от 1 года до 5 лет и более.

Особенности диагностики ЗНО при беременности

Особенности диагностики РМЖ при беременности

Рентгенологическое исследование (маммография) связано с отрицательным влиянием на плод и в четверти случаев показывает ложно-отрицательный результат [10], в связи с чем этот вид обследования стараются не применять при беременности. Для диагностики рака у беременных наиболее рекомендуемым методом обследования является ультразвуковое исследование (ультрасонография), которое дает возможность выполнить цветовую доплерографию, а так же количественную оценку скорости кровотока в сосудах исследуемой области. На сегодняшний день в России МРТ молочных желёз исследуют и используют в диагностике спорных случаев, когда неоднозначно интерпретируются при маммографии и УЗИ [1]. Самыми достоверными методами диагностики является цитологическое исследование и «Core»-биопсия опухолевого узла, что позволяет помимо верификации диагноза выполнить целый набор иммуногистохимических исследований (определить рецепторную принадлежность опухоли, статус гена Her2-neu, определение уровня Ki-67 и т.д. [10]). Большинство опухолей, ассоциированных с беременностью, оказываются гормон-чувствительными [11].

Особенности диагностики РШМ при беременности

РШМ у беременных пациенток диагностируется, как правило, в I и II триместрах. Из существующих методов обследований наиболее приемлемыми являются ультрасонография и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Наиболее полная информация о состоянии патологической области дает МРТ, с помощью которой возможно определение трехмерного размера опухоли, а так же стромальную и параметральную инвазии, положение здоровой стромы и поражение лимфатических узлов. Для верификации и уточнения диагноза необходимо выполнение мазков по Папаниколу и более углубленное обследование, включающее кольпоскопию, прицельную биопсию с последующим гистологическим исследованием материала. Конусовидная биопсия во время беременности, особенно на раннем сроке и после 34 недель беременности, может сопровождаться тяжелыми осложнениями: значительным кровотечением, выкидышами, преждевременными родами (от 5 до 25%) [12].

Принципы лечения пациенток с ЗНО, ассоциированными с беременностью

Принципы лечения РМЖ, ассоциированного с беременностью.

Основной целью лечения пациенток с онкологическими заболеваниями считают не только достижение клинического эффекта, но и увеличение продолжительности жизни. Лечение основывается от стадии онкологического заболевания, а срок беременности не влияет на лечебную тактику. В случае отказа пациентки от медицинской помощи, то терапию следует отсрочить до родов, хотя следует сказать, что мониторинг у такого контингента больных, неблагоприятен. В том случае если пациентка согласна на незамедлительное прекращение беременности, то рекомендуемый объем лечения, должен соответствовать стадии онкологического процесса. Дальнейшая тактика лечения не должна отличаться от такового у небеременных женщин. За последние 20 лет все чаще проводят лечение пациенток с онкологическим процессом, не используя прерывания беременности. Отмечается возможность проведения как оперативного лечения, так и лекарственную терапию. В начальных стадиях болезни следует рассмотреть выполнение оперативного вмешательства в качестве 1-го этапа лечения, но данный вид лечения желательно проводить после 1-го триместра [13]. Объемные хирургические виды лечения не являются стандартными у беременных женщин и не несут в себе риска для плода и не приводят к самопроизвольному аборту. Спорными вопросами являются безопасность и вероятное побочное действие цитостатиков при проведении химиотерапии (ХТ) в период беременности [14]. Вне зависимости от стадии и распространенности процесса, в каждом индивидуальном случае женщина должна быть полностью ознакомлена с диагнозом. Также необходимо установить срок беременности при помощи УЗИ. Назначать ХТ в начале беременности неоправданно, это связано с тем, что плод крайне чувствителен к тератогенному действию химиотерапевтических агентов. Врачу необходимо найти оптимальное решение и, не причинив вред пациентке, рассмотреть отложение лечения на II-III триместр беременности, когда химиопрепараты наименее вредны для плода. Выбор схемы лечения является важнейшим аспектом при проведении ХТ беременной пациентке. В I триместре беременности плод реже подвержен токсическому воздействию доксорубина, который остается безопасным и в последующие недели, в отличие от циклофосфана, оказывающему большее влияние на развитие плода. Наиболее токсичными химиопрепаратами являются 5-фторурацил и метотрексат. Тератогенный эффект наблюдался в максимальной степени при сочетанной химиолучевой терапии у пациенток до 13 недели беременности. При применении метода сочетанной химиолучевой терапии в I триместре беременности результатом тератогенного эффекта явилась высокая частота врожденных уродств – до 20%, с увеличением роста числа спонтанных выкидышей. В случае проведения цитотоксической терапии в последующих сроках увеличивается риск возникновения преждев-

ременных родов, мертворождения, задержки внутриутробного развития, миелосупрессии [15].

В связи с этим ХТ необходимо закончить за 1 месяц до предполагаемого родоразрешения. Лучевая терапия во время беременности противопоказана в связи с тератогенным эффектом на плод. Поэтому данный вид терапии настоятельно рекомендуется отложить до послеродового периода [16, 17].

Принципы лечения РШМ, ассоциированного с беременностью

Решение о выборе тактики лечения беременных пациенток принимается мультидисциплинарной группой. Тактика лечения больных РШМ, ассоциированным с беременностью, зависит от степени инвазии опухоли. Конизация шейки матки выполняется при преинвазивном раке шейки матки с согласия женщины сохранить беременность, через 2 месяца после физиологических родов. В случае отказа от сохранения плода, конизация выполняется после медицинского аборта не ранее чем через 2 месяца. В случае микроинвазивного рака шейки матки St Ia1, при желании сохранения плода, беременность пролонгируется и выполняется кесарево сечение с последующим удалением матки или конизацией/ампутацией шейки через 2 месяца после родоразрешения. При отказе женщины пролонгировать беременность необходимо выполнить медицинский аборт, после которого через 2 месяца выполняется гистерэктомия или широкая конизация или ампутация шейки матки. При стадиях IA2, IB, IIA также учитывается желание пациентки сохранить беременность. При нежелании ее пролонгирования выполняется радикальная гистерэктомия с подвздошной лимфаденэктомией до 20-ой недели беременности. В случае согласия пролонгирование проводится до II-III триместра с одномоментной радикальной гистерэктомией и подвздошной лимфодиссекцией. Дальнейшая тактика лечения включает в себя послеоперационную лучевую терапию при стадиях T1b2N0, T2bN0 и послеоперационную химиотерапию при T1-2N1 [18]. Тактика лечения инвазивного РШМ при стадиях IIB, III: При нежелании сохранить беременность пациентке в сроках до 20 недель рекомендовано проведение медицинского аборта с последующим проведением наружного облучения (4000cGy) в комбинации с ХТ. При желании сохранить беременность при сроках более 20 недель рекомендуется пролонгирование беременности, в дальнейшем – кесарево сечение с последующим проведением субтотальной гистерэктомии с химиолучевой терапией.

Фертильность после РМЖ и РШМ

Большинство специалистов-медиков сходятся во мнении, что женщинам, которые решаются родить после РМЖ, обязательно следует выждать пять лет. В случае, когда удаленная опухоль имеет небольшой размер и малую площадь распространенности процесса, то можно беременеть и раньше этого срока. Рецидив опухоли может быть спровоцирован беременностью после лечения злокачественного новообразования, факторы развития рецидивов в период беременности определяются стадией заболевания на котором было произведено оперативное удаление опухоли, фенотипом злокачественного образования, соматическим

состоянием и возрастом пациентки. Важными аспектами являются потенциальные риски для женщины и плода, гормональный фон и наследственная предрасположенность. До успехов в области репродуктивной медицины сохранение фертильности у больных раком шейки матки возможно было только для женщин с злокачественными внутриэпителиальными изменениями после конизации шейки матки. На сегодняшний день женщины с инвазивным раком шейки матки в случае отсутствия рецидива могут рассчитывать на сохранение фертильности через 2-3 года после лечения. При раке шейки матки IA2 и IB1 стадий современные клиники практикуют радикальные органосохраняющие операции в объеме трахелэктомия с подвздошной лимфаденэктомией. Методы криоконсервации яичниковой ткани и женских половых клеток перед лечением считается для пациенток перспективным методом сохранения шанса на беременность [18].

Обсуждение: По данным изученных литературных источников, в последние годы мы сталкиваемся с более частым диагностированием онкологического заболевания уже в процессе беременности, а частота выявления злокачественных новообразований во время беременности у женщин старше 30 лет неуклонно растет. Это обусловлено тем, что в развитых странах молодые женщины откладывают рождение ребенка на более поздний период своей жизни [19]. До сих пор главенствует догма: если онкология диагностируется во время беременности, необходимо экстренно прервать такую беременность. Однако в последние годы активно и весьма успешно внедряются в практику новые программы лечения с применением препаратов, которые не оказывают негативного влияния на развитие плода во II и III триместрах беременности, что требует пересмотра данного мнения. В результатах многочисленных исследований показано, что беременность не является отягощающим фактором при РМЖ, РШМ, раке яичников, с учетом своевременной начатой полихимиотерапии, а некоторые схемы лечения не имеют опасного действия на здоровье новорожденного. Стоит отметить, что многолетние наблюдения за данной категорией пациентов позволяют доказательно утверждать: риск аномалий врожденного характера у малышей, матери которых проходили лечение, не выше общего риска в популяции [20, 21].

Заключение: ЗНО репродуктивной системы, сочетающиеся с беременностью, по статистике встречаются редко. Тем не менее, в последние годы большинство женщин рожают в возрасте старше 30-35 лет, вследствие чего риск возникновения у них онкологических заболеваний возрастает. Поэтому онкологам приходится решать нелегкую задачу диагностики и лечения беременных пациенток, у которых выявлены ЗНО шейки матки, яичников, молочной железы. Лечение этих пациенток должно быть индивидуальным после обследования и установления стадии заболевания, а также сроков беременности. Тактика диагностических и лечебных мероприятий, полностью определены корреляцией между эффективностью лечения и токсическим влиянием на плод. Практика заседания мультидисциплинарной группы (Tumor Board) вместе со специали-

стами-неонатологами, педиатрами и психологами позволяет рассмотреть и использовать разные лечебные опции: ХТ, лучевой терапии, оперативного вмешательства, с максимальной информативностью и пользой для беременной и плода. При локализованных стадиях проводится оперативное лечение и ХТ. Возможность использования обеих терапевтических опций зависит от срока беременности. Основные токсические риски для плода приходятся на I триместр беременности, поэтому лечения в этот период следует избегать; оно должно быть отложено до II триместра. Если лечение не может быть отложено до конца I триместра беременности и требует ранней ХТ, пациентке должен быть предложен терапевтический аборт. Большинство из этих женщин потенциально могут быть излечены, останутся фертильными, у них возможно наступление повторных беременностей [22]. В случае успешного родоразрешения после курсов ХТ, пациентке рекомендовано продолжить лечение согласно клиническому протоколу диагностики и лечения [23].

Список использованных источников:

1. Пароконная А.А. Рак молочной железы и беременность (особенности клиники, диагностики и лечения, прогноз): автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.14. – М.: ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2009. – 45 с. [Parokonnaya A.A. Rak molochnoi zhelezy I beremennost' (osobennosti kliniki, diagnostiki I lecheniya, prognos): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk.M. 2009. 44 s. (in Rus.)]. <https://www.dissercat.com/content/rak-molochnoi-zhelezy-i-beremennost-osobennosti-kliniki-diagnostiki-i-lecheniya-prognoz/read>.
2. Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F. et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 4. – P. 683–689. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.2801>.
3. Hoellen F., Reibke R., Hornemann K. et al. Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 285, № 1. – P. 195–205. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-2058-8>.
4. Cardonick E., Dougherty R., Grana G. et al. Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes // *Cancer J.* 2010. Vol.16. № 1. P. 76–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61092-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61092-1).
5. Надвикова А.Д., Важенин А.В., Терешин О.С., Булынский Д.Н., Удовиченко И.В., Мальцева С.А. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью // *Человек. Спорт. Медицина.* – 2016. – Т.16, №4. – С. 27-31 [Nadvikova A.D., Vazhenin A.V., Tereshin O.S., Bulynskij D.N., Udovichenko I.V., Mal'ceva S.A. Rak molochnoj zhelezy, associirovannyj s beremennost'yu // *Chelovek. Sport. Medicina.* – 2016. – Т.16, №4. – С. 27-31]. <https://cyberleninka.ru/article/n/rak-molochnoy-zhelezy-assotsirovannyj-s-beremennostyu-1>.
6. Kareem A.N., Abdulsaid B.M., Al Galiby A.A.N. Breast Cancer and Pregnancy // *IAR J Med Sci.* – 2021. – Vol. 2(4). – P. 40-47. <https://doi.org/10.47310/iarjms.2021.v02i04.007>.
7. Morice P., Uzan C., Gouy S. et al. Gynaecological cancers during pregnancy // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 558–569. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61814-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61814-X).
8. Національний інститут раку. Рак в Україні, 2016-2017. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // *Бюлетень Національного канцер-реєстру № 19 [Natsional'nyy institut raka. Rak v Ukraini, 2016-2017. Zakhvoryuvannost', smertnost', pokazniki diyal'nosti onkologichnoji sluzhby // Bulyeten' Natsional'nogo kantser-rejstru № 19 (in Ukr.)].* http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_19/PDF/Bull_19full.pdf. 04.03.2022.
9. Davutoğlu A.E., Madazli R., Yilmaz N., Ozel A., Uludag S., Soze I. Pregnancy in cancer patients and survivors; experience of a university hospital in Turkey // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Vol. 37(8). – P. 1015-1019. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1318265>.
10. Пароконная А.А. Рак молочной железы и беременность // *Злокачественные опухоли.* – 2012. – Т. 2, №1. – С. 7-14. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_22651747_19035928.pdf.
11. Skrzypczyk-Ostaszewicz A., Rubach M. Gynaecological cancers coexisting with pregnancy // *Contemp. Oncol. (Pozn.)*. – 2016. – Vol. 20(3). – P. 193-198. <https://doi.org/5114/wo.2016.61559>.

12. Funston G., O'Flynn H., Ryan N.A.J., Hamilton W., Crosbie E.J. Recognizing gynecological cancer in primary care: risk factors, red flags, and referrals // *Adv. Ther.* – Vol. 35(4). – P. 577-589. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0683-3>.

13. Baulies S., Cusidó M., Tresserra F., Rodríguez I., Ubeda B., Ara C., Fábregas R. Pregnancy-Associated Breast Cancer: an analytical observational study // *Med. Clin. (Barc)*. – 2014. – Vol. 142(5). – P. 200-204. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.12.020>.

14. Никулина Л.Р., Кузьмичёв Д.Е., Скребов Р.В., Чекашина Д.В. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью // *Здравоохранение Югры: Опыт и инновации*. – 2016. – №3(8). – С. 56-61 [Nikulina L.R., Kuz'michyov D.E., Skrebov R.V., Chekashina D.V. Rak molochnoj zhelezy, associirovannyj s beremennost'yu // *Zdravooxranenie Yugry: Opyt i innovacii*. – 2016. – №3(8). – С. 56-61 (in Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_26726911_51414010.pdf.

15. Пароконная А.А., Нечушкин М.И., Кампова-Полевая Е.Б. Рак молочной железы и беременность // *Маммология*. – 2005. – №1. – С. 8-13 [Parokonnaya A.A., Nechushkin M.I., Kamnova-Polevaya E.B. Rak molochnoj zhelezy i beremennost' // *Mammologiya*. – 2005. – №1. – С. 8-13 (in Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_13860848_75415017.pdf.

16. Sekine M., Kobayashi Y., Tabata T., Sudo T., Nishimura R., Matsuo K. Malignancy during pregnancy in Japan: an exceptional opportunity for early diagnosis // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – Vol. 18(1). – P. 50. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1678-4>.

17. Basta P., Bak A., Roszkowski K. Cancer treatment in pregnant women // *Contemp. Oncol. (Pozn)*. – 2015. – Vol. 19(5). – P. 354-360. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.46236>.

18. Урманчеева А.Ф. Гинекологический рак в сочетании с беременностью // *Практ. Онкол.* – 2009. – Т. 10, №4. – С. 184-197 [Urmancheeva A.F. Ginekologicheskij rak v sochetanii s beremennost'yu // *Prakt. Onkol.* – 2009. – Т. 10, №4. – С. 184-197 (in

Russ.)] <http://docplayer.com/28822260-Ginekologicheskij-rak-v-sochetanii-s-beremennostyu.html>.

19. Серов В.Н., Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С., Волочаева М.В. Рак и беременность // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2015. – Т. 23, № 20. – С. 1195-1197 [Serov V.N., Shmakov R.G., Polushkina E.S., Volochaeva M.B. Rak i beremennost' // *RMZH. Mat' i ditya*. – 2015. – Т. 23, № 20. – С. 1195-1197 (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25280813>.

20. Abdel-Hady E.-S., Hemida R., Gamal A.M., El-Zafarany M., Toson E.A.E.m El-Bayoumi M. Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 286, № 2. – P. 283-286. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-012-2287-5>.

21. Serkies K., Wegrzynowicz E., Jasem J. Paclitaxel and cisplatin chemotherapy for ovarian cancer during pregnancy: case report and review of the literature // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 283, № 1. – P. 97-100. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-1855-4>.

22. Пономарева О.В., Огородникова Н.П., Капинос А.В., Пивнюк В.М., Вовченко И.В., Дехтярь Т.В., Осинский Д.С., Горбатюк Т.А., Захарцева Л.М., Носко М.М., Тимовская Ю.А., Войтко Н.Л., Ключев А.Н. Лимфома Ходжкина: течение и прогноз у беременных // *Онкология*. – 2011. – Т. 13, №4. – С. 294-299 [Ponomareva O.V., Ogorodnikova N.P., Kapinos A.V., Pivnyuk V.M., Vovchenko I.V., Dextyar' T.V., Osinskij D.S., Gorbatiyuk T.A., Zaxarceva L.M., Nosko M.M., Timovskaya Yu.A., Vojtko N.L., Klyusov A.N. Limfoma Xodzhkina: techenie i prognoz u beremennyx // *Onkologiya*. – 2011. – Т. 13, №4. – С. 294-299 (in Russ.)]. <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/59431/294.pdf?sequence=1.pdf>.

23. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак: автореф. дисс. ... док. мед. наук: 14.00.14. – Санкт-Петербург: ГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ, 2002. – 51 с. [Bakhidze Ye.V. Fertil'nost', beremennost' i ginekologicheskij rak: avtoref. diss. ... dok. med. nauk: 14.00.14. – Sankt-Peterburg: GUN onkologinII im. prof. N.N. Petrova MZ RF, 2002. – 51 s. (in Russ.)]. <https://medical-diss.com/docreader/572876/a?#?page=1.pdf>

ТУЖЫРЫМ

ЖҮКТІ ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРДІ ЕМДЕУ ПРИНЦИПТЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Н.А. Чичуа¹, А.А. Байназарова^{1,2}, М.С. Дмитренко¹, К.К. Смагулова¹, Р.З. Абдрахманов¹, А.Т. Кемелжанов³

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

²Орталық қалалық клиникалық аурухана, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³КЕАҚ «С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті», Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: жүктілік кезіндегі Онкология өте сирек тіркеледі-1000 жүкті әйелге бір жағдай. Әр түрлі елдерде әйелдердің көпшілігі 30-40 жаста, яғни көптеген онкологиялық аурулардың пайда болу қаупі жоғарылаған кезде бала көтеруді жоспарлайды. Жүктілік кезінде біріншіден қатерлі ісік, негізінен репродуктивті органдарда дамиды. Бұл локализациялар: 1-сүт безі қатерлі ісігі, 2-жатыр мойны обыры, 3.-аналық без обыры. Сондықтан, осы мақалада біз қатерлі ісік ауруы бар жүкті науқастарды жүргізу принциптері қарастырылған.

Зерттеу мақсаты – соңғы 10 жылдағы өзекті әдеби деректерді ұрық пен анаға зиян келтірместен қатерлі ісік ауруының әр локализациясы үшін әр түрлі ҚІ (СБҚІ және ЖМО) бар жүкті науқастарды диагностикалау мен емдеу тактикасын таңдауда тиімді қолдану мүмкіндігі үшін жүйелеу.

Нәтижелер: жүкті әйелдерде қолдануға ұсынылған және ана мен ұрыққа қауіп төндірмейтін әртүрлі диагностикалық зерттеу әдістерінің құндылығы мен жеткіліктілігі анықталды. Науқастың жағдайына, аурудың сатысына және жүктілік мерзіміне байланысты қатерлі ісік ауруын емдеудің ең оңтайлы нұсқалары анықталды. Қатерлі ісіктің локализациясымен емдеуден кейін пациенттердің құнарлылығын сақтау мүмкіндіктері зерттелді.

Қорытынды: статистика бойынша жүкті әйелдерде репродуктивтік жүйенің қатерлі ісіктері сирек кездеседі. Алайда, кез-келген жағдайда онкологтар жүкті науқастарды диагностикалау мен емдеудің қиын міндетін шешуі керек. Диагностикалық әдістерді таңдау және осы науқастарды емдеу түрі әр науқаста жеке болуы керек. Тиісті тексерулерден кейін және аурудың сатысын анықтағаннан кейін пациенттерді енгізуді жоспарлауды мультидисциплинарлық топ бекітеді. Арнайы мамандар диагностика мен емдеудің оңтайлы әдістерін таңдаудың күрделі міндетіне тап болады, және де онкологиялық аурумен ауыратын жүкті әйелдерді жүргізу үшін қосымша зерттеулер мен әдістемелік әзірлемелерді қажет етеді.

Түйінді сөздер: қатерлі ісіктер (ҚІ), сүт безі обыры (РМЖ) және жатыр мойны обыры (РШМ) қауымдасқан жүктілік.

ABSTRACT

PRINCIPLES OF TREATMENT OF PREGNANCY-ASSOCIATED MALIGNANT DISEASES : A LITERATURE REVIEW

N.A. Chichua¹, A.A. Bainazarova^{1,2}, M.S. Dmitrenko¹, K.K. Smagulova¹, R.Z. Abdrahmanov¹, A.T. Kemelzhanov³

¹JSC "Kazakh Institute of Oncology and Radiology," Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Central city clinical hospital, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Cancer during pregnancy is uncommon and found in 1/1000 pregnant women. An increasing number of women worldwide plan child-bearing at 30 years when the risk of malignant diseases increases. During pregnancy, cancers inherent with the reproductive period in women are more likely. These cancers include breast cancer and cervix cancer. This article reviews the principles of treating pregnant women with these cancers.

The study aimed to systematize relevant literature reviews for the past decade to efficiently choose diagnostic and treatment tactics for pregnant women with breast cancer and cervix cancer without harming the fetus and gravid.

Results: The value and the adequacy of different diagnostic methods of research that have no threat to gravid and fetus and are recommended for pregnant patients were established. Considering a patient's condition, gestation, and stage of the disease, the best treatment options for those cancer types were identified. Possibilities were studied on preserving patients' fertility after treatment of these cancers.

Conclusion: Malignant tumors of the reproductive system alternating with pregnancy are statistically rare. However, medical oncologists have to solve the problem of the diagnosis and treatment of pregnant patients. The choice of the diagnostic methods and the type of treatment must be individual. Having appropriate examinations and the staging done, Multidisciplinary Tumor Board approves the patient management plan. Practitioners face the problematic issue of choosing optimal diagnostic and treatment measures, and this situation requires further investigations and methodological developments in pregnancy management complicated with oncological disease.

Keywords: malignant neoplasms, breast cancer, cervix cancer associated with pregnancy.

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

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Дмитренко М.С., Чичуа Н.А.; научный дизайн – Смагулова К.К., Байназарова А.А.; исполнение заявленного научного исследования – Дмитренко М.С., Абдрахманов Р.З.; интерпретация заявленного научного исследования – Абдрахманов Р.З., Кемелжанов А.Т.; создание научной статьи – Дмитренко М.С.

Сведения об авторах:

Чичуа Нино Аполлоновна – док.мед.наук, проф., КазНИИОР, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77778049292, e-mail: georgia0908@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7032-0331>;

Байназарова Алиса Алмасбековна – док.мед.наук, проф., Центральная клиническая больница, КазНИИОР, Алматы, Республика Казахстан, +77013485247, e-mail: abainazarova1957@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2666-2219>;

Дмитренко Мария Сергеевна (корреспондирующий автор) – врач-онколог-химиотерапевт, КазНИИОР, пр-т Абая 91, Алматы 050000, Республика Казахстан, +77011009649, e-mail: masha_0206@inbox.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0731-6019>;

Смагулова Калдыгуль Кабаковна – канд.мед.наук, КазНИИОР, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017615973, e-mail: akaldyguul@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-8581>;

Абдрахманов Рамиль Зуфарович – Руководитель Центра химиотерапии КазНИИОР, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77023211031, e-mail: ramil_78@inbox.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8870-8091>;

Кемелжанов Асылбек Талгатович – врач-резидент КазНМУ, Алматы, Республика Казахстан, +77052779189, e-mail: workmail274@yandex.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-9205>.

ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕГІ МАҚСАТТЫ ТЕРАПИЯНЫҢ АРТЫҚШЫЛЫҚТАРЫ МЕН ҮМІТТЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.И. МУРИНА¹, А.Р. УАЙСОВА¹, А.М. ЕРГАЛИЕВА¹

¹№3 көпсалалы аурухана, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

ТҰЖЫРЫМ

Өзектілігі: Қазіргі уақытта қатерлі ісік әлемдегі өлімнің екінші жетекші себебі болып табылады және 2022 жылы шамамен 19,3 миллион жаңа ауруға және 10 миллион өлімге жасауға береді деп күтілуде. Адамның қатерлі ісігінің дамуы мен дамуын басқаратын молекулалық жолдарды түсіну арқылы жаңа емдеу тәсілін мақсатты терапия қатерлі ісікке қарсы медицина саласындағы жаңа жетістіктерге айналды. Адамның қатерлі ісігінің дамуын және прогрессиясын қозғаушы молекулалық жолдарды түсіну арқылы жаңа мақсатты терапия онкологиялық медицинадағы таңғажайып жаңа жетістікке айналды. Бұл мақсатты емдеу, сонымен қатар биологиялық емдеу деп те аталады, қатерлі ісік жасушаларының өсуін тежейтін, жасушалардың өсуіне және туморигенезге қажетті молекулаларға бағытталған медициналық емдеудің негізгі әдісі болды. Өзінің ерекшелігінің арқасында бұл жаңа емдеу басқа емдеу әдістерімен, соның ішінде гормондық терапиямен және химиятерапиямен салыстырғанда шектеулі жанама әсерлері және тиімділігі жоғары терапия болады деп күтілуде.

Берілген зерттеудің мақсаты: Онкологиялық тәжірибеде мақсатты терапияның артықшылықтары мен үміттері туралы шолумен қамтамасыз ету.

Әдістері: Іздеу 2016-2021 жылдарға арналған Scopus, Medline, Cochrane, PubMed және ScienceDirect дерекқорларында жүргізілді. Дереккөздерді іздеу келесі кілт сөздер бойынша жүргізілді: клиникалық сынақтар, иммунотерапия, моноклоналды антиденелер, төмен молекулалы ингибиторлар, мақсатты терапия.

Зерттеу нәтижелері: Бұл шолуда біз мақсатты қатерлі ісік терапиясының клиникалық дамуын, жетістіктері мен қиындықтарын, соның ішінде төмен молекулалар ингибиторларын және мақсатты антидене терапияларын зерттейміз. Мұнда біз эпидермальды өсу факторы рецепторларын, тамырлы эндотелий өсу факторына, адамның эпидермальды өсу факторы 2 рецепторларын, анапластикалық лимфома киназасын, BRAF және T-жасушалық делдалдық реакция ингибиторларын, цитотоксикалық T-лимфоцитарлық байланысқан ақуызды және бағдарламаланған жасуша өлімі ақуызын-1/лиганд PD-1 енгіземіз.

Қорытынды: Соңғы онжылдықта онкологиялық ауруларды емдеуде айтарлықтай өзгерістер болды, оның ішінде таргеттік терапия кеңінен қолданыла бастады. Алайда, монотерапияда мақсатты препараттар төмен белсенділікті көрсетеді. Сонымен қатар, мақсатты терапия үшін пациенттерді таңдау қиын міндет болып қала береді, өйткені көптеген мақсатты агенттердің әрекетін болжау үшін сенімді биомаркерлер жетіспейді. Осыған байланысты онкологиялық аурулардың патогенезін анықтайтын молекулалық биология мен сигналдық жолдарды толығырақ зерттеу қажет.

Түйінді сөздер: Клиникалық сынақтар; Иммунотерапия; Моноклоналды антиденелер; Төмен молекулалы ингибиторлар; Мақсатты терапия.

Кіріспе: 2021 жылдың қорытындысы бойынша Қазақстан Республикасында қатерлі ісіктермен сырқаттану 100 мың тұрғынға шаққанда 173,5-ті құрады. Абсолютті түрде 32 526 жаңа жағдай анықталды. Сырқаттанушылықтың төмендеуі 11,4%-ды құрады. 2021 жылы онкологиялық науқастар контингенті 190 159 науқасты құрады (2020 жылы – 186 326 пациент). Олардың шамамен 80%-ы химиотерапияны тәуелсіз немесе адьювантты режимде қажет етеді.

Химиотерапия қатерлі ісік жасушаларына тән тез өсетін жасушалардың бөлінуін басуға негізделген, бірақ, өкінішке орай, ол сонымен қатар шаш фолликулалары, сүйек кемігі және асқазан-ішек жолдары сияқты жоғары жылдамдықтағы қалыпты жасушаларға әсер етеді, химиотерапияның жанама әсерлерін тудырады. Қалыпты жасушалардың ретсіз жойылуы, әдеттегі химиотерапиялық препараттардың уыттылығы, сондай-ақ көптеген дәрілерге төзімділіктің дамуы ісік жасушаларының молекулалық биологиясындағы өзгерістерге негізделген жаңа тиімді мақсатты емдеу әдістерін іздеу қажеттілігін растайды [1].

Молекулалық биологияны түсінудегі соңғы жетістіктердің арқасында өлім механизмдері, сондай-ақ

жасушалардың бөлінуі анықталды, бұл белгілі молекулалық жолдарға, мақсатты терапия деп аталатын дәрі-дәрмектердің дамуына әкелді. FDA мақұлдаған ісікке қарсы дәрі-дәрмектер соңғы жылдары биологиялық трансдукция жолдарын немесе белгілі бір қатерлі ісік ақуыздарын бұғаттайды, апоптоз және иммундық жүйені ынталандыру арқылы ісік жасушаларының өліміне әкеледі немесе химиотерапиялық агенттерді қатерлі ісік жасушаларына арнайы жеткізіп, жағымсыз жанама әсерлерді азайтады. Олардың дәстүрлі химиотерапиядан артықшылығы, сау және қатерлі ісік жасушаларына әсер етудің орнына, олар жай ісік жасушаларына бағытталған. Мақсатты терапияға моноклоналды антиденелер немесе кішкентай молекула ингибиторларын арқылы белгілі бір жасушалық сигнал беруді өзгерту арқылы тікелей қол жеткізуге болады. Бірақ бұл шолуда негізінен химиотерапиялық агенттерді ісік жасушаларының бетінде шамадан тыс басатын молекулалық нысандарға жеткізетін жанама мақсатты тәсілдерге назар аударылады. Сонымен қатар алдыңғы стандартты емдеу әдістерімен жаңа мақсатты «Дизайн» препараттары қарастырылған бұл дәрі-дәрмектерді емдеудегі прогресс деп санауға болады [2].

Канцерогенездің молекулалық негізі туралы біздің өсіп келе жатқан түсінігімізбен өкпе, тоқ ішек, кеуде немесе бүйрек қатерлі ісігі бар адамдарды емдеудің перспективалы нәтижелерін беретін бірнеше мақсатты агенттер жасалды. Соңғы зерттеулер молекулалық мақсатты терапия өмір сүру ұзақтығын арттыруы мүмкін деп болжайды. Мақсатты емдеу әдістері тиімділікті арттыру және уыттылықты азайту үшін дәстүрлі емдеу әдістеріне қосымша жасалады.

Таргетті дәрі-дәрмектердің көпшілігінде ісік жасушаларын өлтіру немесе қатты зақымдау мүмкіндігі жоқ (цитотоксикалық әсер), тек пролиферацияға ингибиторлық әсер етеді немесе қатерлі фенотиптің пайда болуына жауап беретін механизмдерді өшіру арқылы ісік жасушаларының дифференциациясын ынталандырады (цитостатикалық әсер). Осыған байланысты оларды қолданудың негізгі әсері емдеу емес, ісіктің өсуін ұзақ уақыт басу немесе жақсы жағдайда ісік массасының төмендеуі болып табылады. Бұл олардың ықтимал маңыздылығын еш уақытта азайтпайды, өйткені қатерлі ісіктің созылмалы аурудың күйіне ауысуы, толық емдеуге қол жеткізуден гөрі тартымды мақсат [3].

Алайда, бұл емдеудің емдік пайдасы әлі де талқылануда. Біздің мыңжылдықтың басында қатерлі ісіктердің химиотерапиясын оңтайландыру, ең жақсы режимдер мен комбинацияларды таңдау мәселелерін белсенді зерттеу жалғасуда. Алайда, химиотерапияға сезімталдықты болжау өте күрделі үрдіс болып табылады.

Берілген зерттеудің мақсаты: Онкологиялық тәжірибеде мақсатты терапияның артықшылықтары мен үміттері туралы толық шолумен қамтамасыз ету.

Емдеу әдісінің жетекші принциптері:

1. Атипті жасушалардың өсуі мен бөлінуін реттейтін химиялық реакциялардың үзілуі. Процестің нәтижесі неоплазияның дамуын тоқтату.

2. Эпидермальды өсу факторларына (EGFR) және тамырлы өсу факторлары рецепторларына (VEGF-ге) мақсатты әсер ету.

3. Қатерлі ісікті тамақтандыратын тамырлы желінің пайда болуын болдырмау.

4. Қайта туылған жасушалық құрылымдарды жою үшін ағзаның өзіндік иммундық ресурстарын белсендіру.

5. Ісік жасушаларының ішінен жойылуы. Препарат молекулалардан тұрады. Олар ісік жасушаларының рецепторларымен байланысып улы әсер етеді.

6. Рецептордың жасушаішілік доменінің тиронкиназасының тежелуі, бұл фосфоляция блокадасына әкеледі, рецептордан жасушаішілік сигнал беруді жүзеге асыратын молекулаларға сигнал беруді бұзады.

7. Сигналдың интрацеллюлярлық берілуін жүзеге асыратын ақуыздардың жасушаішілік тежелуін қамтамасыз етуі тиіс [4].

Әдістері: Дереккөздерді іздеу келесі дерекқорларда жүргізілді: Scopus, Medline, Cochrane, PubMed, ScienceDirect. Іздеу тереңдігі 5 жылды құрады: 2016 жылдан 2021 жылға дейін жыл аралықтары. Зерттеу сыни қарау үрдісінен өткен, жарияланған дереккөздерге, ғалымдардың зерттеулеріне, ашық қол жетімді ғылыми басылымдардағы мақалаларға, дәлелді материалдарға, рефераттар мен газеттегі мақалаларға, ғылыми форумдардағы баяндамалардың тезистерінен алынған талдауға негізделген. Дереккөздерді іздеу келесі кілт

сөздер бойынша жүргізілді: клиникалық сынақтар, иммунотерапия, моноклоналды антиденелер, төмен молекулалы ингибиторлар, мақсатты терапия.

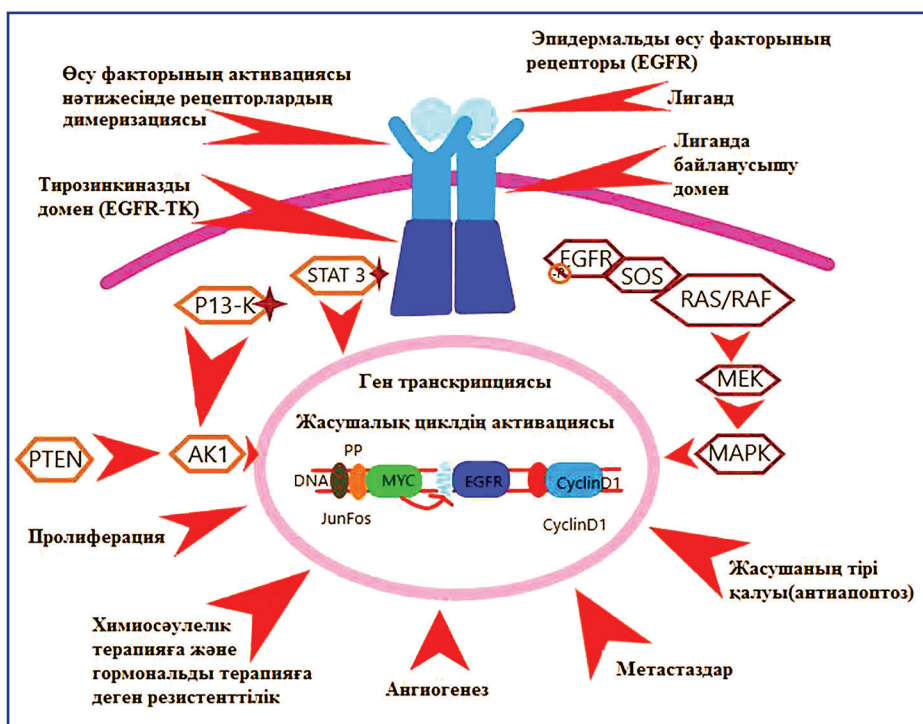
Зерттеу нәтижелері:

Өсу факторы рецепторларының ингибиторлары.

Соңғы жылдарда эпидермальды өсу факторы (EGF) отбасын және (EGFR) рецепторлардың отбасын зерттеулері тез дамып келеді. Әр түрлі лигандтары бар эктодомендердің жаңа кристалды құрылымдары, олигомеризация арқылы киназа доменінің активтенуі және флуоресценция әдістерін лигандты байланыстыру кезінде қолдану терең конформациялық өзгерістерді анықтады. EGFR отбасынан жасушалық сигнал беруді бақылау күрделі, гетеродимеризациямен, лигандтың жақындығы және қарама-қарсы кедергілерімен жасуша нәтижелеріне әсер етеді. EGFR отбасының кейбір мүшелері қатерлі ісік жасушаларында шамадан тыс гиперэкспрессирленеді немесе мутацияға ұшырайды. EGFR отбасындағы сигнал берудің бұзылуы көптеген қатерлі ісік түрлерінің қатерлі фенотипін ынталандырады және осы рецепторлардың ингибиторлары да, сигнал беру антагонистері де пациенттерге емдік әсер етеді. EGFR отбасына бағытталған аффитденелердің, антиденелердің, шағын молекулалы ингибиторлардың және тіпті иммунотерапияның дизайны онкологиялық науқастар үшін нәтижелерді жақсартудың перспективалы жаңа тәсілдерін ұсынды. Иондаушы сәулелену көптеген өсу факторларының рецепторларымен белсендіріліп және өзара әрекеттесетесіп, ісіктің терапияға реакциясына әсер ететінің көрсеткен. Осы рецепторлардың өзара әрекеттесуінің ішінде эпидермистің өсу факторының рецепторы (EGFR) соңғы онжылдықта жетілген клиникалық қосымшалармен кеңінен зерттелді. Моноклоналды антиденелерді (mAb) немесе төмен молекулалы тирозинкиназа ингибиторларын (TKI) қолдана отырып, радиация мен EGFR-ге бағытталған агенттердің үйлесімі бір сәулеленумен салыстырғанда ісікті бақылауды жақсартудың перспективті тәсілін ұсынады. Біріктірілген емнен кейін ісікке қарсы қабілетін арттыруға ықпал ететін бірнеше негізгі механизмдер анықталды. Оларға жасуша циклінің таралуы, апоптоз, ісік жасушаларының репопуляциясы, ДНҚ-ның зақымдануы немесе қалпына келуі және ісіктің тамырлы желісіне әсері жатады. Алайда, іс жүзінде барлық ісікке қарсы препараттар сияқты, EGFR-ге бағытталған препараттарға бастапқыда жауап беретін пациенттер ақыр соңында резистенттілікті дамытып, қатерлі ісік ауруының өршуін көрсетуі мүмкін. Тұрақтылықтың бірнеше ықтимал механизмдері анықталды, оның ішінде EGFR және төменгі сигнал молекулаларындағы мутациялар, сондай-ақ EGFR сигнал беру ингибициясын айналып өтетін мүшелермен байланысты балама тирозинкиназа рецепторларының активтенуі. Қазіргі уақытта тұрақтылықты жеңудің бірнеше стратегиясы клиникаға дейінгі және клиникалық модельдерде зерттелуде, оның ішінде EGFR t790 M тұрақтылық мутациясына бағытталған немесе EGFR отбасының бірнеше мүшелеріне бағытталған агенттер, сондай-ақ басқа рецепторлық тирозин киназаларына және төменгі сигнал беру аймақтарына бағытталған агенттер. Өсу факторларының рецепторлары жасушалардың беткі мембраналарында локализацияланған әртүрлі трансмембраналық ақуыздардың үлкен тобымен ұсынылған және рецепторлардың үш бөлігі бар. Өсу факторларының рецепторлары қажет лигандамен және рецепторымен бай-

ланысқаннан кейін белсендірілуі жүреді, сонымен қатар жасушаға митогендік сигналдың өтуі үшін бірнеше арна-

йы жолдардың RAS/RAF/MAPK жолы, STAT, PI3K/AKT белсендірілуі арқылы жүреді (1-Сурет) [5, 6].



1-Сурет. EGFR рецепторларының лигандалырымен және сәйкес рецепторларымен байланысу жолы [6]

VEGF рецепторларының тирозин киназаларымен (1-3 VEGFR) байланыстыру арқылы эндотелий жасушаларында VEGF сигналын белсендіреді. Бұл рецепторлардан сигналдың гиперактивтілігі ісіктерде жиі кездеседі. Бұл құбылыс бірнеше оқиғалардың нәтижесі: гиперэкспрессия лигандтың шамадан тыс мөлшерінің ісіктері мен рецепторлардың мутациясы салдарынан, сонымен қатар лигандамен байланыста болуына қарамай, үнемі белсенді күйде болады [7].

Ангиогенез және VEGF қатерлі ісік кезіндегі емдік мақсат ретіндегі рөлі.

Қатерлі ісік жасушалары қалыпты жасушалардан түбегейлі ерекшеленеді, өйткені олар ісіктің өсуі мен дамуын қамтамасыз ететін ерекше белгілерге ие болды. Метаболикалық талаптардың жоғары болуына байланысты өсіп келе жатқан солидті ісіктер васкуляризацияға байланысты қоректік заттар мен оттегімен қамтамасыз ету және метаболизм өнімдерін алып тастау үшін қажет. Васкуляризация ангиогенезге, яғни қолданыстағы қан тамырларынан өну арқылы жаңа қан тамырларының пайда болуына ықпал етуі мүмкін. Қалыпты физиологияда ангиогенез эмбриогенез кезінде жаңа тамырлардың пайда болуында маңызды рөл атқарады, бірақ ол негізінен ересектер денесінде уақытша белсендірілген жараларды емдеу және әйелдердің ұрпақты болу циклі кезінде тыныш күйде болады. Ангиогенез про-және антиангиогендік факторлардың күрделі өзара әрекеттесуімен қатаң бақыланғанымен, солидті ісіктердің өсуімен оны белсендіруге болады, бұл “Ангиогендік қосқыш” қатты ісіктердің ерекшелігі ретінде танылады. Ісіктен бөлінетін проангиогендік факторлардың ішінде тамырлы эндотелийдің өсу факторлары (VEGF), атап айт-

қанда VEGF-A ісік ангиогенезін индукциялаудың негізгі факторлары ретінде анықталды. VEGF рецепторларының тирозин киназаларымен (1-3 VEGFR) байланыстыру арқылы эндотелий жасушаларында VEGF сигналын белсендіреді. Осылайша, VEGF эндотелий жасушаларының көбеюі мен өмір сүруін ынталандырады және тамырлардың өткізгіштігін арттырады, осылайша өсіп келе жатқан ісіктің метаболикалық қажеттіліктерін қолдайды. Ісіктердің биологиясындағы ангиогенездің маңыздылығын ескере отырып, соңғы онжылдықтардағы дәрі-дәрмектерді әзірлеу әрекеттері ангиогенезді тежеудің және ісіктің тамырлы желісін қалыпқа келтірудің емдік мақсаты ретінде VEGF-A-мен ангиогенезге қарсы бағытталған. Бұл тәсілдің негізділігі ісіктердің бірқатар модельдеріндегі in vivo зерттеулерімен расталды, бұл ангиогенезді VEGF-ке моноклоналды антиденелермен ингибирлеу ісіктердің өсуін тежеді. Ангиогенездің “тікелей стимуляторлары” болып саналатын тамырлы эндотелийдің өсу факторының (VEGF) әсері өте маңызды. Тамырлы эндотелийдің өсу факторының жоғары деңгейі көптеген ісіктерде кездеседі (тоқ ішек қатерлі ісігі, сүт безі қатерлі ісігі, қатерлі ісік асқазан, өкпе обыры). Мұның себебі ісікке тән гипоксия мен тотығу стрессінің шарттары болып табылады [8].

Ангиогенезге тәуелсіз VEGF-тің қатерлі ісіктің дамуы мен өршуіндегі рөлі

Ісіктің микроортасы эндотелий жасушаларын, перитциттерді, иммундық жасушаларды және фибробласттарды, сондай-ақ жасушадан тыс матрицаны қоса алғанда, әртүрлі жасушалардан тұратын күрделі және интерактивті орта болып табылады. Қатерлі ісік жасушалары ісік ангиогенезін индукциялау, ісік жасушаларының пролифе-

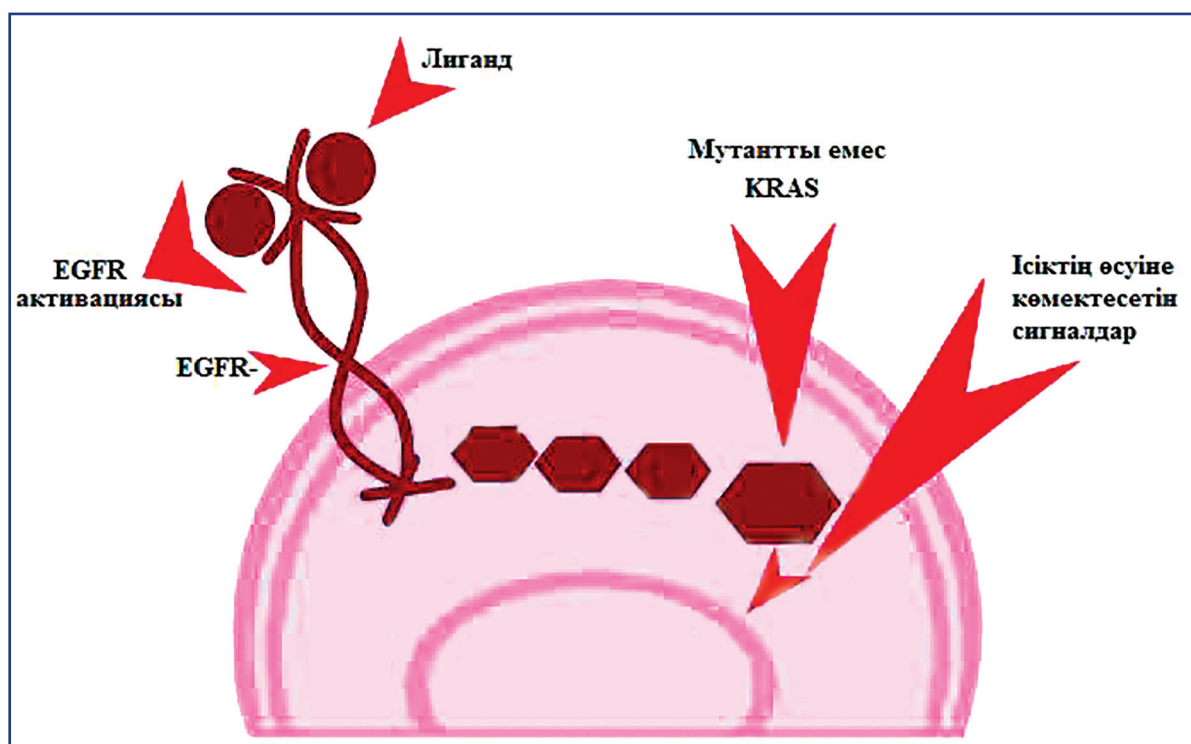
рациясын ынталандыру және иммундық жүйені тануды болдырмау үшін иммундық төзімділікті арттыру үшін жасушадан тыс сигналдарды шығару арқылы олардың микроортасына әсер етеді.

Соңғы зерттеулер көрсеткендей, VEGF сигналдарының берілуі, атап айтқанда, VEGF-A қоздырылған сигнал беру, ісіктің дамуын қолдауда ангиогенезге тәуелсіз қосымша рөл атқарады, мысалы: ісік жасушалары, тамырлы эндотелийдің өсу факторы (VEGFR) 1 рецепторларының сигналдарын беру арқылы ісік жасушаларының көбеюін, көші-қонын және инвазивтілігін ынталандыру, ісіктің дің жасушалары; VEGF-A/нейропиплин-1 жолын белсендіру арқылы діңгекті ынталандыру және VEGFR-2/STAT-3 сигналдарын беру арқылы өзін-өзі жаңарту, иммундық жасушалар; гемопоздтік жасушаларда (VEGFR1), дендриттік жасушаларда (VEGFR-3), макрофагтарда (VEGFR-1 және VEGFR-3), Т-жасушаларда (VEGFR-1 және VEGFR-2) және реттеуші Т-жасушаларда (VEGFR-1, VEGFR-1 және VEGFR-2) vegfr сигналдарын беру арқылы ісіктің шағын ортасында иммунитетті басу. Атап айтқанда, VEGF сигнализациясы көптеген механизмдермен иммунитетті басады, соның ішінде аберранттық гематопоз, дендриттік жасушалар мен Т-жасушаларының жетілуі мен функциясының бұзылуы, белсендірілген Т-жасушаларының тасымалдануы мен өмір сүруін тежеу, сонымен қатар реттеуші Т-жасушалары мен миелоидты супрессор жасушалары сияқты иммуносупрессивті жасушалардың белсенділігін ынталандыру. Қатерлі ісікке қарсы иммундық төзімділікті арттырудағы рөлін ескере отырып, VEGF/VEGFR-ге бағытталған, әсіресе қатерлі ісік иммунотерапиясымен бірге қатерлі ісікке қарсы иммунитетті күшейту әдісі ретінде танылды [9].

Бевацизумабты, VEGF-ке бағытталған алғашқы терапияны дамыту.

Бірінші қолжетімді антиангиогендік препарат – барлық айналымдағы еритін, VEGF-A изоформаларымен бай-

ланысатын гуманизацияланған моноклоналды антидене – Бевацизумаб (Авастин). Бевацизумаб – тамырлы эндотелийдің өсу факторына (VEGF) қарсы рекомбинантты ізгілендірілген моноклоналды антидене. VEGF-A-мен байланыстыра отырып, бевацизумаб VEGF-A-ның VEGFR-мен әрекеттесуіне жол бермейді және осылайша неоваскуляризацияға ықпал ететін VEGF сигнал беру жолдарының белсенуін тежейді (2-Сурет) [10]. In vivo зерттеулері Бевацизумаб тамырлардың өсуін бәсеңдететінін, жаңадан пайда болған тамырлардың регрессиясын туындататынын және цитотоксикалық химиотерапияның жеткізілуін жеңілдету үшін тамыр желісін қалыпқа келтіретінін, сондай-ақ ісік жасушаларына тікелей әсер ететінін көрсетті. Оның әсер ету режиміне сүйене отырып, бевацизумабтың клиникалық дамуы ангиогенезден туындаған ісік түрлеріне бағытталған. Атап айтқанда, VEGF-тің қатерлі ісік прогрессиясындағы маңызды рөлін метастатикалық колоректальды қатерлі ісік, кіші жасушалы емес өкпе қатерлі ісігі, метастатикалық сүт безі қатерлі ісігі, мультиформалы глиобластома және аналық без қатерлі ісігін қоса алғанда, солидті ісіктердің бірнеше түрлерінде нашар болжаммен немесе агрессивті аурумен VEGF-тің интракүптуралық көрінісі қауымдастығы растады. Сонымен қатар, бүйрек жасушаларының карциномасы гипоксиядан туындаған факторды реттеудің бұзылуымен жоғары тамырлы қатерлі ісік ретінде танылады, бұл VEGF экспрессиясының жоғары деңгейіне әкеледі. Бастапқыда химиотерапиямен бірге метастатикалық колоректальды қатерлі ісік ауруын емдеуге мақұлданған, оның көрсеткіштері қазір метастатикалық сүт безі қатерлі ісігі, өкпенің ұсақ емес жасушалық қатерлі ісігі, глиобластома, бүйрек жасушалық карцинома, аналық без және жатыр мойны обырларын қамтиды. Бұл зерттеулер бевацизумабтың клиникалық артықшылықтарын көрсетті, ол негізінен химиотерапиямен бірге солидті ісіктердің кең спектріне қатысты қолданылады [11].



2-Сурет. EGFR- мен байланысқан кезде миогендік сигналдың берілуі және үзілуі [10]

Соңғы 15 жыл ішінде VEGF-тің ісік микроортасындағы рөлі туралы түсінігіміз өзгерді. Енді біз VEGF қан тамырларының түзілуін бақылауда маңызды рөл атқарып қана қоймай, сонымен қатар ісік тудырған имносупрессияны модуляциялайтынын білеміз. Бевацизумабтың иммуномодуляциялық қасиеттері клиникалық зерттеулерде зерттелетін аралас терапия тәсілдерінің жаңа перспективаларын ашты. Атап айтқанда, бевацизумабтың қатерлі ісік иммунотерапиясымен үйлесуі жақында өкпенің жасушалық емес қатерлі ісігін емдеу үшін мақұлданды, сонымен қатар гепатоцеллюлярлық карциноманы емдеудің клиникалық пайдасы көрсетілді. Алайда, қарқынды зерттеулерге қарамастан, бевацизумабты жеке-жеке пайдалануға мүмкіндік беретін сенімді және дәлелденген биомаркерлер қиын болып қалады. Жалпы алғанда, бевацизумаб қатерлі ісік терапиясының негізгі агенті болып қала береді деп күтілуде, өйткені оның бекітілген көрсеткіштері бойынша тиімділігі де, жаңа мақсатты аралас емдеу әдістерінде серіктес ретіндегі перспективалары да бар [12].

Тиронкиназа ингибиторлары жоғары белсенді р210bcr/ABL атты химиялық түзеді, бұл ақуыздың гемопэтикалық ізашар жасушаларда пайда болуы жасушаның қалыпты жұмысының бұзылуына және оның қатерлі өзгеруіне әкеледі. Уақыт өте келе р210bcr/ABL қатерлі ісігі бар жасушалар қалыпты бағаналы жасушаларды ығыстырады және созылмалы миелолейкоздың клиникалық-гематологиялық көрінісі дамиды. Иматиниб осы ауруды емдеуге арналған препарат ретінде құрылды, өйткені ол р210 ақуызының тирозинкиназасына қатысты жоғары ингибиторлық белсенділікке ие [13].

Дәрі-дәрмекті зерттеу барысында төмен молекулалы тирозинкиназа ингибиторы болып табылатын иматиниб кейбір рецепторлардың, атап айтқанда, c-kit бағаналы жасуша рецепторларының тирозин киназасын тежейтіні анықталды. C-kit функциялары өсудің басқа факторларының рецепторларының функциялары-

на ұқсас-пролиферацияны, саралауды, жасуша адгезиясын және апоптозды реттеу [14].

1990 жылдардың соңында асқазан-ішек жолдарының стромальды ісіктері жасушаларының бетінде c-kit мутантты онкобелгі пайда болды, бұл осы ісік жасушаларының бақыланбайтын көбеюіне әкеледі. Мутацияланған c-kit асқазан-ішек жолдарының стромальды ісіктерінің 85-90%-да кездеседі. Бұл деректер асқазан-ішек жолдарының стромальды ісіктерін емдеу үшін иматинибтің тиімділігін зерттеуге және кейіннен енгізуге негіз болды [15].

Митогендік сигнал беруді жүзеге асыратын ақуыздарды тежейтін таргетті препараттар.

mTOR – бұл жасушаішілік ақуыз-серин-треонинов киназасы. Төмен түсетін жол бойынша сигнал беру интеграторы. mTOR реттелуінің бұзылуы әртүрлі аурулардың, соның ішінде қатерлі ісіктің әртүрлі түрлерінің дамуына әкеледі. mTOR сигнал беру жолы бүйрек жасушаларының қатерлі ісігінің (PKR) патогенезінде маңызды рөл атқарады [16].

Онкологиялық аурулар үшін мақсатты препараттардың келесі топтары қолданылады:

1. Моноклоналды антиденелер – бұл иммундық жасушалардан шығаратын ақуызды құрылымдар. Олар ісік өсуін бақылайтын рецепторларды блоктайды. Препараттарды өндіру үшін гендік-инженерлік технологиялар қолданылады. Емдеу схемасын таңдау иммуногистохимиялық және молекулалық-генетикалық талдаулардың нәтижелерімен анықталады. Топтың негізгі өкілдері – Цетуксимаб, Панитумумаб, Трастузумаб [17].

2. Төмен молекулалы ингибиторлар. Дәрілік зат зертханалық жағдайда синтезделеді. Олар жасушаның бөліну механизмдерін немесе ақуыз синтезін бейтараптандырып, жасушаға енеді. Ең танымал дәрілер: Иматиниб, Дабрафениб, Сунитиниб [18].

1-кесте клиникалық тәжірибеде қолданылатын мақсатты препараттарды сипаттайды.

1-кесте. Клиникада қолданылатын мақсатты препараттар [19]

| Дәрі-дәрмектер | Нысана | Ісікке қарсы әсері (спектр) |
|--|----------------------------|--|
| Өсу факторларына және олардың рецепторларына моноклоналды антиденелер | | |
| Трастузумаб (Герцептин) | HER2 (EGFR2) | Сүт безі обыры (HER2 +), асқазан обыры (HER2 +) |
| Пертузумаб (Перьета) | HER2 (EGFR2) | СБО(HER2 +). |
| Цетуксимаб (Эрбитукс) | EGFR1 | Колоректальды қатерлі ісіктері, бас және мойын ісіктері |
| Панитумумаб (Вектибикс) | EGFR | Колоректальды қатерлі ісіктері |
| Бевацизумаб (Авастин) | VEGF | КҚІ, кіші жасушалы емес өкпе обыры, бүйрек обыры, глиобластома |
| Афлиберцепт (Залтрап) | VEGF(VEGF-A, VEGF-B, PIGF) | КҚІ |
| Рецепторлық емес антигендерге моноклоналды антиденелер (фенотипке бағытталған) | | |
| Ритуксимаб (Мабтера) | CD20 | В-жасушалы Ходжкинді емес лимфомалар, Созылмалы лимфолейкоз. |
| Алемтузумаб (Кэмпас) | CD52 В және Т жасушалары | В –жасушалы СЛЛ. Т-жасушалы пролиферативті ЛЛ. |
| Офатумумаб (Арзерра) | CD20 ішінде В жасушалар | СЛЛ, CD20, В-жасушалы Ходжкинді емес лимфомалар |
| Ибритумумаб (Зевалин) | CD20 | В-жасушалы Ходжкинді емес лимфомалар |
| Ипилимумаб (Ервой) | CTLA-4 | Меланома |
| Деносумаб(Эксджива) | RANK-L | Үлкен жасушалы сүйек обыры |
| Шағын молекулалар киназ ингибиторлары (сигнал беру ингибиторлары) | | |
| Эрлотиниб (Тарцева) | TK EGFR1 | Өкпенің кішкентай емес жасушалық қатерлі ісігі (EGFR генінде мутациямен), ұйқы безінің қатерлі ісігі |
| Гефитиниб (Иресса) | TK EGFR1 | Өкпенің кішкентай емес жасушалық қатерлі ісігі (EGFR генінде мутациямен) |
| Афатиниб (Гиотриф) | EGFR1 | Өкпенің кішкентай емес жасушалық қатерлі ісігі (EGFR генінде мутациямен) |
| Лапатиниб (Тайверб) | HER2 (EGFR2) EGFR1 | Сүт безі обыры (HER2 +) |
| Кризотиниб (Ксалкори) | RTKsALK,c-MET, RON | Өкпенің кішкентай емес жасушалық қатерлі ісігі ALK дислокациясымен |
| Иматиниб (Филахромин) | BCR-ABL, PDGFR, c-kit | СМЛ Ph+, GIST |
| Дазатиниб (Спрайсел) | BCR-ABL, PDGFR | СМЛ Ph+ |

| | | |
|--|--|--|
| Нилотиниб (Тасигна) | BCR-ABL | СМЛ Ph+ |
| Сорафениб (Нексавар) | RAF/MEK/ERR, VEGFR2, PDGFR | Бүйрек обыры, гепатоцеллюлярлы обыр. |
| Сунитиниб (Сутент) | VEGFR, PDGFR, c-kit | GIST, Ұйқы безінің НЭО, бүйрек қатерлі ісігі |
| Пазопаниб (Вотриент) | VEGFR, PDGFR | Бүйрек қатерлі ісігі, жұмсақ тіндердің саркомасы |
| Акситиниб (Инлита) | VEGFR1, VEGF2, VEGFR | Бүйрек-жасушалы қатерлі ісігі |
| Вандетаниб (Капрелса) | EGFR, VEGF, RET | Қалқанша безінің медулярлы обыры. |
| Регорафениб (Стиварга) | VEGFR 1,2,3; PDGFR α , β ; TIE 2, c-kit, RET, RAF, BRAT; FGFR 1,2; DDR2TrLA, Eph2A, SAPK2; PTR2; ABL. | Колоректальды қатерлі ісіктері, GIST |
| Темсиролимус (Торисел) | mTOR | Бүйрек обыры |
| Кабозантиниб (Кометрик) | TKs, RET, MET, VEGF 1,2,3; KIT, FLT3, AXL, TIE-2. | Қалқанша безінің медулярлы обыры |
| Дабрафениб (Тафинлар) | BRAF | Меланома BRAF V 600E мутациямен |
| Вемурафениб (Зелбораф) | BRAF V 600E | Меланома BRAF V 600E мутациямен |
| Эверолимус (Афинитор) | mTOR | Үлкен жасушалы астроцитомы, бүйрек қатерлі ісігі, SBO, (ұйқы безінің НЭО) PNET |
| Висмодегид (Эриведж) | Белок сигнального пути Hedgehog | Базальды-жасушалы обыр |
| Протеас ингибиторлары | | |
| Бортезомиб (Бартизар Борамилан, Велкейд) | Протеасома 26S | Көпті миелома, лимфомалар |
| Карфилзомиб (Кипролис) | Протеасома 26S | Көпті миелома, лимфомалар |

Сүт безі обырына арналған таргетті терапия (СБО).

Анти-HER/2 препараттары – HER/2 эпидермальды өсу факторы рецепторлары отбасының рецепторларындағы сапалық (мутациялар) немесе сандық (артық экспрессия, күшейту) өзгерістері сүт безі қатерлі ісігінің ең қолайсыз молекулалық биологиялық сипаттамаларының бірі болып табылады. Инвазивті сүт безі қатерлі ісігінің 20-30% жағдайында байқалған, бұл науқастардың рецидивсіз және жалпы өмірінің айтарлықтай нашарлауын, сондай-ақ стандартты терапияның ең нашар тиімділігін анықтайды [20].

Трастузумабты (her/2 экстрацеллюлярлық доменіне моноклоналды антиденелерді) пайдалану соңғы 30-40 жылда алғаш рет метастатикалық сүт безі обыры бар науқастардың жалпы өмір сүруін едәуір арттыруға мүмкіндік берді. Ерте формалы және her/2-позитивті Сүт безі обыры бар науқастарда адьювантты режимде пайдаланған кезде Трастузумаб аурудың қайталануын дамытудың салыстырмалы қаупін екі есе азайтуға мүмкіндік берді. Өкінішке орай, Трастузумаб қабылдайтын бірқатар пациенттерде жүргізілген анти-HER/2 терапиясына ісіктің бастапқы немесе жүре пайда болған резистенттілігі байқалады. Бастапқы резистенттілік деп әсердің бастапқы болмауын түсіну әдетке айналған, ал жүре пайда болған резистенттілік не терапия процесінде, не ол аяқталғаннан кейін дамиды. Трастузумабқа қарсылықты дамытудың негізгі тетіктері деп мыналар жатады: HER-2 рецепторының жасушадан тыс доменінің бастапқы немесе емдеу процесінде болған құрылымдық өзгерісі саналады. Трастузумабқа төзімділікті дамытудың негізгі тетіктері мыналар деп саналады: HER-2 рецепторының жасушадан тыс доменінің бастапқы немесе емдеу процесінде болған құрылымдық өзгерісін сигнал берудің балама жолдарының қосылуы [21].

EGFR рецепторларының екі түрін (her/1 және her/2) тирозин киназасын тежейтін Лапатиниб – кіші молекуланың құрылуы келесі теориялық алғышарттармен анықталды: бірден бірнеше нысанаға бағытталған пре-

параттарды қолдану жақсырақ, өйткені резистенттіліктің пайда болуын болдырмауға немесе кешіктіруге мүмкіндік береді. HER-2 қоршау стратегиясының сәтті болғаны соншалық, қазіргі кезде бұл бағыт сүт безі қатерлі ісігінде ең белсенді зерттелген. HER/2 рецепторының қос блокадасының идеясы (жасушадан тыс домен және тирозинкиназа домені) Трастузумаб пен Лапатиниб комбинациясының өте әсерлі нәтижелерінде көрініс тапты. EGF отбасының басқа (HER/2-ден басқа) рецепторлары сүт безі қатерлі ісігінің ісік прогрессиясының механизмдеріне қатысатындығын ескере отырып, қазіргі кезде қайтымсыз пан-HER-тирозинкиназа ингибиторы нератинибтің тиімділігі зерттелуде. Бірқатар басқа мультитаргеттік тирозинкиназды тежегіштерден айырмашылығы, Нератиниб бұрын Трастузумаб алмаған науқастарда да, Трастузумабпен емдеу аясында үдеген кезде де монотерапияда өзінің тиімділігін көрсетті [22].

Ісік жасушаларының химиотерапияға резистенттілігін тудыратын себептердің бірі-олардың химиотерапиядан туындаған ДНҚ зақымдануын қалпына келтіру (қалпына келтіру) мүмкіндігі. Зақымдануды қалпына келтіру қабілетін басу ісікке қарсы препараттардың жаңа класы PARP ингибиторі механизмінде негізделген. PARP (ДНҚ-ның бір тізбекті үзілістерін қалпына келтіруге жауап беретін фермент) белсенділігін тежеп, клиникаға дейінгі зерттеулерде олар химиялық препараттардың цитотоксикалығын едәуір күшейтті. Сүт безі қатерлі ісігінің анти-ангиогендік терапиясы. Сүт безі обырын емдеудің бір тәсілі ісік жасушаларына емес, ісіктегі тамырлардың неоплазма процесіне ангиогенезге әсер етеді. Осы уақытқа дейін сүт безі обырын емдеу үшін осындай әсер ету механизмі бар бір ғана препарат – Бевацизумаб тіркелген [23].

Өкпе қатерлі ісігін емдеудегі таргетті терапия.

Еліміздегі еркек аурулары құрылымында өкпе қатерлі ісігі тұрақты түрде бірінші орында. Сонымен қатар, диагноз қою кезінде 60-70% жағдайда ауру жиі кез-

деседі (IIIb–IVcat). Химиотерапия демеуші терапиямен салыстырғанда науқастардың өмір сүру деңгейін тек 2-3 айға арттырады. Кіші жасушалы емес өкпе қатерлі ісігі кезінде жауап беру жиілігі әрбір кейінгі химиотерапия режимімен азаяды. Өкпе қатерлі ісігі-қатерлі ісік ауруынан болатын өлімнің негізгі себебі. Ол әртүрлі гистологиялық кіші түрлерге бөлінеді, оның ішінде аденокарцинома, сквамозды жасушалық карцинома, ірі жасушалық карцинома (әдетте өкпенің ұсақ емес жасушалық карциномасы деп аталады) және өкпенің ұсақ жасушалық карциномасы. Өкпе қатерлі ісігінің жан-жақты молекулалық сипаттамасы осы кіші түрлердің әрқайсысына әсер ететін жасушалық шығу тегі мен молекулалық жолдар туралы түсінігімізді кеңейтті. Осы генетикалық өзгерістердің көпшілігі дәрі-дәрмектер үнемі дамып отыратын ықтимал емдік мақсаттар болып табылады [24].

Гефитиниб (Ирреса) өкпенің жергілікті немесе метастатикалық емес жасушалы емес қатерлі ісігін емдеу үшін кеңінен қолданылады. Оның фармакокинетикалық бейіндерінің, әсіресе метаболизмнің бірқатар зерттеулері туралы хабарланды. Жалпы, Гефитиниб плазманың максималды деңгейіне тез жетіп, кең таралды. Ол кең биотрансформацияға ұшырады және негізінен нәжіспен, 7%-дан аз-несеппен шығарылады. CYP450 ферменттері Гефитиниб метаболизмі процесінде шешуші рөл атқарады. Метаболизмге қатысатын негізгі фер-

мент CYP3A4 болды, ал басқа CYP450 ферменттері екінші ретті рөл атқарды. Гефитинибтің жоғары клиренсі дәрі концентрациясының төмендеуіне байланысты дәрілік төзімділікке әкелуі мүмкін. Жақсартылған ағу және векторлардың сіңірілуінің төмендеуі тұрақтылықтың маңызды механизмдері болды. Гефитиниб фармакокинетикасына қатысатын тасымалдаушылар АТФ-байланыстыратын кассетадан және ерітілген тасымалдаушылардың суперфамилиясынан тұрады. Гефитинибтің фармакокинетикалық қасиеттерін түсіну дәріге төзімділікпен күресу және олардың жеке вариабелділігіне қатысты дербестендірілген ем жүргізу үшін құнды және жаңа ақпарат бере алады [25].

Гефитиниб – бұл эпидермальды өсу факторы (EGFR) рецепторларының ингибиторы, ол химиотерапияға төзімді (Сурет-3) өкпенің кішкентай емес жасушалық қатерлі ісігі бар науқастарда жақсы төзімді және белсенді. Екінші жағынан, Гефитиниб емделмеген пациенттердің 2%-дан азында өкпенің интерстициальды ауруы болып табылады. Осы жағдайларды ескере отырып, осы препаратты бағалау және оның клиникалық қолданылуын анықтау маңызды. Қазіргі уақытта бізде Гефитинибті бағалау үшін жеткілікті деректер жоқ. Мұндай бағалау үшін екінші, үшінші жолдың III фазасын немесе Гефитинибті пайдалана отырып демеуші емді зерттеу талап етіледі. Сондай-ақ, Гефитинибпен жеке терапияны дамыту қажет болуы мүмкін [26, 27].



3-Сурет. Гефитиниб әсерету механизмі [27]

Эрлотиниб (Тарцева) ұқсас әсерлерге ие. Тарцева ретінде сататын Эрлотиниб (OSI-774) – бұл АҚШ-тың FDA өкпенің жасушалық емес қатерлі ісігін және ұйқы безінің қатерлі ісігін емдеуге арналған антитуморлық дәрі. Эрлотиниб эпидермальды өсу факторының рецепторын (EGFR) тежейді, ол ісік жасушаларының бөлінуін тежейді, жасуша циклінің тоқтап қалуын тудырады және EGFR-ден асатын адамның ісік жасушаларында бағдарламаланған жасуша өлімін бастайды [28].

Мақсатты терапияны асқазан-ішек ісіктерінде қолдану жолдары.

Көптеген солидті ісіктерді емдеудегі прогреске қарамастан, асқазан-ішек ісіктерін дәрі-дәрмекпен емдеудің жетістіктері әрдайым маңызды емес. Көптеген ісіктерге арналған химиотерапия өзінің үстіртіне жетті, осыған байланысты болашақтағы емдеуді жақсарту үшін мақсатты терапияны қолдану арқылы қол жеткізуге болады.

Колоректальды қатерлі ісік ауруын емдеудегі соңғы жетістіктерге қарамастан, метастатикалық ауру қиын болып қала береді және пациенттер сирек емделеді. Алайда, қатерлі ісік жасушаларының эволюциясы мен көбеюіне қатысатын жолдарды жақсы түсіну мақсатты емдеудің дамуына әкелді, яғни іс-әрекеті осы жолдарға ерекшеліктерге бағытталған агенттерді тануға жол ашты. Бұл тәсіл жасушаларға көбірек тән, оның ішінде эпидермальды өсу факторы рецепторы (EGFR) сияқты жолдар өте белсенді боуына және салыстырмалы түрде анықталмайтын механизмге қайшы келетініне, оның көмегімен цитотоксикалық химиотерапия тез бөлінетін жасушаларға, олардың рөліне қарамастан әсер етеді. Бастапқы ісіктің орналасуы (біржақтылық) немесе тұрақтылық беретін мутацияның болуы сияқты белгілі бір пациент үшін ерекше факторлар осы агенттерді қолдануды шектеуі мүмкін, бірақ мақсатты терапия қазір метастатикалық колоректальды қатерлі ісік ауруын емдеу парадигмасының бөлігі болып табылады және өмір сүру нәтижелері айтарлықтай жақсарды. Дәрі-дәрмектердің әсер ету механизмі бірдей. EGFR экстрацеллюлярлық доменімен байланыстыра отырып, олар оның табиғи лигандпен байланысуына жол бермейді және осылайша рецепторлардың димеризациялануына және кейіннен интрацеллюлярлық рецептор доменінің тирозин киназаларының аутофосфорлануына жол бермейді. Нәтижесінде сигнал каскадына кіретін белоктардың активтенуі болмайды, жасуша пролиферативті сигнал алмайды, бөлінбейді және ақыр соңында апоптоз пайда болады [29].

Клиникалық зерттеулер Цетуксимаб пен Панитумумаб тоқ ішек ісіктерінің 70-75%-ында кездесетін EGFR гиперэкспрессиясының болуына қарамастан, колоректальды қатерлі ісікпен ауыратын науқастардың тек 10-30%-ында тиімді екенін көрсетті. Арнайы клиникалық зерттеуде Цетуксимаб терапиясына жауап білдіретін жасушалардың санына да, осы рецепторлардың мембранадағы таралу тығыздығына да байланысты емес екендігі анықталды. Бұл құбылыстың себептерін зерттеу оның 12-ші хромосомада орналасқан Ras прото-онкогенінің белсенді мутациясымен және жасушада мутацияланған KRAS ақуызының пайда болуымен байланысты екенін анықтауға мүмкіндік берді. Белсендірілген KRAS әр түрлі сигнал беру жолдарын қосу арқылы митогендік сигналдарды таратады. EGFR өзара әрекеттескен кезде кәдімгі лигандтың орнына, антиденемен kras белсендірілмейді, сондықтан жасушаға қажетті сигнал берілмейді, бұл пролиферация мен апоптоздың жолын кесуге әкелу арқылы жүзеге асады (Сурет 2) [30].

Колоректальды қатерлі ісікті емдеуде тағы бір мақсатты препарат қолданылады – Бевацизумаб (Авастин), ол неоангиогенез ингибиторларына жатады, демек ісіктердің өсуі үшін өте маңызды жаңа қан тамырларының пайда болу процесін тежейді [31].

Бүйрек қатерлі ісігінің мақсатты терапиясы.

Бүйрек жасушаларының қатерлі ісігінің таралған түрлерін емдеу мәселесі клиникалық онкологияда өте маңызды орын алады. Бұған Қазақстандағы онкологиялық аурулардың өсу қарқыны бойынша бүйрек қатерлі ісігі тұрақты түрде 3-ші орында, ал барлық жағдайлардың 50%-ында ауру метастатикалық сипатқа ие болады. Метастазбен ауыратын науқастардың өмір сүру деңге-

йі де көңіл көншітпейді: жалпы өмір сүрудің медианасы және 5 жылдық өмір сүру деңгейі сәйкесінше 12 айдан және 5%-дан аспайды. Метастазбен ауыратын науқастардың өмір сүру деңгейі де көңіл көншітпейді: жалпы өмір сүрудің медианасы және 5 жылдық өмір сүру деңгейі сәйкесінше 12 айдан және 5%-дан аспайды. Соңғы уақытқа дейін монорежимдерде де, комбинацияларда да альфа және интерлейкин-2 интерферондарын қолдана отырып, спецификалық емес иммунотерапия объективті әсерлердің салыстырмалы түрде төмен орташа жиілігі бар болғаны 15% диссеминацияланған дәрілік емдеу стандарты болды. Молекулалық биология саласындағы жаңа білімнің пайда болуы бүйрек жасушаларының қатерлі ісігінің дамуы мен патогенезіне бірқатар сигнал беру жолдарының қатысуын анықтады [32].

Соңғы 12 жыл ішінде бүйрек қатерлі ісігін емдеу спецификалық емес иммундық тәсілден (цитокиндер дәуірінде) тамырлы эндотелийдің өсу факторына (VEGF) қарсы мақсатты терапияға, ал қазіргі таңда иммунотерапияның жаңа құралдарына өтті. VHL мутацияларын ашқаннан кейін және ангиогенезге, жасушаның өсуіне және өмір сүруіне қатысатын VEGF, PDGF және басқа гендердің активтенуінен кейін, mtkr/VEGF рецепторларына (VEGFR), PDGF (PDGFR) рецепторларына және басқа киназаларға (сунитиниб және пазопаниб) қарсы көп мақсатты төмен молекулалық TKI препараттары бар пациенттердің клиникалық нәтижелерін жақсартатын бірнеше мақсатты емдеу сәтті жасалды; VEGF (VEGFR) ингибиторлық моноклоналды антидене (VEGF) Бевацизумаб; төмен қауіпті топқа арналған mTOR ингибиторы темсиролимус дәлелдеу деңгейімен, негізінен жеңіл жасушалы гистологиямен емделмеген пациенттер үшін ұсынылған нұсқалар, барлық емдеу әдістері уақыт күтімінің стандартымен салыстырылды, Пазопаниб қоспағанда, плацебодан артықшылық көрсеткеннен кейін, зерттеудің 2-ші кезеңінде Сунитинибпен салыстырғанда болды. Пазопанибтің тиімділігі сунитинибпен бірдей екендігі және өмір сапасы туралы мәліметтер пазопанибке артықшылық беретіндігі көрсетілген, зерттеу Пазопаниб пациенттерінің Сунитинибке қарағанда едәуір артықшылығын көрсетті, ал өмір сапасы мен қауіпсіздігі маңызды әсер етуші факторлар ретінде анықталды [33].

Әр түрлі әсер ету механизмдеріне қарамастан, осы емдеу әдістерінің уыттылық кейбір жалпы белгілерге ие болды: шаршау, астения, анорексия, жүрек айну, және диарея жиі кездеседі. Медуллярлық уыттылық, оның ішінде анемия, лейкопения және тромбоцитопения – Сунитиниб/пазопаниб үшін кең таралған; Бевацизумаб қабылдаған кезде қан кету жиі кездесетін болса, Темсиролимусты қабылдаған кезде бөртпе мен ентігу жиі болатын. Гипертония барлық VEGF ингибиторларын қабылдау кезінде жиі байқалды.

Тағы бір тирозин киназа ингибиторы – Сорафениб бүйрек жасушаларының қатерлі ісігін емдеудің екінші бағыты ретінде қолданылуы керек. Сорафениб – негізінен дамыған гепатоцеллюлярлы карцинома мен бүйрек қатерлі ісігін емдеу үшін қолданылатын көп мақсатты тирозинкиназа ингибиторы. Алайда, қол мен аяқтың тері реакциясы (HFSR) жиі кездесетін жағымсыз реакциялардың бірі ретінде, Сорафенибті ұзақ мерзімді клиникалық қолданылуына жол бермей-

ді. Қазіргі уақытта оның пайда болу механизмі нақты зерттелмеген және бұл тиімді араласу құралдарының болмауына әкеледі. Бұл мақалада сорафениб тудырған HFSR емдеудің белгілі механизмдері мен әдістері қарастырылған. HFSR механизмін түсінбеу кезінде Сорафенибтен туындаған клиникалық емдеудің ең көп таралған әдісі дозаны азайту немесе емдеуді тоқтату болып табылады, бұл тиімділікке және тіпті өмір сүруге әсер етеді [34].

Талқылау: Мақсатты терапия-бұл ісік жасушаларының өсуіне және дамуына қатысатын белгілі бір молекулаларға әсер ету арқылы ісік жасушаларының өсуі мен таралуын тежейтін дәрілік-заттармен емдеу. Емдеудің бұл түрі қатерлі ісік терапиясының көптеген басқа түрлеріне, соның ішінде химиотерапия мен сәулелік терапияға қарағанда әлдеқайда тиімді болуы мүмкін, өйткені мақсатты терапия қатерлі ісік жасушасындағы белгілі бір молекулаларға бағытталған. Тағы бір маңызды ерекшелігі-мақсатты терапия дененің сау жасушаларына аз әсер етеді.

Ісік жасушалары, дененің кез-келген басқа жасушалары сияқты, өмір сүру және көбею үшін оттегі қажет, ал мақсатты препараттар оның ісік тіндеріне жетуіне жол бермейді. Әсер ету механизмі-бұл препараттар қатерлі ісік тіндеріндегі микро-тамырлардың өсуін тежейді, бастапқы ісік пен оның метастаздарының дамуына жол бермейді. Сутент пен Нексавардың нысанасы тирозинкиназа ферменттері болып табылады. Олар сигнал берудің жасушаішілік каскадтарына қатысады. Екі препараттың да әсер ету механизмі ұқсас, бірақ бірдей емес, өйткені ингибиленген киназалардың спектрлері толық сәйкес келмейді. Сонымен, VEGF, PDGF, c-KIT рецепторларының тирозин киназа домендерін және басқа да тирозин киназаларын тежейтін сунитиниб, ісік тінде тамырлардың пайда болуына жол бермейтін антиангиогендік әсерге ие. Сорафенибтің мақсаттарына кейбір тирозинкиназалардан басқа Серин-треонинді Raf-киназа да жатады; осылайша, Сорафениб ангиогенездің ингибиторы ғана емес, сонымен қатар ісік жасушаларының көбеюін тежейді. Соңғы 15 жыл ішінде клиникалық тәжірибеге жиырмаға жуық нақты молекулалық ингибиторлар енгізілді. Қазіргі уақытта жүзден астам мақсатты препараттар клиникалық зерттеулердің әртүрлі кезеңдерінен өтеді.

Қорытынды: Мақсатты терапия – дәрілік терапияның құрамдас бөліктерінің бірі. Медициналық әдебиеттерде “Биологиялық терапия” деген балама мағынасы бар. Бұл дегеніміз қолданылатын препараттар биофармацевтикалық дегенді білдіреді. Бұл факт химиотерапия мен мақсатты терапия арасындағы айтарлықтай айырмашылықты көрсетеді. Цитостатиктер барлық тез бөлінетін жасушалардың көбеюін тежейді. Ал мақсатты препараттар молекулалық деңгейде әрекет етеді, олардың мақсаты ісік жасушаларын таңдап, неоплазманың тамырлы желісінің өсуіне жол бермейді. Қатерлі ісіктің белгілі бір түрлерінде бұл дәрі-дәрмектер бір мақсатты препаратқа біріктіріледі: антиденелерге негізделген дәрі-дәрмектерде биологиялық және цитостатикалық компонент болады. Мақсатты терапияға иммундық механизмдер қатысады, олар иммуномодуляторларға ағзаның иммундық ресурстарын ынталандыратын препараттарға жатқызады.

Бұл әдіс цитостатиктермен, радиацияны қолданумен (сәулелік терапиямен), хирургиялық араласумен орындағанға дейін немесе одан кейін оң нәтиже береді. Мақсатты терапияны қолданғанда жанама әсерлердің ең аз мөлшері білінеді. Оның тағайындалуы ауыр соматикалық патологиясы бар онкологиялық науқастарға және басқа терапевтік шараларға қарсы болған жағдайларда мүмкін. Әдістің мәні-атипті жасушаларды молекулалық деңгейде тану. Мақсатты терапияда қолданылатын дәрілердің белсенді ингредиенттері белгілі бір арнайы ақуыздармен байланысады. Бұл жасушалардың молекулалық мақсаттары қазірдің өзінде мақсатты терапияның жаңа түрін жасау үшін қолданылады. Мақсатты терапияны тиімді қолдануға кедергі болатын мәселерінің бірі ісік жасушаларының бір бөлігіне басқа пролиферативті сигналдарды қолдануға мүмкіндік беретін сигнал беру жолдарының кең байланысы және рецепторларда пайда болатын мутациялар, бұл ісік жасушасының сигнал беру ингибиторына сезімталдығын жоғалтуға әкелуі мүмкін. Осыған байланысты молекулалық биологияны, оның көп қырлы, көп сырлы әсер ету механизмдері және жиі кездесетін онкологиялық аурудың патогенезін анықтайтын сигнал беру жолдарын теңеңірек зерттеу қажет.

Әдебиеттер тізімі:

1. Colli L.M., Machiela M.J., Zhang H., Myers T.A., Jessop L., Delattre O., Yu K., Chanock S.J. Landscape of Combination Immunotherapy and Targeted Therapy to Improve Cancer Management // *Cancer Res.* – 2017. – Vol. 77(13). – P. 3666-3671. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>;
2. Кораблев Р.В., Васильев А.Г. Неоангиогенез и опухолевый рост // *Российские биомедицинские исследования.* – 2017. – Т. 2, №4. – С. 3-10 [Korablev R.V., Vasilyev A.G. Neoangiogenesis i opukholevyy rost // *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya.* – 2017. – Т. 2, №4. – S. 3-10 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/neoangiogenesis-i-opukholevyy-rost>;
3. Dea S. PARP and PARG inhibitors in cancer treatment // *Genes Dev.* – 2020. – Vol. 34(5-6). – P. 360-394. <http://www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.334516.119>;
4. Packer R.J., Kilburn L. Molecular-Targeted Therapy for Childhood Brain Tumors: A Moving Target // *J. Child. Neurol.* – 2020. – Vol. 35(12). – P. 791-798. <https://doi.org/10.1177/0883073820931635>;
5. Levy B.P., Rao P., Becker D.J., Becker K. Attacking a moving target: understanding resistance and managing progression in EGFR-positive lung cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors // *Oncology (Willislyon Park).* – 2016. – Vol. 30(7). – P. 601-612. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27432364/>;
6. Armour A. A., Watkins C. L. The challenge of targeting EGFR: experience with gefitinib in non-small cell lung cancer // *Eur. Respir. Rev.* – 2010. – Vol. 19. – P. 186-196. <https://err.ersjournals.com/content/19/117/186>;
7. Roskoski R Jr. The role of small molecule platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) inhibitors in the treatment of neoplastic disorders // *Pharmacol. Res.* – 2018. – Vol. 129. – P. 65-83. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.021>;
8. Guan LY, Lu Y. New developments in molecular targeted therapy of ovarian cancer // *Discov. Med.* – 2018. – Vol. 26(144). – P. 219-229. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30695681/>;
9. Hoy S.M. Pemigatinib: First Approval // *Drugs.* – 2020. – Vol. 80(9). – P. 923-929. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01330-y>;
10. Reck M, Clint L. Advances in anti-VEGF and anti-EGFR therapy for advanced non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* – 2009. – Vol. 63(1). – P. 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.05.015>;
11. Garcia J, Hurwitz H.I., Sandler A.B., Miles D., Coleman R.L., Deurloo R., Chinot O.L. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook // *Cancer Treat. Rev.* – 2020. – Vol. 86. – № 102017. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017>;
12. Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Франциянц Е.М., Кутилин Д.С., Енгибарян М.А. Молекулярные основы современной таргетной

терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта моноклональными антителами // Злокачественные опухоли. – 2017. – №4. – С. 77-87 [Lyanova A.A., Vladimirova L.Yu., Frantsiyants E.M., Kutilin D.S., Engibaryan M.A. Molekulyarnyye osnovy sovremennoy targetnoy terapii ploskokletochnogo рака языка i slizistoy dna polosti rta monoklonal'nymi antitelami // Zlokačestvennye opuholi. – 2017. – №4. – С. 77-87]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-4-77-87>;

13. Okabe S., Tanaka Y., Moriyama M., Gotoh A. Effect of dual inhibition of histone deacetylase and phosphatidylinositol-3 kinase in Philadelphia chromosome-positive leukemia cells // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 85(2). – P. 401-412. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-04022-x>;

14. Du Z., Lovly C.M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer // *Mol. Cancer.* – 2018. – Vol. 17(1). – P. 58. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0782-4>;

15. Богомолов Н.И., Пахольчук П.П., Томских Н.Н., Гончаров А.Г., Гончарова М.А., Голякова А.С. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (гисо): опыт диагностики и лечения // *Acta Biomedica Scientifica.* – 2016. – Vol. 2(6). – С. 52-58 [Bogomolov N.I. Pakholchuk P.P. Tomskikh N.N. Goncharov A.G. Goncharova M.A. Golyakova A.S. Stromal'nyye opukholi zheludochno-kishechnogo trakta (giso): opyt diagnostiki i lecheniya // *Acta Biomedica Scientifica.* – 2016. – Vol. 2(6). – С. 52-58 (in Russ.)]. https://doi.org/10.12737/article_5a0a856cd0a467.14225823;

16. Napolitano G., Esposito A., Choi H., Matarese M., Benedetti V., Di Malta C., Monfregola J., Medina D.L., Lippincott-Schwartz J., Ballabio A. mTOR-dependent phosphorylation controls TFEB nuclear export // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 9(1). – P. 3312. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05862-6>;

17. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X., Burdaeva O., Okeru 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. – P. 2875-2884. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.73.7585>;

18. Fujii T., Kogawa T., Dong W., Sahin A.A., Moulder S., Litton J.K., Tripathy D., Iwamoto T., Hunt K.K., Pusztai L., Lim B., Shen Y., Ueno N.T. Revisiting the definition of estrogen receptor positivity in HER2-negative primary breast cancer // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28(10). – P. 2420-2428. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx397>;

19. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. – Изд. 4-е. – М.: Практическая медицина, 2018. – С. 52-53 [Rukovodstvo po khimioterapii opukholevux zaboлевaniy/pod red. N.I. Perevodchikova, V.A. Gorbunovoj. – Izd. 4-e. – М.: Prakticheskaya medicina, 2018. – С. 52-53 (in Russ.)]. <https://www.mmbook.ru/catalog/onkologija/107071-detail>;

20. Zhao C., Han S.Y., Li P.P. Pharmacokinetics of Gefitinib: Roles of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters // *Curr. Drug Deliv.* – 2017. – Vol. 14(2). – P. 282-288. <https://doi.org/10.2174/1567201813666160709021605>;

21. Abdelgalil A.A., Al-Kahtani H.M., Al-Jenoobi F.I. Chapter Four - Erlotinib // *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* – 2020. – Vol. 45. – P. 93-117. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2019.10.004>;

22. Rolfo C., Bronte G., Sortino G., Papadimitriou K., Passiglia F., Fiorentino E., Marogy G., Russo A., Peeters M. The role of targeted therapy for gastrointestinal tumors // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 8(8). – P. 875-885. <https://doi.org/10.1586/1747124.2014.922870>;

23. Lyons T.G., Ku G.Y. Systemic therapy for esophagogastric cancer: targeted therapies // *Chin. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 6(5). – P. 48. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.07.02>;

24. Mazzarella L., Guida A., Curigliano G. Cetuximab for treating non-small cell lung cancer // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2018. – Vol. 18(4). – P. 483-493. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1452906>;

25. Ruiz-Cordero R., Devine W.P. Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy in Lung Cancer // *Surg. Pathol. Clin.* – 2020. – Vol. 13(1). – P. 17-33. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.11.002>;

26. Rosen L.S., Jacobs I.A., Burkes R.L. Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars // *Target Oncol.* – 2017. – Vol. 12(5). – P. 599-610. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0518-1>;

27. Herbst R.S., Bunn P.A. Jr. Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor in Non-Small Cell Lung Cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9(16). – P. 5813-5824. <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/9/16/5813/202216/Targeting-the-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-in>;

28. Shimizu J., Horio Y., Mitsudomi T. [Molecular targeted therapy-non-small-cell lung cancer and gefitinib] // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2005. – Vol. 30(8). – P. 1879-1885. Japanese. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16282720/>;

29. Linehan W.M., Schmidt L.S., Crooks D.R., Wei D., Srinivasan R., Lang M., Ricketts C.J. The Metabolic Basis of Kidney Cancer // *Cancer Discov.* – 2019. – Vol. 9(8). – P. 1006-1021. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1354>;

30. Barata P.C., Rini B.I. Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions // *CA Cancer J. Clin.* – 2017. – Vol. 67(6). – P. 507-524. <https://doi.org/10.3322/caac.21411>;

31. Sierra P.S., Cordeiro M.D., Albuquerque E.V., Bastos D.A., Bonadio R.C., Sarkis A.S., Cavalcante A., Pontes J. Jr., Coelho R.F., Nahas W.C. Oncologic Outcomes in Young Adults with Kidney Cancer Treated During the Targeted Therapy Era // *Clin. Genitourin. Cancer.* – 2020. – Vol. 18(2). – P. e134-e144. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.09.012>;

32. Thoma C. Kidney cancer: Combining targeted and immunotherapy // *Nat. Rev. Urol.* – 2018. – Vol. 15(5). – P. 263. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2018.43>;

33. Barata P.C., Rini B.I. Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions // *CA Cancer J. Clin.* – 2017. – Vol. 67(6). – P. 507-524. <https://doi.org/10.3322/caac.21411>;

34. Ai L., Xu Z., Yang B., He Q., Luo P. Sorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, mechanism, prevention, and management // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 12(12). – P. 1121-1127. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1689122>.

АННОТАЦИЯ

ПРЕИМУЩЕСТВА И ПЕРСПЕКТИВЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:

Обзор литературы

А.И. Мурина¹, А.Р. Уаисова¹, А.М. Ергалиева¹

¹Многопрофильная больница №3, Караганда, Республика Казахстан

Актуальность: Рак в настоящее время является второй ведущей причиной смерти в мире и, как ожидается, станет причиной примерно 19,3 млн. новых случаев заболевания и 10 млн. смертельных исходов за 2021 год. Благодаря беспрецедентному пониманию молекулярных путей, которые управляют развитием и прогрессированием рака человека, новые целевые методы лечения стали многообещающим новым достижением в области противораковой медицины. Эти таргетные (или биологические) методы лечения позволяют блокировать рост раковых клеток, специально нацеливаясь на молекулы, необходимые для роста клеток и генеза опухоли. Ожидается, что, благодаря своей специфичности, эти новые методы лечения обеспечат лучшую эффективность и меньшие побочные эффекты по сравнению с другими вариантами лечения, включая гормональную и цитотоксическую терапию.

Цель исследования – представить подробный обзор преимуществ и перспектив применения таргетной терапии в онкологической практике.

Методы: Поиск проводился в базах данных Scopus, Medline, Cochrane, PubMed, ScienceDirect за 2016-2021 гг. Поиск источников осуществлялся по следующим ключевым словам: клинические испытания, иммунотерапия, моноклональные антитела, низкомолекулярные ингибиторы, таргетная терапия.

Результаты: В этом обзоре авторы исследовали клиническое развитие, успехи и проблемы, стоящие перед таргетной противоопухолевой терапией, включая как низкомолекулярные ингибиторы, так и таргетную терапию антителами. Представлены данные по таргетной терапии рецептора эпидермального фактора роста, сосудистого эндотелиального фактора роста, рецептора эпидермального фактора роста человека 2, киназы анапластической лимфомы, BRAF и ингибиторов T-клеточного опосредованного иммунного ответа, цитотоксического T-лимфоцитарного ассоциированного белка 4 и белка запрограммированной клеточной смерти-1/лиганда PD-1.

Заключение: За последнее десятилетие произошли серьезные изменения в лечении рака, в том числе более широко стала применяться таргетная терапия. Однако в монотерапии таргетные препараты показывают низкую активность. Кроме того, отбор пациентов для таргетной терапии остается сложной задачей, так как не хватает надежных биомаркеров для прогнозирования действия большинства таргетных агентов. В связи с этим необходимо более глубоко изучать молекулярную биологию, а именно сигнальные пути, определяющие патогенез онкологических заболеваний.

Ключевые слова: Клинические испытания; иммунотерапия; моноклональные антитела; низкомолекулярные ингибиторы; таргетная терапия.

ABSTRACT

ADVANTAGES AND PROSPECTS OF TARGETED THERAPY IN ONCOLOGICAL PRACTICE: A literature review

A.I. Murina¹, A.R. Uaisova¹, A.M. Ergalieva¹

¹Multidisciplinary Hospital No. 3, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Cancer is the second leading cause of death globally and is expected to be responsible for approximately 19.3 million new cases and 10 million deaths in 2021. With an unprecedented understanding of the molecular pathways that drive the development and progression of human cancers, novel targeted therapies have become an exciting new development for anti-cancer medicine. These targeted therapies, also known as biologic therapies, have become a primary treatment modality by blocking the growth of cancer cells by specifically targeting molecules required for cell growth and tumorigenesis. Due to their specificity, these new therapies are expected to have better efficacy and limited adverse side effects compared to other treatment options, including hormonal and cytotoxic therapies.

The study aimed to provide a detailed overview of the advantages and prospects of using targeted therapy in oncological practice.

Methods: The search was carried out in the following databases: Scopus, Medline, Cochrane, PubMed, ScienceDirect for 2016-2021. Sources were searched for the following keywords: clinical trials, immunotherapy, monoclonal antibodies, small molecule weight inhibitors, targeted therapy.

Results: This review explores the clinical development, successes, and challenges facing targeted anti-cancer therapies, including both small molecule inhibitors and antibody-targeted therapies. The authors describe targeted therapies to epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor, human epidermal growth factor receptor 2, anaplastic lymphoma kinase, BRAF, T-cell mediated immune response inhibitors, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, and programmed cell death protein-1/PD-1 ligand.

Conclusion: Over the past decade, there have been significant changes in cancer treatment, including targeted therapy, which has become more common. However, targeted drugs show low activity in monotherapy. In addition, the selection of patients for targeted therapy remains a difficult task since there are not enough reliable biomarkers to predict the action of most targeted agents. This requires a deeper study of molecular biology, namely signaling pathways that determine the pathogenesis of oncological diseases.

Keywords: Clinical trials; immunotherapies; monoclonal antibodies; small-molecule inhibitors; targeted therapies.

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

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Уайсова А.Р.; научный дизайн – Ергалиева А.М.; исполнение заявленного научного исследования – Уайсова А.Р.; интерпретация заявленного научного исследования – Мурина А.И.; создание научной статьи – Мурина А.И.

Информация об авторах:

Уайсова Айна Руслановна (корреспондирующий автор) – врач общей практики, резидент-онколог, МБ № 3 г. Караганды, тел. 87758458710, г. Караганда, ул. Кривогуза, д. 189, e-mail: Uaisova_aina@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1964-8603>;
Мурина Антонина Игоревна – врач общей практики, резидент-онколог, МБ № 3 г. Караганды, тел. 87782748538, e-mail: super.tonechka95@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9032-1761>;
Ергалиева Алина Муратовна – терапевт, резидент-химиотерапевт, МБ № 3 г. Караганды, тел. 87478281857, e-mail: alino4ka2709@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1745-0262>.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ – РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Т.Т. САДЫКОВА¹, М.А. КУЗИКЕЕВ², Б.К. САРСЕМБАЕВ³, Е.К. ОРАЗБЕК¹

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

²НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан

³ТОО Клиника «Рахат» Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Современные требования к лабораторной диагностике осложненного течения заболеваний предполагают применение узкоспецифичных и высокотехнологичных методов исследования, как определение уровня прокальцитонина (ПКТ). Уровень ПКТ повышается только при генерализации бактериальной инфекции и отражает ее степень. Практическую ценность имеет не только сам факт повышения уровня ПКТ, но и степень его повышения, прогрессирующий рост или длительно (более 3-5 суток) сохраняющийся высокий уровень. Оценка данных показателей в динамике в комплексе с изменениями других клинико-лабораторных показателей позволяет своевременно диагностировать и прогнозировать исход заболевания.

Цель исследования – оценить целесообразность динамического контроля уровня ПКТ для своевременной диагностики присоединения и генерализации инфекционного процесса, протекающего в виде септических осложнений у онкологических больных.

Методы: Проведен тематический поиск по ключевым словам в журнале «Злокачественные опухоли», базах данных и библиотеках Cochrane, PubMed, Oncology.ru, eLibrary.ru, Medscape, NCBI.

Проведен анализ результатов исследований изменений ПКТ в динамике у онкологических пациентов, у которых имело место развитие и генерализация неспецифического инфекционного процесса, протекавшего в виде септических осложнений.

Результаты: Необходимость определения уровня ПКТ и включение его в диагностические алгоритмы подтверждена в различных исследовательских работах, достоверность и значимость данных в которых соответствует самым высоким уровням доказательной медицины.

ПКТ показывает свою высокую специфичность в выявлении инфекционного компонента по сравнению с другими, менее информативными при онкологической патологии показателями, такими как уровень лейкоцитоза, С-реактивного белка и др.

При некоторых опухолевых процессах исходный уровень ПКТ может быть выше среднего (0,5 нг/л), но динамический контроль покажет эффективность предпринимаемых лечебных мероприятий и направление развития инфекционного процесса.

Особое значение придается периодичности и интервалам в определении уровня ПКТ. В определенных случаях при подозрении на присоединение инфекционного компонента в группах риска возможно включение определения уровня ПКТ в первоначальный этап обследования.

Заключение: Несмотря на неоднозначность результатов исследований ПКТ в онкологической практике, определение биомаркеров системного воспаления в процессе комплексной противоопухолевой терапии позволит своевременно выставить показания для назначения или усиления антибактериальной терапии, прогнозирования длительности и контроля ее эффективности у онкологических пациентов.

Ключевые слова: прокальцитонин (ПКТ), онкологические пациенты, сепсис, лабораторная диагностика.

Введение: Инфекционные осложнения у онкологических больных как в послеоперационном периоде, так и в процессе комплексной терапии продолжают оставаться одной из проблем в практической онкологии. Дифференциальная диагностика истинно инфекционных и неинфекционных осложнений в процессе лечения онкологических больных довольно-таки сложна и часто представляет определенные трудности, значительно влияя на своевременность принятия конкретных решений.

Адекватная клиническая оценка уровня прокальцитонина (ПКТ) у онкологических больных достаточно проблематична и зависит от множества факторов, таких как распространенность метастазирования, особенность первичного опухолевого процесса (нейроэндокринные опухоли), распад опухоли, многокомпонентная агрес-

сивная химиотерапия. В опубликованных ранее работах и литературных обзорах приводятся данные, подтверждающие высокую диагностическую ценность и прогностическое значение ПКТ-теста в отношении проводимой антибактериальной терапии и исхода при инфекционных процессах у онкологических пациентов, в особенности при генерализации инфекционного процесса и сепсисе, но при этом отмечается неравнозначность порогового уровня и неоднородность уровня этого показателя у разных категорий онкологических пациентов, зависящая от стадии основного процесса, характера опухоли [1, 2].

Определение ПКТ не исключает бактериологическое исследование хотя бы по тому, что не позволяет определить тип возбудителя и характер его резистентности к антибиотикам, но в то же время выявление бак-

териемии в комплексе с положительным ПКТ-тестом безусловно может считаться достоверно значимым этапом диагностического поиска. Особое внимание следует уделять периодичности исследования и методике. Одновременное взятие крови на бактериологическое исследование и ПКТ-тест позволяет правильно оценить характер бактериемии и степень развития инфекционного процесса [3, 4].

Цель исследования – оценить целесообразность динамического контроля уровня ПКТ для своевременной диагностики присоединения и генерализации инфекционного процесса, протекающего в виде септических осложнений у онкологических больных, оптимизации и оценке длительности, эффективности и адекватности проводимой комплексной интенсивной терапии.

Материалы и методы: Проведен тематический поиск по ключевым словам в журнале «Злокачественные опухоли», базах данных и библиотеках Cochrane, PubMed, Oncology.ru, elibrary.ru, Medscape, NCBI с использованием дополнительных открытых специальных инструментов поиска (Journal Finder) по методологическим данным опубликованных статей и предметным рубрикам специализированных журналов.

Проведен анализ результатов исследований изменений ПКТ в динамике у онкологических пациентов, у которых имело место развитие и генерализация неспецифического инфекционного процесса, протекавшего в виде септических осложнений.

Использованы опубликованные данные, посвященные оптимизации экономических и материальных затрат, связанных с проведением бактериологического исследования в плане их сокращения, своевременно с диагностикой самого факта присоединения, прогрессирования и/или генерализации инфекционного процесса, оценки эффективности и адекватности проводимой антибактериальной терапии, сроков ее проведения и условий для прекращения. Дополнительно изучены исследовательские работы (HiTEMP, ProACT), где подвергнута сомнению необходимость включения ПКТ в диагностические алгоритмы. Определенный интерес вызвали работы по комплексной оценке степени тяжести онкологических пациентов с использованием прогностических критериев, индекса риска и ПКТ-теста.

Результаты: Современные рыночные условия существования, в которых конкурируют лечебно-профилактические учреждения диктуют определенные требования к качеству оказываемых медицинских услуг, их объему, эффективности, адекватности и своевременности и еще целому ряду объективных и субъективных условий, выполнение которых зачастую подвергается сомнению с точки зрения их экономической целесообразности. В этом плане представляет интерес публикация D.A. Cleland и A.P. Franki, где авторы приводят результаты исследований, проведенных в Испании и Нидерландах [5]. В одной из работ приведена калькуляция расходов на ПКТ-тест, выполненный в клинике около 1500 раз и выявлено, что в примерно в 45% случаев можно было исключить из диагностического поиска определение этого показателя и это могло бы сэкономить порядка 600 000 долларов США в год [6]. В другой работе, проведенной более целенаправленно – в условиях отделений интенсивной терапии у критических пациентов с подтвержденным сепсисом, показано, что несмотря на повышение общей стоимости лечения в исследуемой группе пациентов достоверно значимо улуч-

шились показатели смертности (21,8% и 29,8%, соответственно) и длительности антибактериальной терапии (6,9 и 8,2 суток, соответственно) [7].

В 2020 г. опубликована обзорная статья, посвященная оценке значимости определения уровня ПКТ при септических состояниях, источником которых являлись инфекционные процессы в различных органах и системах (легкие, поджелудочная железа, политравма, ожоговая болезнь). В этой работе с точки зрения принципов доказательной лабораторной медицины показано, что пороговый уровень ПКТ при определенных патологических состояниях, например при ожоговой болезни, политравме, особенно у детей, может отличаться от референсного значения при септической патологии другого генеза. Например, при политравме на первые сутки практически в 100% случаев наблюдается пиковое повышение уровня ПКТ и некоторыми исследователями была выявлена взаимосвязь между выраженностью или экспрессией пиковых значений ПКТ и развитием септических осложнений [8].

При инфекционных септических осложнениях ожоговой болезни зафиксированы различные пороговые уровни ПКТ, причем разница или интервал между верхней и нижней границей довольно таки значителен – от 0,5 до 3 нг/л и здесь, в одном из последних исследований предложено использовать уровень ПКТ 1,5 нг/л и более в качестве индикатора сепсиса и абсолютного показателя к началу массивной антибактериальной терапии [9].

Септические осложнения в онкологической практике и особенно онкохирургической практике не такое уж редкое явление. Согласно литературным данным гнойно-септические осложнения в структуре нозокомиальных инфекций в последнее десятилетие составляют 40% от их общего числа [10].

В США сепсис и септические осложнения в 9% случаев являются причиной летальных исходов у онкологических пациентов. В одной из работ проведен сравнительный анализ диагностической значимости определения уровней С-реактивного белка (СРБ) и ПКТ у онкологических пациентов. В этом ретроспективном исследовании были рассмотрены 635 клинических случаев верифицированного сепсиса и была выявлена достоверно значимая разница в показателях специфичности ПКТ (65%) и СРБ (22%) при сравнительно одинаковых значениях чувствительности (77 и 71% соответственно). Особо следует отметить, что чувствительность уровня лейкоцитов была непоказательна и составила всего 18%, что напрямую было связано с имевшим место специфическим для онкологических пациентов снижением уровня нейтрофилов [11].

Сравнительная оценка диагностической ценности показателей ПКТ и СРБ была проведена у 255 онкологических пациентов с подозрением на развитие септических осложнений. При выявленном пороговом значении для ПКТ ($\geq 1,17$ нг/мл) и СРБ (>47 мг/л) разница в чувствительности тестов составила 75 и 58,3% соответственно. В дополнении к этому доказано, что полученное пороговое значение ПКТ ($\geq 1,17$ нг/мл) является дифференцирующим маркером бактериемии [12].

При онкогематологических процессах пороговым значением ПКТ считается 0,5 нг/л, что по-видимому связано с особенностями течения онкогематологической патологии и специфики проводимой терапии [13].

В более ранних работах указывается, что при злокачественных новообразованиях в легких, особенно опу-

хотя с нейроэндокринным компонентом или при наличии множественных метастазов уровень ПКТ может превышать нормальные величины. Выявлено, что при мелкоклеточном раке легких с нейроэндокринным компонентом уровень ПКТ достоверно значимо превышал пороговое значение в 0,5 нг/л в 43% случаев, по сравнению с 9% случаев при опухолях других локализаций [14].

Отрицательная динамика ПКТ, оцениваемая в комплексе с другими биомаркерами (СРБ, лактат) имеет большое прогностическое значение для показателя смертности у онкологических пациентов, у которых течение основного процесса осложнилось инфекционным компонентом [15].

При некоторых онкологических заболеваниях, например медуллярном раке щитовидной железы уровень ПКТ отличается от пороговых значений при других опухолях. Доступны данные, которые позволяют дифференцировать активность процесса в послеоперационном периоде, согласно которым среднее значение ПКТ было достоверно выше ($P < 0,0001$) у пациентов с активной медуллярной карциномой щитовидной железы (3,10 нг/мл), чем у пациентов без признаков заболевания (0,10 нг/мл) [16].

Также повышение уровня ПКТ наблюдается при прогрессирующих заболеваниях печени, сопровождающихся декомпенсированной гепатоцеллюлярной (печеночно-клеточной) недостаточностью [17].

Особое место среди онкологических пациентов занимают больные с клиническими проявлениями синдрома нейтропении. В одной из последних доступных работ средний уровень ПКТ в группе умерших составил 4,01 нг/л по сравнению с 0,42 в группе с благоприятным исходом и в плане прогноза неблагоприятного исхода определено пороговое значение ПКТ на уровне $\geq 0,46$ нг/мл [18].

Обсуждение: В последнее время значительно возрос интерес к изучению роли современных лабораторных показателей в своевременной диагностике инфекционных осложнений, оценке эффективности и адекватности проводимой антибактериальной терапии. Подавляющее большинство исследовательских работ посвящено оценке значимости определения уровня ПКТ в общеклинической практике, при критических состояниях у пациентов в отделениях интенсивной терапии, в комплексе с другими биомаркерами и сравнительно небольшое количество исследований касается онкологических пациентов.

Результаты немногочисленных исследований, в которые были включены онкологические больные с иммунодефицитным состоянием не могут считаться абсолютно достоверными, потому что сопоставимость пациентов неоднозначна как по типу опухоли, так и по коморбидному фону, степени иммуносупрессии и исходным показателям. Пациенты с онкологическими заболеваниями на последних стадиях, с побочными иммунодепрессивными эффектами комбинированных (химиолучевая терапия) методов лечения в случае присоединения инфекционного осложнения, более того генерализации инфицирования и трансформации в септическое состояние или сепсис представляют группу пациентов, у которых своевременная и достоверная диагностика этих осложнений сопряжена с определенными трудностями, такими как исходно повышенный уровень ПКТ, отсутствие лейкоцитарной реакции, сниженная иммунологическая реактивность и в этих случаях прогностическая значимость ПКТ-теста как единственно достоверного доказательства наличия инфекционного агента отно-

сительна, особенно у онкологических пациентов с фебрильной нейтропенией [19].

Метастазирование как самый неблагоприятный признак прогрессирования онкологического процесса сопровождается изменениями в лабораторных показателях, интерпретация которых составляет значительные трудности и может снижаться ценность определения биомаркеров. В опубликованных работах указывается на повышение уровня ПКТ при множественных метастазах, но в то же время подчеркивается различие в пороговых значениях, отличающих метастазирование (до 0,34 нг/л) от развития септического процесса (от 0,5 нг/л) [20].

Предпринимались попытки выявить взаимосвязь между исходным повышением уровня ПКТ и показателем общей выживаемости у пациентов с IV стадией колоректального рака при пороговом значении ПКТ 0,05 нг/мл. Ретроспективный анализ показал значительную разницу в показателе 3-х летней выживаемости в этой категории пациентов (42,3 против 14,3% соответственно при $p = 0,0413$). Более показательны результаты относительно пациентов с I-III стадией процесса. В этом случае показатель 5-летней выживаемости составил (59,1 против 92,7% при $p < 0,0001$) в пользу тех больных, у кого исходный уровень ПКТ был ниже 0,08 нг/мл. В этом случае можно сказать о высокой прогностической значимости определения уровня ПКТ и контроля его в динамике в плане своевременной коррекции тактики проведения лечебных мероприятий [21].

Фебрильная нейтропения – достаточно грозное жизнеугрожающее осложнение противоопухолевой терапии даже в современных условиях развивается у 7-11% онкологических пациентов и в 11% случаев является причиной летального исхода [22]. Важность и значимость этого патологического синдрома подчеркивает разработка Американским обществом инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) и Американским обществом клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) специальных рекомендаций и руководств по оценке тяжести и лечению этой патологии у онкологических пациентов [23].

Сложность лечения таких пациентов заключается в максимально ранней диагностике причины повышения температуры и определении или исключении взаимосвязи с инфекционным агентом [24].

При подозрении на присоединение инфекционного компонента обязательное определение уровня ПКТ может помочь провести дифференциальную диагностику в сжатые сроки, не дожидаясь результатов бактериологического исследования. Результаты исследований подтверждают наличие взаимосвязи между исходно высоким уровнем ПКТ и риском генерализации инфекции, хотя однозначно заявить об этом не позволяло ограниченное количество наблюдений и методология мониторинга ПКТ [25].

В более поздних работах, проведенных на значительном количестве наблюдений уже однозначно подтверждается прогностическая значимость динамической оценки уровня ПКТ у пациентов с нейтропенической лихорадкой [26].

Определенный интерес вызывают результаты исследований по комплексной диагностике инфекционного компонента у онкологических пациентов фебрильной нейтропенией, с использованием ПКТ-теста, интерлейкина-10, пресепсина. Эти комбинации позволили с абсолютной достоверностью идентифицировать бактери-

емию, определить взаимосвязь между уровнем ПКТ и тяжестью сепсиса [27, 28].

В качестве предиктора сепсиса информативность ПКТ при превышении пороговых значений (0,05 нг/мл) превысила 80% [29]. Важное значение в этом случае имела периодичность определения этого показателя и соблюдение интервалов между анализами (12-24 часа в течение 3 суток).

Достаточно показательны результаты исследования значения динамического контроля ПКТ в плане оптимизации антибактериальной терапии у онкологических больных. Отсутствие клинического улучшения состояния позволяет сократить длительность применения антибиотиков резерва, при условии отсутствия достоверно значимого эффекта в течении 7 суток их применения [30].

Прогностическая значимость динамического контроля ПКТ определена в работе американских ученых, показавших что отсутствие снижения уровня ПКТ в течение 72 часов не менее чем на 80% от его максимального значения говорит о неэффективности проводимого лечения и приводит к двукратному увеличению летальности.

Нельзя не коснуться работ, в которых не выявлено положительных моментов от включения определения уровня ПКТ в диагностические алгоритмы [31, 32]. В этом плане исследовательские работы HiTEMP и ProACT схожи между собой, но назвать результаты принципиальными не представляется возможным по ряду причин, в числе основных на первом месте стоит однократное определение уровня ПКТ, отсутствие дифференциального подхода к причинному фактору и его определенности, относительной некорректности в интерпретации данных между группами пациентов, принимавших антибиотики независимо от уровня ПКТ.

Заключение: Современная медицина предполагает проведение лечебных мероприятий на безопасном и эффективном уровне, который невозможен без привлечения высокотехнологических и достоверных методов лабораторной диагностики. Определение и контроль ПКТ в практике целесообразно по нескольким причинам. В первую очередь в качестве диагностического компонента прежде всего при подозрении на генерализацию инфекционного процесса, септических осложнениях и сепсисе. ПКТ играет важную роль в дифференциальной диагностике лихорадочных состояний инфекционного и неинфекционного генеза в онкологии. Прогностическая информативность значения ПКТ позволяет своевременно корректировать диагностическую стратегию и терапевтическую тактику, контролировать антибактериальную терапию, ее длительность и эффективность. Определенное значение имеет динамический контроль (интервал 12-24 часа) уровня ПКТ при локализованных очагах инфекции в плане своевременного выявления генерализации инфекции.

Особенности течения онкологических заболеваний, в частности прогрессирование опухолевого роста, множественное метастазирование или нейроэндокринный компонент злокачественной опухоли, распад опухолевого образования или агрессивная химиотерапия, могут служить причиной достаточно высокого повышения уровня ПКТ. В этих условиях на первое место выходит периодичность определения уровня ПКТ в комплексе с бактериологическим исследованием биологического материала.

Технологические особенности выполнения ПКТ-теста в сравнении с бактериологическими исследованиями в экономическом плане могут существенно снизить

необходимость в выполнении последних при условии нахождения результатов ПКТ-теста в пределах референсных значений.

В качестве практических рекомендаций в соответствии результатами клинических исследований в качестве основных предлагается использовать следующие алгоритмы:

периодичность контроля ПКТ – 12-24 часа;

прекращение антибактериальной терапии при снижении уровня ПКТ на 80% от исходного (пороговый показатель – 0,5 нг/мл);

использование уровня ПКТ $\geq 2,0$ нг/мл после оперативного вмешательства в качестве предиктора для начала массивной антибактериальной терапии.

Несмотря на то, что результаты исследований ПКТ в онкологической практике неоднозначны, определение биомаркеров системного воспаления в процессе комплексной противоопухолевой терапии позволит своевременно выставить показания для назначения или усиления антибактериальной терапии, прогнозирования длительности и контроля ее эффективности у онкологических пациентов.

Список использованных источников:

1. Patout M., Salaun M., Brunel V., Bota S. Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers // *Clin. Biochem.* – 2014. – Vol. 47 (18). – P. 263-267. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.09.002>.
2. Sbrana A, Torchio M, Comolli G, Antonuzzo A, Danova M, Italian Network for Supportive Care in Oncology (NICSO). Use of procalcitonin in clinical oncology: a literature review // *New Microbiologica.* – 2016. – Vol. 39, №3. – P. 174-180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27284982/>.
3. Sitar M.E., Ipek B.O., Karadeniz A. Procalcitonin in the diagnosis of sepsis and correlations with upcoming novel diagnostic markers // *Int. J. Med. Biochem.* – 2019. – Vol. 2(3). – P. 132-140. <https://doi.org/10.14744/ijmb.2019.30502>.
4. Калашникова А.А. nCD64 и прокальцитонин в диагностике сепсиса: сходство и различие лабораторных показателей // *Лабораторная служба.* – 2019. – Т. 8, №4. – С. 7-12 [Kalashnikova A.A. nCD64 i procalcitonin v diagnostike sepsisa: srodstvo i razlichie laboratornykh pokazatelej // *Laboratornaya sluzhba.* – 2019. – Т. 8, №4. – С. 7-12 (in Russ.)] <https://doi.org/10.17116/labs201980417>.
5. Cleland D.A., Eranki A.P. Procalcitonin // In: *StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk539794/>.
6. Salinas M., López-Garrigós M., Flores E., Uris J, Leiva-Salinas C., Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working group. Procalcitonin in the Emergency Department: A potential expensive over-request that can be modulated through institutional protocols // *Am. J. Emerg. Med.* – 2018. – Vol. 36(1), - P. 158-160. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.07.033>.
7. Kip M.M.A., van Oers J.A., Shajiei A., Beishuizen A., Berghuis A.M.S., Girbes A.R., de Jong E., de Lange D.W., Nijsten M.W.N., IJzerman M.J., Koffijberg H., Kusters R. Cost-effectiveness of procalcitonin testing to guide antibiotic treatment duration in critically ill patients: results from a randomized controlled multicenter trial in the Netherlands // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22(1). – P. 293. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2234-3>.
8. Azzini A.M., Dorizzi R.M., Sette P., Vecchi M., Coledan I., Righi E., Tacconelli E. A 2020 review on the role of procalcitonin in different clinical settings: an update conducted with the tools of the Evidence Based Laboratory Medicine // *Ann. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 8 (9). – P. 610. <https://dx.doi.org/10.21037/atm-20-1855>.
9. Cabral L., Afreixo V., Santos F., Almeida .L, Paiva J.A. Procalcitonin for the early diagnosis of sepsis in burn patients: A retrospective study // *Burns.* – 2017. – Vol. 43. – P. 1427-1434. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.03.026>.
10. Максимова К.И., Засорин А.А. Результаты профилактики гнойно-септических осложнений при оперативном лечении больных пожилого возраста с субкомпенсированной кишечной непроходимостью опухолевой этиологии // *PMЖ. Мед. обозрение.* – 2020. – Т. 4, №3. – С. 143-147 [Maksimova K.I., Zasorin A.A. Rezul'taty profilaktiki gnojno-septicheskix oslozhenij pri operativnom lechenii bol'nyx pozhilogo vozrasta s subkompensirovannoj kishečnoj neproxodimost'yu opuxolevoj e'tiologii // *RMZh. Med. obozrenie.* – 2020. – Т. 4, №3. – С. 143-147 (in Russ.)] <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-3-143-147>.

11. Li J., Meng Q. Procalcitonin as a biomarker in early sepsis in cancer patients presenting to the emergency department // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2019. – Vol. 152, Suppl. 1. – P. S13. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aaq112.025>.
12. Shokripour M., Omidifar N., Salami K., Moghadami M., Samizadeh B. Diagnostic accuracy of immunologic biomarkers for accurate diagnosis of bloodstream infection in patients with malignancy: Procalcitonin in comparison with C-reactive protein // *Canad. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2020. – Vol. 7. – Art. ID 8362109. <https://doi.org/10.1155/2020/8362109>.
13. Durnaš B., Wątek M., Wollny T., Niemirowicz K., Marzec M., Bucki R., Gózdź S. Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections // *Onco Targets Ther.* – 2016. – Vol. 9. – P. 469-475. <https://doi.org/10.2147/OTT.S95600>.
14. Avrillon V., Locatelli-Sanchez M., Folliet L., Carbonnaux M., Perino E., Fossard G., Desseigne M., Freymond N., Geriniere L., Perrot E., Souquet P.-J., Couraud S. Lung cancer may increase serum procalcitonin level // *Infect. Disord. Drug Targets.* – 2015. – Vol. 15(1). – P. 57-63. <https://doi.org/10.2174/1871526515666150320162950>.
15. Chaftari P., Qdaisat A., Chaftari A.-M., Maamari J., Li Z., Lupu F., Raad I., Hachem R., Calin G., Yeung S.-C.J. Prognostic value of procalcitonin, c-reactive protein, and lactate levels in emergency evaluation of cancer patients with suspected infection // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13(16). – P. 4087. <https://doi.org/10.3390/cancers13164087>.
16. Trimboli P., Lauretta R., Barnabei A., Valabrega S., Romanelli F., Giovannella L., Appeteccia M. Procalcitonin as a postoperative marker in the follow-up of patients affected by medullary thyroid carcinoma // *Int. J. Biol. Markers.* – 2018. – Vol. 33(2). – P. 156-160. <https://doi.org/10.1177/1724600817747518>.
17. Dong R., Wan B., Lin S., Wang M., Huang J., Wu Y., Wu Y., Zhang N., Zhu Y. Procalcitonin and liver disease: A literature review // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2019. – Vol. 7(1). – P. 51-55. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00012>.
18. Mondragón A.L.R., Cantú-Rodríguez O.G., Garza-Acosta A.C., Gutiérrez-Aguirre C.H., Colunga Pedraza P.R., Tarín-Arzaga L.C., Jaime-Pérez J.C., Hawing Zárate J.A., González-Cantú G.A., Villalobos-Gutiérrez L.E., Jiménez-Castillo R.A., Vera-Pineda R., Gómez-Almaguer D. Performance of serum procalcitonin as a biochemical predictor of death in hematology patients with febrile neutropenia // *Blood Cells, Molecules, Diseases.* – 2021. – Vol. 90. – Art. ID 102586. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2021.102586>.
19. El Haddad H., Chaftari A.-M., Hachem R., Chaftari P., Raad I.I. Biomarkers of sepsis and bloodstream infections: The role of procalcitonin and proadrenomedullin with emphasis in patients with cancer // *Clin. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 67(6). – P. 971-977. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy331>.
20. Aziz S.A., Nelwan E.J., Sukrisman L., Suhendro S. Higher cut-off of serum procalcitonin level for sepsis diagnosis in metastatic solid tumor patients // *BMC Res. Notes.* – 2018. – Vol. 11. – P. 84. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3204-1>.
21. Miyake T., Iida H., Shimizu T., Ueki T., Kojima M., Ohta H., Yamaguchi T., Kaida S., Mekata E., Endo Y., Tani M. The elevation in preoperative procalcitonin is associated with a poor prognosis for patients undergoing resection for colorectal cancer // *Dig. Surg.* – 2021. – Vol. 38. – P. 80-86. <https://doi.org/10.1159/000511908>.
22. Сакаева Д.Д., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шабеева М.М. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении // *Злокачественные опухоли.* – 2020. – Т. 10, №3s2-2. – С. 45-51 [Sakaeva D.D., Kurmukov I.A., Orlova R.V., Shabaeva M.M. Prakticheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu febril'noj nejtropenii // *Zlokachestvennyye opuxoli.* – 2020. – Т. 10, №3s2-2. – С. 45-51 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-39>.
23. Tujula B., Hämmäläinen S., Kokki H., Pulkki K., Kokki M. Review of clinical practice guidelines on the use of procalcitonin in infections // *Infect. Dis. (Lond).* – 2020. – Vol. 52(4). – P. 227-234. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1704860>.
24. Юнаев Г.С., Курмуков И.А. Исходы лечения фебрильной нейтропении, осложнившейся развитием критического состояния. Злокачественные опухоли // *Злокачественные опухоли.* – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 31-37 [Yunaev G.S., Kurmukov I.A. Isxody lecheniya febril'noj nejtropenii, oslozhnivshejsya razvitiem kriticheskogo sostoyaniya. Zlokachestvennyye opuxoli // *Zlokachestvennyye opuxoli.* – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 31-37 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3-31-37>.
25. Hemming V., Jakes A.D., Shenton G., Phillips B. Prospective cohort study of procalcitonin levels in children with cancer presenting with febrile neutropenia // *BMC Pediatrics.* – 2017. – Vol. 17. – P. 2. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0766-8>.
26. Luo X., Chen S., Zhang J., Ren J., Chen M., Lin K., Zhu H., Zheng R., Zheng Z., Chen Z., Hu J., Yang T. Procalcitonin as a marker of Gram-negative bloodstream infections in hematological patients with febrile neutropenia // *Leukemia Lymphoma.* – 2019. – Vol. 60. – P. 2441-2448. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1581928>.
27. Doerflinger M., Haeusler G.M., Li-Wai-Suen C.S.N., Clark J.E., Slavin M., Babl F.E., Allaway Z., Mechinaud F., Smyth G.K., De Abreu L.R., Phillips B., Pellegrini M., Thursky K.A. Procalcitonin and interleukin-10 may assist in early prediction of bacteraemia in children with cancer and febrile neutropenia // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 641879. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.641879>.
28. Moustafa R., Albouni T., Aziz G. The role of procalcitonin and presepsin in the septic febrile neutropenia in acute leukemia patients // *PLoS ONE.* – 2021. – Vol. 16(7). – P. e0253842. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253842>.
29. Connolly M., Skaggs K., Sturdivant S., Vu J. MD Is procalcitonin a useful marker to predict sepsis in patients with febrile neutropenia? // *Evidence-Based Practice.* – 2020. – Vol. 23 (9). – P. 36-37. <https://doi.org/10.1097/EBP.0000000000000285>.
30. Haddad H.E., Chaftari A.M., Hachem R., Michael M., Jiang Y., Yousif A., Raad S., Jordan M., Chaftari P., Raad I. Procalcitonin guiding antimicrobial therapy duration in febrile cancer patients with documented infection or neutropenia // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8. – P. 1099. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19616-3>.
31. Schuetz P., Chiappa V., Briel M., Greenwald J.L. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: A systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms // *Arch. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 171 (15). – P. 1322-1331. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.318>.
32. Huang D.T., Yealy D.M., Filbin M.R., Brown A.M., Chang C.-C.H., Doi Y., Donnino M.W., Fine J., Fine M.J., Fischer M.A., Holst J.M., Hou P.C., Kellum J.A., Khan F., Kurz M.C., Lotfipour S., Lovvachio F., Peck-Palmer O.M., Pike F., Prunty H., Sherwin R.L., Southerland L., Terndrup T., Weissfeld L.A., Yabes J., Angus D.C., M.P.H. for the ProACT Investigators. Procalcitonin - guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379. – P. 236-249. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802670>.

ТҰЖЫРЫМ

ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ПРАКТИКАДА ПРОКАЛЬЦИТОНИН ДЕҢГЕЙІН АНЫҚТАУДЫҢ НӘТИЖЕЛЕРІ МЕН ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

Т.Т. Садықова¹, М.А. Кузикеєв², Б.Қ. Сәрсембаев³, Е.К. Оразбек¹

¹С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

²Қазақ-Ресей медициналық университет, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Рахат клиникасы» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Аурулардың асқынған ағымының зертханалық диагностикасына қойылатын заманауи талаптар прокальцитонин (PCT) деңгейін анықтау сияқты жоғары спецификалық және жоғары технологиялық зерттеу әдістерін қолдануды көздейді. PCT деңгейі бактериялық инфекция жалтыланған кезде гана көтеріледі және оның дәрежесін көрсетеді. Практикалық құндылығы PCT деңгейінің жоғарылау фактісі гана емес, сонымен қатар оның жоғарылау дәрежесі, үдемелі жоғарылауы немесе ұзақ мерзімді (3-5 күннен астам) жоғары деңгейде қалуы. Бұл көрсеткіштерді басқа клиникалық және зертханалық көрсеткіштердің өзгеруімен үйлестіре отырып, динамикалық түрде бағалау дер кезінде диагноз қоюға және аурудың нәтижесін болжауға мүмкіндік береді.

Зерттеудің мақсаты: онкологиялық науқастарда септикалық асқынулар түрінде пайда болатын инфекциялық процесті бекіту және жалтылауды уақтылы диагностикалау үшін PCT деңгейін динамикалық бақылаудың орындылығын бағалау болды.

Әдістері: Қатерлі ісіктер журналында, *Cochrane*, *PubMed*, *Oncology.ru*, *elibrary.ru*, *Medscape*, *NCBI* дерекқорлары мен кітапханаларында тақырыптық түйінді сөздерді іздеу жүргізілді.

Септикалық асқынулар түрінде жүретін спецификалық емес инфекциялық процестің дамуы және жалтылануы бар онкологиялық науқастарда уақыт бойынша PCT өзгерістерін зерттеу нәтижелеріне талдау жасалды.

Нәтижелер: PCT деңгейін анықтау және оны диагностикалық алгоритмдерге қосу қажеттілігі әртүрлі ғылыми еңбектерде дәлелденген, деректердің сенімділігі мен маңыздылығы дәлелді медицинаның ең жоғары деңгейіне сәйкес келеді.

PCT онкологиялық патологияда аз ақпараттандыратын басқа көрсеткіштермен салыстырғанда жұқпалы компонентті анықтауда өзінің жоғары ерекшелігін көрсетеді, мысалы, лейкоцитоз деңгейі, С-реактивті ақуыз (CRP) және т.б.

Кейбір ісік процесерінде PCT бастапқы деңгейі орташадан жоғары болуы мүмкін (0,5 нг/л), бірақ динамикалық бақылау жүргізілген емдік шаралардың тиімділігін және инфекциялық процесстің даму бағытын көрсетеді.

PCT деңгейін анықтауда жиіліктер мен интервалдарға ерекше мән беріледі. Белгілі бір жағдайларда, егер инфекциялық компонент тәуекел топтарында күдіктенсе, PCT деңгейін анықтауды тексерудің бастапқы кезеңіне қосуға болады.

Қорытынды: Онкологиялық тәжірибеде PCT зерттеулері нәтижелерінің екіұштылығына қарамастан, кешенді ісікке қарсы терапия процесінде жүйелі қабыну биомаркерлерін анықтау антибиотикалық терапияны тағайындауға немесе күшейтуге көрсеткіштерді уақтылы анықтауға, ұзақтығын болжауға және оның тиімділігін бақылауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: прокальцитонин, онкологиялық науқастар, сепсис, зертханалық диагностика.

ABSTRACT

PROCALCITONIN DETERMINATION IN ONCOLOGY – RESULTS AND PROSPECTS: A LITERATURE REVIEW

T.T. Sadykova¹, M. A. Kuzikeev², B.K. Sarsembaev³, E.K. Orazbek¹

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

²Kazakh-Russian medical university, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Rakhat Clinic LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Modern requirements for laboratory diagnostics of complicated courses of diseases provide for using highly specific and high-tech research methods like determining the level of procalcitonin (PCT). The PCT level increases only with the generalization of a bacterial infection and reflects the degree of generalization. Of practical value are an increase in the PCT level and the degree of such increase, a progressive increase, or a long-term (more than 3-5 days) high level. The assessment of this data over time, in combination with the changes in other clinical and laboratory parameters, allows for timely diagnosis and prediction of the outcome of the disease.

The study aimed to assess the feasibility of the PCT level dynamic control for timely diagnosis of the overlay or generalization of an infectious process in the form of septic complications in cancer patients.

Methods: A thematic search was carried out by keywords in the journal Malignant Tumors and Cochrane, PubMed, Oncology.ru, elibrary.ru, Medscape, and NCBI databases and libraries.

We analyzed the results of studies of changes in PCT dynamics in oncological patients who developed and generalized a nonspecific infectious process that proceeded in the form of septic complications.

Results: The need to determine the PCT level and its inclusion in the diagnostic algorithms has been confirmed in various research papers. The reliability and significance of these studies correspond to the highest levels of evidence-based medicine.

PCT shows its high specificity in identifying the infectious component compared to other less informative indicators in oncological pathologies, such as the level of leukocytosis, CRP, and others.

In some tumor processes, the initial level of PCT may be higher than the average (0.5 ng/l), but dynamic control will show the effectiveness of the therapeutic measures taken and the direction of development of the infectious process.

The frequency and intervals of determining the PCT level are of particular importance. In some instances, if an infectious component is suspected in risk groups, the PCT level determination could be included in the initial examination algorithm.

Conclusion: Despite the ambiguity of the PCT study results in oncological practice, the determination of systemic inflammation biomarkers in complex antitumor therapy will allow timely setting of indications for prescribing or intensifying antibiotic therapy, predicting the duration, and monitoring its effectiveness in oncological patients.

Keywords: procalcitonin (PCT), cancer patients, sepsis, laboratory diagnostics.

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

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Сарсембаев Б.К., Кузикеев М.А., Садыкова Т.Т.; научный дизайн – Сарсембаев Б.К., Оразбек Е.К.; исполнение заявленного научного исследования – Сарсембаев Б.К., Кузикеев М.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Сарсембаев Б.К., Садыкова Т.Т.; создание научной статьи – Сарсембаев Б.К., Кузикеев М.А., Садыкова Т.Т.

Сведения об авторах:

Садыкова Толкын Таждиновна – к.м.н., доцент, завуч кафедры Онкологии, КазНМУ имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +7-701-712-30-92, e-mail: sadykova.tolkyn@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4430-6784>;
 Кузикеев Марат Анатольевич (корреспондирующий автор) – доктор медицинских наук, врач онколог, доцент кафедры хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Казахстанско-российского медицинского университета, КРМУ г. Алматы, ул. Торекулова, Д. 71, 050000, Республика Казахстан, тел. +77073535999, e-mail: marat_kuzikeev@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4559-1276>.
 Сарсембаев Бауыржан Касымович – доктор медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог ТОО «Клиника Рахат» г. Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017886082; e-mail: bauyr_s_71@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5520-5615>;
 Оразбек Елдос Кибат ұлы – резидент кафедры Онкологии, КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: eldos.orazbek.90@gmail.com, ID ORCID: нет.

Руководство для авторов по оформлению рукописи

Редакция принимает для публикации теоретические, научно-практические, методические статьи, литературные обзоры, случаи из практики на казахском, русском и английском языках, посвященные организации онкологической службы, эпидемиологии онкологических заболеваний, профилактике опухолевых заболеваний, диагностике предопухолевых и опухолевых заболеваний, вопросам клинической онкологии, радиологии, экспериментальной онкологии и радиобиологии, психосоциальной помощи в онкологической службе, а так же подготовке кадров.

1. Подача статьи
2. Общие требования к оформлению титульного листа
3. Объем статьи
4. Структура статьи
5. Требования к содержанию исследовательских статей и обзоров литературы
6. Общие требования к оформлению статей
7. Требования к оформлению клинических случаев
8. Требования к оформлению списка использованных источников
9. Стоимость публикации

1. Подача статьи

Рукопись в редактируемом формате со всеми приложениями (титульный лист и основной текст статьи – обязательно; иллюстрации, таблицы – при наличии) подаётся в электронном виде через систему подачи статей: <https://ojs.oncojournal.kz/index.php/oncol-and-radiol-of-kazakhstan/>.

Для подачи статьи требуется пройти регистрацию в системе и далее следовать инструкциям на сайте. В следующих видеороликах представлены подробные инструкции по первичной регистрации в системе – <https://youtu.be/RKPAmTDf3G4>; подаче статьи – <https://youtu.be/lXKiMz3a-gQ>. Требования к оформлению подробно описаны ниже, а также представлены в видеоролике <https://youtu.be/Kk4n7uazqjQ>.

2. Общие требования к оформлению титульного листа

В отдельном файле под названием «титул» подаётся следующая обязательная информация:

1. Информация на языке статьи:
 - Название статьи,
 - Ф.И.О. авторов, научная степень, звание, место работы каждого автора (полное название организации, город, страна).
2. Информация на казахском языке:
 - Название статьи,
 - Ф.И.О. авторов, научная степень, звание, место работы каждого автора (полное название организации, город, страна);
 - Аннотация
 - Ключевые слова.
3. Информация на английском языке:
 - Название статьи,
 - Ф.И.О. авторов, научная степень, звание, место работы каждого автора (полное название организации, город, страна);
 - Аннотация
 - Ключевые слова
4. Данные авторов (на языке статьи, обязательно указать для всех авторов!):
 - ФИО – научное звание, должность, место работы, телефон, e-mail, ORCID
 - Адрес для корреспонденции: ФИО автора для корреспонденции, название и почтовый адрес организации полностью (или личный почтовый адрес)
 - Вклады авторов: вклад в концепцию – ФИО; научный дизайн – ФИО; исполнение заявленного научного исследования – ФИО; интерпретация заявленного научного исследования – ФИО; создание научной статьи – ФИО
 - Финансирование:
 - Конфликт интересов:

Для статей на казахском и английском языки пп. 2 и 3 меняются соответственно (русский/английский или русский/казахский).

Для иностранных авторов перевод выходных данных и аннотации на казахский язык предоставляет редакция журнала.

3. Объем статьи

Оригинальные исследования – 3-8 стандартных страниц (Стандартная страница – 1800 знаков без пробелов согласно статистике Word), казуистические сообщения (или клинический случай) – не более 3-5 страниц; обзоры литературы и лекции – 5-12 страниц.

4. Структура статьи

1. УДК (можно проверить на сайте <https://teacode.com/online/udc>).

2. Аннотация

Требования к Аннотации: объём – не более 300 слов на языке статьи. Структура Аннотации: актуальность, цель исследования, результаты, заключение.

3. Ключевые слова: 5-7 одиночных слов, не более 2-3 словосочетаний.

4. Текст статьи.

Обязательно должны быть выделены следующие разделы: Введение, Материалы и методы, Результаты, Обсуждение, Заключение. Название раздела указывается в тексте с красной строки и выделяется жирным шрифтом. Между разделами добавляется пустая строка. Названия подразделов могут выделяться курсивом. Пустая строка между подразделами не добавляется.

5. Список использованных источников (см. далее).

5. Требования к содержанию исследовательских статей и обзоров литературы

Должны быть выделены следующие разделы: Введение, Материалы и методы, Результаты и обсуждение, Выводы.

Введение: краткое отражение актуальности проблемы со ссылками на наиболее важные работы, цель и задачи исследования.

Материалы и методы: принципы подбора и характеристика материала, дизайн исследований, объем исследования, использованные методы. В каждой оригинальной статье (за исключением социально-гуманитарного направления), описывается методология исследования с указанием происхождения оборудования и материалов, методов статистической обработки данных и других способов обеспечения воспроизводимости результатов исследования. Новые методы необходимо описывать детально; при использовании ранее опубликованных и общеизвестных методов следует указать в тексте статьи автора и/или название метода и дать ссылку в списке использованных источников. Указывается информация о соблюдении этических норм (соблюдение авторских прав, утверждение протокола исследований этической комиссией, наличие информированного согласия пациента, информация о неразглашении персональных данных пациентов и прочей конфиденциальной информации, полученной в ходе профессионального взаимодействия).

Результаты: основные результаты исследования, обнаруженные закономерности.

Обсуждение: Сопоставление полученных результатов с данными в сообщениях в отечественной и зарубежной литературе.

Заключение: подведение итогов работы и рекомендации по применению полученных результатов.

6. Общие требования к оформлению статей

1. Шрифт – Times New Roman Cyr №14, межстрочное расстояние – 1,5 интервала. Формат файла – MS Word, текст оформляется в одну колонку.

2. Страницы должны быть пронумерованы внизу, по центру.

3. Перед подачей статьи проведите проверку на антиплагиат. Минимальный процент оригинальности текста: для оригинальных статей – 80%, для обзоров литературы – 50%.

4. Сокращения расшифровываются при первом их использовании и далее в тексте термин используется в сокращенной форме. Пример: «рак шейки матки (РШМ)».

5. Математические формулы нумеруются арабскими цифрами в круглых скобках в крайнем правом положении в той же строке. В формулах четко размечены все элементы: надстрочные и подстрочные индексы, прописные скобки и строчные буквы, сходные по написанию буквы и цифры (пример: О - буква и 0 - цифра).

6. Иллюстрации:

- Иллюстрации должны быть вставлены в тексте и также подаются отдельными файлами (обязательно!) в форматах *.xls, *.xlsx, *.eps, *.ai, *.pdf, *.cdr, *.png, *.jpg, *.jpeg или *.tiff. Названия файлов с иллюстрациями должны соответствовать нумерации иллюстраций в статье (пример: рис1, fig1). Минимальное разрешение иллюстраций – 300 dpi. Максимальный размер изображений – 120x210 мм;

- Ссылки на иллюстрации в тексте оформляются в круглых скобках словом «рисунок» с прописной буквы и номером (рисунок 1);

- Название иллюстрации размещается в тексте по центру и отделяется от текста дополнительными отступами до и после. Пример: Рисунок 1 – Динамика ...

- Если иллюстрация заимствована из другого источника, после названия иллюстрации следует указать номер данного источника в списке литературы в квадратных скобках. Пример: Рисунок 1 – Динамика ... [7].

7. Таблицы:

- Таблицы нумеруются последовательно арабскими цифрами, заголовок таблицы выравнивается по левому краю (пример: Таблица 1 - ...);

- Ссылки на таблицы приводятся в тексте (пример: «Данные приведены в таблице 1») или оформляются в круглых скобках словом с прописной буквы с указанием номера (таблица 1);

- Содержание таблицы печатается через 1 интервал, допускается уменьшение шрифта относительно остального текста;

- Данные в столбце 1 выравниваются по левой границе, в остальных столбцах – центрируются;

- Если таблица заимствована из другого источника, после названия таблицы следует указать номер данного источника в списке литературы в квадратных скобках. Пример: Таблица 1 – Группы больных раком шейки матки [7].

7. Требования к оформлению клинических случаев

1. К статьям с описанием клинических случаев применяются ВСЕ общие требования к титульному листу и оформлению статей (см. выше).

2. Требования к структуре описания клинического случая:

Введение: краткое резюме с описанием предыдущего собственного опыта и пояснением: почему этот случай уникален, со ссылками на литературу.

Информация о пациенте: обезличенная информация о пациенте, основные проблемы и симптомы заболевания.

Клинические данные: физическое обследование, клинические данные.

Диагностика: данные диагностических методов, диагностические проблемы.

Лечение: Указываются виды лечения, схемы, дозировки, продолжительность.

Результаты: оценка результатов лечения (диагностики); переносимость лечения.

Временная шкала: данные для этого эпизода медицинской помощи, представленные в виде временной шкалы (рисунок или таблица).

Обсуждение: Указываются сильные стороны и ограничения в подходе к описанному случаю, обсуждение соответствующей медицинской литературы, обоснование выводов, основные уроки и рекомендации.

Список использованных источников: (см. требования в разделе «Общие указания к оформлению рукописей»).

8. Требования к оформлению списка использованных источников

- Библиографические ссылки оформляются согласно ГОСТ 7.1-2003 (<http://docs.cntd.ru/document/1200034383>) независимо от языка публикации источника;

- При наличии doi статьи/книжного источника, следует указать его в формате «doi: 10.xxx/.../...» после библиографических данных. Если статья/книжный источник доступны в Интернете, но не имеют doi, укажите в конце адресную ссылку в Интернете;

- Все ссылки оформляются с полным списком авторов;

- Библиографические ссылки в тексте приводятся в квадратных скобках: [1, 3, 5-7] и нумеруются в порядке упоминания в тексте;

- В списке литературы источники размещаются в порядке упоминания их в тексте;

- Допустимые источники: работы отечественных и зарубежных авторов за последние 5-7 лет, для обзорных статей – за последние 10 лет;

- Допускается цитировать не более 10-20 источников, в обзорных статьях – до 50;

- Самоцитирование допускается в количестве не более 30% от общего списка использованных источников;

- Все ссылки оформляются с полным списком авторов (не допускается «...и др.);

- Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные ранее в журнале «Онкология и радиология Казахстана» (<http://oncojournal.kz/arhiv/>);

- Ссылки на интернет-сайты допустимы исключительно на научные Интернет-ресурсы и нормативные документы, с указанием URL или DOI публикации.

Обратите внимание, что ссылки на источники на иностранных языках приводятся на языке оригинала и оформляются по этим же правилам!!!

9. Стоимость публикации

Оплата составляет 10000 тенге за 1 статью (за исключением статей, в состав авторов которых входят сотрудники КазНИИОиР)

АО «КазНИИ онкологии и радиологии»

A05A2B4, г. Алматы, пр. Абая,91

РНН 600700010185

БИН 990240007098

ИИК KZ35914002203KZ00ENR (KZT)

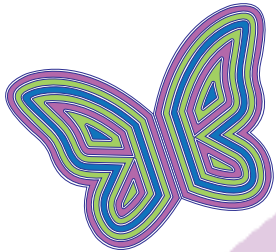
KZ33914002203US005FH (USD)

KZ06914002203RU00581 (RUB)

KZ75914002203EU002VK (EUR)

БИК SABRKZKA

ДБ АО «Сбербанк» г. Алматы



**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

