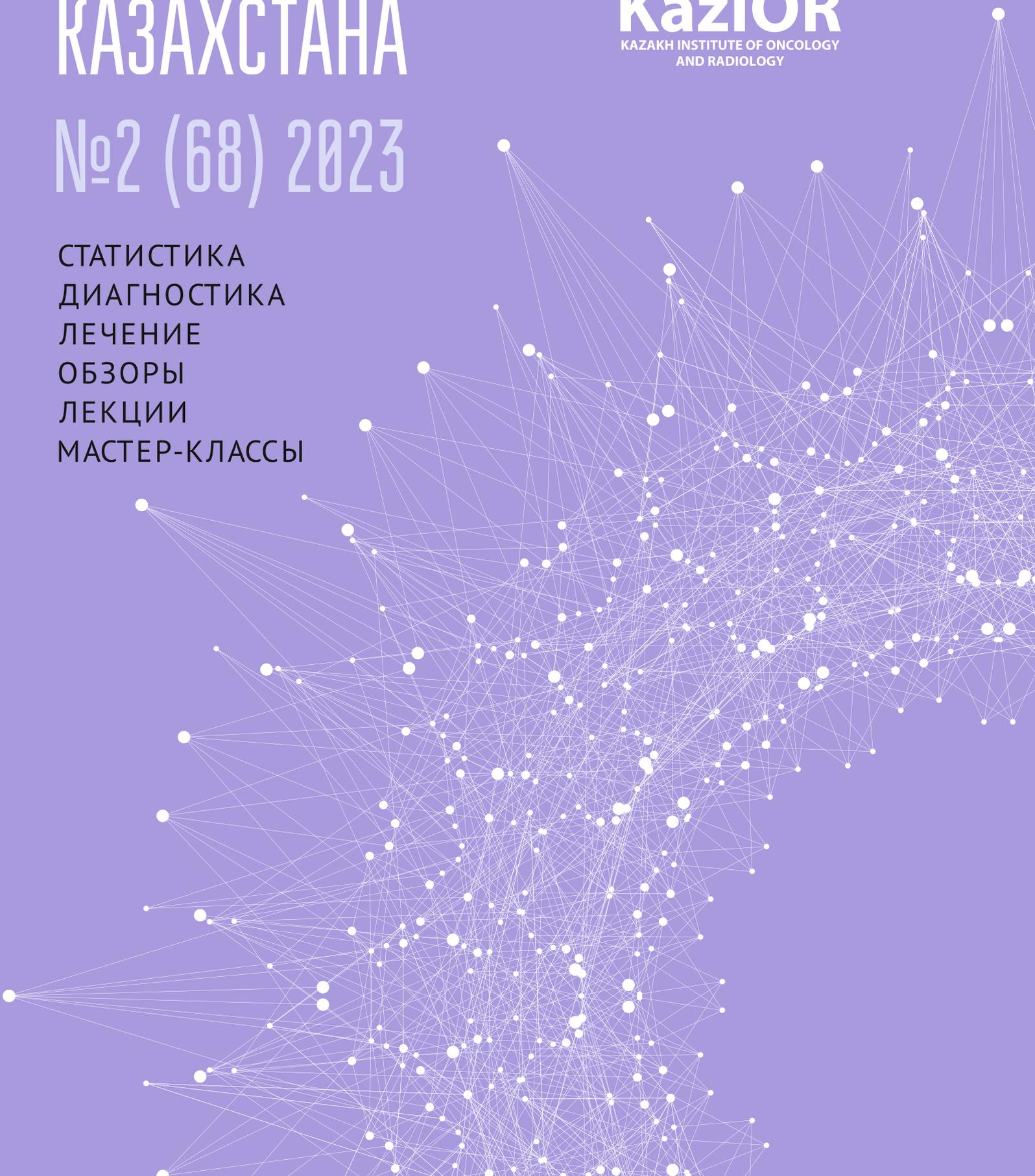


ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№2 (68) 2023



СТАТИСТИКА
ДИАГНОСТИКА
ЛЕЧЕНИЕ
ОБЗОРЫ
ЛЕКЦИИ
МАСТЕР-КЛАССЫ





Kazakhstan
Cancer
Society

Are you a member?
Ал сіз қауымдастыққа
кіргіңіз бе?



ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№2 (68) 2023

DOI журнала 10.52532/2521-6414

DOI выпуска 10.52532/2521-6414-2023-2-68-1-86

Научно-практический журнал АО «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**Веб-дизайнер -****Сисенилиев Ж.А.** – 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. № 47. Тираж 500 экз.
Журнал выпускается 1 раз в квартал

Содержание

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Т.Ю. Антропова, К.Д. Датбаев, Е.И. Ишкинин, Б.Г. Латыпова, О.К. Сеитов, Ж.Т. Худайбергенов. Создание и выполнение программы контроля качества линейного ускорителя 4

Н.А. Избагамбетов, Д.Р. Кайдарова, Р.О. Болатбекова, А.С. Шинболатова, Т.Э. Валиева, А.Е. Айдаров, Г.Б. Багатова, А.И. Сарменова, Д.Б. Жаксылыкова, А.С. Аккасова, А.А. Естаева, А.Р. Сатанова. Показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки в городе Алматы за 2005-2022 гг. 9

О.В. Шатковская, Д.Р. Кайдарова, М.Г. Оразгалиева, Э.Б. Сатбаева, С.О. Осикбаева, А.Б. Койшыбаева. Оптимизация методов молекулярно-генетической диагностики пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого путем внедрения тестирования ROS1 в Республике Казахстан..... 15

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.Г. Булегенова, А. Дунаева, С.С. Салиева, А.А. Ускенбаева. Двухпочечные разрывы и репарации ДНК при острых лейкозах 22

Г.А. Смагулова, М.А. Айтмагамбетова, Г.В. Векленко, Н.М. Кереева, А.Н. Жексенова, А. Аманжолкызы, А.Б. Туляева, Г.Б. Бакытжанов. Количественная оценка двухпочечных разрывов ДНК при доброкачественных и злокачественных заболеваниях молочной железы 28

ДИАГНОСТИКА

К.Е. Каракойшин, Ж.Ж. Жолдыбай, А.С. Айнакулова, Д.К. Толешбаев, Г.М. Мұхит, Е. Айсербай. Возможности DWI в диагностике рака предстательной железы 36

ЛЕЧЕНИЕ

Л.Н. Манжуова, Г.Т. Ташенова, А.Б. Тулебаева, Е.С. Сарсекбаев, А.С. Жайлаубаева, Г.Е. Омарова, Д.М. Егинбергенова. Роль клинико-гематологических и цитогенетических характеристик в программной терапии В-клеточных лейкозов у детей в Республике Казахстан 43

Ә.Т. Омар, Н.А. Кабилдина, Е.В. Крук, А.М. Тельманов, Ж.К. Кабилдин. Сүт безі қатерлі ісігінде неоадьювантты химиотерапияның тиімділігін бағалау 53

С.З. Сафина, Г.К. Мухамедьярова, В.В. Димитриева. Эндокринная токсичность ингибиторов иммунных контрольных точек в клинической практике 59

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

D.A. Abdussadyk, A.Zh. Beisenova. The prospects and challenges of CRISPR/Cas9 gene editing in cancer therapy: A literature review 64

Е.Б. Куракбаев, Б.С. Турдалиева, Л.Н. Манжуова, К.О. Омарова, Г.К. Абдилова, А.З. Кусаинов, С.С. Сапарбаев, В.В. Щукин. Международный опыт применения системы педиатрических признаков раннего предупреждения критических состояний у онкологических детей: Обзор литературы..... 69

Т.С. Насрытдинов. Прогностическая значимость жидкостной биопсии при КРР: Обзор литературы..... 76



Қайырлы күн, құрметті оқырмандар!

Міне, жаз мезгілі де бел ортасына таяп, «Қазақстанның онкологиясы мен радиологиясы» журналының кезекті нөмірі де шықты.

Редакциялық алқа мен рецензенттердің үйлесімді жұмысының және, әрине, сіздің жарияланымдарыңыздың арқасында біздің Журнал Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті тізімінде қалғанын қуанышпен хабарлаймыз. Ғылыми зерттеулердің нәтижелері, клиникалық практикадан алынған жағдайлар және практикалық қызмет тәжірибесі бізге жарияланымдардың сапасын арттыру бойынша барлық шарттарды орындауға және ҚР БҒМ талаптарына сай болуға мүмкіндік береді. Талаптардың бірі - редакциямен үлестес емес авторлардың мақалалары санын көбейту, оны біз орындап жатырмыз. Бірқатар мақалалар онкологиялық көмек көрсететін өңірлік ұйымдардағы, сондай-ақ жақын шетелдердегі әріптестермен бірлесіп дайындалды.

Балалар онкологтарының назарына онкологиялық балалардағы ауыр жағдайларды ерте алдын алудың педиатриялық белгілері (PEWS) жүйесін қолданудың халықаралық тәжірибесі ұсынылған.

Сүт безінің қатерсіз және қатерлі ісік аурулары кезіндегі генетикалық мутацияларды зерттеу бойынша бірлесіп орындалатын бағдарламалық-нысаналы жобалардың нәтижелері, жіті лейкоздар кезіндегі қос тізбекті үзілістер мен репарациялар мәселелері, сондай-ақ скрининг бағдарламаларын енгізу нәтижесінде 2005-2022 жылдардағы Алматы қаласындағы жатыр мойны обырымен сырқаттанушылық және өлім-жітім көрсеткіштерін талдау ерекше назар аударуды қажет етеді.

Сондай-ақ, колоректальды қатерлі ісік кезіндегі сұйықтықты биопсияның тиімділігін талдау және сүт безі қатерлі ісінде неoadъювантты химиотерапияның тиімділігін бағалау ұсынылды.

Өңірлік диспансерлерді жаңа жоғары технологиялық жабдықтау жағдайында өзекті болып табылатын сызықтық үдеткіштің жұмыс сапасын бақылау бағдарламасын құру және орындау сипатталған.

Қазақстанда ROS-1 тестілеуін енгізу арқылы өкпенің ұсақ жасушалы емес қатерлі ісігі бар науқастарды диагностикалауды жақсарту болашағы және қуық асты безінің қатерлі ісігін диагностикалаудағы DWI-дың мүмкіндіктері қуантады.

Оқырмандарымыз бен авторларымызға толағай табыс, шығармашылық тың идеялар және жаңа зерттеулер жүргізу үшін шалқар шабыт тілейміз!

*Құрметпен,
Дилыра Қайдарова*

«Қазақстанның онкологиясы мен радиологиясы» журналының бас редакторы.

Добрый день, уважаемые читатели!

Вот и середина лета – и очередной номер Журнала «Онкология и радиология Казахстана».

Рады сообщить, что наш Журнал остается в списке КОКСОН благодаря слаженной работе редколлегии и рецензентов и, конечно, вашим публикациям. Результаты научных исследований, случаи из клинической практики и опыт практической деятельности позволяют нам выполнять все условия по повышению качества публикаций и соответствовать требованиям МОН РК. Одним из требований является увеличение количества статей от авторов, не аффилированных с редакцией, что нами выполняется. Ряд статей были подготовлены совместно с коллегами из региональных организаций, оказывающих онкологическую помощь, а также из стран ближнего зарубежья.

Вниманию детских онкологов представлен международный опыт применения системы педиатрических признаков раннего предупреждения критических состояний (PEWS) у онкологических детей.

Отдельного внимания заслуживают статьи по результатам совместно выполняемых программно-целевых проектов по изучению генетических мутаций при доброкачественных и злокачественных заболеваниях молочной железы, вопросам двучепочечных разрывов и репараций при острых лейкозах, а также анализ показателей заболеваемости и смертности от рака шейки матки в г. Алматы за 2005-2022 гг. в результате внедрения скрининг программ.

Представлен анализ эффективности жидкостной биопсии при КРП и оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии при раке молочной железы.

Описано создание и выполнение программы контроля качества работы линейного ускорителя, что актуально в условиях оснащения региональных диспансеров новым высокотехнологичным оборудованием.

Радуют перспективы улучшения диагностики пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого в Казахстане путем внедрения тестирования ROS-1 и возможности использования DWI в диагностике рака предстательной железы.

Желаем нашим читателям и авторам успехов, творческих идей и вдохновения для новых исследований!

*С уважением,
Дилыра Кайдарова*

Главный редактор Журнала «Онкология и радиология Казахстана».

СОЗДАНИЕ И ВЫПОЛНЕНИЕ ПРОГРАММЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛИНЕЙНОГО УСКОРИТЕЛЯ

**Т.Ю. АНТРОПОВА¹, К.Д. ДАТБАЕВ^{1,2}, Е.И. ИШКИНИН¹, Б.Г. ЛАТЫПОВА¹,
О.К. СЕЙТОВ^{1,2}, Ж.Т. ХУДАЙБЕРГЕНОВ^{1,2}**

¹КГП на ПХВ «Алматинский Онкологический Центр», Алматы, Республика Казахстан;

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность: В статье рассматриваются современные проблемы в области обеспечения качества проводимых услуг на линейных ускорителях с точки зрения нормативно-правовой базы, а также с точки зрения частоты проведения процедур контроля. Научная новизна заключается в разработке программы контроля качества линейного ускорителя с подробным описанием самих процедур и с рекомендациями по частоте проведения тестов.

Цель исследования – разработка и апробация набора достаточно простых методик контроля механических и дозиметрических параметров аппарата, которые, тем не менее, соответствовали бы минимальным требованиям для проведения высокотехнологичной лучевой терапии согласно международным рекомендациям Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и Американского общества медицинских физиков (AAPM).

Методы: При разработке программы контроля качества для линейного ускорителя TrueBeamSTx (Varian, США), установленного в Алматинском онкологическом центре (Казахстан), мы опирались на рекомендации МАГАТЭ и AAPM с учетом того, что на ускорителе будет выполняться лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT, VMAT), стереотаксическая радиохирургия и стереотаксическая лучевая терапия (SRS, SRT) с использованием контроля по изображениям (IGRT), что предъявляет более жесткие требования к контролю как механических, так и дозиметрических характеристик.

Результаты: За трехлетний период эксплуатации ускоритель TrueBeamSTx показывает хорошую стабильность механических и дозиметрических характеристик, что проверяется с помощью систематических тестов по разработанной авторами статьи программе контроля качества. Участие в программе почтового контроля доз МАГАТЭ/ВОЗ с помощью радиофотолюминесцентных детекторов в 2019-2022 гг. показало высокую точность дозиметрических измерений и расчетов: 0,1-1,7% при допуске 5%.

Заключение: Была разработана программа контроля качества для высокоэнергетического линейного ускорителя; полученные результаты по всем характеристикам соответствуют допустимым значениям. Для эффективного и безопасного использования лучевой терапии необходима разработка программы контроля качества, для всех видов оборудования лучевой терапии конкретно для каждого учреждения, а также независимая проверка выполнения этой программы.

Ключевые слова: лучевая терапия, линейный ускоритель, контроль качества, дозиметрическое оборудование.

Введение: Одной из важнейших составляющих программы обеспечения качества лучевой терапии является контроль физико-технических параметров используемого оборудования. По общепринятым рекомендациям Международной Комиссии по Радиационным Единицам и Измерениям (МКРЕ) [1] в лучевой терапии подведенная к пациенту доза должна находиться в пределах $\pm 5\%$ от предписанной дозы. Каждый этап лучевой терапии должен быть выполнен с погрешностью меньшей 5%.

Дозиметрические и механические характеристики лучевого аппарата должны обеспечивать точное осуществление рассчитанного дозиметрического плана лучевого лечения для каждого пациента. Для этого на каждый радиотерапевтический аппарат должна быть разработана программа контроля качества, включающая периодический контроль механических и дозиметрических характеристик аппарата, влияющих на точность подведения дозы к очагу. В настоящее время существует ряд международных рекомендаций по периодическому контролю механических и дозиметрических характеристик аппаратов лучевой терапии, в том числе линейных ускорителей [2, 3]. Однако они являются именно рекомендациями, которые надо адапти-

ровать к конкретному аппарату и учреждению, проводящему лучевую терапию, применяемым методикам лучевого лечения, имеющемуся дозиметрическому и другому вспомогательному оборудованию. Программа контроля качества базируется на данных, полученных при приемке лучевого аппарата и подготовке его к клинической эксплуатации (commissioning), которые имеют свои особенности для каждого типа аппарата и системы дозиметрического планирования. Разработка программы контроля качества является одной из важнейших обязанностей медицинских физиков отделения лучевой терапии.

Были выявлены пробелы в имеющейся нормативно-правовой базе в области предоставления онкологической помощи пациентам Республики Казахстан и описаны способы их корректировки, с точки зрения обеспечения качественного предоставления услуг высокотехнологичной лучевой терапии на линейных ускорителях. Для эффективного и безопасного проведения лучевой терапии необходима разработка программы контроля качества для всех видов оборудования лучевой терапии конкретно для каждого учреждения и независимая проверка выполнения этой программы.

Цель исследования – разработка и апробация набора достаточно простых методик контроля механических и дозиметрических параметров аппарата, которые, тем не менее, соответствовали бы минимальным требованиям для проведения высокотехнологичной лучевой терапии согласно международным рекомендациям Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и Американского общества медицинских физиков (AAPM).

Материалы и методы: При разработке программы контроля качества для линейного ускорителя TrueBeamSTx (Varian, CA, США), установленного в Алматинском онкологическом центре (Казахстан), мы опирались на рекомендации Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) [2] и Американского общества медицинских физиков (American Association of Physicists in Medicine, AAPM) [3-5] с учетом того, что на ускорителе будет выполняться лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT, VMAT), стереотаксическая радиохирургия и стереотаксическая лучевая терапия (SRS, SRT) с использованием контроля по изображениям (IGRT), что предъявляет более жесткие требования к контролю как механических, так и дозиметрических характеристик. Дозиметрическое оборудование фирмы IBA-Dosimetry (Шварценбрюк, Германия), а также поставленные в комплекте с ускорителем фантомы и принадлежности, планы по контролю качества, заложенные в программное обеспечение ускорителя, позволяют выполнять многие, но не все необходимые тесты, поэтому было приобретено также некоторое дополнительное оборудование, например устройство Iso-Align (CIVCO, США) и радиохромная пленка RTQA2 (Gafchromic, NJ, США).

Протоколы всех дозиметрических и механических тестов ведутся по программе контроля качества, раз-

работанной авторами статьи и утвержденной руководителем АОЦ. Ведется статистика всех проведенных измерений с анализом отклонений от базовых данных.

Результаты: В процессе создания программы контроля качества методики выполнения некоторых тестов пришлось разрабатывать самостоятельно, так как не всегда в литературе можно найти достаточно подробную информацию. Частота проведения тестов нами устанавливалась таким образом, чтобы обеспечить необходимые контрольные процедуры за небольшое время в связи с большой лечебной нагрузкой аппарата, а также с учетом имеющегося дозиметрического оборудования. Так, необходимо ежедневно до начала лечебной работы проверять ряд характеристик ускорителя, таких как точность размеров светового поля, точность лазеров и оптического дальномера, постоянство радиационного выхода каждого пучка (на ускорителе TrueBeamSTx имеется 6 фотонных пучков: 4, 6, 10, 15 МВ и пучки 6 и 10 МВ с высокой мощностью дозы без выравнивающего фильтра). Программа Machine Performance Check (MPC), входящая в программное обеспечение ускорителя TrueBeam, с использованием специального фантома IsoCal позволяет за 30 минут проверить основные геометрические и радиационные характеристики.

За трехлетний период эксплуатации ускоритель TrueBeamSTx показывает хорошую стабильность механических и дозиметрических характеристик, что проверяется с помощью систематических тестов по программе контроля качества, разработанной в Отделении лучевой терапии АОЦ. Участие в программе почтового контроля доз МАГАТЭ/ВОЗ с помощью радиофотolumинесцентных детекторов в 2019-2022 гг. показало высокую точность дозиметрических измерений и расчетов: 0,1 -1,7% при допуске 5% [6] (Таблица 1).

Таблица 1 – Результаты ежедневного контроля геометрических и радиационных характеристик по данным программы Machine Performance Check (MPC) за период 2019-2022 гг.

Характеристика	Допуск по MPC	Среднее фактическое значение
Положение гентри	0,3°	0,23
Положение коллиматора	0,5°	0,13
Положение лепестков многолепесткового коллиматора	0,5 мм	0,25
Положение лечебного стола		
продольное	0,7 мм	0,17 мм
поперечное	0,7 мм	0,12 мм
вертикальное	1,9 мм	0,07 мм
поворот	0,4°	0,06°
Постоянство радиационного выхода	2%	0,65%
Однородность пучка	2%	0,35%
Положение изоцентра MV визуализации	0,5 мм	0,19 мм
Положение изоцентра KV визуализации	0,5 мм	0,23 мм

После нескольких месяцев ежедневного выполнения MPC мы убедились в стабильности всех контролируемых характеристик и уменьшили частоту проведения этого теста до трех раз в неделю. Однако, так как не допустимо полагаться только на один метод контроля, еженедельно нами проводится проверка механических и дозиметрических характеристик с помощью матрицы детекторов StarTrack, контролируется постоянство радиационного выхода, энергии, симметрии и равномерности пучков, а также точность лазеров, дальномера, размеров светового поля.

Ежемесячная проверка радиационного выхода фотонных пучков нами выполняется посредством измерений ионизационной камерой в водном фантоме по дозиметрическому протоколу МАГАТЭ TRS-398 [7]. Если отклонение мощности дозы на глубине максимума превышает 1% от требуемой величины (1 сГр на 1 мониторинную единицу), то производится калибровка пучка.

Ежеквартально проводится контроль глубинных дозных распределений и профилей пучков на системе сканирования пучков с большим водным фан-

томом Blue Phantom 2. Ежеквартально выполняется контроль совпадения радиационного и механического изоцентра ускорителя с помощью радиохромной пленки RTQA2, Ashland (тест Star shot). Анализ выполняется по программе IsoCheck. Величина расхождения всегда меньше 1 мм, что соответствует допуску для стереотаксиса.

Ежегодный контроль включает также проверку стабильности зависимости радиационного выхода от размера поля (output factors), коэффициентов всех динамических клиньев, линейность и постоянство выхода мониторных единиц. За 3 года эксплуатации ускорителя TrueBeamSTx наши измерения показали высокую стабильность этих характеристик (Таблица 2).

Таблица 2 – Стабильность дозиметрических характеристик фотонных пучков ускорителя TrueBeamSTx за 2019-2022 гг.

Характеристика	Доза в опорной точке	Энергия пучка (индекс качества)	Коэффициенты радиационного выхода	Коэффициенты динамических клиньев
Расхождение с базовыми данными	0,1-0,9%	0,1-0,6%	0,1 -0,8%	0-0,5%
Допуск	1 %	1%	2 %	2%

Лучевая терапия с модуляцией интенсивности требует высокой точности позиционирования пациента, что достигается применением методики IGRT. Ускоритель TrueBeamSTx имеет киловольтную рентгеновскую (в режимах снимков, флюороскопии и компьютерной томографии конусным пучком) и мегавольтную (портальная визуализация) системы получения изображений. Портальная дозиметрия с использованием системы мегавольтной визуализации EPID применяется также для верификации дозиметрических лечебных планов с модуляцией интенсивности. Поэтому точность систем визуализации требует систематического контроля. Ускорители Varian имеют программы калибровки всех режимов систем визуализации (PVA Calibration). Эти калибровки выполняются ежемесячно, после калибровки радиационного выхода (абсолютной дозиметрии). Однако, поскольку для стереотаксической терапии требуется более высокая точность, мы стали проводить калибровку и верификацию изоцентра (т.е. проверку точности совпадения изоцентра систем визуализации с изоцентром ускорителя) еженедельно. Еженедельное расхождение не превышает 0,2 см, а после калибровки и верификации не превышает 0,02 см. Так как для выполнения стереотаксической радиохирургии требуется совмещение изоцентров визуализации и аппарата в пределах 1 мм, перед каждым сеансом SRS проводим дополнительную калибровку и верификацию.

Еженедельно проводится проверка точности перемещения лечебного стола по изображениям с помощью кубического пластикового фантома с контрастным шариком в центре (Cubic Phantom). Коррекция позиционирования по СВСТ-изображениям выполняется с точностью менее 1 мм.

На основании рекомендаций AAPM [4] нами были разработаны тесты для контроля мегавольтной и киловольтной систем визуализации с использованием фантомов CatPhan 604, Las Vegas phantom, Leeds TOR 18FG, выполняемые 2 раза в год. Контролируемые характеристики включают масштабирование, пространственное разрешение, контраст, однородность и шум изображения, постоянство единиц Хаунсфилда для СВСТ-изображений.

Программа контроля качества включает также тесты для многолепесткового коллиматора (МЛК). Это еженедельные проверки точности позиционирования лепестков и воспроизводимости позиций в статиче-

ском режиме (тестовые планы имеются в программном обеспечении ускорителя), а также тесты для проверки МЛК в динамическом режиме, которые проводятся по планам и методам анализа, разработанным Varian для всех типов МЛК. Один раз в год проводится проверка соответствия светового и радиационного полей, создаваемых МЛК, с помощью радиохромной пленки RTQA2, измерение величины дозиметрического зазора и коэффициента пропускания МЛК.

Измерения дозиметрических характеристик проводятся после выполнения проверок механических параметров. Большинство механических тестов (проверка положения изоцентра, точности перемещений гентри, коллиматора и лечебного стола, положение шторок коллиматора, показаний оптического дальномера и др.) удобно и быстро выполняются с помощью устройства Iso-Align, CIRS (многоцелевое устройство для точного выравнивания).

Поскольку ежеквартальные и ежегодные измерения занимают много времени, мы проводим их по вечерам и в выходные дни, чтобы не останавливать процесс лечения пациентов.

Обсуждение: Проведение систематических проверок характеристик аппарата лучевой терапии совершенно необходимо для обеспечения точности и эффективности лучевого лечения. Это комплекс, складывающийся из ежедневных, еженедельных, ежемесячных, ежеквартальных и годовых проверок, и осуществлять их должны физики и инженеры отделения лучевой терапии, как и установлено «Стандартом оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан», параграф 2, п. 79 [8], что соответствует международной практике. Это необходимый и обязательный аспект использования медицинских ускорителей заряженных частиц, на которое оформляется лицензия Комитета атомного и энергетического надзора и контроля Республики Казахстан (РК) («Обращение с приборами и установками, генерирующими ионизирующее излучение»). К сожалению, в настоящее время разрешение на проведение операций по контролю качества работы источников ионизирующего излучения, а также приборов, оборудования, установок, содержащих такие источники или генерирующих ионизирующее излучение, оформляется лицензией на Предоставление услуг в области использования атомной энергии. Это делается по аналогии с контролем эксплуатацион-

ных параметров рентгенодиагностических аппаратов, ежегодное проведение которого регламентируется «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к радиационно-опасным объектам» [9] без учета различия в проведении контроля качества для рентгенодиагностических аппаратов и медицинских ускорителей. Если для первых достаточно проведение контроля эксплуатационных характеристик 1 раз в год, то для аппаратов лучевой терапии этого не может быть достаточно. Такой подход приводит к тому, что осуществляемая физиками и инженерами клиники программа контроля качества не учитывается при оформлении лицензий. Необходимо внести коррективы в нормативные документы Министерства здравоохранения РК и Комитета атомного и энергетического надзора и контроля МАЭК (КАЭНК) и включить Программу контроля качества в комплект документов на оформление лицензии на обращение с приборами и установками, генерирующими ионизирующее излучение. К сожалению, не во всех отделениях лучевой терапии лечебных учреждений РК имеются и выполняются программы контроля качества, включающие все необходимые аспекты и соответствующие современному уровню требований. По нашему мнению, независимый контроль могла бы осуществлять экспертная группа из квалифицированных специалистов, физиков и инженеров, утвержденная МЗ РК. Эксперты, включенные в эту группу, систематически проводили бы такие проверки и оказывали бы помощь специалистам лечебного учреждения в создании программ контроля качества и разработке методов выполнения тестов, что способствовало бы повышению точности осуществления лучевой терапии. Для обеспечения качества и безопасности лучевой терапии очень важен независимый контроль выполнения дозиметрических измерений и других процедур, входящих в программу контроля качества радиотерапевтического аппарата [10].

Заключение: Нами была разработана программа контроля качества для высокоэнергетического линейного ускорителя, полученные результаты которой по всем характеристикам соответствуют допустимым значениям. Для эффективного и безопасного использования лучевой терапии необходима разработка программы контроля качества для всех видов оборудования лучевой терапии конкретно для каждого учреждения и независимая проверка выполнения этой программы.

Список использованных источников:

1. Determination of absorbed dose in a patient irradiated by beams of X or gamma rays in radiotherapy procedures. ICRU report 24. US: International Commission on Radiation Units and Measurements. – 1987. <https://inis.iaea.org/search/searchsingleRecord.aspx?recordsFor=SingleRecord&RN=25005992>
2. International Atomic Energy Agency (IAEA). Setting Up a Radiotherapy Programme: Clinical, Medical Physics, Radiation Protection and Safety Aspects. – Vienna, 2008. https://www-pub.iaea.org/mtcd/publications/pdf/pub1296_web.pdf
3. Klein E.E., Hanley J., Bayouth J., Yin F.F., Simon W., Dresser S., Serago C., Aguirre F., Ma L., Arjomandy B., Liu C., Sandin C., Holmes T. American Association of Physicists in Medicine. Task Group 142 report: quality assurance of medical accelerators // Med. Phys. – 2009. – Vol. 36. – P. 4197-4212. <https://doi.org/10.1118/1.3190392>
4. Bissnonette J.P., Balter P.A., Dong L., Langen K.M., Lovelock D.M., Miften M., Moseley D.J., Pouliot J., Sonke J.J., Yoo S. Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing CT-based technologies: a report of the AAPM TG-179 // Med. Phys. – 2012. – Vol. 39. – P. 1946-1963. <https://doi.org/10.1118/1.3690466>
5. Hanley J., Dresser S., Simon W., Flinn R., Klein E., Letourneau D., Liu C., Yin F.F., Arjomandy B., Ma L., Aguirre F., Jones J., Bayouth J., Holmes T. AAPM Task Group 198 Report: An implementation guide for TG 142 quality assurance of medical accelerators // Med. Phys. – 2021. – Vol. 48(10). – P. e830-e885. <https://doi.org/10.1002/mp.14992>
6. Ижевская И. Принципы предоставления услуги МАГАТЭ/ВОЗ по почтовой ТЛД-проверке калибровки пучков для радиотерапевтических центров. – Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ), Лаборатории МАГАТЭ в Зайберсдорфе, Австрия, 2012. [Izhevskaya I. Principy predostavleniya uslugi MAGATE'/VOZ po pochtovoj TLD-proverke kalibrovki puchkov dlya radioterapevticheskikh centrov. – Mezhdunarodnoe agentstvo po atomnoj energii (MAGATE'), Laboratorii MAGATE' v Zajbersdorfe, Avstriya, 2012]. [http://www-naweb.iaea.org/nahu/DMRP/documents/Principles_of_Operation_\(Russian.pdf](http://www-naweb.iaea.org/nahu/DMRP/documents/Principles_of_Operation_(Russian.pdf)
7. International Atomic Energy Agency (IAEA). Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy // Technical Reports Series. – 2000. – No. 398. https://www-pub.iaea.org/mtcd/publications/pdf/trs398_scr.pdf
8. Об утверждении стандарта организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 ноября 2021 года, №ҚР ДСМ-112 [Ob utverzhdenii standarta organizatsyi okazanya onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Respubliki Kazakhstan. Prikaz Ministra zdorvoohroneniya Respubliki Kazakhstan ot 12 noyabrya 2021 goda, №KR DSM-112 (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100025167>
9. Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к радиационно-опасным объектам». Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 августа 2022 года, № ҚР ДСМ-90 [Ob utverzhdenii Sanitarnyx pravil «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k radiacionno-opasnym ob'ektam». Prikaz Ministra zdorvoohroneniya Respubliki Kazaxstan ot 25 avgusta 2022 goda, № QR DSM-90 (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V22000>
10. Требования к точности и факторы неопределенности в лучевой терапии // . – 2022. – No. 31 [Trebovaniya k tochnosti i faktory neopredelennosti v luchevoj terapii // . – 2022. – No. 31] https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/P1679_HH31_web.pdf

АНДАТПА

СЫЗЫҚТЫҚ ҮДЕТКІШТІҢ САПАСЫН БАҚЫЛАУ БАҒДАРЛАМАСЫН ҚҰРУ ЖӘНЕ ОРЫНДАУ

Т.Ю. Антропова¹, К.Д. Датбаев^{1,2}, Е.И. Ишкенин¹, Б.Ф. Латыпова¹, О.Қ. Сеитов^{1,2}, Ж.Т. Худайберген^{1,2}

¹«Алматы онкология орталығы» ШЖҚ КМК, Алматы, Қазақстан Республикасы;

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

Өзектілігі: Мақалада көрсетілетін қызметтердің сапасын қамтамасыз ету саласындағы заманауи проблемалар нормативтік-құқықтық база тұрғысынан қарастырылған, сондай-ақ сызықтық үдеткіштерде-тексеру процедураларының жиілігі бойынша бақылау. Ғылыми жаңалық процедуралардың өзін егжей-тегжейлі сипаттайтын және сынақтардың жиілігі бойынша ұсыныстары бар желілік үдеткіштің сапасын бақылау бағдарламасын әзірлеуде жатыр.

Зерттеудің мақсаты – құрылғының механикалық және дозиметриялық параметрлерін бақылаудың қарапайым әдістерінің кешенін әзірлеу және сынау, бірақ олар халықаралық ұсынымдарға сәйкес жоғары технологиялық сәулелік терапияға қойылатын минималды талаптарға жауап береді. Атом энергиясы жөніндегі халықаралық агенттік (МАГАТЭ) және Американдық медициналық физиктер қоғамы (AAPM).

Әдістері: Алматыдағы онкологиялық орталықта (Қазақстан) орнатылған TrueBeamSTx сызықтық үдеткішінің (Varian, АҚШ) сапасын бақылау бағдарламасын жасау кезінде біз МАГАТЭ және ААРМ ұсыныстарына сүйендік. Үйеткіш интенсивтік модуляцияланған сәулелік терапияны (IMRT, VMAT), стереотактикалық радиохирургияны және кескінді басқаратын стереотактикалық сәулелік терапияны (SRS, SRT) орындайды.

Механикалық және дозиметриялық сипаттамаларды бақылауға қатаң талаптар қойылады.

Нәтижелер: Үш жылдық жұмыс кезеңінде TrueBeamSTx үдеткіші механикалық және дозиметриялық сипаттамалардың жақсы тұрақтылығын көрсетеді, ол мақала авторлары әзірлеген жүйелі сынақтар арқылы тексеріледі. Сапасын бақылау бағдарламасы 2019-2022 жж. радиофотолуминесцентті детекторларды пайдалана отырып, МАГАТЭ/ӘДҰ пошта дозасын бақылау бағдарламасына қатысу. дозиметриялық өлшеулер мен есептеулердің жоғары дәлдігін көрсетті: 0,1-1,7% рұқсат етілген 5%.

Қорытынды: Жоғары энергиялық сызықтық үдеткішке сапасын бақылау бағдарламасы әзірленді; барлық сипаттамалар бойынша алынған нәтижелер рұқсат етілген мәндерге сәйкес келеді. Сәулелік терапияны тиімді және қауіпсіз қолдану үшін сәулелік терапия жабдықтарының барлық түрлерінің сапасын бақылау бағдарламасын әзірлеу қажет. Әрбір мекемеге тән, сондай-ақ осы бағдарламаның орындалуын тәуелсіз тексеру

Түйін сөздер: сәулелік терапия, сызықтық үдеткіш, сапаны бақылау, дозиметриялық жабдықтар.

ABSTRACT

DEVELOPING AND IMPLEMENTING THE QUALITY CONTROL PROGRAM ON A LINEAR ACCELERATOR

T.Yu. Antropova¹, K.D. Datbayev^{1,2}, E.I. Ishkinin¹, B.G. Latypova¹, O.K. Seitov^{1,2}, Zh.T. Khudaibergenov^{1,2}

¹«Almaty oncological center» MSE on REM, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

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

Relevance: The article deals with modern problems in the field of ensuring the quality of services provided on linear accelerators from the point of view of the regulatory framework, as well as from the point of view of the frequency of control procedures. The scientific novelty lies in elaborating a linear accelerator quality control program with detailed procedure descriptions and testing frequency recommendations.

The study aimed to develop and test a set of simple methods for controlling the linear accelerator's mechanical and dosimetric parameters, which would meet the minimum requirements for high-tech radiation therapy following IAEA and AAPM international recommendations.

Methods: In developing the quality control program for the TrueBeamSTx linear accelerator (Varian, USA) installed at the Almaty Oncological Center (AOC, Kazakhstan), we relied on the recommendations of the International Atomic Energy Agency (IAEA) and the American Association of Physicists in Medicine (AAPM), taking into account that intensity-modulated radiotherapy (IMRT, VMAT), stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy (SRS, SRT), using image-guided radiation therapy (IGRT) will be performed on the accelerator; which imposes more stringent requirements for control of both mechanical and dosimetry characteristics

Results: Over three years of operation, the TrueBeamSTx accelerator shows good stability of mechanical and dosimetric characteristics, verified using systematic tests according to the quality control program developed by the authors of this article. The IAEA/WHO mail dose monitoring program using radiophotoluminescent detectors, implemented in 2019-2022, showed high dosimetric measurements and calculations accuracy of 0.1-1.7%, at a tolerance of 5%.

Conclusion: A quality control program for a high-energy linear accelerator has been developed; the results obtained for all characteristics correspond to the permissible values. The effective and safe use of radiotherapy requires the development of a quality control program for all radiotherapy equipment specifically for each institution and independent verification of the implementation of this program.

Keywords: Radiation therapy, linear accelerator, quality control, dosimetry equipment.

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено на базе КГП на ПХВ «Алматинский Онкологический Центр».

Вклад авторов: вклад в концепцию – Антропова Т.Ю., Датбаев К.Д.; научный дизайн – Ишкинин Е.И., Латыпова Б.Г., Seitov O.K.; исполнение заявленного научного исследования – Датбаев К.Д., Худайбергенов Ж.Т.; интерпретация заявленного научного исследования – Латыпова Б.Г., Ишкинин Е.И.; создание научной статьи – Антропова Т.Ю., Датбаев К.Д.

Сведения об авторах:

Антропова Т.Ю. – физик, преподаватель физики, медицинский физик отделения лучевой терапии, КГП на ПХВ «Алматинский Онкологический Центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77055652245, e-mail: tantropova@mail.ru; ORCID ID: 0009-0007-5324-194X;

Датбаев К.Д. (корреспондирующий автор) – магистр технических наук, инженер по обслуживанию линейных ускорителей, отделение дозиметрии и физико-технического обеспечения лучевой терапии, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»; медицинский физик, отделение лучевой терапии, КГП на ПХВ «Алматинский Онкологический Центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77718507486, e-mail: kairdatbayev@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0453-2878;

Ишкинин Е.И. – Ph.D., Заведующий отделением лучевой терапии, КГП на ПХВ «Алматинский Онкологический Центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7772332963, e-mail: ishkininy@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-5784-1255;

Латыпова Б.Г. – магистр техники и технологий, медицинский физик отделения лучевой терапии, КГП на ПХВ «Алматинский Онкологический Центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77718507487, e-mail: latypova_bota@mail.ru, ORCID ID: 0009-0003-6209-0048;

Seitov O.K. – инженер по обслуживанию линейных ускорителей, отделение дозиметрии и физико-технического обеспечения лучевой терапии, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»; инженер, отделение лучевой терапии, КГП на ПХВ «Алматинский Онкологический Центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77074857830, e-mail: olzhas_seitov@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-9477-3262;

Худайбергенов Ж.Т. – инженер по обслуживанию линейных ускорителей, отделение дозиметрии и физико-технического обеспечения лучевой терапии, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», инженер, отделение лучевой терапии, КГП на ПХВ «Алматинский Онкологический Центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77077179845, e-mail: zhodi1990@gmail.com, ORCID ID: 0009-0003-1180-8566.

Адрес для корреспонденции: Датбаев К.Д., КГП на ПХВ "Алматинский онкологический центр", ул. Папанина д. 220а, Алматы 050000, Республика Казахстан.

ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ГОРОДЕ АЛМАТЫ ЗА 2005-2022 ГГ.

Н.А. ИЗБАГАМБЕТОВ¹, Д.Р. КАЙДАРОВА², Р.О. БОЛАТБЕКОВА¹, А.С. ШИНБОЛАТОВА²,
Т.Э. ВАЛИЕВА¹, А.Е. АЙДАРОВ¹, Г.Б. БАГАТОВА¹, А.И. САРМЕНОВА¹, Д.Б. ЖАКСЫЛЫКОВА¹,
А.С. АККАСОВА¹, А.А. ЕСТАЕВА¹, А.Р. САТАНОВА²

¹КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан;

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность: В Республике Казахстан (РК) показатель стандартизованной заболеваемости раком шейки матки (РШМ) за 2022 г. составил 19 на 100 000 женщин, показатель смертности - 5,9 на 100 000 женского населения. Показатель общей выживаемости РШМ в РК за 2022 г. соответствовал 59,6% (95% ДИ: 50,7-54,2). В РК с 2008 г. существует Национальная скрининговая программа РШМ, которая охватывает женщин в возрасте 30-70 лет и проводится с интервалом в 4 года. На сегодняшний день г. Алматы остается крупнейшим городом РК с высоким уровнем заболеваемости и смертности от всех видов рака.

Цель исследования – анализ динамики заболеваемости и смертности от РШМ в г. Алматы за 2005-2022 гг.

Методы: Анализ динамики и структуры заболеваемости и смертности от РШМ в г. Алматы с 2005 по 2022 гг. проведен с использованием основных форм учетно-отчетной документации. Были проанализированы сравнительные данные. Статистическая обработка проведена с помощью программного обеспечения SPSS v. 23.0.

Результаты: За последние 18 лет в г. Алматы отмечается рост показателя заболеваемости с 16 до 18,3 на 100 000 женского населения и стабильно высокий показатель смертности, который в 2022 г. составил 6,6 на 100 000 женского населения. В доскрининговом периоде в 2005 г. РШМ был обнаружен у 131 женщины, из них 70% составили пациентки с первой и второй стадией заболевания. В 2022 г. было зарегистрировано 198 случаев РШМ, причём на долю I-II стадии пришлось 85,4%.

За последние годы отмечается увеличение частоты регистрации новых случаев РШМ, начиная с возраста 30-34 лет, с заметным ростом до 40-44 лет. В 2022 г. пик заболеваемости РШМ по сравнению с 2005 г. сместился с возраста 50-54 года на возрастную группу 40-44 года.

Заключение: Проведенное эпидемиологическое исследование заболеваемости и смертности от РШМ в г. Алматы свидетельствуют о необходимости совершенствования скрининга, его активизации среди женщин репродуктивного возраста, а также внедрения программы вакцинации и скрининга с использованием тестирования на ВПЧ.

Ключевые слова: рак шейки матки (РШМ), заболеваемость, смертность, г. Алматы.

Введение: Рак шейки матки (РШМ) относится к общественно значимым проблемам сегодняшнего мира, является одной из лидирующей причин смертности женщин в социально активном возрасте (40-50 лет) в развивающихся странах. По данным Globocan 2020, злокачественные новообразования (ЗНО) шейки матки занимают четвертое место среди онкологических заболеваний у женщин и седьмое место – среди всех ЗНО. Только за 2020 год было выявлено 604 000 новых случаев РШМ. В более чем в 85% случаев РШМ выявляется в развивающихся странах, причём треть всех случаев диагностируется в запущенной стадии [1]. На сегодняшний день существующие методы первичной профилактики оказывают влияние на динамику развития РШМ, отмечается тенденция к ее уменьшению, но, тем не менее, в ряде стран сохраняется тенденция к росту заболеваемости ЗНО шейки матки [1].

В Казахстане РШМ является наиболее частой формой злокачественных опухолей и занимает 2-е место среди онкологических заболеваний у женщин и 5-ю ранговую позицию среди всех неоплазий. Согласно данным Национального Канцер-регистра, отмечается рост заболеваемости и стабильно высокие показатели смертности от данной патологии, несмотря на реализацию скрининговой программы [2-5].

В соответствии с Приказом Министерства Здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК) от 15 октября 2007 г. № 607 «О совершенствовании профилактических осмотров отдельных категорий взрослого населения» с 2008 г. в Республике Казахстан была организована Национальная скрининговая программа РШМ, которая включает в себя проведение цитологического исследования мазков с окраской по Папаниколау и оценку его по системе Бетесда [5]. В 2008 г. возрастной коридор женщин, подлежащих скринингу, составлял 35-60 лет. Однако с 2011 г. были внесены коррективы по расширению возрастных рамок с 30 лет до 60 лет, а также была внедрена жидкостная цитология. Стоит отметить, что на начальном этапе введения скрининговой программы РШМ внимание уделялось не качеству проводимого скрининга, а охвату населения. Целевой охват скринингом РШМ в регионах Казахстана достигал 72% [5]. Согласно Приказу Министерства здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК) от 10 января 2014 г. № 16 «О внесении изменения и дополнений в приказ МЗ РК от 12 августа 2011 г. № 540 «Об утверждении Положения о деятельности организаций здравоохранения, оказывающих онкологическую помощь населению Республики Казахстан» был установлен прогностический средний процент охвата целевой группы, который должен составлять не менее 70%. Однако по результатам отчета Министерства Здравоохра-

нения РК за 2015 год целевой охват скринингом РШМ в РК составил около 50%, что говорит о недостаточной популярности скрининга РШМ у населения [6].

Учитывая данный показатель, Министерство Здравоохранения совместно с АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» инициировало ревизию существующей программы скрининга экспертами ВОЗ – Impact Mission, в результате которой внесены изменения в скрининг с целью повышения охвата скринингом и лечения предраковой патологии [7]. На основании Национальной программы скрининга РШМ в Республике Казахстан (РК) на сегодняшний день используется цитологическое исследование, которое проводится бесплатно всем женщинам в возрасте от 30 до 70 лет с интервалом в 4 года [7, 8].

Несмотря на усиленную работу по реализации программы скрининга РШМ и ее совершенствованию, проблемы ранней диагностики РШМ в РК связаны с концептуальной устарелостью использования скрининговых методов, тогда как во многих странах доказана эффективность ВПЧ-тестирования как инструмента скрининга РШМ.

Город Алматы является крупнейшим городом Казахстана с населением свыше 2-х миллионов человек, где более 20% населения составляет женское население в возрасте от 30 до 60 лет. В г. Алматы на 2023 г. 48 поликлиник оказывают первичную медико-санитарную помощь, где проводится скрининг РШМ. Мониторинг над скрининговой программой проводится КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр».

Выбор стратегии скрининга должен проводиться с учетом медицинской, социальной и экономической эффективности [9]. Проведение анализа и оценки скрининговой программы является одной из основных задач общественного здравоохранения, поскольку позволяет оценить эффективность проводимого скрининга, рациональность финансовых инвестиций, а также оптимизировать планирование ресурсного обеспечения здравоохранения.

Цель исследования – анализ динамики заболеваемости и смертности от РШМ в г. Алматы за 2005-2022 гг.

Материалы и методы: Анализ динамики и структуры заболеваемости и смертности от РШМ в г. Алматы за последние 18 лет (2005-2022 гг.) проведен с использованием основных учетно-отчетных форм документации. Объектом исследования были 2462 женщины, зарегистрированные с впервые в жизни установленным диагнозом РШМ с 2005 по 2022 гг.

Материалом для эпидемиологического анализа послужили:

1. Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10) по локализациям;
2. Уточненные сведения официальных отчетов областных онкологических диспансеров – «Отчет о заболеваемости ЗН» (учетная форма №7) на территории РК в 2005-2022 гг.;
3. Карта пациента с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО (учетная форма 090/У);
4. Данные Агентства Республики Казахстан по статистике о численности, половозрастном составе населения по областям и регионам за 2005-2022 гг.;
5. Форма 030-6/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения»;
6. Данные Национального канцер-регистра (Электронный регистр онкологических больных) по ЗНО и РШМ;
7. Данные из отчетов Национального центра формирования здорового образа жизни по результатам скрининг-обследований целевых групп населения РК за 2005-2022 гг.

Эпидемиологический метод исследования был применен при изучении заболеваемости и смертности от РШМ в РК с применением дескриптивных и аналитических методов современной онкоэпидемиологии [10]. Показатели заболеваемости и смертности от РШМ рассчитаны по общепринятой методике санитарной статистики. Заболеваемость представлена в абсолютных цифрах и показывает количество зарегистрированных случаев в год на 100 000 женского населения. Также проведена стандартизация по Мировому стандарту (World) распределения численности населения, которая устраняет возрастные различия сравниваемых совокупностей. Для расчета стандартизованных показателей применялась методика, рекомендованная МАИР [11].

Результаты: При анализе грубых интенсивных показателей заболеваемости РШМ отмечается увеличение частоты выявления данного заболевания за период с 2005 по 2022 гг. (рисунок 1). В 2005 г. показатели заболеваемости составили 16 на 100 000 женского населения, а в 2022 г. 18,3 на 100 000 женского населения. Отмечается установление пика заболеваемости в 2017 г., где показатель заболеваемости составил 28,7 на 100 000 женского населения. По данным национального онкорегистра за 2022 г. в городе Алматы зарегистрировано 198 случаев РШМ.

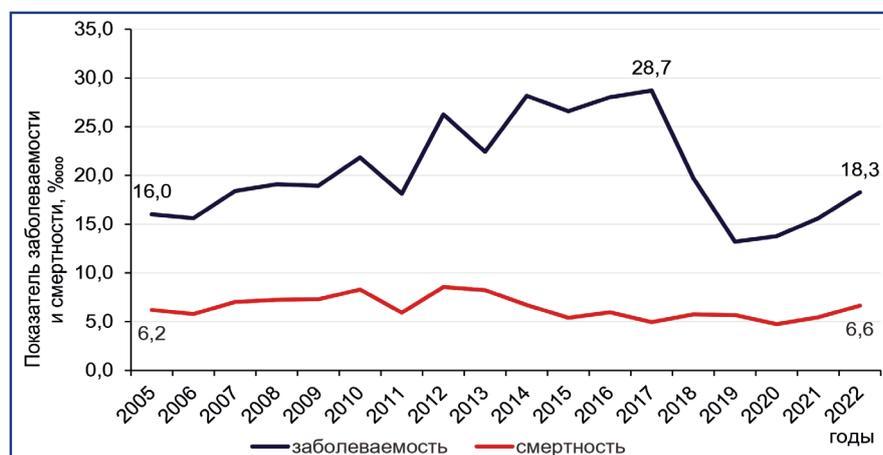


Рисунок 1 – Динамика интенсивных показателей заболеваемости и смертности ЗНО шейки матки на 100 000 женского населения г. Алматы за период 2005-2022 гг.

Резкий рост показателей заболеваемости связан с увеличением выявления РШМ вследствие введения скрининговой программы.

За анализируемый период отмечается увеличение показателя смертности от РШМ. В 2005 г. было зарегистрировано 42 случая смерти, показатель смертности составил 5,5 на 100 000 женского населения, в 2022 г. аналогичный показатель составил 7,2 на 100 000 женского населения с регистрацией 72 случаев

со смертельным исходом от данного заболевания (рисунок 1).

Проведенный анализ регистрации новых случаев РШМ в зависимости от возраста обнаружил увеличение регистрации РШМ в более молодом возрасте в 2022 г. в сравнении с 2005 г. (рисунок 2). Сдвиг пика заболеваемости в сторону омоложения РШМ подтверждает необходимость совершенствования и усиления скрининга среди женщин молодого и среднего возраста.

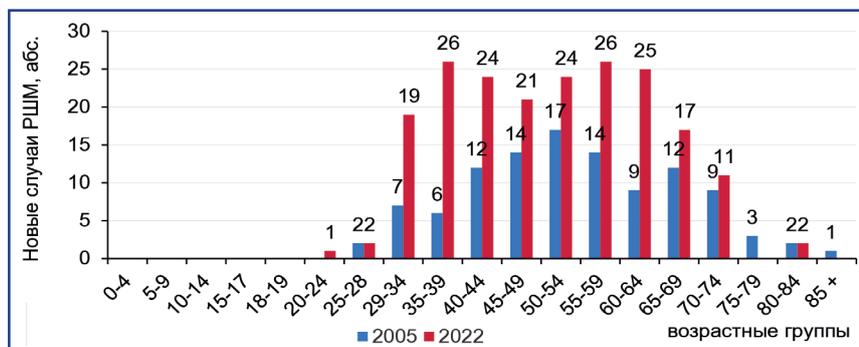


Рисунок 2 – Количество новых случаев РШМ в зависимости от возраста за 2005 г. и 2022 г., абс. цифры

При анализе РШМ в разрезе стадий отмечается увеличение частоты выявления данного заболевания в начальной стадии за период с 2005 по 2022 г. (рисунки 3, 4). В 2005 г. было выявлено 108 женщин с РШМ, из них 70% составляли пациентки с I-II стадией заболевания. В 2022 г. было зарегистрировано 198 случаев РШМ, причем на долю I-II стадии пришлось 85,4%.

Следует отметить, что до 2017 г. I и II стадии учитывались в статистике вместе, однако, начиная с 2017 г., были внесены изменения в Национальный онкорегистр по отдельному учёту I и II стадий. В 2022 г. на долю I стадии пришлось 56,5% выявленных случаев. Также можно заметить снижение обнаружения РШМ в III стадии в 4 раза, чего нельзя сказать об обнаружении данной патологии в запущенной форме (IV стадия).



Рисунок 3 – Удельный вес I-II, III и IV стадий среди вновь выявленных случаев РШМ у женщин г. Алматы за 2005 г. (%)

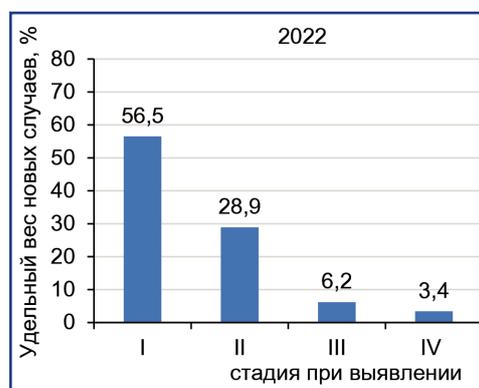


Рисунок 4 – Удельный вес I-IV стадий среди вновь выявленных случаев РШМ у женщин г. Алматы за 2022 г. (%)

В таблице 1 представлены основные статистические показатели, характеризующие состояние онкологической помощи пациенткам с ЗНО шейки матки в г. Алматы. Отмечается увеличение числа вновь зарегистрированных пациентов в 2022 г. по сравнению с 2005 г. на 54,4%, что составило 198 пациентов. В 2022 г. морфологическое подтверждение диагноза было получено в 93,2% случаев. Согласно данным канцер-регистра в 2022 г. 56,5% заболевших были выявлены на ранних стадиях, 81% – при профосмотрах. Отмечается заметное увеличение выявления РШМ в начальных стадиях в 2022 г. по сравнению с 2005 г., что

связано с эффективной реализацией скрининговой программы. Тем не менее, остаются высокими показатели одногодичной летальности. Так, в 2022 г. одногодичная летальность составила 4,32%.

Также отмечается высокий процент пациентов, подлежащих радикальному лечению. В 2022 г. радикальное лечение потребовалось в 93,2% случаев, один пациент отказался от специализированного лечения.

Отмечается увеличение наблюдаемых пациенток в 2022 г. до 2353, из которых 68,7 % состоят на учете 5 лет и более.

Таблица 1 – Основные статистические показатели по РШМ

Показатель	2005 г.	2022 г.
Число вновь выявленных случаев заболевания	108,0	198,0
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	16,0	18,3
Диагноз установлен в I и II стадии заболевания (в % к выявленным случаям)	70,0	85,4
Выявлено при профосмотрах с I и II стадией заболевания (в % к числу всех вновь выявленных случаев)	30,5	81,0
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа зарегистрированных в предыдущем году (одногодичная летальность, в %)	4,5	4,3
Получили лечение по радикальной программе (в % к числу всех вновь выявленных случаев)	62,6	65,8
Умерли от ЗНО	39,0	42,0
Смертность на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	6,2	6,6
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	971	2353
Из них, состоящих на учете 5 лет и более	597	1618

Обсуждение: По данным Globocan 2020, ежегодно в мире регистрируются около 600 000 новых случаев рака шейки матки [1]. На сегодняшний день, несмотря на внедрение программ первичной и вторичной профилактики и появление новых подходов в лечении и диагностике РШМ, смертность от этого заболевания остается достаточно высокой.

РШМ представляет собой визуально локализуемый опухолевый процесс, что создает реальные возможности для его ранней диагностики. Отмечается снижение показателей заболеваемости и смертности от РШМ более чем в два раза в развитых странах благодаря успешно организованным программам скрининга. Предполагается еще большее снижение данных показателей с внедрением вакцинации девочек-подростков от ВПЧ в национальный календарь иммунизации [12-15].

Рост заболеваемости РШМ в развивающихся странах, высокие показатели смертности и одногодичной летальности указывают на наличие проблем в области первичной и вторичной профилактики РШМ. Казахстан не является исключением.

В г. Алматы РШМ занимает третье место по заболеваемости ЗНО в популяции женщин. За последние 18 лет (2005-2022 гг.) было зарегистрировано 3169 новых случаев РШМ, а также 984 случая летальных исходов от данного заболевания. Значительная доля новых случаев РШМ приходится на женщин репродуктивного возраста.

Рост заболеваемости РШМ в г. Алматы и в целом в Республике Казахстан связан с увеличением выявляемости в результате внедрения скрининга РШМ.

Несмотря на проведение скрининга, направленного на раннее выявление РШМ, показатели смертности остаются стабильно высокими. Так, в 2005 г. показатель смертности составил 6,2‰, в 2022 г. – 6,6‰. Показатели заболеваемости и смертности в развитых странах с успешными программами скрининга до введения эффективного скрининга были аналогичны нашим результатам [16, 17].

За последние годы отмечается увеличение частоты регистрации новых случаев РШМ, начиная с 30-34 лет с заметным ростом до 40-44 лет. За 2022 г. пик заболеваемости РШМ по сравнению с 2005 г. сместился с возраста 50-54 года на возрастную группу 40-44 лет.

По степени распространения РШМ отмечено заметное увеличение установления диагноза в начальной стадии. Двукратное увеличение в регистрации данного заболевания связано с работой Национальной скри-

нинговой программы РШМ. Вместе с тем, несмотря на работу цитологического скрининга, выявляемость РШМ в запущенной стадии остается на прежнем уровне. Высокая одногодичная летальность и низкая 5-летняя выживаемость больных РШМ свидетельствуют о фактической запущенности опухолевого процесса и несовершенства проводимой работы по раннему выявлению.

Заключение: Результаты проведенного эпидемиологического исследования заболеваемости и смертности от РШМ в г. Алматы свидетельствуют о необходимости совершенствования скрининга, его активизации среди женщин репродуктивного возраста, а также внедрения программы вакцинации и скрининга с использованием тестирования на ВПЧ.

Список использованных источников:

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram J., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – №71(3). – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2021 год. / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы, 2022. – 388 с. [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Ongarbaev B.T., Seisenbaeva G.T. Pokazатели onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2021 god. / pod red. D.R. Kaidarovoy. – Almaty, 2022. – 388 s. (in Russ.)] <https://doi.org/10.52532/1-11-2021-1-384>
- Kaidarova D.R., Kairbayev M.R., Bolatbekova R.O. Morbidity and mortality from cervical cancer from 2010 to 2014 after introduction of the national screening program // *Вестник КазНМУ.* – 2017. – Т. 1. – С. 174-174 [Vestnik KazNMU. – 2017. – Т. 1. – С. 174-174(in Russ.)] <https://kaznu.kz/press/wp-content/uploads/2018/02/MORBIDITY-AND-MORTALITY-FROM-CERVICAL-CANCER-FROM-2010-TO-2014-AFTER-INTRODUCTION-NATIONAL-SCREENING-PROGRAMM.pdf>
- Кайдарова Д.Р., Кайрбаев М.Р., Болатбекова Р.О. Эпидемиология рака шейки матки в Республике Казахстан за 10 лет (2007-2016 гг.). // *Вопросы Онкологии.* – 2017. – №4. – С. 572-579 [Kaidarova D.R., Kairbaev M.R., Bolatbekova R.O. E'pidemiologiya raka shejki matki v Respublike Kazaxstan za 10 let (2007-2016 gg). // *Voprosy Onkologii.* – 2017. – №4. – С. 572-579 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-4-572-579>
- Нургазиев К.Ш., Жылкайдарова А.Ж., Кайрбаев М.Р., Болатбекова Р.О. Оценка показателей заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Республике Казахстан за 2004-2014 годы // *Онкология и радиология Казахстана.* – 2016. – № 1 (39). – С. 3-9 [Nurgaziev K.Sh., Zhylkajdarova A.Zh., Kajrbaev M.R., Bolatbekova R.O. Ocenka pokazatelej zaboлеваemosti i smertnosti ot raka shejki matki v Respublike Kazaxstan za 2004-2014 gody // *Onkologiya i radiologiya Kazaxstana.* – 2016. – № 1 (39). – С. 3-9 (in Russ.)]. <http://oncojournal.kz/2016-god-vypusk-39-nomer-1/otsenka-pokazatelej-zaboлеваemosti-i>
- Rogovskaya S.I., Shabalova I.P., Mikheeva I.V., Minkina G.N., Podzolkova N.M., Shipulina O.Y., Poljak M. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation,

the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia // *Vaccine*. – 2013. – №31(7). – P. 46-58. <https://doi.org/0.1016/j.vaccine.2013.06.043>

7. Bolatbekova R., Kaidarova D., Zhylkaidarova A., Sadykova T., Kukubassov Y., Satanova A., Aidarov A. Cervical cancer screening: Twelve years experience of the Kazakhstan National Screening program // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – № 39 (15). – P. e17520-e17520. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e17520

8. Bolatbekova R., Kaidarova D., Dushimova Z., Shatkovskaya O., Zhylkaydarova A., Kukubassov Y., Sadykova T., Satanova A., Bertleuov O., Kaldybekov D. Prevalence of HPV and cytological abnormalities in young women in Almaty, Kazakhstan // *J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. №40 (16-suppl). – P. e22503-e22503. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22503

9. Болатбекова Р.О., Жылкайдарова А.Ж., Кайрбаев М.Р. Мировой опыт скрининга рака шейки матки // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2015. – № 2 (36). – С. 27-29 (in Russ.). <http://oncjournal.kz/mirovoj-opyt-skrininga-raka-shejki-mat>

10. Кучеренко В.З. Примененные методов статистического анализа: учебное пособие. – М., 2004. – 188 с. [Kucherenko V.Z. *Primeneniye metodov statisticheskogo analiza: uchebnoye posobie*. – М., 2004. – 188 s. (in Russ.)]. https://www.studmed.ru/kucherenko-vz-primeneniye-metodov-statisticheskogo-analiza-dlya-izucheniya-obshchestvennogo-zdorovya-i-zdravooxraneniya_a4125fd9d22.html

11. Ahmad O.B., Boschi-Pinto C., Lopez A.D., Murray C.J.L., Lozano R., Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard // *GPE Discussion Paper Series*. – 2001. – No.31. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/gpe-discussion_paper_series_paper31_2001_age_standardization_rates.pdf

12. Smith M.A., Canfell K. Testing previous model predictions against new data on human papillomavirus vaccination program outcomes // *BMC Res. Notes*. – 2014. – Vol. 7. – P. 109-112. <https://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-7-109>

13. Crawford L.V. A study of human papilloma virus DNA // *J. Mol. Biol.* – 1965. – Vol. 13. – P. 362-372. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022283665801036>

14. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 117(2). – P. 5-10. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.01.024>

15. Palefsky J.M., Holly E.A. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1995. – Vol. 4. – P. 415-428. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7655339/>

16. Arbyn M., Rebolj M., De Kok I.M., Fender M., Becker N., O'Reilly M., Andrae B. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union // *Eur. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 45. – P. 2671-2678. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.07.016>

17. Sankaranarayanan R., Budukh A., Rajkumar R. Effective screening programs for cervical cancer in low- and middle-income developing countries // *Bull. World Health Organization*. – 2001. – Vol. 79. – P. 954-962. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11693978/>

АНДАТПА

2005-2022 ЖЫЛДАРДАҒЫ АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНДАҒЫ ЖАТЫР МОЙНЫ ОБЫРЫМЕН СЫРҚАТТАНУШЫЛЫҚ ЖӘНЕ ӨЛІМ-ЖІТІМ

Н.А. Избагамбетов¹, Д.Р. Кайдарова², Р.О. Болатбекова¹, А.С. Шинболатова², Т.Э. Валиева¹, А.Е. Айдаров¹, Г.Б. Багатова¹, А.И. Сарменова¹, Д.Б. Жаксылыкова¹, А.С. Аккасова¹, А.А. Естаева¹, А.Р. Сатанова²

¹«Алматы онкология орталығы» ШЖҚ КМК, Алматы, Қазақстан Республикасы;

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

Өзектілігі: Қазақстан Республикасында (ҚР) 2022 жылға арналған жатыр мойны обырының (ЖМ) стандартталған сырқаттанушылық көрсеткіші 100 000 әйелге шаққанда 19-ды құрады, өлім-жітім деңгейі 100 000 әйел халыққа шаққанда 5,9 болды. 2022 жылға Қазақстан Республикасында жатыр мойны обырының жалпы өмір сүру деңгейі 59,6%-ды құрады (95% СИ: 50,7-54,2). 2008 жылдан бастап Қазақстан Республикасында жатыр мойны обырының Ұлттық скринингтік бағдарламасы жұмыс істейді, ол 30 жасқа дейінгі әйелдер арасында 4 жыл аралықпен жүргізіледі. Бүгінгі күнде Алматы қаласы, Қазақстан Республикасындағы қатерлі ісік ауруы мен өлім-жітім деңгейі жоғары қала болып қала береді.

Зерттеудің мақсаты – Алматы қаласы бойынша 2005-2022 жж. жатыр мойны обырынан сырқаттанушылық пен өлім-жітім динамикасын талдау.

Әдістері: Құжаттаманың негізгі есепке алу және есептік нысандарын пайдалана отырып, 2005-2020 жылдар аралығында Алматы қаласы бойынша жатыр мойны обырынан сырқаттанушылық пен өлім-жітім динамикасы мен құрылымына талдау жүргізілді. Статистикалық өңдеу SPSS23.0 көмегімен жүзеге асырылды

Нәтижелері: Соңғы 18 жылда аурушаңдық деңгейі 100 000 әйелге шаққанда 16-дан 18,3-ке дейін өсуі және өлім-жітімнің тұрақты жоғары деңгейі байқалды, ол 2022 жылы 100 000 әйелге шаққанда 6,6 құрады. 2005 жылы жатыр мойны обырына шалдыққан 108 әйел анықталды, оның 70%-ы бірінші және екінші сатыдағы науқастар. 2022 жылы жатыр мойны обырының 198 жағдайы тіркелді, оның бірінші сатысы 56,5% құрайды. Соңғы жылдары 30-34 жасқа жеткен бастап айтарлықтай байқалатын жатыр мойны обырының жаңа жағдайларының тіркелу жиілігінің артуы байқалады. 40-44 жасқа дейін өседі. 2022 жылы жатыр мойны обырының 2005 жылмен салыстырғанда ең жоғары деңгейі «50-54 жасқа» 40-44 жас тобына ауысты.

Қорытынды: Қазақстандағы жатыр мойны обырынан болатын аурушаңдық пен өлім-жітім көрсеткіштерін эпидемиологиялық зерттеу нәтижелері скринингті жақсарту, репродуктивті жастағы әйелдер арасында оны белсендіру, сондай-ақ HPV-ге тестілеуді қолдана отырып, вакцинация және скринингтік бағдарламаны енгізу қажеттілігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: жатыр мойны обыры, аурушаңдық, өлім-жітім, Алматы.

ABSTRACT

CERVICAL CANCER INCIDENCE AND MORTALITY IN ALMATY IN 2005-2022

N.A. Izbagambetov¹, D.R. Kaidarova², R.O. Bolatbekova¹, A.S. Shinbolatova², T.E. Valieva¹, A.E. Aidarov¹, G.B. Bagatova¹, A.I. Sarmenova¹, D.B. Zhakсылыkova¹, A.S. Akkasova¹, A.A. Yestaeva¹, A.R. Satanova²

¹Almaty Oncological Center» MSE on REM, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

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

Relevance: In Kazakhstan, the standardized incidence rate of cervical cancer for 2022 was 19 per 100,000 women, and the mortality rate was 5.9 per 100,000 female population. The overall survival of cervical cancer in the Republic of Kazakhstan for 2022 was 59.6% (95% CI: 50.7-54.2). Since 2008, in Kazakhstan, there has been a National Screening Program for cervical cancer for women from 30 to 70 years old with an interval of 4 years. Almaty is the largest city in Kazakhstan, with a high incidence and mortality from all types of cancer.

The study aimed to analyze the cervical cancer incidence and mortality in Almaty in 2005-2022.

Methods: Epidemiological analysis of cervical cancer incidence in Almaty for 2005-2022 was provided with analyzing reporting forms of documentation. Statistical processing was carried out using the SPSS v. 23.0 software.

Results: Over the past 18 years (2005 to 2022), there has been an increase in the incidence rate from 16 to 18.3 per 100,000 female population and a consistently high mortality rate, which was 6.6 per 100,000 female population in 2022. In 2005, 108 women with cervical cancer were identified, of which 70% were patients with the first and second stages. In 2022, 198 cases of cervical cancer were registered, where the first stage accounts for 56.5%. In recent years, there has been an increase in the frequency of registration of new cases of cervical cancer starting from 30-34 years old, with a noticeable increase up to 40-44 years old.

Conclusion: The results of this epidemiological study of cervical cancer incidence and mortality in Almaty indicate the need to improve and intensify screening among women of reproductive age, and introduce a vaccination and screening program using HPV testing.

Keywords: cervical cancer; incidence, mortality, Almaty.

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данное исследование осуществлено и профинансировано в рамках НТП BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики» (Программно-целевое финансирование Министерства Здравоохранения Республики Казахстан), а также выполнялось в рамках диссертационного исследования Сатановой А.Р. на тему «Анализ эффективности вакцинации против ВПЧ».

Вклад авторов: вклад в концепцию – Избагамбетов Н.А., Кайдарова Д.Р., Болатбекова Р.О., Шинболатова А.С.; научный дизайн – Болатбекова Р.О., Шинболатова А.С.; исполнение заявленного научного исследования – Болатбекова Р.О., Шинболатова А.С., Валиева Т.Э., Айдаров А.Е., Багатова Г.Б., Сарменова А.И., Жаксылыкова Д.Б., Сатанова А.Р., Аккасова А.С., Естаева А.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Болатбекова Р.О., Шинболатова А.С., Валиева Т.Э., Айдаров А.Е., Багатова Г.Б., Сарменова А.И., Жаксылыкова Д.Б., Аккасова А.С., Естаева А.А.; создание научной статьи – Болатбекова Р.О., Сарменова А.И.

Сведения об авторах:

Избагамбетов Нурсултан Амангосович – к.м.н., главный врач КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77777168626, e-mail: Nurs@inbox.ru, ORCID ID: 0009-0009-4859-3929;

Кайдарова Диляра Радиковна – д.м.н., профессор, академик НАН РК, Председатель Правления АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0969-5983;

Болатбекова Райхан Олмесхановна (корреспондирующий автор) – PhD, заведующая отделением онкогинекологии КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77012221293, e-mail: r.bolatbekova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4576-5432;

Шинболатова Айгуль Сериковна – MPH, руководитель отдела международного сотрудничества АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии», заместитель главного редактора журнала «Онкология и радиология Казахстана», Алматы, Республика Казахстан, e-mail: aigulsshin@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-5489-6226;

Валиева Толкын Эмильевна – руководитель отдела статистики КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77012963869, e-mail: tolkun_valieva@mail.ru, ORCID ID: 0009-0008-7881-7025;

Айдаров Аскар Есқожаевич – врач отделения онкогинекологии КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77073273565, e-mail: askar.a.e@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-5081-1264;

Багатова Гульнур Бермахановна – врач отделения онкогинекологии КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77013520198, e-mail: gulnur_bagatova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3429-4583;

Сарменова Айсулу Исабекқызы – врач отделения онкогинекологии КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77074295593, e-mail: Aisulu_sai@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7856-6088;

Жаксылыкова Диана Беккалиевна – врач отделения онкогинекологии КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77477266941, e-mail: dian4ik@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-8411-3097;

Аккасова Арайлым Сериккалиқызы – врач отделения онкогинекологии КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77750343520, e-mail: arai_5@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-3057-0159;

Естаева Айсулу Абуовна – врач отделения онкогинекологии КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77078101060, e-mail: lapochkaaika@mail.ru, ORCID ID: 0009-0007-6185-9950;

Сатанова Алина Ринатовна – онкогинеколог Центра онкогинекологии АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77013264533, e-mail: alima.satanova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7863-9291.

Адрес для корреспонденции: Болатбекова Р.О., КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», ул. Папанина 220а, г. Алматы 050000, Республика Казахстан.

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ПУТЕМ ВНЕДРЕНИЯ ТЕСТИРОВАНИЯ ROS1 В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

О.В. ШАТКОВСКАЯ¹, Д.Р. КАЙДАРОВА¹, М.Г. ОРАЗГАЛИЕВА¹,
Э.Б. САТБАЕВА^{1,2}, С.О. ОСИКБАЕВА¹, А.Б. КОЙШЫБАЕВА¹

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

²КГП на ПХВ «Алматинский Онкологический Центр», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: В настоящее время молекулярная диагностика немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в Казахстане включает определение статуса драйверных мутаций EGFR, ALK и статуса PD-L1. Жизненно важная терапия для пациентов с положительным результатом на эту драйверную мутацию в настоящее время затруднена.

Цель исследования – оптимизация методов молекулярно-генетической диагностики пациентов с НМРЛ путем внедрения тестирования ROS1 в Республике Казахстан.

Методы: Исследовался биопсийный и операционный материал пациентов с НМРЛ, фиксированный в 10%-ном забуференном формалине. После первоначальной морфологической диагностики аденокарциномы, определения статуса мутаций EGFR и ALK образцы опухоли с отрицательным статусом EGFR и ALK отбирались для дальнейшего выявления статуса мутации ROS1. Определение статуса мутации ROS1 проводилось двумя методами: первый метод – иммуногистохимический анализ (ИГХ) на платформе Ventana BenchMark Ultra с использованием антитела ROS1 (SP283) и системы визуализации OptiView DAB Detection Kit. По результатам ИГХ образцы с положительными и сомнительными результатами направлялись на полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР), чтобы подтвердить статус мутации ROS1 – второй метод.

Результаты: С 01.01.2022 по 30.09.2022 гг. всего методом ИГХ исследовано 99 образцов опухолей пациентов с EGFR-отрицательной и ALK-отрицательной аденокарциномой легкого. Результаты ИГХ-окрашивания расценивали как: 0 (отрицательно) – 59 образцов, 1+ (отрицательно) – 25 образцов, 2+ (сомнительно) – 12 образцов, 3+ (положительно) – 3 образца. Случаи с $\geq 70\%$ иммуноокрашивания считались положительными. Образцы с оценкой окрашивания ИГХ 2+ (сомнительно), 3+ (положительно) и несколько образцов 1+ были отправлены на подтверждение ПЦР-тестированием.

Всего с помощью ОТ-ПЦР было протестировано 22 образца; результаты расценены следующим образом: 1 (4%) – положительный, 13 (59%) – отрицательный, 8 (37%) – невалидный.

Заключение: При определении статуса мутации ROS1 с помощью ИГХ было получено большое количество положительных и сомнительных результатов, а при последующем тестировании ОТ-ПЦР – большая доля невалидных результатов. В дальнейшем при выборе методики обнаружения ROS1 для проведения анализов на страновом уровне необходимо оценить экономическую затратную составляющую внедряемых методов, а также сравнить со стандартной валидированной методикой FISH.

Ключевые слова: молекулярно-генетическая диагностика ROS1, рак легкого (РЛ), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), иммуногистохимия (ИГХ), полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР), флуоресцентная гибридизация in situ (FISH).

Введение: Рак легкого (РЛ) занимает 2-е место по заболеваемости после рака молочной железы и первое место по смертности от злокачественных новообразований обоих полов в Республике Казахстан (РК) в течение последних десятилетий. При этом заболеваемость РЛ у мужчин с долей 20% от всех случаев рака значительно выше, чем у женщин. В 2021 г. выявлено 3615 новых случаев рака трахеи, бронхов и легкого, при этом доля случаев, диагностированных на I-II стадии, составляла всего 28%, доля запущенных форм (IV стадия) при раке трахеи, бронхов и легкого – 27,1%. Выживаемость при РЛ зависит от стадии заболевания и остается отно-

сительно низкой. В 2021 г. одногодичная летальность от РЛ в РК составила 43,3%. Всего в Казахстане в 2021 г. от РЛ умерли 2086 мужчин и женщин, что больше, чем от рака молочной железы, прямой кишки и предстательной железы, вместе взятых [1]. Согласно оценочным данным Globocan, в 2020 г. в Республике Казахстан первичная заболеваемость РЛ составляла 21,8 на 100000 населения (4642 новых случая) и смертность 16,7 на 100000 населения, что соответствует 17% всех смертей от онкологических заболеваний [2]. В соответствии с литературными данными, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 80-90% от всех случаев РЛ, тогда как заболе-

ваемость мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) снижается в течение последних двух десятилетий во многих странах [3]. В зависимости от гистологической структуры НМРЛ подразделяется на аденокарциному (наиболее распространенный подтип, 40-50% НМРЛ), плоско-

клеточный рак (25-40% НМРЛ), крупноклеточный рак (3-5% НМРЛ), аденосквамозную (2-3% НМРЛ) и саркома-тоидную (2-3% НМРЛ) карциномы [4, 5].

Алгоритм тестирования пациентов с распространенным НМРЛ в Казахстане представлен на рисунке 1 [6].

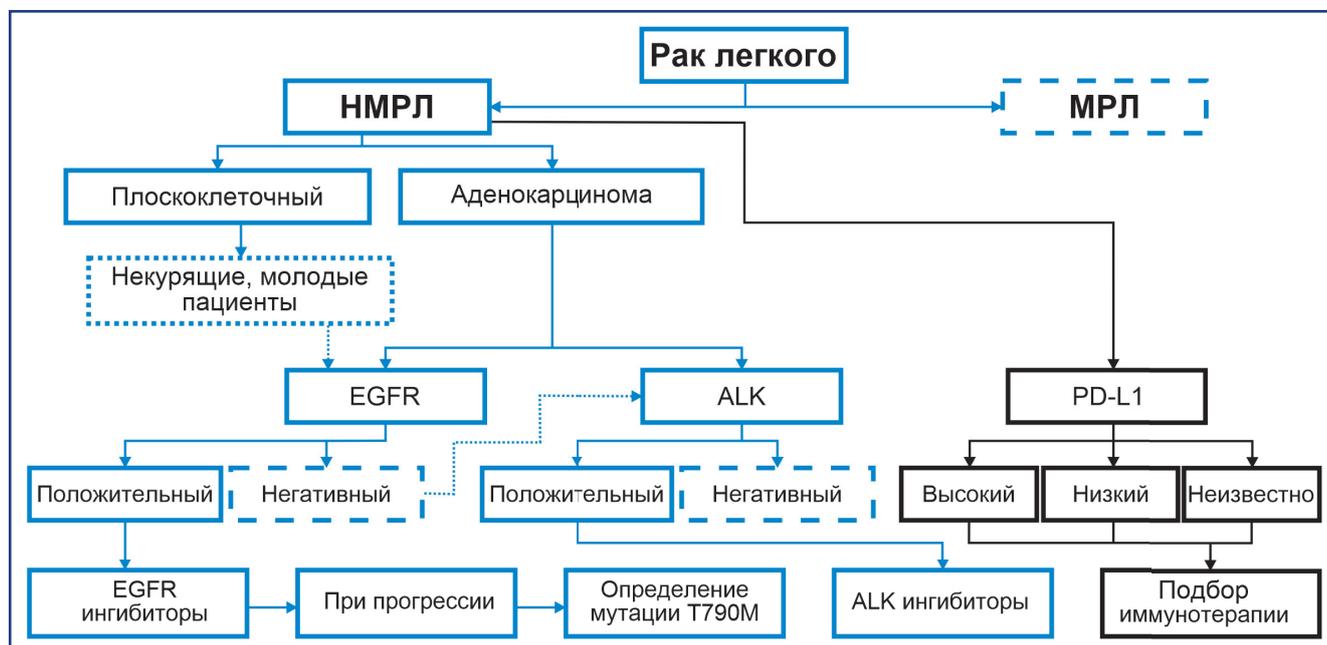


Рисунок 1 – Алгоритм тестирования пациентов с распространенным НМРЛ в Республике Казахстан

После морфологической диагностики следующим шагом является тестирование биомаркеров. Выявление подтипа рака на основе тестирования биомаркеров позволяет подобрать индивидуальное лечение для пациентов, в конечном итоге выявляя как пациентов с высокой вероятностью ответа на терапию, так и пациентов с меньшей вероятностью ответа [7, 8]. Сегодня в США и большинстве стран ЕС считается обязательным тестирование на мутации EGFR, ALK и ROS1 транслокации, включая тестирование мутации EGFR T790M при рецидиве заболевания [9, 10]. Тестирование ROS1 включено в обновленный протокол диагностики и лечения «Рак легкого» в Республике Казахстан [6]. Согласно Комплексному плану борьбы с онкологическими заболеваниями на 2023-2025 гг. в настоящее время в РК проводится следующая молекулярно-генетическая диагностика НМРЛ: выявление мутаций EGFR, ALK и статуса PD-L1 [11]. В рамках проекта проводится определение T790M при прогрессировании EGFR-положительного НМРЛ (жидкая биопсия). К сожалению, тестирование на мутации ROS1 не было включено в текущий и предыдущий Комплексные планы по борьбе с онкологическими заболеваниями [11, 12]. По данным Центра морфологических исследований АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (АО «КазНИИОиР»), в 2020 г. из 3240 пациентов с впервые выявленным РЛ у 1658 был диагностирован НМРЛ (аденокарцинома), у 1161 был взят материал для исследований. В общей сложности 932 пациента были направлены на тестирование мутации EGFR (167 (17,9%) были признаны положительными); 753

человека были направлены на ALK-тестирование (38 (5%) оказались положительными); 825 человек были направлены на тестирование PD-L1 (320 (39%) выявлены как положительные).

ROS1 (ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase) представляет собой рецептор тирозинкиназы. При НМРЛ транслокация гена ROS1 приводит к образованию нескольких онкогенных слитых белков ROS1 с конститутивной киназной активностью, наиболее распространенным из которых является CD74-ROS1. Транслокации ROS1 редко встречаются одновременно с другими онкогенными драйверными мутациями, включая транслокации ALK и активирующие мутации EGFR при НМРЛ [13, 14]. Зарегистрированная распространенность ROS1-позитивного НМРЛ в Северной Америке составляет 1,6%, в Европе – около 2% и в Азии – 2,3% [15]. Данных о распространенности мутации ROS1 в Казахстане в настоящее время нет.

В соответствии с международными рекомендациями тестирование на наличие мутации ROS1 рекомендовано проводить у всех пациентов с аденокарциномой легкого на поздних стадиях независимо от клинических характеристик [9, 10, 16]. Транслокации ROS1 можно обнаружить с помощью нескольких методов: флуоресцентная гибридизация in situ (FISH), секвенирование следующего поколения на основе ПНК (NGS) или полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) [16].

FISH – это подтвержденный исследованиями метод обнаружения транслокаций гена ROS1 [9, 10, 16]. В связи с относительно редкой частотой встречаемости

транслокации ROS1 при НМРЛ их скрининг с помощью метода иммуногистохимии (ИГХ) может быть предпочтительнее, чем FISH или молекулярная диагностика при некоторых условиях. Однако интерпретация ИГХ ROS1 является сложной задачей, поскольку экспрессия может наблюдаться в виде пятнистого окрашивания, как правило, со слабой интенсивностью, примерно в трети опухолей, которые не имеют лежащей в основе мутации ROS1 [16].

Иммуногистохимия может быть использована для предварительного скрининга пациентов; для подтверждения диагноза требуется FISH или полимеразная цепная реакция (ПЦР) [10, 16]. NGS становится альтернативным молекулярным тестом для скрининга или подтверждения наличия слияния генов [16]. Однако на данный момент в большинстве стран NGS не полностью совместимо с клинической практикой из-за высокой стоимости данного исследования, необходимости накапливать несколько образцов за один цикл, а также наличия сложного диагностического оборудования и хорошо обученного персонала [17].

В связи с отсутствием возможности проведения FISH-диагностики ROS1 в АО «КазНИИОиР» на момент реализации проекта для определения статуса ROS1 у пациентов с аденокарциномой, у которых был получен отрицательный результат при исследовании на EGFR, ALK-мутации, была выбрана альтернативная методика диагностики ROS1 – проведение ИГХ исследования с последующим ОТ-ПЦР.

Цель исследования – оптимизация методов молекулярно-генетической диагностики пациентов с НМРЛ путем внедрения тестирования ROS1 в Республике Казахстан.

Материалы и методы: Исследовался биопсийный и операционный материал пациентов с НМРЛ, фиксированный в 10%-ном забуференном формалине. Кусочки ткани подвергались стандартной проводке в тканевом процессоре и заливались в парафин (FFPE блоки). После первоначальной морфологической диагностики аденокарциномы, определения статуса мутаций EGFR и ALK образцы опухоли с отрицательным статусом EGFR и ALK отправлялись для дальнейшего определения статуса мутации ROS1. Осуществлялась подготовка парафиновых срезов толщиной 3-4 мкм на адгезивных стеклах. Сначала проводился ИГХ анализ на платформе Ventana BenchMark Ultra с использованием антитела ROS1 (SP283) и системы визуализации OptiView DAB Detection Kit. Далее образцы с положительными и сомнительными результатами после исследований ИГХ направлялись на ОТ-ПЦР для подтверждения статуса мутации ROS1. ОТ-ПЦР проводили набором для обнаружения слияний генов AmoyDx ROS1 (в соответствии с инструкцией производителя).

Онкоген ROS1 кодирует тирозинкиназу орфанного рецептора, связанную с киназой анапластической лимфомы (ALK), наряду с членами семейства рецепторов инсулина. ALK и ROS1 ответственны за синтез родственных тирозинкиназ, АТФ-связывающие домены которых на 77% идентичны по аминокислотному составу [18]. Транслокация приводит к слиянию части ROS1, включающей весь тирозинкиназный домен, с 1 из 12 различных белков-партнеров [19].

Иммуногистохимия выявляет известные онкогенные мутации с помощью специфических для мутации антител в образце ткани. Антитела связываются с ферментом или флуоресцентным красителем, что позволяет идентифицировать мутационно-положительные образцы с помощью микроскопа [19].

Для диагностики транслокации ROS1 нами были использованы: VENTANA ROS1 (SP384) Rabbit Monoclonal Primary Antibody, как рекомендовано в литературе [19]. Иммуногистохимические диагностические анализы для обнаружения ROS1 проводились с использованием платформы BenchMark Ultra (Ventana) с моноклональным антителом к ROS1 (SP284, Ventana) и методом обнаружения OptiView DAB Detection Kit. Оценка проведенных исследований проводилась на световом микроскопе Leica DM1000. Внутренним позитивным контролем считалось цитоплазматическое окрашивание неопухолевых пневмоцитов II типа. Оценивалась интенсивность цитоплазматического окрашивания опухолевых клеток на увеличении 4 (x4): 0 (отрицательно), 1+ (отрицательно), 2+ (сомнительно), 3+ (положительно). Положительным считался случай, если имело место интенсивное окрашивание не менее 70% опухолевых клеток.

ОТ-ПЦР выполнялась в качестве подтверждающего метода при положительных или сомнительных результатах ИГХ исследований на ROS1. Этим высокоспецифичным методом обнаруживается слияние генов из опухолевой РНК и не обнаруживаются альтернативные партнеры по слиянию [19].

Исследование проводилось на амплификаторе «Tanlong Real – time PCR System» с использованием следующих реактивов: выделение РНК/ДНК – с применением Invitrogen, DNase I и PureLinktm FEPE (Thermo Fisher Scientific, США), проверка концентрации РНК/кДНК – с применением методов спектрофотометрии с помощью NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США), амплификация и детекция результатов – с применением наборов ROS1 Gene Fusions Detection Kit (AmoyDx, Китай) в соответствии с инструкцией производителя.

Интерпретация результата ПЦР анализа производилась согласно инструкции производителя по каналам детекции FAM и HEX/VIC:

1) Для NTC: значения Ct FAM для реакционной смеси 1-4 и значения Ct HEX/VIC реакционной смеси 4 должны быть ≥ 31 . Если нет, то результаты считались невалидными. По рекомендации производителя образец следовало протестировать повторно.

2) Для положительного контроля: значения Ct FAM реакционных смесей 1-4 и значения Ct HEX/VIC реакционной смеси 4 должны быть < 24 . Если нет, результат – невалидный. По рекомендации производителя образец следовало протестировать повторно.

3) Анализ для референсного гена (сигнал HEX/VIC) в реакционной смеси 4 для каждого образца:

а) HEX / VIC значение Ct должно быть ≤ 20 .

б) Если HEX/VIC значение Ct > 20 , это указывает на деградацию РНК или прецизионную реакцию ингибиторов ПЦР. По рекомендации производителя образец следовало протестировать повторно или заново экстрагировать РНК, так как могли быть ложноотрицательные результаты.

4) Анализ для каждого образца: записывалось значение Ct FAM реакционных смесей 1-4 для каждого образца:

а) Если значение Ct FAM реакционной смеси 1-4 ≥ 30 , образец определялся как отрицательный (слияние ROS1 не обнаружено) или LOD (предел обнаружения) набора ниже.

б) Если какое-либо значение Ct FAM реакционной смеси 1-4 < 30 , образец определялся как положительный (ген слияние ROS1 обнаружен).

На рисунке 2 представлен схематично алгоритм тестирования пациентов с аденокарциномой НМРЛ в рамках исследования.

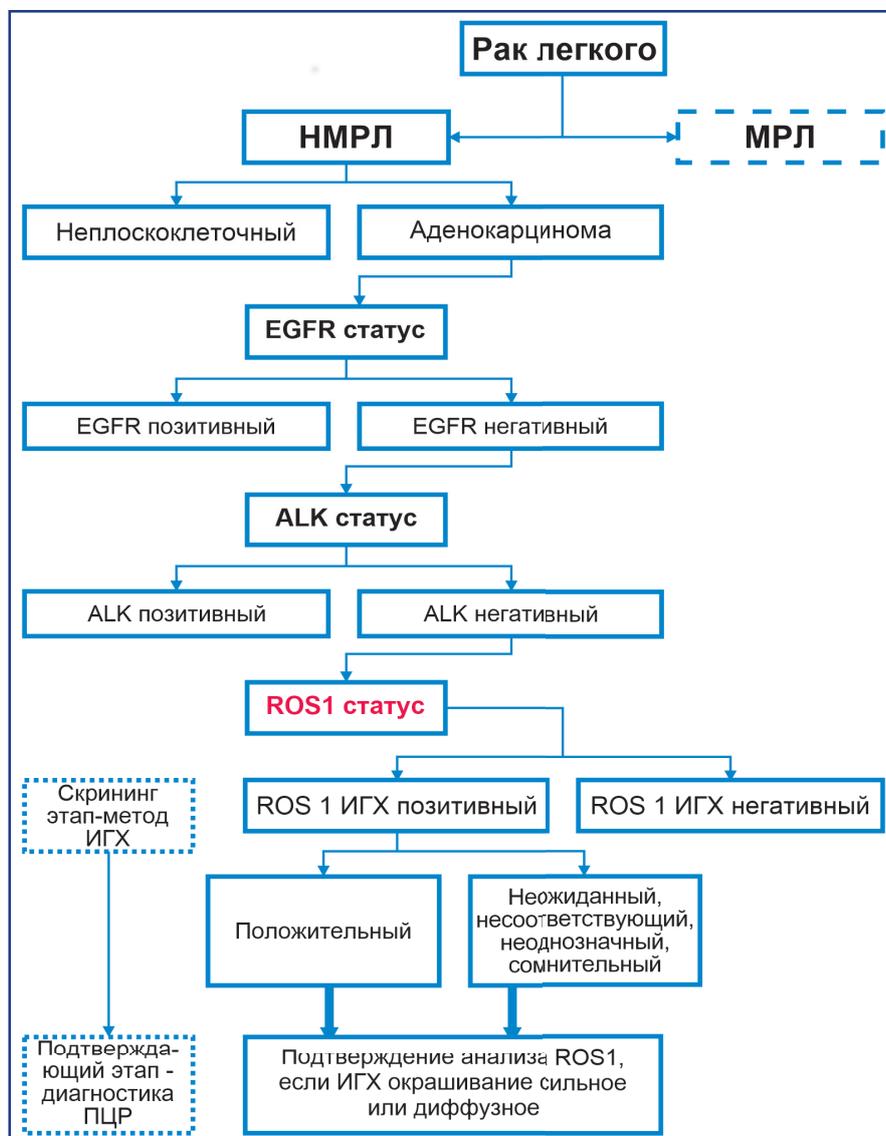


Рисунок 2 – Алгоритм тестирования пациентов с аденокарциномой НМРЛ

Результаты: С 01.01.2022 по 30.09.2022 гг. всего методом ИГХ исследовано 99 образцов опухолей пациентов с EGFR-отрицательной и ALK-отрицательной аденокарциномой легкого. Результаты ИГХ-окрашивания расценивали как: 0 (отрицательно) – 59 образцов, 1+ (отрицательно) – 25 образцов, 2+ (сомнительно) – 12 образцов, 3+ (положительно) – 3 образца. Случаи с $\geq 70\%$ иммуноокрашивания считались положительными. Образцы с оценкой окрашивания ИГХ 2+ (сомнительно), 3+ (положительно) и несколько образцов 1+ были отправлены на подтверждение ПЦР-тестированием.

В Центре молекулярно-генетических исследований АО «КазНИИОиР» методом ОТ-ПЦР было протестировано 22 образца. Результаты расценены следующим образом: 1 (4%) – положительный, 13 (59%) – отрицательный, 8 (37%) – невалидный.

Обсуждение: При ИГХ большая доля образцов – 15 из 99 образцов (15%) – оказались положительными и сомнительными. В процессе проведения ИГХ-исследований и их оценки возникли трудности с интерпретацией результатов в связи с большим количеством позитивных и сомнительных результатов. По этой причине были проведены дополнительные консультации для интерпретации полученных данных. Имелись случаи с гетерогенным окрашиванием образцов, что требовало проведения FISH-исследования с оценкой в участках опухоли с ярким и умеренным окрашиванием. Это позволило выявить истинную гетерогенность опухоли или найти объяснение в предварительной подготовке материала.

При ОТ-ПЦР получено: 1 (4%) – положительный, 13 (59%) – отрицательных, 8 (37%) – невалидных.

ных результатов из 22. К сожалению, судя по большому количеству не прошедших реакцию образцов (невалидные – 37%), возможно, выделенная из FFPE блоков РНК была невысокого качества, и такие образцы не подходили для ПЦР. Учитывая полученные результаты, для получения точных выводов требуются дальнейшие исследования.

По данным N.I. Lindeman с соавт., чувствительность ИГХ составляет 96% (95% ДИ, 71–99%) и специфичность 94% (95% ДИ, 89–96%) по сравнению с FISH при использовании антител D4D6 с интенсивностью окрашивания не менее 2+ (как определено в исследованиях). В связи с несовершенной специфичностью ИГХ (нет единой оценки результатов ИГХ, и каждая лаборатория подбирает свою границу интенсивности окрашивания), авторы также подчеркивают сложности интерпретации интенсивности окрашивания. Однако, учитывая высокую чувствительность ИГХ, образцы опухоли, в которых явно отсутствует окрашивание ROS1, могут быть интерпретированы как отрицательные по наличию транслокаций ROS1 [16].

В подобном исследовании при применении метода ИГХ 34 из 111 (30,6%) были иммунореактивными к ROS1, в последующем при FISH диагностике только 5 из 34 иммунореактивных к ROS1 опухолей оказались ROS1-позитивными [20]. В исследовании Shan L. с соавт. среди 60 случаев 16 (26,7%), 13 (21,7%), 20 (33,3%) случаев были ROS1 положительными, выявленными с помощью ИГХ, FISH и ОТ-ПЦР, соответственно [21].

В исследовании Boyle T. A. с соавт. оценивалось 33 образца на транслокации ROS1 с помощью ИГХ; в результате высокая экспрессия белка ROS1 с помощью ИГХ была обнаружена в 6 образцах. Из этих 6 образцов 5 также были положительными при FISH на наличие транслокации гена ROS1. 27 образцов биопсий РЛ, которые были отрицательными на транслокации ROS1 при генетическом тестировании, имели либо низкую экспрессию белка ROS1, либо не имели экспрессии белка ROS1. Авторы пришли к выводу, что ИГХ при ROS1 может быть практичным и экономически эффективным методом скрининга транслокаций гена ROS1 [22].

Хотя мутация ROS1 встречается относительно редко, составляя от 2% до 3% аденокарцином легкого [13-15], структурные транслокации с участием гена ROS1 приводят к появлению опухолей, которые можно успешно лечить таргетными препаратами. Одно клиническое исследование фазы I с участием 50 пациентов с НМРЛ продемонстрировало, что наличие транслокации ROS1, определенное с помощью FISH или ОТ-ПЦР, предсказывает ответ на направленное ингибирование с использованием кризотиниба с частотой ответа 72% и медианой выживаемости без прогрессирования 19,2 месяца [23]. Основываясь на результатах данного исследования, FDA расширило использование кризотиниба у пациентов с НМРЛ с транслокациями ROS1. В 2016 г. Европейское многоцентровое ретроспективное исследование 32 пациентов с НМРЛ с транслокацией ROS1, получавших кризотиниб, продемонстрировало ЧОО 80% и медиану безрецидивной выживаемости 9,1 месяца [24].

Заклучение: При определении статуса мутации ROS1 с помощью ИГХ было получено большое количество положительных и сомнительных результатов (15 из 99), а при последующем тестировании ОТ-ПЦР – большая доля невалидных результатов. При выборе методики обнаружения ROS1 для реализации в масштабах всей страны необходимо оценить экономическую составляющую внедряемых методов, а также сравнить их со стандартной валидированной методикой FISH.

В Казахстане доступ пациентов с РЛ к жизненно важной молекулярной диагностике для определения мутаций ROS1 затруднен, поэтому необходимо внедрение тестирования ROS1 с использованием рекомендованной, одобренной и проверенной методики для предоставления персонализированной таргетной терапии.

Список использованных источников:

1. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Азмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Показатели онкологической службы РК, 2021 г. (Статистические и аналитические материалы) / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы, 2022. – 384 с. [Kaidarova D.R., Shatkovskaja O.V., Ongarbaev B.T., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylkaidarova A.Zh., Lavrent'eva I.K., Sagi M.S. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby RK, 2021 g. (Statisticheskie i analiticheskie materialy) / pod red. D.R. Kaidarovoy. – Almaty, 2022. – 384 s. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.52532/1-11-2021-1-384>
2. WHO, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory in 2020. Kazakhstan fact sheets. – 2021. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/398-kazakhstan-fact-sheets.pdf>. 29.05.2023.
3. Loo P.S., Thomas S.C., Nicolson M.C., Fyfe M.N., Kerr K.M. Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens // J. Thor. Oncol. – 2010. – Т. 5. – №. 4. – P. 442-447. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181d40fac>
4. National Cancer Institute. Seer Cancer Statistics Review 1975-2017. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf. 29.05.2023.
5. Lewis D.R., Check D.P., Caporaso N.E., Travis W.D., Devesa S.S. US lung cancer trends by histologic type // Cancer. – 2014. – Т. 120. – №. 18. – P. 2883-2892. <https://doi.org/10.1002/cncr.28749>
6. Клинический протокол диагностики и лечения «Рак легкого»: утв. протоколом Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан 1 июля 2022 года, №164 [Klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya «Rak legkogo»: utv. protokolom Ob'edinennoj komissii po kachestvu medicinskih uslug Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Kazaxstan 1 ijulya 2019 goda, №164 (in Russ.)]. <https://diseases.medelement.com/disease/рак-легкого-кп-рк-2022/17273>
7. Stimson L., La Thangue N.B. Biomarkers for predicting clinical responses to HDAC inhibitors // Cancer Let. – 2009. – Т. 280. – №. 2. – P. 177-183. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.03.016>
8. Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D., Kwiatkowski D.J., Iafrate A.J., Wistuba I.I., Varela-Garcia M., Franklin W.A., Aronson S.L., Su P.S., Shyr Y., Camidge D.R., Sequist L.V., Glisson B.S., Khuri F.R., Garon E.B., Pao W., Rudin C., Schiller J., Haura E.B., Socinski M., Shirai K., Chen H., Giaccone G., Ladanyi M., Kugler K., Minna J.D., Bunn P.A. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs // JAMA. – 2014. – Vol. 311 (19). – P. 1998. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741>
9. Planchard D., Popat S., Kerr K., Novello S., Smit E.F., Faivre-Finn C., Mok T.S., Reck M., Van Schil P.E., Hellmann M.D., Peters S. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. – 2018. – Vol. 29. – P. iv192-iv237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy474>
10. National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer. – V.3.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. 29.05.2023
11. Об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на

2023-2025 годы. Постановление Правительства РК от 29 июня 2018 года, № 395 [Ob utverzhenii kompleksnogo plana po bor'be s onkologicheskimi zabolevaniyami v Respublike Kazaxstan na 2018 – 2022 gody. Postanovlenie Pravitel'stva RK ot 29 iyunya 2018 goda, № 395 (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1800000395>. 29.05.2023

12. Об утверждении комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2018 – 2022 годы. Утв. Постановлением Правительства РК от 29 июня 2018 года, № 395 [Ob utverzhenii kompleksnogo plana po bor'be s onkologicheskimi zabolevaniyami v Respublike Kazaxstan na 2018 – 2022 gody. Utv. Postanovleniem Pravitel'stva RK ot 29 iyunya 2018 goda, № 395 (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1800000395>. 29.05.2023

13. Lin J. J., Shaw A. T. Recent advances in targeting ROS1 in lung cancer // *J. Thor. Oncol.* – 2017. – Vol. 12 (11). – P. 1611-1625. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.08.002>

14. Chin L.P., Soo R.A., Soong R., Ou S.H.I. Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer // *J. Thor. Oncol.* – 2012. – Vol. 7 (11). – С. 1625-1630. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31826baf83>

15. Tsao M.S., Hirsch F.R., Yatabe Y. IASLC atlas of ALK and ROS1 testing in lung cancer. Aurora (Colorado). – Aurora, CO, USA: International Association for the Study of Lung Cancer, 2016. <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/iaslc-atlas-alk-and-ros1-testing-lung-cancer>

16. Lindeman N.I., Cagle P.T., Aisner D.L., Arcila M.E., Beasley M.B., Bernicker E.H., Colasacco C., Dacic S., Hirsch F.R., Kerr K., Kwiatkowski D.J., Ladanyi M., Nowak J.A., Sholl L., Temple-Smolkin R., Solomon B., Souter L.H., Thunnissen E., Tsao M.S., Ventura C. B., Wynes M.W., Yatabe Y. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2018. – Vol. 142 (3). – P. 321-346. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0388-CP>

17. Naidoo J., Drilon A. Molecular diagnostic testing in non-small cell lung cancer // *Am. J. Hematol. Oncol.* – 2014. – Vol. 10 (4). – P. 4-11. https://gotoper.com.s3.amazonaws.com/_media/_pdf/AJHO14Sept_01_NSCLC.pdf

18. Программа RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации». Практическое руководство для врачей. – 54 с. [Programma RUSSCO «Sovershenstvovanie molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki v Rossijskoj Federacii». Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej. – 54 s. (in Russ.)]. <http://cancergenome.ru/materials/guide.pdf>. 06.06.2023

19. Roche. Roche launches first in vitro diagnostic IHC test to detect ROS1 protein in cancers. <https://diagnostics.roche.com/nl/en/news-listing/2019/roche-launches-first-in-vitro-diagnostic-ihc-test-to-detect-ros1-protein-in-cancers.html>. 29.05.2023.

20. Cha Y.J., Lee J.S., Kim H.R., Lim S.M., Cho B.C., Lee C.Y., Shim H.S. Screening of ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma by immunohistochemistry and comparison with ALK rearrangements // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (7). – P. e103333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103333>

21. Shan, L., Lian, F., Guo, L., Qiu, T., Ling, Y., Ying, J., Lin, D. Detection of ROS1 gene rearrangement in lung adenocarcinoma: comparison of IHC, FISH and real-time RT-PCR // *PLoS One.* – 2015. – T. 10. – №. 3. – P. e0120422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120422>

22. Boyle, T. A., Masago, K., Ellison, K. E., Yatabe, Y., Hirsch, F. R. Ros1 immunohistochemistry among major genotypes of Non-Small-Cell lung cancer // *Clin. Lung Cancer.* – 2015. – T. 16. – №. 2. – P. 106-111. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.10.003>

23. Shaw A.T., Ou S.H.I., Bang Y.J., Camidge D.R., Solomon B.J., Salgia R., Riely G.J., Varella-Garcia M., Shapiro G.I., Costa D.B., Doebele R.C., Le L.P., Zheng Z., Tan W., Stephenson P., Shreeve S.M., Tye L.M., Christensen J.G., Wilner K.D., Clark J.W., Iafrate A.J. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer // *New Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371 (21). – P. 1963-1971. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1406766>

24. Mazières J., Zalcmán G., Crinò L., Biondani P., Barlesi F., Filleron T., Dingemans A.C., Léna H., Monnet I., Rothschild S.I., Cappuzzo F., Besse B., Thiberville L., Rouvière D., Dziadziuszko R., Smit E.F., Wolf J., Spirig C., Pecuchet N., Leenders F., Heuckkann J.M., Diebold J., Milia J.D., Thomas R.K., Gautschi O. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 3(9). <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.58.3302>

АНДАТПА

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ROS1 ТЕСТІЛЕУІН ЕНГІЗУ АРҚЫЛЫ ҰСАҚ ЖАСУШАЛЫ ЕМЕС ӨКПЕНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР НАУҚАСТАРДЫ МОЛЕКУЛАЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ ДИАГНОСТИКАЛАУ ӘДІСТЕРІН ОҢТАЙЛАНДЫРУ

О.В. Шатковская¹, Д.Р. Қайдарова¹, М.Г. Оразгалиева¹, Э.Б. Сатбаева^{1,2}, С.О. Осикбаева¹, А. Б. Койшыбаева¹

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

²«Алматы онкология орталығы» ШЖҚ КМК, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Қазіргі уақытта Қазақстанда ұсақ жасушалы емес өкпенің қатерлі ісігінің (ҰЖЕӨҚІ) молекулярлық диагностикасы EGFR, ALK-дағы драйверлік мутациялардың мәртебесін және PD-L1 мәртебесін, бірақ та ROS1 емес, анықтауды қамтиды, ол осы драйверлік мутацияға оң нәтиже берген пациенттердің өмірлік маңызды терапияны алу мүмкіндігін шектейді.

Зерттеудің мақсаты – Қазақстан Республикасында ROS1 тестілеуін енгізу арқылы ҰЖЕӨҚІ бар науқастардың молекулалық-генетикалық диагностикасының әдістерін оңтайландыру.

Әдістері: ҰЖЕӨҚІ бар науқастардың 10% буферленген формалинге салынған биопсиялық және операциялық материал зерттелді. Аденокарциноманың бастапқы патологиялық диагностикасынан кейін, EGFR және ALK мутациясының күйін анықтағаннан кейін, EGFR және ALK теріс мәртебесі бар ісік үлгілері ROS1 мутациясының мәртебесін әрі қарай анықтау үшін жіберілді. Определение статуса мутации ROS1 мутациясының мәртебесін анықтау екі әдіспен жүргізілді: Бірінші әдіс – Ventana BenchMark Ultra платформасында ROS1 антиденесін (SP283) және OptiView DAB Detection Kit визуализация жүйесін пайдалана отырып, иммуногистохимиялық талдау (ИГХ). ИГХ нәтижелері бойынша оң және күмәнді нәтижелері бар үлгілер ROS1 мутациясының мәртебесін растау сияқты екінші әдіс үшін кері транскриптазасы бар полимеразды тізбекті реакцияға (КТ-ПТР) жіберілді.

Нәтижелері: 01.01.2022 бастап 30.09.2022 дейін ИГХ әдісімен EGFR-теріс және ALK-теріс өкпе аденокарциномасы бар науқастардан алынған жалпы 99 ісік үлгілері зерттелді. ИГХ-бойы нәтижелері былайша бағаланды: 0 (теріс) – 59 үлгі, 1+ (теріс) – 25 үлгі, 2+ (күмәнді) – 12 үлгі, 3+ (оң) – 3 үлгі. ≥70% иммундық бояуы бар жағдайлар оң деп саналды. 2+ (күмәнді), 3+ (оң) және 1+ бірнеше үлгілер ИГХ бояуын бағалауы бар үлгілер ПТР-тестілеумен растауға жіберілді.

КТ-ПТР бойынша барлығы 22 үлгі тексерілді, нәтижесі келесідей бағаланды: 1 (4%) – оң, 13 (59%) – теріс, 8 (37%) – сәйкес емес. **Қорытынды:** ИГХ арқылы ROS1 мутациясының мәртебесін анықтау көптеген оң және күмәнді нәтижелерге әкелді, ал кейінгі КТ-ПТР тестілеуі кезінде сәйкес емес нәтижелердің үлкен бөлігі орын алды. Әрі қарай елдік деңгейде талдау жүргізу үшін ROS1 анықтау әдісін таңдаған кезде, енгізлетін әдістердің экономикалық шығындық құрамын бағалау керек, сондай-ақ FISH стандартты валидацияланған әдістемен салыстыру қажет.

Түйінді сөздер: ROS1 молекулалық-генетикалық диагностикасы, өкпенің қатерлі ісігі, ұсақ жасушалы емес өкпенің қатерлі ісігі (ҰЖЕӨҚІ), иммуногистохимия (ИГХ), кері транскриптазасы бар полимеразды тізбекті реакция (КТ-ПТР), in situ флуоресцентті гибридизациясы (FISH).

ABSTRACT

OPTIMIZATION OF MOLECULAR GENETIC DIAGNOSTICS OF PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER BY INTRODUCING ROS1 TESTING IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

O.V. Shatkovskaya¹, D.R. Kaidarova¹, M.G. Orazgaliyeva¹, E.B. Satbayeva^{1,2}, S.O. Ossikbayeva¹, A.B. Koishibaeva¹

¹«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Almaty oncological center» MSE on REM, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Currently, molecular diagnosis in NSCLC in Kazakhstan includes detection of EGFR, ALK driver mutations status, and PD-L1 status, but not ROS1, what limits the access of patients with this driver mutation to vital therapy.

The study aimed to optimize the methods of molecular genetic diagnosis of patients with NSCLC by introducing ROS1 testing in the Republic of Kazakhstan.

Methods: The biopsy and surgical material of non-small cell lung cancer (NSCLC) fixed in 10% buffered formalin was studied. After the initial morphological diagnosis of adenocarcinoma, EGFR, and ALK mutation status determination, EGFR, and ALK-negative tumor assays were sent for further determination of ROS1 mutation status. First, we performed immunohistochemistry (IHC) using the Ventana BenchMark Ultra platform using the ROS1 antibody (SP283) and the OptiView DAB Detection Kit imaging system. After that, samples with positive and doubtful IHC results were sent for RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) to confirm the ROS1 mutation status.

Results: A total of 99 tumor samples from patients with EGFR-negative and ALK-negative lung adenocarcinoma were studied by IHC from January 01 till September 30, 2022. The results of IHC staining were assessed as: 0 (negative) – 59 samples, 1+ (negative) – 25 samples, 2+ (doubtful) – 12 samples, 3+ (positive) – 3 samples. Cases with $\geq 70\%$ immunostaining were considered positive. Samples with an IHC stain score of 2+ (doubtful), 3+ (positive), and a few samples of 1+ were sent for confirmation by PCR.

Overall, 22 samples were tested using RT-PCR, and results were considered as follows: 1 (4%) – positive, 13 (59%) – negative, 8 (37%) – invalid.

Conclusion: A large proportion of positive and questionable results were obtained when determining ROS1 mutation status using IHC, and a large proportion of invalid results during subsequent RT-PCR testing. Choosing methods for nationwide ROS1 implementation, one should evaluate the economics of the methods to be implemented and compare them with a standard validated FISH method.

Keywords: ROS1 molecular genetic diagnostics, lung cancer (LC), non-small cell lung cancer (NSCLC), immunohistochemistry (IHC), reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR), fluorescence in situ hybridization (FISH).

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данное исследование было проведено при поддержке медицинского гранта от компании Pfizer No. 68702093.

Спонсор не имел никакой роли в дизайне и исполнении исследования, сборе данных, управлении, анализе и интерпретации, создании научной статьи, рецензии и одобрении, решении подачи статьи на публикацию.

Благодарность: Авторы выражают благодарность за помощь в интерпретации результатов ИГХ д.м.н., профессору Завалишиной Л.Э. (РМАНПО, г. Москва) и к.м.н. Артемьевой А.С. (НИИО им. Петрова, Санкт-Петербурга).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Кайдарова Д.Р.; научный дизайн – Сатбаева Э.Б., Оразгалиева М.Г.; исполнение заявленного научного исследования – Сатбаева Э.Б., Оразгалиева М.Г., Осикбаева С.О., Койшыбаева А.Б.; интерпретация заявленного научного исследования – Сатбаева Э.Б., Оразгалиева М.Г.; создание научной статьи – Шатковская О.В.

Сведения об авторах:

Шатковская Оксана Владимировна (корреспондирующий автор) – MD, MBA, Заместитель Председателя Правления по научно-стратегической работе АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77014147124, e-mail: 1972arty@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6085-2780;

Кайдарова Дильяра Радиковна – д.м.н., профессор, академик НАН РК, Председатель Правления АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017116593, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0969-5983;

Оразгалиева Мадина Гиниятовна – к.б.н., руководитель Центра молекулярно-генетических исследований АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77070375682, e-mail: madina259@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8191-2068;

Сатбаева Эльвира Болатовна – к.м.н., заведующая лабораторией ИГХ и МГ диагностики КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан; врач патологоанатом Центра морфологических исследований АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77078083810, e-mail: somaka@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1420-7486;

Осикбаева Саняа Омирхановна – PhD, специалист Центра молекулярно-генетических исследований АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77023367405, e-mail: omirhanovna86@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-1420-7486;

Койшыбаева Аида Бескеновна – старший лаборант Центра морфологических исследований АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7717893477, e-mail: akoyshibaeva@mail.ru, ORCID ID: 0009-0005-0037-1850.

Адрес для корреспонденции: Шатковская О.В., АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», пр. Абая 91, г. Алматы 050000, Республика Казахстан.

ДВУЦЕПОЧЕЧНЫЕ РАЗРЫВЫ И РЕПАРАЦИИ ДНК ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

М.Г. БУЛЕГЕНОВА¹, А. ДУНАЕВА¹, С.С. САЛИЕВА¹, А.А. УСКЕНБАЕВА¹

¹АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Ошибки в системе репарации повреждений, таких как двуцепочечные разрывы ДНК, могут привести к возникновению мутаций, которые передадутся последующим поколениям клеток. Некоторые из таких мутаций могут обладать онкогенным потенциалом.

Цель исследования – анализ количества двуцепочечных разрывов и репараций ДНК лимфоцитов периферической крови в группе условно здоровых детей и у пациентов с диагнозом «острый лейкоз» (ОЛ) для оценки степени повреждения ДНК.

Методы: Лимфоциты периферической крови были взяты у: а) 38 условно здоровых детей (контрольная группа); б) 100 пациентов с диагнозом ОЛ; в) 14 детей с рецидивом заболевания были исследованы методом непрямого иммунофлуоресцентного анализа (НИФ) и исследованы с помощью системы Aklides (MEDIPAN, Германия), состоящей из флуоресцентного анализатора и программного обеспечения AKLIDES Nuk.

Результаты: У пациентов с Т-лимфобластным лейкозом как на момент поступления, так и на конец 7-го дня госпитализации количество репарационных очагов 53BP1 в среднем в 3 раза превышало количество повреждений ДНК. Среди пациентов с В-линейными лейкозами в большинстве случаев отношения показателей разрывов/репараций в ходе лечения не изменились. Двуцепочечные разрывы ДНК преобладали над репарациями, как при впервые установленном заболевании, так и на 7-й, 15-й день, 3-й месяц лечения.

Заключение: Уровень повреждений ДНК лимфоцитов у пациентов с В-ОЛЛ оказался выше ожидаемого. Кроме того, на всех этапах терапии больных В-ОЛЛ отношение двуцепочечных разрывов к репарациям сохранилось. Предполагаемые нами изменения у данных пациентов могут наблюдаться на этапе поддерживающей терапии и/или после ее окончания. Мониторинг двуцепочечных разрывов/репараций являлся первоначальным этапом для разработки метода прогнозирования исхода заболевания и определения эффективности терапии. Полученные результаты вызывают непосредственный интерес, и требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: двуцепочечные разрывы, репарация ДНК, острый лейкоз (ОЛ), лимфоциты, иммунофлуоресценция.

Введение: Среди основных типов повреждений дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) наиболее серьезной формой являются двуцепочечные разрывы (double-stranded breaks, DSB). Двуцепочечные разрывы (ДР) образуются либо в результате прямого разрыва двух комплементарных участков – так называемые «прямые» ДР, либо формируются из других повреждений, из однонитевых разрывов, как результат нарушений репарации в процессе работы репарационных ферментов.

Ответом организма на возникновение повреждения ДНК служит репарация. Восстановление двуцепочечных разрывов может быть осуществлена двумя механизмами:

а) негомологичным воссоединением концов ДНК, при котором поврежденные концы цепей соединяются напрямую;

б) гомологичной рекомбинацией, при наличии идентично неповрежденного по нуклеотидной последовательности фрагмента ДНК [1].

Однако репарация ДНК может быть не полностью эффективной, а кроме того, в некоторых случаях репарация повреждений ДНК приводит к ошибкам и, как следствие, к возникновению мутаций.

Ключевую роль в обеспечении стабильности генетического аппарата играет транскрипционный фактор p53, известный также как «страж генома» [2]. Белок p53 маркирует места двухнитевых разрывов и активирует транскрипцию генов, ответственных за механизмы репараций. В свою очередь, для начала восстановле-

ния ДНК белок p53 связывается с фосфорилированной формой гистона H2AX (обозначаемый – γ H2AX). Каждый двуцепочечный разрыв представлен отдельным очагом γ H2AX. Наличие нормальных физиологических механизмов восстановления приводит к успешной репарации и к уменьшению очагов γ H2AX [3, 4].

Накопление двунитевых разрывов, как и других типов повреждений ДНК в большом количестве инициируют программу апоптоза. Однако запрограммированная клеточная гибель является исключительным случаем поддержания гомеостаза (баланса между вновь образующимися и отмирающими клетками), поскольку запуск апоптоза возможен, только если повреждения ДНК в ядре являются необратимыми и системой репарацией они не могут быть исправлены [5].

Таким образом, основной путь репаративной системы ДНК можно предоставить как: повреждение ДНК \rightarrow экспрессия p53 \rightarrow репарация ДНК/апоптоз (при состоянии, угрожающем жизнедеятельности клетки) [6]. Количественное определение разрывов и репараций ДНК осуществляется различными методами: проточная цитометрия, конфокальная микроскопия, непрямого иммунофлуоресцентный анализ (НИФ). В представленной работе использовался метод непрямого иммунофлуоресценции. В основе НИФ лежит детекция: а) белка H2AX, который образуется при появлении двуцепочечных разрывов ДНК в фосфорилированной форме; б) p53-связывающего белка 1, также известного, как 53BP1, участвующего в передаче сигнала для восстановления двуцепочечного разрыва ДНК.

Цель исследования – сравнительный анализ количества двуцепочечных разрывов и репараций ДНК лимфоцитов периферической крови в группе условно здоровых детей и у пациентов с диагнозом «острый лейкоз» (ОЛ) для разработки метода прогнозирования исхода заболевания и определения эффективности терапии.

Материалы и методы: Материалом для исследования служили лимфоциты периферической крови. Исследовали следующие группы детей:

1 группа (n=38, медиана возраста 9,7 лет) – контрольная (условно здоровые дети);

2 группа (n=100, медиана возраста 8 лет) – пациенты с ОЛ: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) = 82, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) = 17, ОЛ смешанной линейности = 1.

3 группа – (n=14, медиана возраста 9,7 лет) – дети с рецидивом ОЛ.

Критерии включения: дети в возрасте от 0 до 18 лет с первичным ОЛ и рецидивом ОЛ, проходившие диагностику и лечение в Научном центре педиатрии и детской хирургии (Алматы, Казахстан).

Критерии исключения: лица старше 18 лет; дети с выраженной цитопенией.

Период сбора данных – январь 2022 по март 2023 гг. Длительность стационарного пребывания пациентов с диагнозом ОЛЛ составила 8 месяцев, для больных ОМЛ 4-5 месяцев.

Исследование двуцепочечных разрывов/репараций ДНК проводилось с помощью системы Aklides (MEDIPAN,

Германия), состоящей из флуоресцентного анализатора и программного обеспечения AKLIDES Nuk. Методика количественного определения двуцепочечных разрывов и репараций ДНК лимфоцитов у больных с острым лейкозом впервые выполнена в Казахстане. В работе использовались коммерческие наборы AKLIDES Nuk Human Lymphocyte Complete Combi. Метод основан на связывании специфических антител к белковому компоненту γ H2AX. Второй этап анализа заключался в связывании специфических антител для 53BP1 к первоначально образовавшемуся комплексу. Очаг разрыва и репарации отображался сигналом флуоресценции. Зеленое свечение в канале FITC наблюдалось на очаге разрыва, красное свечение в канале APC на очаге репарации (рисунок 1а). Канал DAPI на основе автофокусировки и контрастного окрашивания использовался для обнаружения ядер клеток (рисунок 1б). Система Aklides отбирала клетки одинаковой морфологии и типичной округлой формы. Расчет двухнитевых разрывов /репараций проводился на 100 лимфоцитов. Конечный результат отображался в виде отчетов (Single Report). Как указывалось выше, цифровая система Aklides полностью стандартизирована и поддерживает анализ объектов только определенных форм и размеров. Однако опухолевые клетки морфологически отличаются от нормальных. В связи с этим для последующих исследований лейкемических клеток целесообразно внести изменения в параметры выборки.

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ SPSS Statistics, версия 23.0 для Windows.

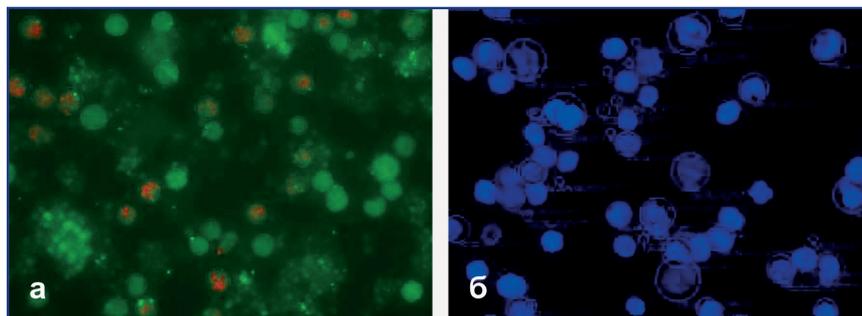


Рисунок 1 – Пример непрямого иммунофлуоресцентного анализа количественного определения фосфорилированного γ H2AX и белка 53BP1 в лимфоцитах:

- а) просмотр изображения в одновременных режимах FITC и APC;
б) автоматическая фокусировка на клетках в канале DAPI

Результаты: В таблице 1 представлены результаты количественного определения двуцепочечных разрывов и репараций ДНК у контрольной группы. Возраст детей контрольной группы соответствовал возрасту исследуемых пациентов.

На основании данных таблицы 1, в группе детей в возрасте от 0 до 5 лет число клеток с разрывами преобладало над числом клеток с репарациями, в то время

как общее количество репараций было выявлено больше. В возрастной группе от 5-10 лет общее количество разрывов и репараций было приблизительно равным. Для третьей группы детей старше 10 лет двуцепочечных разрывов обнаружено больше, чем репараций. Увеличение количества повреждений ДНК с возрастом может быть обусловлено влиянием внешних факторов среды и различными биохимическими процессами организма.

Таблица 1 – Показатели соотношений разрывов/репараций ДНК лимфоцитов (Лф) у пациентов контрольной группы (среднее арифметическое значение $M \pm m$)

Возраст, лет	Клетки с разрывами и репарациями Лф (FITC/APC)	Общее кол-во разрывов и репараций Лф (FITC/APC)	Кол-во разрывов и репараций на 1 клетку
От 0-5 лет	43±5/38±4*	122±6/131±8*	1/1
От 5-10 лет	51±4/35±6 (p≤0,05)	109±10/104±9*	1/1
Старше 10 лет	48±5/34±6*	114±11/96±8*	1/1

Примечание: * - результат недостоверен

В диаграмме 1 представлено распределение количества пациентов в зависимости от иммунологического варианта ОЛ.

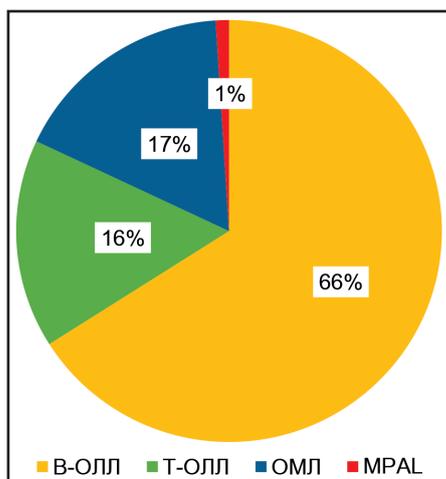


Диаграмма 1 – Количество пациентов по вариантам ОЛ

Распределение вариантов ОЛ выглядит следующим образом: «острый В-лимфобластный лейкоз» (В-ОЛЛ) был установлен 66 пациентам, что составляет 66% от всего числа больных. Среди пациентов с В-ОЛЛ, про-В1 вариант выявлен у 9 детей (14%), В2-38 (58%), В3-16 (24%), В4-3 (4%). Диагноз «острый миелоидный лейкоз» установлен 17 пациентам (17%), среди которых с ОМЛ М1-М2 – 11 (65%), М3 – 3 (18%), М4-М5 – 1 (6%) и М7 – 2 (11%). С острым Т-лимфобластным лейкозом (Т-ОЛЛ) поступило 16 человек (16%), с Т3-кортикальным иммунологическим вариантом 10 детей (62%) и Т-некортикальным 6 (38%). Был выявлен один случай ОЛ смешанной линейности (В+миело), классифицируемый как острый лейкоз смешанного фенотипа (Mixed-phenotype acute leukemia, MPAL).

Распределение пациентов по возрасту и линейной принадлежности первичного ОЛ представлено в таблице 2.

По данным таблицы 2, В-ОЛЛ чаще выявлялся у детей в возрасте от 5-10 лет 45% (N=30). Среди детей старше 10 лет ОМЛ диагностирован у 42% (N=7).

Таблица 2 – Распределение пациентов с ОЛ по возрасту и иммунологическому варианту заболевания

Вариант ОЛ	Количество пациентов, абс., (%)		
	0-5 лет	5-10 лет	Старше 10 лет
Острый лимфобластный лейкоз	19 (29%)	30 (45%)	17 (26%)
Т-острый лимфобластный лейкоз	4 (25%)	7 (44%)	5 (31%)
Острый миелоидный лейкоз	5 (29%)	5 (29%)	7 (42%)
Острый лейкоз смешанного фенотипа	1 (100%)	-	-

По данным таблицы 2, В-ОЛЛ чаще выявлялся у детей в возрасте от 5-10 лет 45% (N=30). Среди детей старше 10 лет ОМЛ диагностирован у 42% (N=7).

Количество разрывов и репараций ДНК лимфоцитов периферической крови среди пациентов с впервые диагностированным ОЛ представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели двуцепочечных разрывов/репараций у пациентов с первичным ОЛ (среднее арифметическое значение $M \pm m$)

Вариант ОЛ	Кол-во клеток с разрывами и репарациями (FITC/APC)	Общее кол-во разрывов и репараций лимфоцитов (FITC/APC)	Кол-во разрывов и репараций на 1 клетку
ОЛЛ В2	41±3/31±4 (p≤0,05)	95±8/109±7*	1/1
ОЛЛ В1	73±5/38±3 (p≤0,01)	186±9/209±8 (p≤0,05)	2/2
ОЛЛ В3	29±4/22±5*	52±5/38±4* (p≤0,05)	1/1
ОЛЛ В4	20±3/17±3*	59±4/14±3 (p≤0,01)	1/1
ОЛЛ Т3-кортикальный	24±4/41±5 (p≤0,05)	53±5/143±9 (p≤0,01)	1/1
ОЛЛ Т-некортикальный	25±2/44±4 (p≤0,01)	55±7/194±11 (p≤0,01)	1/2
ОМЛ М1-М2	34±5/24±4*	62±5/60±7*	1/1
ОМЛ М3	60±5/52±4*	153±6/117±8 (p≤0,01)	1/1
ОМЛ М4-М5	67±6/2±1 (p≤0,001)	165±10/2±1 (p≤0,001)	2/1
ОМЛ М7	34±5/38±3*	76±4/91±6 (p≤0,05)	1/1
MPAL (В+миело)	84±7/12±3 (p≤0,01)	239±11/42±7 (p≤0,001)	2/1

Примечание: * - результат недостоверен

Согласно данным таблицы 3, у пациента с бифенотипическим острым лейкозом репарация была снижена в 5.7 раза. Прогноз при бифенотипическом лейкозе хуже, чем при остром лимфобластном лейкозе или при остром миелоидном лейкозе. Однако больной полихимиотерапию перенес относительно не плохо, на фоне проводимой терапии состояние ребенка стабилизировалось. Для группы пациентов с Т-ОЛЛ среднее количество разрывов как при кортикальном (n=53), так и при не кортикальном (n=55) вариантах оказалось приблизительно равным. В то же время количество репараций у

пациентов с Т3-кортикальным ОЛЛ (n=143) и Т-некортикальным ОЛЛ (n=194) было достоверно больше, чем количество самих разрывов. Среди пациентов с ОМЛ при М1-М2 был выявлен минимум повреждений – 62 разрыва, максимум при М4-М5 – 165 в расчете на 100 лимфоцитов. В последнем стоит отметить, что репарация оказалась, снижена в 82 раза. Для группы пациентов с ОМЛ среднее число репараций при М1-М2 составило 60, при М3 – 117. Среди ОМЛ только при М7 репараций оказалось больше (n=91), чем разрывов (n=76). Прогноз при М7 ОМЛ крайне неблагоприятный.

В группе пациентов с В-линейным ОЛ среднее количество двуцепочечных разрывов для про-В1 составил максимум -186, минимум для пре-В3 -52. Среднее количество репарационных очагов в клетках в группе пациентов с В-ОЛЛ распределилось следующим образом: при В1 – 209, В2 – 109, В3 – 38. Уровень репараций при В4-ОЛЛ оказался самым низким по сравнению с другими вариантами В-ОЛЛ. При этом клинически зрело-

клеточный В4-ОЛЛ характеризовался высоким пролиферативным индексом, что в свою очередь отражался плохим исходом.

Количество разрывов и репараций ДНК лимфоцитов периферической крови среди пациентов с рецидивом ОЛ представлены в таблице 4. В группе «рецидивы» у троих пациентов был выявлен рецидив ОЛ менее чем через год с начала лечения.

Таблица 4 – Показатели двуцепочечных разрывов/репараций у пациентов с рецидивом ОЛ (среднее арифметическое значение $M \pm m$)

Вариант ОЛ	Кол-во клеток с разрывами и репарациями (FITC/APC)	Общее кол-во разрывов и репараций лимфоцитов (FITC/APC)	Кол-во разрывов и репараций на 1 клетку
Рецидив ОЛЛ В2	36±5/20±5 (p≤0,05)	74±6/60±3 (p≤0,05)	1/1
Рецидив ОЛЛ В4-зрелоклеточный тип	45±7/0 (p≤0,001)	45±4/0 (p≤0,001)	1/0
Рецидив ОМЛ М1-М2	29±4/20±3*	50±5/30±3 (p≤0,01)	1/1

Примечание: * - результат недостоверен

Как видно из таблицы 4, среди пациентов с рецидивом заболевания вне зависимости от варианта ОЛ двухнитевые разрывы преобладали над репарациями. Большинство пациентов, у которых выявлен рецидив заболевания составили больные с В2 common (N=11). Рецидив М1-М2 ОМЛ был выявлен у двоих детей, В4-зрелоклеточный ОЛЛ у одного. Репарация при В4-ОЛЛ полностью отсутствовала, несмотря на проведенную терапию, пациент скончался.

Результаты подсчета количества разрывов и репараций ДНК лимфоцитов периферической крови в ходе лечения представлены в таблице 5. У больных с ОЛЛ в соответствии с протоколом лечения на этапе индукции, первые 7 дней входил прием глюкокортикоида преднизолона, в то время как для ОМЛ курс начинался группной цитостатических препаратов. Следующие точки расчета показателей разрывов/репараций – 15 день и 3 месяц.

У некоторых пациентов начиная с 15-го дня в результате проводимой химиотерапии отмечалась выраженная цитопения. В образцах крови с концентрацией лейкоцитов меньше $2 \times 10^9/\text{л}$ система Akliides не производила подсчет разрывов/репараций в виду большого расстояния между клетками, зафиксированных на лунках носителей. Кроме того, на фоне приема цитостатических препаратов отмечались морфологические изменения клеток, их формы, размера. Этому мог послужить развившийся синдром лизиса опухоли, который в большинстве случаев наблюдался у детей с гиперлейкоцитозом. Мы выдвигаем предположение, что при выделении клеток из периферической крови в определенном градиенте плотности, впоследствии помимо лимфоцитов могли быть проанализированы blasts.

По данным таблицы 5, среди пациентов с В-лимфобластным лейкозом в большинстве случаев отношения показателей разрывов/репараций в ходе лечения не изменились. Двуцепочечные разрывы ДНК преобладали над репарациями, как при впервые установленном ОЛ, так и на 7-й, 15-й день, 3-й месяц лечения. По наблюдениям специалистов [7], В-клеточный ОЛЛ считается более благоприятным вариантом с точки зрения прогноза, чем Т-ОЛЛ. Любопытным фактом является сниженная репарация лимфоцитов у пациентов с В-ОЛЛ, которая сопровождалась положительным ответом на химиотерапию. У пациентов с Т-ОЛЛ на 7-й день профазы изме-

нений не наблюдалось, репараций (N=7) также выявлено больше, чем разрывов (N=4). Однако на 15-й день полихимиотерапии (N=6) и на 3 месяц (N=3) пациентов с разрывами стало больше, чем с репарациями N=3 и N=2 соответственно. Среди пациентов с диагнозом ОМЛ на 7-й день терапии преобладали двуцепочечные разрывы (N=8), в то время как на 15-й день (N=5) и на 3 месяц репарации увеличились (N=4).

Таблица 5 – Динамика соотношений двуцепочечных разрывов/репараций в ходе терапии

День терапии	Количество пациентов (N)		
	Вариант ОЛ	b>r*	r>b*
7 день	В-ОЛЛ	22	15
	Т-ОЛЛ	4	7
	ОМЛ	8	4
15 день	В-ОЛЛ	18	12
	Т-ОЛЛ	6	3
	ОМЛ	4	5
3 месяц	В-ОЛЛ	22	13
	Т-ОЛЛ	3	2
	ОМЛ	2	4

Примечание: b – double-stranded breaks (двуцепочечные разрывы); r – repair (репарация)

Обсуждение: Для многих лейкозов, лимфом и сарком первыми событиями канцерогенеза чаще всего являются транслокации, которые активируют или формируют онкоген [8]. Из-за унаследованных мутаций в генах репарации ДНК в реплицирующихся соматических клетках, нерепарированные повреждения будут увеличиваться [9]. У больной с М4-М5 ОМЛ выявлено 169 разрывов и 2 репарации. По результатам FISH исследования обнаружена реаранжировка гена лейкемии смешанного типа (mixed-lineage leukemia, MLL). Таким образом, полученные результаты подтверждаются данными литературы. Репарация лимфоцитов пациентов с Т-ОЛЛ для вариантов pro-T1, pre-T2 и mature-T4 оказалась выше в 1,3 раза, чем у пациентов с кортикальным Т3-ОЛЛ. По наблюдениям врачей, существенных клинических различий обнаружено не было. Однако у пациентов с Т-некортикальным ОЛЛ вариантом изначально ответ на химиотерапию был хуже, чем у пациентов с Т-кортикальным ОЛЛ. В целом, пациенты с Т-лимфобластным лейкозом отличались меньшим коли-

чеством двуцепочечных разрывов. При этом практически у всех пациентов с данным иммунологическим вариантом ОЛ как на момент поступления, так и на конец 7-го дня профазы количество репарационных очагов было выше в среднем в 3 раза нежели повреждений ДНК. Таким образом, преднизолон не оказал существенной роли в изменении характера соотношений двуцепочечных разрывов и репараций ДНК. Полученные результаты соответствуют клиническим признакам данного варианта ОЛ. На конец 7-го дня профазы в большинстве случаев отмечалось отсутствие регрессии гиперпластического синдрома и сохранение высокого уровня бластов в общем анализе крови (ОАК). В то же время применение цитостатических препаратов привело к увеличению количества двуцепочечных повреждений ДНК и улучшению клинической картины заболевания. Дискутабельным являются результаты репаративной способности лимфоцитов у пациентов с Т-ОЛЛ. Высокие показатели репарации могут быть одной из причин плохого ответа на проводимую химиотерапию. Задача репарации – исправить возникшие повреждения в ДНК, уменьшив вероятность появления мутаций, и тем самым возникновение опухолевого субстрата [10, 11]. Полученные результаты соответствуют данным Trenner A. с соавт., которые рассматривают механизм репарации как один из главных факторов устойчивости к проводимой химиотерапии [12].

На данный момент работ, связанных с изучением двуцепочечных разрывов и репараций ДНК у больных с острыми лейкозами представлено мало. В доступной литературе исследовались двуцепочечные повреждения и репарации ДНК в условиях "in vitro" [3, 13]. В представленной нами работе мониторинг разрывов/репараций у пациентов с диагнозом ОЛ проводился как до, так и после воздействия ряда противоопухолевых препаратов.

Заключение: Уровень повреждений ДНК лимфоцитов у пациентов с В-ОЛЛ оказался выше ожидаемого. Кроме того, на всех этапах терапии больных В-ОЛЛ отношение двуцепочечных разрывов к репарациям сохранилось. Предполагаемые нами изменения у данных пациентов могут наблюдаться на этапе поддерживающей терапии и/или после ее окончания. Мониторинг двуцепочечных разрывов/репараций являлся первоначальным этапом для разработки метода прогнозирования исхода заболевания и определения эффективности терапии. Полученные результаты вызывают непосредственный интерес, и требует дальнейших исследований.

Список использованных источников:

1. Основные пути репарации двойных разрывов ядерной геномной ДНК и взаимодействия между ними / Литвинов С.В. //

Цитология и генетика. – 2014. – Т. 48, № 3. – С. 64-77 [Osnovnye puti reparacii dvoynyx razryvov yadernoj genomnoj DNK i vzaimodejstviya mezhd u nimi / Litvinov S.V. // *Citologiya i genetika.* – 2014. – Т. 48, № 3. – С. 64-77 (in Russ.)] <http://dspace.nbu.gov.ua/bitstream/handle/123456789/126655/10-Litvinov.pdf?sequence=1>

2. Bártova E., Legartová S., Dundr M., Suchánková J. A role of the 53BP1 protein in genome protection: structural and functional characteristics of 53BP1-dependent DNA repair // *Aging (Albany NY).* – 2019. – Vol. 11(8). – P. 2488-2511. <https://doi.org/10.18632/aging.101917>

3. Ермилова Т.И., Тарасова А.В., Шман Т.В. Анализ эффективности повреждения и репарации ДНК по выявлению фосфорилированной формы гистона γH2AX в лейкоэмических клетках пациентов с острыми лейкозами «Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа». – 2016. – №3(2). – С.330-343 [Ermilova T.I., Tarasova A.V., Shman T.V. Analiz éffektivnosti povrezhdeniya i reparacii DNK po vyavleniyu fosforilirovannoj formy gistona γN2AX v lejkemicheskix kletkax pacientov s ostrymi lejkozami «Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa». – 2016. – №3(2). (in Russ.)]. <https://oncology.by/assets/img/doc/sng-4.pdf>

4. Palla V.V., Karaolani G., Katafigiotis I., Anastasiou I., Patapis P., Dimitroulis D., Perrea D. gamma-H2AX: Can it be established as a classical cancer prognostic factor? // *Tumour Biol.* – 2017. – Vol. 39(3). – P. 31. <https://doi.org/10.1177/1010428317695931>

5. Булудова М.В., Полотов В.Э. Апоптоз: молекулярно-клеточные механизмы развития, значение в обеспечении клеточного гомеостаза // *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* – 2017. – №6(7). – С. 1043-1045 [Buludova M.V., Polotov V.E. Apoptoz: molekulyarno-kletochnye mexanizmy razvitiya, znachenie v obespechenii kletochnogo gomeostaza // *Byulleten' medicinskix internet-konferencij.* – 2017. – No. 6(7). – S. 1043-1045 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/apoptoz-molekulyarno-kletochnye-mehanizmy-razvitiya-znachenie-v-obespechenii-kletochnogo-gomeostaza>

6. Ray U., Raghavan S.C. Understanding the DNA double-strand break repair and its therapeutic implications // *DNA Repair (Amst).* – 2021. – Vol. 106. – P. 103177. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2021.103177>;

7. Teachey DT, Pui CH. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2019 Mar;20(3):e142-e154. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9233195/>;

8. Elitzur S., Izraeli Sh., Ben-Yehuda D., Gatt M.E. 77 - Lymphoid Leukemias // In: *Clinical Immunology.* – Sixth Edition. – Elsevier. – 2023. – P. 984-999. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-8165-1.00077-0>

9. Bernstein C., Prasad A.R., Nfonsam V., Bernstein H. DNA Damage, DNA Repair and Cancer // In: *New Research Directions in DNA Repair / ed. C. Chen.* <https://doi.org/10.5772/53919>.

10. Alhegaili A.S. Role of DNA Repair Deficiency in Cancer Development // *Pakistan J. Biol. Sci.* – 2023. – Vol. 26. – P. 15-22. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2023.15.22>

11. Broustas C.G., Lieberman HB. DNA damage response genes and the development of cancer metastasis // *Radiat Res.* – 2014. – Vol. 181(2). – P. 111-130. <https://doi.org/10.1667/RR13515.1>

12. Trenner A., Sartori A.A. Harnessing DNA Double-Strand Break Repair for Cancer Treatment // *Front. Oncol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 1388. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01388>;

13. Аклеев А.В., Пушкарев С.А. Роль апоптоза и репарации ДНК в формировании адаптивного ответа у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию // *Вестник ЮУрГГПУ.* – 2008. – №11 [Akleev A.V., Pushkaryov S.A. Rol' apoptoza i reparacii DNK v formirovanii adaptivnogo otveta u lic, podvergshixsya xronicheskomu radiacionnomu vozdeystviyu // *Vestnik YuUrGGPU.* – 2008. – №11. – С.273-276 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-apoptoza-i-reparatsii-dnk-v-formirovanii-adaptivnogo-otveta-ulits-podvergshihsiya-hronicheskomu-radiatsionnomu-vozdeystviyu>

АНДАТПА

ЖЕДЕЛ ЛЕЙКОЗ КЕЗІНДЕГІ ДНҚ ҚОСТІЗБЕКТІ ҮЗІЛІСТЕРІ МЕН РЕПАРАЦИЯСЫ

М.Г. Булгенова¹, А. Дунаева¹, С.С. Салиева¹, А.А. Ускенбаева¹

¹«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: ДНҚ-ның қос тізбекті үзілістері сияқты зақымдануды қалпына келтіру жүйесіндегі қателер жасушалардың кейінгі ұрпақтарына берілетін мутацияларға әкелуі мүмкін және мұндай мутациялардың кейбіреулері онкогендік потенциалға ие болуы мүмкін. **Зерттеудің мақсаты** – шартты түрде сау балалар тобындағы және "жедел лейкоз" (ЖЛ) диагнозы қойылған пациенттердің перифериялық қан лимфоциттерінің қос тізбекті үзілістері және ДНҚ репарациясының санын салыстырмалы талдау және оны аурудың нәтижесін болжау мен емнің тиімділігін анықтау әдісін әзірлеу үшін қолдану.

Әдістері: тікелей емес иммунофлуоресцентті талдау әдісі флуоресцентті анализатор мен Aklides nuk бағдарламалық қамтамасыз етуден тұратын Aklides (Medipan, Германия) жүйесінде өткізілді. Әдіс арқылы перифериялық қан лимфоциттері зерттелді: а) шартты түрде сау 38 бала (бақылау тобы); б) жедел лейкоз (ЖЛ) диагнозы қойылған 100 науқас; в) аурудың қайталануы бар 14 науқас.

Нәтижелері: Т-лимфобластикалық лейкозбен ауыратын науқастарда емнің басында және ауруханаға жатқызудың 7-ші күні 53BP1 репарация ошақтарының саны ДНҚ зақымдану санынан орта есеппен 3 есе жоғары болды. В-бағытты лейкозбен ауыратын науқастар арасында көп жағдайда емдеу кезінде ДНҚ қос тізбекті үзілісі/репарациясы көрсеткіштерінің арақатынасы өзгерген жоқ, ДНҚ-ның қос тізбекті үзілістері ауру алғаш анықталған сәтте, емдеудің 7-ші, 15-ші күні, 3-ші айында да репарациядан басым болды.

Қорытынды: В-ALL бар емделушілерде лимфоциттердің ДНҚ зақымдану деңгейі күтілгеннен жоғары болды. Сонымен қатар, екі тізбекті үзілістердің жөндеуге қатынасы В-ALL бар емделушілерде терапияның барлық кезеңдерінде өзгеріссіз қалды. Бұл емделушілерде біз ұсынып отырған өзгерістер демейші терапия сатысында және/немесе оны аяқтағаннан кейін байқалуы мүмкін. Екі қатарлы үзілістердің/репарациялардың мониторингі аурудың нәтижесін болжау және терапияның тиімділігін анықтау әдісін әзірлеудің бастапқы қадамы болды. Алынған нәтижелер тікелей қызығушылық тудырады және қосымша зерттеулерді қажет етеді.

Түйінді сөздер: ДНҚ қос тізбекті үзілістері, ДНҚ репарациясы, жедел лейкоз, лимфоциттер, иммунофлуоресценция.

ABSTRACT

DNA DOUBLE-STRANDED BREAKS AND REPAIRS IN ACUTE LEUKEMIA

M. Bulegenova¹, A. Dunayeva¹, S. Saliyeva¹, A. Uskenbayeva¹

¹«Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Double-strand Relevance: Errors in the damage repair system, such as double-stranded DNA breaks, can lead to mutations that will be passed on to subsequent generations of cells, and some of these mutations may have oncogenic potential.

The study aimed to evaluate the number of double-stranded breaks and DNA repairs of peripheral blood lymphocytes in a group of conditionally healthy children and in patients diagnosed with acute leukemia (AL) to develop a method for predicting the outcome of the disease and determining the effectiveness of therapy.

Methods: peripheral blood lymphocytes were studied: a) 38 conditionally healthy children (control group); b) 100 patients diagnosed with acute leukemia (AL); c) 14 children with relapse of the disease. Double-stranded DNA breaks/repairs were examined using the Aklides system (MEDIPAN, Germany), consisting of a fluorescent analyzer and the AKLIDES Nuk software.

Results: In patients with T-lymphoblastic leukemia, both at admission and the end of Day 7 at the hospital, the number of 53BP1 repair foci was, on average, three times higher than the number of DNA damages. In most cases, the ratio of breaks/repairs indicators during treatment did not change among patients with B-line leukemia. Double-stranded DNA breaks prevailed over repairs, with the newly established disease on the 7th, 15th day, and 3rd month of treatment.

Conclusion: The level of lymphocyte DNA damage in patients with B-ALL was higher than expected. In addition, the ratio of double-strand breaks to repairs remained unchanged at all stages of therapy in patients with B-ALL. The changes we suggest in these patients can be observed during and/or after maintenance therapy. Monitoring double-strand breaks/repairs was the initial step in developing a method of predicting the disease outcome and determining the therapy efficacy. The results obtained are of direct interest and require further research.

Keywords: double-stranded breaks, DNA repair, acute leukemia, lymphocytes, immunofluorescence.

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данное исследование профинансировано в рамках научно-технической программы BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики» (Программно-целевое финансирование Министерства Здравоохранения Республики Казахстан).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Булегенова М.Г.; научный дизайн – Дунаева А., Салиева С.С.; исполнение заявленного научного исследования – Булегенова М.Г.; интерпретация заявленного научного исследования – Булегенова М.Г., Ускенбаева А.А.; создание научной статьи – Булегенова М.Г., Дунаева А., Салиева С.С.

Сведения об авторах:

Булегенова М.Г. – профессор, зав. КДЛ, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77017220183, e-mail: mbulegenova@yandex.kz, ORCID ID: 0000-0002-7195-5926;

Дунаева А. (корреспондирующий автор) – специалист клинико-диагностической лаборатории, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77475938655, e-mail: dunaeva-angelina2001@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5430-7636;

Салиева С.С. – врач онколог-гематолог детский, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77072890102, e-mail: symbatsaliyeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0262-8515;

Ускенбаева А.А. – врач онколог-гематолог детский, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 877017607820, e-mail: auskenbaeva@mail.ru, ORCID ID: 0009-0008-0277-7741.

Адрес для корреспонденции: Дунаева А., АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», ул. Гурьевская 23, г. Алматы 050018, Республика Казахстан.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ДВУЦЕПОЧЕЧНЫХ РАЗРЫВОВ ДНК ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.А. СМАГУЛОВА¹, М.А. АЙТМАГАМБЕТОВА¹, Г.В. ВЕКЛЕНКО¹, Н.М. КЕРЕЕВА¹,
А.Н. ЖЕКСЕНОВА¹, А. АМАНЖОЛКЫЗЫ¹, А.Б. ТУЛЯЕВА¹, Г.Б. БАКЫТЖАНОВ¹

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Наиболее опасным типом повреждений ДНК являются двуцепочечные разрывы ДНК. Анализ очагов фосфорилированного гистонового белка H2AX (γ H2AX) в настоящее время является наиболее чувствительным методом обнаружения двуцепочечных разрывов ДНК (ДЦР). Эта модификация белка может стать индивидуальным биомаркером клеточного стресса, особенно при диагностике и мониторинге неопластических заболеваний. В этом исследовании нами были использованы новые алгоритмы распознавания образов на платформе AKLIDES® для автоматического анализа иммунофлуоресцентных изображений фокусов γ H2AX и сравнения результатов с визуальными оценками. Изучено формирование очагов γ H2AX на мононуклеарных клетках периферической крови женщин с раком молочной железы (РМЖ) и доброкачественными образованиями молочных желез.

Цель исследования – провести количественную оценку двуцепочечных разрывов ДНК в лимфоцитах периферической крови у женщин с раком молочной железы и доброкачественными образованиями молочных желез для определения возможного биомаркера.

Методы: Проведение анализа очагов γ -H2AX в лимфоцитах на автоматизированной системе AKLIDES у женщин с РМЖ ($n=29$) и доброкачественными образованиями молочных желез ($n=24$).

Результаты: При сравнении показателей основной и контрольной групп в канале разрывов «FITC» обнаружена статистически значимая разница показателей «Средний диаметр ядра» ($p=0,0382$), «Среднее значение интенсивности для всех очагов» ($p=0,0166$), «Количество перекрывающихся очагов в двух каналах» ($p=0,0486$). В канале репарации «APC» выявлены достоверные различия показателей «Ядра с повышенной интенсивностью свечения» ($p=0,0166$) и «Среднее значение интенсивности для всех очагов» ($p=0,0118$).

Заключение: Выявленные изменения показателей двуцепочечных разрывов ДНК по каналам разрывов FITC и репарации APC между основной и контрольной группами, возможно, могут служить биомаркером для выявления РМЖ.

Ключевые слова: двуцепочечные разрывы ДНК, гистоновый белок H2AX, рак молочной железы (РМЖ).

Введение: Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым инвазивным раком среди женщин во всем мире, а также причиной номер один женской смертности от рака [1].

Гистон H2AX подвергается фосфорилированию в ответ на двуцепочечные разрывы (ДЦР) ДНК, которые, в свою очередь, являясь частью онкогенной процедуры. Чтобы предотвратить катастрофические последствия стойких двуцепочечных разрывов ДНК, эукариотические клетки разработали набор сложных сигнальных сетей, которые обнаруживают эти повреждения ДНК, организуют контрольные точки клеточного цикла и в конечном итоге приводят к их восстановлению. В совокупности эти сигнальные сети составляют реакцию на повреждение ДНК [2,3]. Двуцепочечные разрывы являются одними из первых процедур, происходящих при формировании и прогрессировании рака в результате действия эндогенных и экзогенных факторов. Вариант гистона H2AX подвергается фосфорилированию по сирину 139 из-за двуцепочечных разрывов, а гамма-H2AX формируется в результате нестабильности генома [4, 5]. Существует два основных пути репарации ДЦР, а именно, негомологичное соединение концов и гомо-

логичная рекомбинация; выбор пути частично контролируется посттрансляционными модификациями гистонов, включая убиквитинирование [6, 7]. Таким образом, активированные компоненты пути повреждения и восстановления ДНК могут быть использованы в качестве биомаркеров рака, причем H2AX является наиболее чувствительным. Следовательно, измерения уровня H2AX могут помочь обнаружить предраковые поражения или рак на ранних стадиях [8-10]. Иммунофлуоресцентное окрашивание с антителом анти- γ H2AX обеспечивает визуализацию этих ядерных очагов, которые были найдены и коррелирует с количеством ДЦР [11, 12].

Флуоресцентный микроскопический подход был реализован для создания быстрого и стандартизированного анализа γ H2AX, а также использовался для обеспечения быстрой оценки повреждений ДНК в клинической практике. Платформа, названная AKLIDES (Medipan, Германия), позволяет не только полностью автоматизировать оценку скрининга антинуклеарных иммунофлуоресцентных антител [13], но и проводить вычислительный анализ очагов γ -H2AX, который в настоящее время успешно подтвержден несколькими независимыми исследовательскими группами [14-18].

Цель исследования – провести количественную оценку двуцепочечных разрывов ДНК в лимфоцитах периферической крови у женщин с раком молочной железы и доброкачественными образованиями молочных желез для определения возможного биомаркера.

Материалы и методы: Данное проспективное когортное исследование было проведено на двух группах пациенток: основная группа – 29 пациенток с первично верифицированным диагнозом РМЖ; контрольная группа – 24 пациентки с гистологически верифицированным доброкачественным образованием молочной железы. Исследование проводилось на базе Медицинского Центра и Научно-Практического Центра ЗКМУ имени Марата Оспанова (Актобе, Республика Казахстан). Письменное информированное согласие было получено от всех субъектов исследования. Проект был одобрен локальной комиссией по биоэтике (протокол №57, 17.01.2020 г.).

В основной группе (29 пациенток с РМЖ) средний возраст составил $56,10 \pm 12,23$ лет. По стадиям заболевания: II стадия была диагностирована у 25 (86,2%) пациенток, III стадия – у 4 (13,8%). По иммуногистохимии опухоли: у 3 (10,3%) больных обнаружен Люминальный тип А, у 21 (72,4%) – Люминальный тип В, у 4 (13,8%) выявлен трижды негативный тип опухоли и у одной (3,4%) пациентки – HER-позитивный рак.

В контрольную группу вошли 24 пациентки с верифицированным диагнозом «Доброкачественное образование молочных желез» (M2 по BI-RADS), средний возраст составил $43,08 \pm 10,12$ лет.

Материал исследования – периферическая венозная кровь в объеме 10 мл (пробирка ЭДТА), содержащая мононуклеарные клетки. Анализ очагов γ -H2AX в лимфоцитах проводили с использованием набора для иммунофлуоресцентного окрашивания γ -H2AX (AKLIDES Nuk Human Lymphocyte Complete, Medipan).

Анализ фокусов γ -H2AX

Анализ очагов γ -H2AX в лимфоцитах проводили с использованием набора для иммунофлуоресцентного окрашивания γ -H2AX (AKLIDES Nuk Human Lymphocyte Complete, Medipan). Анализ γ -H2AX проводили в соответствии с инструкциями производителя.

Система AKLIDES основана на моторизованном обратном флуоресцентном микроскопе в сочетании с различными аппаратными и программными модулями, позволяющими полностью автоматизировать получение, анализ и оценку изображений. Для каждого образца анализировали минимум 80-100 клеток. Для оценки очагов γ -H2AX ДЦР ДНК использовали 12 параметров в канале разрывов (FITC) и в канале репарации (APC) автоматизированной системы AKLIDES:

1. ядра с повышенной интенсивностью свечения;
2. средний диаметр ядра;
3. среднее значение интенсивности для всех очагов;
4. количество клеток с очагами;
5. общее количество очагов;
6. среднее количество очагов в клетке;
7. количество обнаруженных кластеров;
8. среднее значение всех очагов в клетке;
9. процент поврежденных клеток;
10. среднее значение всех очагов в кластере с низкой интенсивностью;
11. процент ядер с очагами в кластерах с низкой интенсивностью;
12. количество перекрывающихся очагов в двух каналах.

Статистический анализ включал сравнение двух групп по числовым переменным с помощью непараметрического метода Манна-Уитни. Статистическая значимость различий групп для бинарных и категориальных показателей определялась с использованием метода Хи-квадрат Пирсона.

Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Результаты: Анализ результатов автоматизированной системы AKLIDES показал, что среднее количество подсчитанных клеток в основной группе пациенток с РМЖ (113) и в контрольной группе (108) соответствовало минимальному количеству (100) клеток, необходимых для проведения исследования.

В таблицах 1-2 представлены результаты анализа очагов γ -H2AX в контрольной и основной группе (этап 1) по каналу разрывов (FITC) и каналу репарации (APC).

Таблица 1 – Сравнение показателей в основной (РМЖ) и контрольной группах по каналу разрывов FITC (среднее значение \pm стандартное отклонение)

Показатель	Группа		Значение, p
	РМЖ (n=29)	Контроль (n=24)	
Средний диаметр ядра	$7,34 \pm 0,68$	$7,00 \pm 0,52$	0,0382
Ядра с повышенной интенсивностью свечения	$35,95 \pm 10,84$	$39,13 \pm 10,25$	0,1921
Количество клеток с очагами	$55,66 \pm 37,00$	$58,25 \pm 31,50$	0,5918
Общее количество очагов	$167,17 \pm 219,72$	$141,67 \pm 119,92$	0,7342
Среднее значение интенсивности для всех очагов	$69,88 \pm 17,97$	$81,83 \pm 19,28$	0,0166
Количество обнаруженных кластеров	$0,24 \pm 0,79$	$0,12 \pm 0,45$	0,5477
Среднее количество очагов в клетке	$1,45 \pm 1,58$	$1,29 \pm 1,10$	0,9005
Среднее значение всех очагов в клетке	$1,46 \pm 1,59$	$1,30 \pm 1,10$	0,8863
Процент поврежденных клеток	$51,13 \pm 29,87$	$53,22 \pm 27,89$	0,8025
Среднее значение всех очагов в кластере с низкой интенсивностью	$2,45 \pm 1,81$	$2,10 \pm 1,40$	0,5554
Процент ядер с очагами в кластерах с низкой интенсивностью	$72,46 \pm 27,92$	$74,27 \pm 23,13$	0,8442
Количество перекрывающихся очагов в двух каналах	$18,62 \pm 19,12$	$9,71 \pm 13,69$	0,0486

Выявлено, что в канале разрывов «FITC» три показателя статистически значимо различаются между двумя сравниваемыми группами. Статистическая разница обнаружена для показателя «Средний диаметр ядра», который в основной группе был выше показателя в контрольной группе ($p=0,0382$), и показателя

«Среднее значение интенсивности для всех очагов»; данный показатель в основной группе был ниже, чем в контрольной группе ($p=0,0166$). Показатель «Количество перекрывающихся очагов в двух каналах» в основной группе был выше, чем в контрольной группе ($p=0,0486$) (рисунки 1-3).

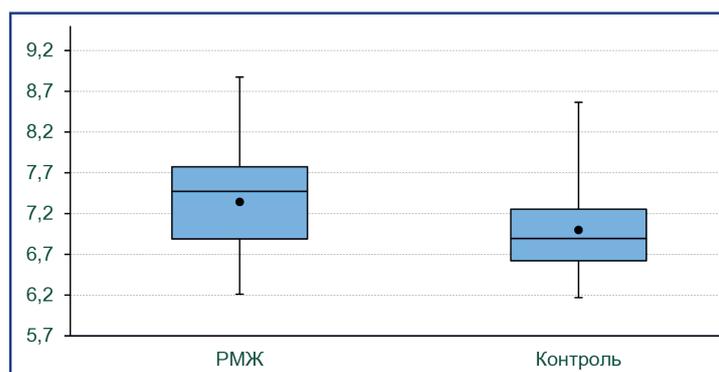


Рисунок 1 – Сравнение показателя «Средний диаметр ядра» в основной и контрольной группах

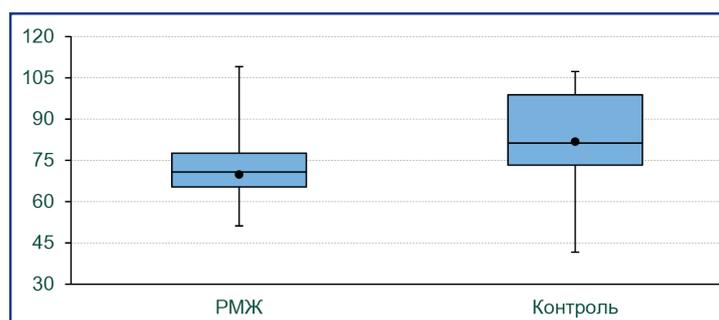


Рисунок 2 – Сравнение показателя «Среднее значение интенсивности для всех очагов» в основной и контрольной группах

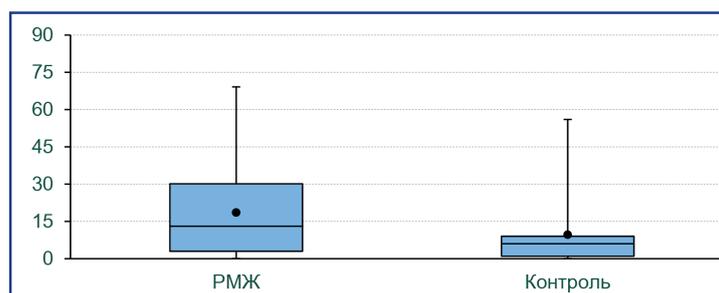


Рисунок 3 – Сравнение показателя «Количество перекрывающихся очагов в двух каналах» в основной и контрольной группах

Таблица 2 – Сравнение показателей в основной (PMJ) и контрольной группах на канале репарации APC (среднее значение ± стандартное отклонение)

Показатель	Группа		Значение, p
	PMJ (n=29)	Контроль (n=24)	
Ядра с повышенной интенсивностью свечения	455,23±286,58	738,93±512,67	0,0166
Количество клеток с очагами	76,79±25,57	76,04±20,51	0,7749
Общее количество очагов	288,10±251,77	217,88±141,48	0,5494
Средний диаметр очагов	0,56±0,05	0,54±0,03	0,0830
Среднее значение интенсивности для всех очагов	302,94±81,62	369,91±109,65	0,0118
Количество обнаруженных кластеров	49,34±80,94	46,50±100,59	0,9712
Среднее количество очагов в клетке	2,81±2,96	2,00±1,28	0,7750
Среднее значение всех очагов в клетке	8,05±13,26	6,68±11,43	0,9715
Процент поврежденных клеток	70,38±23,74	69,99±17,44	0,6551
Среднее значение всех очагов в кластере с низкой интенсивностью	3,17±2,83	2,28±1,18	0,2918
Процент ядер с очагами в кластерах с низкой интенсивностью	81,74±16,52	79,40±10,93	0,1333

При сравнении показателей в основной и контрольной группах на канале репарации «APC» выявлены два статистически значимых показателя. Так, достоверные различия обнаружены для показателя «Ядра с повышенной интенсивностью свечения», ко-

торый в основной группе был ниже показателя контрольной группы ($p=0,0166$), и показатель «Среднее значение интенсивности для всех очагов» в основной группе был ниже, чем в контрольной группе ($p=0,0118$) (рисунки 4-5).

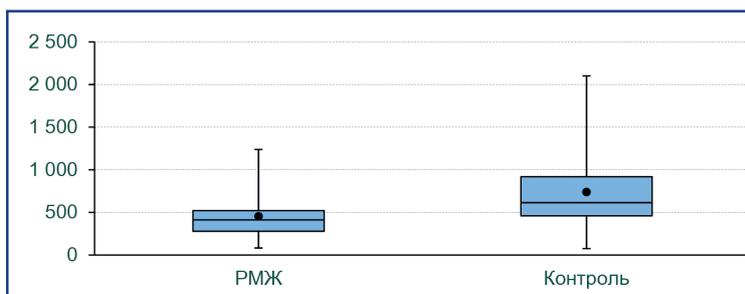


Рисунок 4 – Сравнение показателя «Ядра с повышенной интенсивностью свечения» в основной и контрольной группах

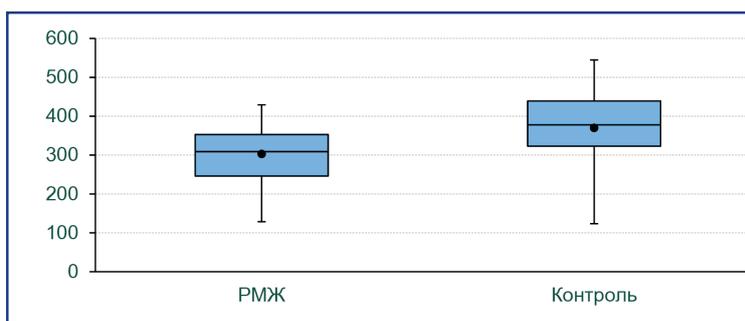


Рисунок 5 – Сравнение показателя «Среднее значение интенсивности для всех очагов» в основной и контрольной группах

Далее мы решили определить значимые факторы, влияющие на развитие РМЖ. Нами получены результаты статистического однофакторного прогнозирования целевого показателя развития РМЖ «РМЖ(+)» для количественных и бинарных факторов.

В таблице 3 представлен ТОП-12 перечень рисков факторов показателя «РМЖ(+)».

Таблица 3 – ТОП-12 ключевых факторов влияния на риск развития РМЖ

Фактор	РМЖ(+): частота (риск, %)		Изменение риска, % (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Значение, p
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
Возраст, $\geq 48,0$ лет	5 (23,8%)	24 (75,0%)	51,2 (27,6; 74,8)	3,15 (1,43; 6,95)	0,0003
Среднее значение интенсивности для всех очагов (Этап 1) $< 341,6$	8 (32,0%)	21 (75,0%)	43,0 (18,7; 67,3)	2,34 (1,27; 4,31)	0,0017
Среднее значение интенсивности для всех очагов (Этап 1) $< 77,8$	7 (31,8%)	22 (71,0%)	39,1 (14,0; 64,3)	2,23 (1,16; 4,28)	0,0048
Ядра с повышенной интенсивностью свечения (Этап 1) $< 574,8$	6 (30,0%)	23 (69,7%)	39,7 (14,2; 65,2)	2,32 (1,15; 4,71)	0,0049
Средний диаметр очагов (Этап 1) $\geq 0,5$	21 (46,7%)	8 (100,0%)	53,3 (38,8; 67,9)	2,14 (1,57; 2,93)	0,0052
Средний диаметр ядра (Этап 1) $\geq 7,5$	15 (41,7%)	14 (82,4%)	40,7 (16,4; 64,9)	1,98 (1,27; 3,08)	0,0055
Процент поврежденных клеток (Этап 1) $\geq 89,3$	19 (45,2%)	10 (90,9%)	45,7 (23,0; 68,4)	2,01 (1,37; 2,94)	0,0068
Количество перекрывающихся очагов в двух каналах (Этап 1) $\geq 9,0$	11 (39,3%)	18 (72,0%)	32,7 (7,5; 58,0)	1,83 (1,09; 3,09)	0,0169
Средний диаметр очагов (Этап 1) $\geq 0,5$	9 (37,5%)	20 (69,0%)	31,5 (5,8; 57,1)	1,84 (1,04; 3,26)	0,0220
Ядра с повышенной интенсивностью свечения (Этап 1) $< 35,6$	12 (41,4%)	17 (70,8%)	29,5 (3,9; 55,0)	1,71 (1,03; 2,83)	0,0320
Процент ядер с очагами в кластерах с низкой интенсивностью (Этап 1) $\geq 87,3$	15 (44,1%)	14 (73,7%)	29,6 (3,7; 55,5)	1,67 (1,05; 2,66)	0,0381

На основании однофакторного прогнозирования можно сделать вывод, что 12 факторов имеют статистическую значимость влияния на риск развития «РМЖ+» с диапазоном уровней рисков от 69,0% до 100,0%. Лидирующими статистически значимыми факторами развития РМЖ с риском от 75,0% до 81,0% являются «Возраст, $\geq 48,0$ лет», «Среднее значение интенсивности для всех очагов (Этап 1) $< 341,6$ ». Замыкают список статистически значимых факторов «Процент ядер с очагами в кластерах с низкой интенсивностью (Этап 1) $\geq 87,3$ », «Ядра с повышенной интенсивностью свечения (Этап 1) $< 35,6$ » и «Средний диаметр очагов

(Этап 1) $\geq 0,5$ », которые повышают уровень риска с 69,0% до 73,7%.

В таблице 4 и на рисунке 6 представлены результаты проведенного ROC анализа по каналам разрывов FITC и репарации APC целевого показателя «Среднее значение интенсивности для всех очагов» для определения чувствительности и специфичности методики.

В ходе исследования умерли 2 из 29 пациенток основной группы. У одной пациентки причиной смерти явилось прогрессирование опухолевого процесса, вторая умерла от ковидной пневмонии. Одногодичная выживаемость составила 93%.

Таблица 4 – Прогностические показатели для целевого показателя «Среднее значение интенсивности для всех очагов» по каналу разрывов FITC и каналу репарации APC

Показатель	Значение	
	по каналу разрывов FITC	по каналу репарации APC
Точка отсечения	341,6	77,83
Площадь под рабочей характеристикой приемника (AuROC)	0,70	0,69
Чувствительность	72,41%	75,86%
Специфичность	70,83%	62,50%
Эффективность	71,62%	69,18%

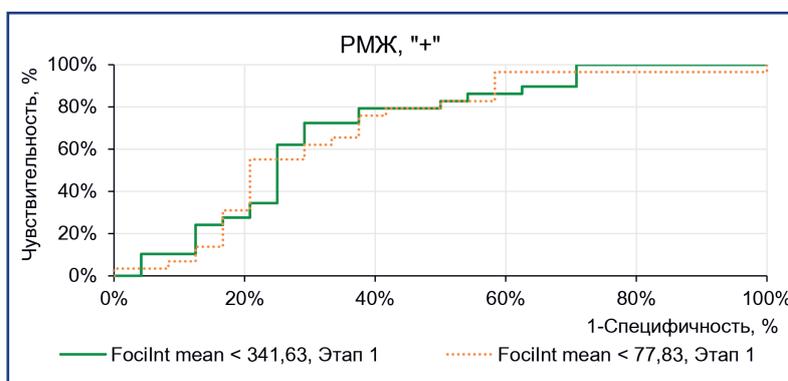


Рисунок 6 – Прогностические показатели для целевого показателя «Среднее значение интенсивности для всех очагов» по каналу разрывов FITC и репарации APC

В нашем исследовании при анализе очагов γ -H2AX у больных РМЖ в канале разрывов FITC показатели «Средний диаметр ядра», «Количество перекрывающихся очагов в двух каналах» оказались выше, чем у больных с доброкачественными образованиями, в то время как показатель «Среднее значение интенсивности для всех очагов» был ниже, чем в контрольной группе. В канале репарации APC показатели «Ядра с повышенной интенсивностью свечения», «Среднее значение интенсивности для всех очагов» у больных РМЖ оказались ниже, чем у больных с доброкачественными образованиями. Выявленные изменения показателей по каналу разрывов FITC и каналу репарации APC позволяют говорить о том, что основная и контрольная группа отличаются друг от друга, и это, возможно, может служить диагностическим маркером для выявления РМЖ.

Обсуждение: Повреждение ДНК и стабильность генома являются хорошо известными факторами, связанными с переходом нормальных тканей в предраковые и далее в злокачественные состояния. γ -H2AX, маркер геномной нестабильности, может функционировать как маркер образования и прогрессирования рака [19].

Наиболее распространенный метод анализа очагов двуцепочечных разрывов ДНК – визуальная оценка иммунофлуоресцентно-меченных очагов γ -H2AX – требует много времени. Кроме того, метод не стандартизирован и характеризуется высокой внутри- и межлабораторной вариабельностью оценок [18].

Нами был разработан дизайн пилотного исследования для проверки возможности обнаружения двуцепочечных разрывов, представленных фокусами γ -H2AX, в крови человека с помощью автоматизированной флуоресцентной микроскопии и автоматизированной системы AKLIDES у больных с РМЖ. Анализ очагов γ H2AX был проведен на мононуклеарных клет-

ках периферической крови (лимфоциты) у 29 больных с впервые верифицированным РМЖ и у 24 женщин контрольной группы с верифицированным доброкачественным заболеванием молочных желез.

В исследовании В. Wang с соавт. сообщалось о высокой положительной частоте γ -H2AX в опухолевых клетках по сравнению с нормальными тканями молочной железы у тех же больных с РМЖ. Значительная разница в опухолевых и соседних здоровых тканях демонстрирует, что γ -H2AX может помочь повысить эффективность ранней диагностики [20].

Однако эти исследования были проведены в тканях, а в большинстве случаев сбор образцов опухоли является сложной медицинской процедурой, особенно когда требуются повторные образцы. Поэтому врачам часто приходится обращаться к более безопасным и менее инвазивным процедурам, которые можно рутинно использовать в клинике для оценки реакции на терапию с возможностью получения воспроизводимых результатов. В связи с этим был использован более безопасный метод обнаружения очагов γ -H2AX в мононуклеарных клетках периферической крови у больных с РМЖ при помощи автоматизированной системы AKLIDES.

Полученные нами результаты анализа очагов γ H2AX показали статистически значимую разницу в основной и контрольной группах. Так, в канале разрывов «FITC» показатель «Средний диаметр ядра» был незначительно выше, чем в контрольной группе ($p=0,0382$). Показатель «Количество перекрывающихся очагов в двух каналах» в основной группе оказался выше, чем в контрольной группе ($p=0,0486$). Показатель «Среднее значение интенсивности для всех очагов» был ниже в группе РМЖ ($p=0,0166$) (Таблица 1). В канале репарации «APC» показатель «Ядра с повышенной интенсивностью свечения» в основной группе был ниже, чем в контрольной группе ($p=0,0166$).

Показатель «Среднее значение интенсивности для всех очагов» в канале разрывов и репарации были ниже в основной группе, чем в контрольной группе ($p=0,0118$) (Таблица 2).

В изученной нами литературе не было найдено исследований количественной оценки по двуцепочечным разрывам ДНК у больных раковым заболеванием и доброкачественными новообразованиями.

В результате поиска нами было обнаружено, что проводились исследования потенциального генотоксического радиочастотного воздействия мобильно-го телефона на мононуклеарные клетки периферической крови человека *in vitro* на автоматизированной системе AKLIDES [21].

Также были проведены исследования анализа очагов γ -H2AX на автоматизированной системе AKLIDES у спортсменов во время покоя после физической нагрузки. Показателями являлись анализ диаметра очагов γ -H2AX и количество очагов γ -H2AX на пораженной клетку [22].

Имеется опыт применения автоматизированной системы AKLIDES в Казахстане для диагностики системных аутоиммунных заболеваний, где изучались антинуклеарные антитела, цитоплазматические антинейтрофильные антитела, перинуклеарные антинейтрофильные антитела у пациентов с ревматоидными заболеваниями [23].

Поскольку наше исследование является пилотным проектом, мы понимаем, что оно имеет некоторые ограничения и лимиты. Ограничениями нашего пилотного исследования явились:

- 1) отсутствие стандартной методики проведения исследования;
- 2) не проводились исследования отдаленных результатов;
- 3) использование малой выборки;
- 4) отсутствие стандартных референсных показателей, позволяющих интерпретировать результаты и делать заключения.

ДЦР ДНК являются персонализированным ответом организма на определенные факторы риска, поэтому могут варьироваться индивидуально, и это может создавать препятствия для валидации данного маркера при использовании у населения. Как и любой другой биомаркер, γ H2AX имеет биологическую изменчивость, которая может быть предсказуемой и циклической [24].

Отсутствие экспериментальной стандартизации анализа γ H2AX приводит к широкой неоднородности полученных результатов и проблемам в их интерпретации, что затрудняет его использование в качестве рутинного биомаркера в популяционных исследованиях. Необходимы дальнейшие исследования для стандартизации результатов, строгая организация исследования и индивидуальное обучение персонала [25].

По утверждению Z. Zhang [26], «лабораторная медицина направлена на предоставление тестов для принятия клинических решений». Результаты применения прогностического биомаркера в данном пилотном исследовании послужат основой для проведения более крупного исследования по изучению очагов γ H2AX у пациенток с РМЖ в целях разработки мето-

дов выявления новообразований в режиме реального времени.

Заключение: Выявлено повышение показателей «Средний диаметр ядра» ($p=0,0382$), «Количество перекрывающихся очагов в двух каналах» ($p=0,0486$) в группе РМЖ в канале разрывов «FITC». В канале репарации «АРС» показатели «Ядра с повышенной интенсивностью свечения» ($p=0,0166$), «Среднее значение интенсивности для всех очагов» ($p=0,0118$) в группе РМЖ оказались ниже, чем в контрольной группе.

Обнаруженные изменения показателей двуцепочечных разрывов ДНК по каналам разрывов «FITC» и репарации «АРС» между основной и контрольной группами, возможно, могут служить биомаркером для выявления РМЖ.

Список использованных источников

1. Shah R., Rosso K., Nathanson S.D. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer // *World J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 5(3). – P. 283-298. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.283>
2. Varvara P.V., Karaolanis G., Valavanis C., Stanc G., Tzaida O., Trihia H., Patapis P., Dimitroulis D., Perrea D. gamma-H2AX: A potential biomarker in breast cancer // *Tumor Biology.* – 2019. – Vol. 41(9). <https://doi.org/10.1177/1010428319878536>
3. Vitor A.C., Huertas P., Legube G., de Almeida S.F. Studying DNA Double-Strand Break Repair: An Ever-Growing Toolbox // *Front. Mol. Biosci.* – 2020. – Vol. 21(7). – Art. no. 24. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00024>
4. Palla V.V., Karaolanis G., Katafigiotis I., Anastasiou I., Patapis P., Dimitroulis D., Perrea D. gamma-H2AX: Can it be established as a classical cancer prognostic factor? // *Tumor Biol.* – 2017. – Vol. 39(3). <https://doi.org/10.1177/1010428317695931>
5. Ma A., Dai X. The relationship between DNA single-stranded damage response and double-stranded damage response // *Cell Cycle.* – 2018. – Vol. 17(1). – P. 73-79. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1403681>
6. Sekiguchi M., Matsushita N. DNA Damage Response Regulation by Histone Ubiquitination // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23(15). – Art. no. 8187. <https://doi.org/10.3390/ijms23158187>
7. Aquila L., Atanassov B.S. Regulation of Histone Ubiquitination in Response to DNA Double Strand Breaks // *Cells.* – 2020. – Vol. 9(7). – Art. no. 1699. <https://doi.org/10.3390/cells9071699>
8. Hopp N., Hagen J., Aggeler B., Kalyuzhny A.E. Express γ -H2AX Immunocytochemical Detection of DNA Damage // *Methods Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 1644. – P. 123-128. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7187-9_10
9. Shah K., Boghozian R.A., Kartsonaki C., Shah K.A., Vallis K.A. γ H2AX expression in cytological specimens as a biomarker of response to radiotherapy in solid malignancies // *Diagn. Cytopathol.* – 2016. – Vol. 44(2). – P. 141-146. <https://doi.org/10.1002/dc.23396>
10. Solarczyk K., Kordon-Kiszala M. Let's not take DNA breaks for granted. The importance of direct detection of DNA breaks for the successful development of DDR inhibitors // *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2023. – Vol. 9(11). – P. 1118716. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1118716>
11. Van Oorschot B., Hovingh S., Dekker A., Stalpers L.J., Franken N.A. Predicting Radiosensitivity with Gamma-H2AX Foci Assay after Single High-Dose-Rate and Pulsed Dose-Rate Ionizing Irradiation // *Radiat. Res.* – 2016. – Vol. 185(2). – P. 190-198. <https://doi.org/10.1667/RR14098.1>
12. Zhao H., Qu M., Li Y., Wen K., Xu H., Song M., Xie D., Ao X., Gong Y., Sui L., Guan H., Zhou P., Xie J. An estimate assay for low-level exposure to ionizing radiation based on mass spectrometry quantification of γ -H2AX in human peripheral blood lymphocytes // *Front. Public Health.* – 2022. – Vol. 28(10). – P. 1031743. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1031743>
13. Bizzaro N., Antico A., Platzgummer S., Tonutti E., Bassetti D., Pesente F., Tozzoli R., Tampoia M., Villalta D. Automated antinuclear immunofluorescence antibody screening: a comparative study of six computer-aided diagnostic systems // *Autoimmun. Rev.* – 2014. – Vol. 13. – P. 292-298. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.015>
14. Köcher S., Volquardsen J., Perugachi Heinsohn A., Petersen C., Roggenbuck D., Rothkamm K., Mansour W.Y. Fully automated counting of DNA damage foci in tumor cell culture: A matter of cell separation // *DNA Repair (Amst).* – 2021. – Vol. 102. – Art. no. 103100. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2021.103100>

15. Kudabayeva K., Kosmuratova R., Bazargaliyev Y., Sartayeva A., Kereyeva N. Effects of metformin on lymphocyte DNA damage in obese individuals among Kazakh population // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2022. – Vol. 16(8). – Art. no. 102569. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102569>
16. Hohmann T., Kessler J., Grabiec U., Bache M., Vordermark D., Dehghani F. Automatic detection of DNA double strand breaks after irradiation using an γ H2AX assay // *Histol. Histopathol.* – 2018. – Vol. 33(5). – P. 475-485. <https://doi.org/10.14670/HH-11-945>
17. Cinquanta L., Bizzaro N., Pesce G. Standardization and Quality Assessment Under the Perspective of Automated Computer-Assisted Hep-2 Immunofluorescence Assay Systems // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 638863. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.638863>
18. Memmel S., Sisario D., Zimmermann H., Sauer M., Sukhorukov V.L., Djuzenova C.S., Flentje M. FocAn: automated 3D analysis of DNA repair foci in image stacks acquired by confocal fluorescence microscopy // *BMC Bioinformatics.* – 2020. – Vol. 21(1). – P. 27. <https://doi.org/10.1186/s12859-020-3370-8>
19. Oberdoerfer P., Miller K.M. Histone H2A variants: Diversifying chromatin to ensure genome integrity // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2023. – Vol. 15(135). – P. 59-72. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.03.011>
20. Wang B., Zhang Z., Xia S., Jiang M., Wang Y. Expression of γ -H2AX and patient prognosis in breast cancer cohort // *J. Cell Biochem.* – 2019. – Vol. 120. – P. 12958-12965. <https://doi.org/10.1002/jcb.28567>
21. Danese E., Lippi G., Buonocore R., Benati M., Bovo C., Bonaguri C., Salvagno G.L., Brocco G., Roggenbuck D., Montagnana M. Mobile phone radiofrequency exposure has no effect on DNA double strand breaks (DSB) in human lymphocytes // *Ann. Transl. Med.* – 2017. – Vol. 5(13). – P. 272. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.04.35>
22. Kozioł K., Zebrowski J., Betlej G., Bator E., Czarny W., Bajorek W., Czarnota B., Czaja R., Król P., Kwiatkowska A. Reliability of a Fully Automated Interpretation of γ -H2AX Foci in Lymphocytes of Moderately Trained Subjects under Resting Conditions // *J. Nutr. Metab.* – 2014. – Vol. 2014. – Art. no. 478324. <https://doi.org/10.1155/2014/478324>
23. Нурахова А.Д., Маймакова А.М., Абдилова Г.Б. Опыт применения аппарата «Аклидес» в Казахстане для диагностики системных аутоиммунных заболеваний // *Вестник хирургии Казахстана.* – 2019. – №3. – С. 10-17 [Nurakhova A.D., Majmakova A.M., Abdilova G.B. Opyt primeneniya apparata «Aklides» v Kazaxstane dlya diagnostiki sistemnykh autoimmunnykh zaboolevaniy // *Vestnik khirurgii Kazaxstana.* – 2019. – №3. – S. 10-17 (in Russ.)]. <https://vhk.kz/wp-content/uploads/2021/04/vestnik3201920.pdf>
24. Fraser C.G. Biological variation: a rapidly evolving aspect of laboratory medicine // *J. Lab. Precis. Med.* – 2017. – Vol. 2. – P. 35. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2017.06.09>
25. Wiwanitkit V. Errors in medical laboratory but still forgotten // *J. Lab. Precis. Med.* – 2017. – Vol. 2. – P. 65. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2017.08.01>
26. Zhang Z. The role of big-data in clinical studies in laboratory medicine // *J. Lab. Precis. Med.* – 2017. – Vol. 2. – P. 34. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2017.06.07>

АНДАТПА

СҮТ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРСІЗ ЖӘНЕ ҚАТЕРЛІ ІСІК АУРУЛАРЫНДА ДНҚ ҚОС ТІЗБЕКТИ ҮЗІЛІСТЕРІН САНДЫҚ АНЫҚТАУ

Г.А. Смагулова¹, М.А. Айтмагамбетова¹, Г.В. Векляко¹, Н.М. Кереева¹, А.Н. Жексенова¹,
А. Аманжолқызы¹, А.Б. Туляева¹, Г.Б. Бакытжанов¹

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: ДНҚ зақымдануының ең қауіпті түрі – ДНҚ қос тізбекті үзілуі. Фосфорланған гистон ақуызының H2AX (γ H2AX) ошақтарын талдау қазіргі уақытта ДНҚ қос тізбекті үзілістерін анықтаудың ең сезімтал әдісі болып табылады. Бұл ақуыз модификациясы жасушалық стресстің жеке биомаркеріне айналуы мүмкін, әсіресе ісік ауруларының диагностикасы мен мониторингінде. Бұл зерттеуде біз γ H2AX ошақтарының иммунофлуоресцентті кескіндерін автоматты түрде талдау және нәтижелерді көрнекі ұпайлармен салыстыру үшін AKLIDES® платформасында жаңа үлгіні таңу алгоритмдерін қолдандық. Сүт безінің қатерлі ісігі бар науқастар мен сүт безінің қатерсіз ісігі бар әйелдердің шеткергі қан мононуклеарлы жасушаларында γ H2AX ошақтарының түзілуі зерттелді.

Зерттеудің мақсаты: мүмкін болатын биомаркерді анықтау үшін сүт безі қатерлі ісігі және сүт безінің қатерсіз ауруы бар әйелдердегі шеткергі қан лимфоциттеріндегі ДНҚ қос тізбекті үзілістерін сандық түрде анықтау.

Әдістері: Сүт безінің қатерлі ісігі (n=29) және сүт безінің қатерсіз ісіктері (n=24) бар науқастарда автоматтандырылған AKLIDES жүйесін қолдану арқылы лимфоциттерде γ -H2AX ошақтарын талдау.

Нәтижелер: «FITC» үзілу арнасындағы негізгі және бақылау топтарының көрсеткіштерін салыстыру кезінде «Орташа өзек диаметрі» (p=0,0382), «Барлық ошақтар үшін орташа қарқындылық мәні» (p=0,0166), «Екі арнадағы қабаттасатын ошақтардың саны» (p=0,0486) көрсеткіштерінде статистикалық маңызды айырмашылық анықталды. «APC» жондеу арнасында «Люминесценция қарқындылығы жоғары ядролар» (p=0,0166) және «Барлық ошақтар үшін орташа қарқындылық мәні» (p=0,0118) көрсеткіштерде айтарлықтай айырмашылықтар анықталды.

Қорытынды: Негізгі және бақылау топтары арасындағы FITC үзіліс және «APC» жондеу арналары бойынша ДНҚ қос тізбекті үзілу жылдамдығының анықталған өзгерістері сүт безі обырын анықтау үшін диагностикалық маркер ретінде қызмет етуі мүмкін.

Түйінді сөздер: ДНҚ қос тізбекті үзілуі, H2AX гистон протейні, сүт безі қатерлі ісігі.

ABSTRACT

QUANTIFICATION OF DNA DOUBLE-STRAND BREAKS IN BENIGN AND MALIGNANT BREAST DISEASES

G.A. Smagulova¹, M.A. Aitmagambetova¹, G.V. Veklenko¹, N.M. Kereeva¹, A.N. Zheksenova¹,
A. Amanzholkzy¹, A.B. Tulyaeva¹, G.B. Bakytzhanov¹

¹«West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NSJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Double-strand DNA breaks are the most dangerous DNA damage. Analysis of foci of phosphorylated histone protein H2AX (γ H2AX) is currently the most sensitive method for detecting DNA double-strand breaks. This protein modification can become a biomarker of cellular stress, especially in diagnosing and monitoring neoplastic diseases. In this study, we utilized novel pattern recognition algorithms on the AKLIDES® platform to automatically analyze immunofluorescent images of γ H2AX foci and compare the results with visual scores. The γ H2AX foci formation on peripheral blood mononuclear cells of women with breast cancer or benign breast tumors was studied.

The article aimed to quantify DNA double-strand breaks in peripheral blood lymphocytes in women with breast cancer and benign breast masses to identify a possible biomarker.

Methods: γ -H2AX foci in lymphocytes were analyzed using the automated AKLIDES system in patients with breast cancer ($n=29$) and benign breast tumors ($n=24$).

Results: When comparing the indicators of the main and control groups in the channel of ruptures "FITC," a statistically significant difference was found in the indicators "Foci dia" ($p=0.0382$), "FocInt mean" ($p=0.0166$), "Colocalisation" ($p=0.0486$). In the repair channel "APC," significant differences were found in the indicators "Nuclei BGIInt" ($p=0.0166$) and the indicator "FocInt mean" ($p=0.0118$).

Conclusion: The revealed changes of DNA double-strand breaks along the FITC break channels and APC repair between the main and control groups can possibly serve as a breast cancer diagnostic marker.

Keywords: DNA double-strand breaks, H2AX histone protein, breast cancer.

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках внутривузовского НТП ЗКМУ имени Марата Оспанова «Роль микроэлементного статуса, повреждений ДНК в развитии онкопатологии (на примере Актыубинской области)», руководитель Батырова Г.А. (2020 г.).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Смагулова Г.А., Айтмагамбетова М.А., Векленко Г.В., Кереева Н.М.; научный дизайн – Смагулова Г.А., Айтмагамбетова М.А., Векленко Г.В., Кереева Н.М.; исполнение заявленного научного исследования – Смагулова Г.А., Айтмагамбетова М.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Смагулова Г.А., Айтмагамбетова М.А., Векленко Г.В., Кереева Н.М., Жексенова А.Н., Аманжолкызы А., Туляева А.Б., Бакытжанов Г.; создание научной статьи – Смагулова Г.А., Айтмагамбетова М.А., Векленко Г.В., Кереева Н.М., Жексенова А.Н., Аманжолкызы А., Туляева А.Б., Бакытжанов Г.

Сведения об авторах:

Смагулова Газиза Ажмагиевна – рук. каф. клинической фармакологии ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел: +77023096306, e-mail: smagaziza@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-7222-620X;

Айтмагамбетова Маржан Алтынбековна (корреспондирующий автор) – асс. каф. онкологии ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел: +77026780057, e-mail: inzhumarzhan90@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0346-5829;

Векленко Галина Викторовна – рук. каф. пропедевтики внутренних болезней ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел: +77776784158, e-mail: veklenko@zkgmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-7764-7713;

Кереева Нургуль Мейримовна – доцент каф. онкологии ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел: +77014536721, e-mail: Nrgl230777@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-6205-4029;

Жексенова Ажар Николаевна – рук. каф. патофизиологии ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел: +77013183729, e-mail: azhar.nikolaevna@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-3697-2445;

Аманжолкызы Айну́р – доцент каф. нормальной физиологии ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел: +77052882799, e-mail: a.ainur.82@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1980-9032;

Туляева Анар Балкашевна – асс. каф. онкологии ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел: +77016599861, e-mail: dekart_85@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7149-0121;

Бакытжанов Габит Бакытжанович – врач-онколог, ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел: +77023317711, e-mail: gabit040489@mail.ru, ORCID ID: 0009-0001-7967-693X.

Адрес для корреспонденции: Айтмагамбетова М.А., Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, ул. Маресьева 68, г. Актобе 030019, Республика Казахстан.

ВОЗМОЖНОСТИ DWI В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.Е. КАРАКОЙШИН¹, Ж.Ж. ЖОЛДЫБАЙ¹, А.С. АЙНАКУЛОВА¹,
Д.К. ТОЛЕШБАЕВ¹, Г.М. МУХИТ¹, Е. АЙСЕРБАЙ¹

¹НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из главных причин смертности мужчин от онкологических заболеваний во всем мире. Трансректальная биопсия предстательной железы (ПЖ) под контролем ультразвукового исследования (ТРУЗИ) является важнейшим диагностическим этапом, без которого невозможно поставить окончательный диагноз. Несмотря на это, биопсия ПЖ под контролем ТРУЗИ имеет высокий уровень ложно-отрицательных результатов и часто сопровождается различными клиническими осложнениями. Мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) в настоящее время активно применяется в повседневной урологической и онкологической практике. Одним из элементов мультипараметрической МРТ является диффузионно-взвешенная визуализация (DWI), которая успешно используется в выявлении и локализации клинически значимого РПЖ.

Цель исследования – оценить возможности DWI в диагностике рака предстательной железы.

Методы: 52 пациентам в возрасте 48-86 лет с подозрением на РПЖ была проведена мпМРТ. DWI последовательности, полученные при помощи T2-взвешенной визуализации (T2WI), были сопоставлены между собой и сравнены с анатомическим строением ПЖ. Подозрительные на рак участки ПЖ были отмечены как области интереса, для которых рассчитывали измеримый коэффициент диффузии (apparent diffusion coefficient, ADC). Наличие или отсутствие РПЖ было подтверждено путем проведения 12-точечной биопсии под контролем ТРУЗИ.

Результаты: При анализе количественных измерений ADC показала низкие значения при раке в центральной железе (переходная зона и центральная зона) – $0,610 \pm 0,157 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p=0,0001$ и при раке в периферической зоне – $0,651 \pm 0,228 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p=0,0004$, по сравнению с нормальной тканью. Установлено, что наибольшее значение чувствительности (87,5%) характерно для ADC центральной железы, а меньшее значение для ADC периферической зоны – 75%. Наибольшее значение специфичности (90,9%) наблюдалось у ADC периферической зоны, а меньшее значение у ADC центральной железы – 84,1%.

Заключение: DWI – эффективный неинвазивный метод диагностики и локализации РПЖ, обеспечивающий качественную (визуальную) и количественную оценку РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы (РПЖ), мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), диффузионно-взвешенная визуализация (DWI).

Введение: Рак предстательной железы (РПЖ) имеет высокую распространенность и является одной из главных причин смертности мужчин от онкологических заболеваний во всем мире [1]. Проблема ранней диагностики РПЖ связана не только с поздним обращением больных, но и с недостаточной точностью традиционных методов диагностики. Сложность визуализации опухолевых очагов в предстательной железе (ПЖ) остается актуальной задачей, несмотря на современное развитие методов визуализации ПЖ. Трансректальная биопсия ПЖ под контролем ультразвукового исследования (ТРУЗИ) является важнейшим диагностическим этапом, без которого невозможно поставить окончательный диагноз. Несмотря на это, биопсия ПЖ под контролем ТРУЗИ имеет высокий уровень ложно-отрицательных результатов [2] и часто сопровождается различными клиническими осложнениями [3]. Мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) в настоящее время активно применяется в повседневной урологической и онкологической практике. Одним из элементов мультипараметрической МРТ является диффузионно-взвешенная визуализация (DWI) [4, 5], которая успешно используется в выявлении и локализации клинически значимого РПЖ [6].

Цель исследования – оценить возможности DWI в диагностике рака предстательной железы.

Материалы и методы:

Пациенты. Протокол исследования был разработан на базе лечебно-диагностического центра Сункар г. Алматы, Казахстан. Были отобраны 52 пациента в возрасте 48-86 лет с подозрением на РПЖ. Критериями включения в исследование были: повышенный уровень ПСА, способность пациента дать информированное согласие. Критериями исключения были: противопоказания к МРТ и неспособность принять решение и/или подписывать лист информированного согласия.

Средний возраст пациентов составил 65,5 лет (межквартильный интервал: 60,0-71,75), средний уровень ПСА – 9,5 (межквартильный интервал: 6,3-9,8 нг/мл), средний объем ПЖ – 47,5 (межквартильный интервал: 26,75-53,75). Всем пациентам была выполнена биопсия под контролем ТРУЗИ. РПЖ был диагностирован у 8 пациентов: у 4 (7,7%) пациентов сумма баллов по шкале Глисона составила 7 баллов, у 2 (3,8%) пациентов сумма баллов по шкале Глисона – 8 баллов, у 1 (1,9%) пациента сумма баллов по шкале Глисона – 6 баллов, у 1 (1,9%) пациента сумма баллов по шкале Глисона – 9 баллов (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика пациентов исследования

	Все (n=52)	Здоровые случаи, n=44	РПЖ, n=8	Значимость
Возраст, средняя [IQR]	65,5 [60,0-71,75]	65,2 [58,25-71,0]	67,3 [63,0-72,0]	p=0,19
ПСА (нг/мл), средняя [IQR]	9,5 [6,3-9,8]	8,1 [6,2-9,5]	17,2 [8,0-17,5]	p=0,08
Объем простаты на МРТ (мл), средняя [IQR]	47,5 [26,75-53,75]	46,1 [25,25-61,0]	55,6 [37,75-53,75]	p=0,23

Шкала Глисона	Баллы (%)
Gleason 6 (3 + 3)	1 (12,5%)
Gleason 7 (3 + 4)	4 (50,0%)
Gleason 7 (4 + 3)	0
Gleason 8 (4 + 4)	2 (25,0%)
Gleason 9 (4 + 5)	1 (12,5%)
Локализация	n (%)
Раковое поражение в периферической зоне	3 (37,5%)
Раковое поражение в центральной железе	4 (50,0%)
Раковое поражение в центральной железе и периферической зоне	1 (12,5%)

Примечания: n – количество, ПСА – простатспецифический антиген, IQR – межквартильный интервал, РПЖ – рак предстательной железы

Протокол МРТ исследования. мпМРТ выполняли на 3Т-сканере (Signa Architect, GE, США) с использованием поверхностной катушки. Протокол сбора данных включал в себя следующие последовательности:

1. аксиальная T2-взвешенная последовательность турбоспинового эха с быстрой релаксацией T2WI frFSE (TR/TE – 4249/102,7 мс, толщина среза – 4 мм, с пробелом 0,5 мм, матрица размерами 352x288 мм, угол поворота (FLIP) – 111, количество средних (NEX) – 1, время сканирования 2:52 мин);

2. сагитальная T2-взвешенная последовательность турбоспинового эха с периодически поворачиваемыми перекрывающимися параллельными линиями с улучшенной реконструкцией T2WI Propeller (TR/TE – 10490/86,0 мс, толщина среза – 4 мм, с пробелом 0,4 мм, матрица размерами 320x320 мм, угол поворота (FLIP) – 160, количество средних (NEX) – 2,05, время сканирования – 5:53 мин);

3. аксиальная T1-взвешенная последовательность турбоспинового эха с подавлением жира T1WI FSEFS (TR/TE – 751/9,2 мс, толщина среза – 4 мм, с пробелом 0,5 мм, матрица размерами 384x224 мм, угол поворота (FLIP) – 111, количество средних (NEX) – 1, время сканирования – 3:59 мин);

4. коронарная T2-взвешенная последовательность турбоспинового эха с быстрой релаксацией T2WI frFSE (TR/TE – 5253/102,0 мс, толщина среза – 4 мм, с пробелом 0,5 мм, матрица размерами 412x320 мм, угол поворота (FLIP) –

160, количество средних (NEX) – 2, время сканирования – 4:55 мин);

5. коронарная T1-взвешенная последовательность турбоспинового эха T2WI FSE (TR/TE – 693/8,5 мс, толщина среза – 4 мм, с пробелом 0,5 мм, матрица размерами 320x320 мм, угол поворота (FLIP) – 111, количество средних (NEX) – 0,5, время сканирования – 1:55 мин);

6. диффузионно-взвешенная последовательность с использованием однократной эхо-планарной последовательности DWI (TR/TE – 5400/75,3 мс, толщина среза – 4 мм, с пробелом 0,5 мм, матрица – 120x120 мм, три b-значения – 50, 600, 1000с/мм², угол поворота (FLIP) – 90, количество средних (NEX) – 2, время сканирования – 3:57 мин).

Количественные карты ADC. Анатомическое строение ПЖ, полученное при помощи T2-взвешенной визуализации (T2WI) было сопоставлено с данными DWI и картой измеряемого коэффициента диффузии (apparent diffusion coefficient, ADC), полученного из DWI. Были вручную отмечены области интереса, соответствующие подозрительным на рак участкам в центральной железе (центральной/переходной зонах) и периферической зоне ПЖ. Остальные отделы центральной/переходной и периферической зон ПЖ использовались как здоровые участки (рисунок 1). С использованием программного обеспечения Volume Viewer (GE, США) на рабочей станции (GE) в областях интереса был измерен средний коэффициент диффузии на ADC.

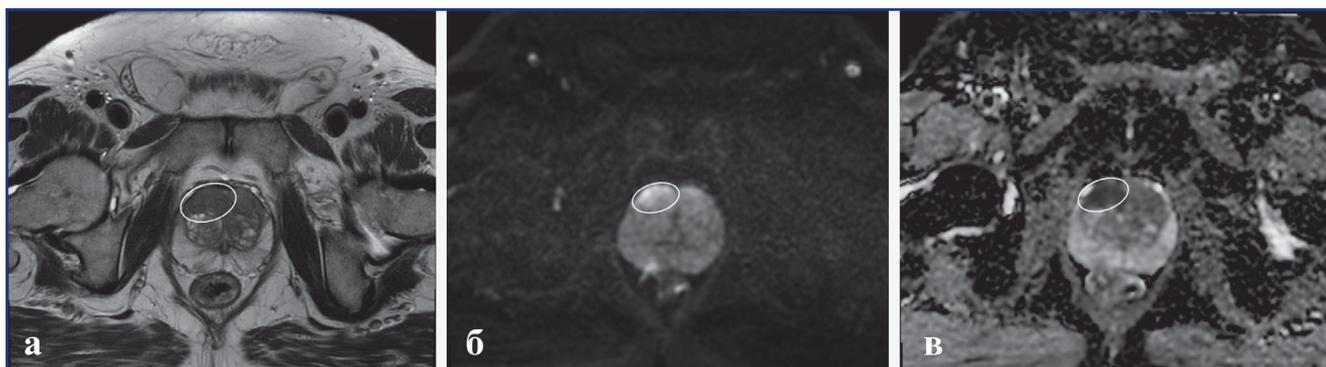


Рисунок 1 – Образование в центральной железе предстательной железы: а – T2, б – DWI, в – ADC; белый эллипсоид – образование ПЖ

Патология. Наличие или отсутствие РПЖ было подтверждено путем проведения 12-точечной биопсии под контролем ТРУЗИ.

Статистический анализ. Инструментом статистической обработки полученных данных служил Microsoft Excel и пакет IBM SPSS Statistics. Мы использовали t-кри-

терий Стьюдента для оценки различий в клинических показателях и значениях ADC между нормальной тканью и раковыми поражениями. Использовались комбинированные данные о результатах диагностических тестов и данных о наличии РПЖ, подтвержденного методом биопсии, а также результаты статистики ассоци-

ативной связи: Fisher’s Exact Test и отношение шансов. Мы рассчитали чувствительность, специфичность ADC в диагностике РПЖ. Был выполнен анализ ROC-кривой для ADC и рассчитана площадь под кривой (AUC).

Результаты: При анализе количественных измерений ADC показала низкие значения при раке в централь-

ной железе (переходная зона и центральная зона) – $0,610 \pm 0,157$ (среднее значение \pm стандартное отклонение) $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, $p=0,0001$ и при раке в периферической зоне – $0,651 \pm 0,228$ (среднее значение \pm стандартное отклонение) $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, $p=0,0004$, по сравнению с нормальной тканью (таблица 2).

Таблица 2 – Значения DWI:ADC в периферической зоне и центральной железе (переходная зона и центральная зона)

Значения ($10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$)	Нормальная ткань	Рак предстательной железы	Средняя разница	Значимость
Периферическая зона	$1,279 \pm 0,457$	$0,651 \pm 0,228$	-0,628	0,0004
Центральная железа	$0,885 \pm 0,173$	$0,610 \pm 0,157$	0,610	0,0001

Примечание: Данные представлены в виде: Средняя (Mean) \pm Стандартное отклонение (SD - Standard Deviation)

Таблица 3 – Корреляция значений ADC пациентов со шкалой Глисона после биопсии

Центральная железа ADC ($10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$)	Периферическая зона ADC ($10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$)	Шкала Глисона
0,685	0,692	7(3+4)
0,550	0,550	7(3+4)
0,570	0,590	7(3+4)
0,498	0,498	8(4+4)
0,912	0,935	7(3+4)
0,626	1,044	6(3+3)
0,665	0,525	8(4+4)
0,375	0,375	9(4+5)

При корреляции значения ADC в выявленных случаях РПЖ со шкалой Глисона – более низкие значения ADC ($0,375 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ и $0,498 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) соответствуют сумме баллов по шкале Глисона 9 и 8 (таблица 3), что свидетельствует о пропорциональной взаимосвязи значений ADC и агрессивности опухоли.

В таблице 4 представлены комбинированные данные о результатах диагностических тестов и данных о

подтвержденной методом биопсии РПЖ, а также результаты статистики ассоциативной связи: точный тест Фишера и отношение шансов. По результатам анализа выявлена статистически значимая связь/зависимость диагностической способности ADC центральной железы и периферической зоны правильно определять наличие у пациентов РПЖ. Статистика точного теста Фишера считалась значимой на уровне $p < 0,001$.

Таблица 4 – Исходные данные о результатах теста и данные о подтвержденной методом биопсии РПЖ, и статистика ассоциативной связи

	РПЖ		Статистика точного теста Фишера (FET)	Отношение шансов
	есть	нет		
Диагностика ADC(центральной железы)				
меньше $0,700 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	7	7	FET=0,00018, $p < 0,001$	37.000
больше $0,700 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	1	37		
Диагностика ADC (периферической зоны)				
меньше $0,700 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	6	4	FET=0,00025, $p < 0,001$	30.000
больше $0,700 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	2	40		

Полученные результаты свидетельствуют о том, что диагностические значения ADC центральной железы меньше порогового значения $0,700 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ увеличивают шанс клинической верификации РПЖ в 37 раз, значения ADC периферической зоны меньше порогового значения $0,700 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ – в 30 раз.

В таблице 5 представлены показатели чувствительности и специфичности ADC в диагностике РПЖ. Установлено, что наибольшее значение чувствительности (87,5%) характерно для ADC центральной железы,

а меньшее значение для ADC периферической зоны – 75%. Наибольшее значение специфичности (90,9%) наблюдалось у ADC периферической зоны, а меньшее значение у ADC центральной железы – 84,1%.

Наряду с определением значений чувствительности и специфичности, построены графики зависимости чувствительности от специфичности. На рисунке 2 представлены ROC-кривые диагностической способности логистической регрессионной модели верификации аденокарциномы.

Таблица 5 – Чувствительность и специфичность ADC в диагностике рака предстательной железы

Диагностические тесты	Чувствительность	Специфичность
ADC (центральной и транзитной зоны)	0.875	0.841
ADC (периферической зоны)	0.750	0.909

Построенные кривые для ADC центральной железы и периферической зоны в большей мере занимают по-

ложение в верхнем левом углу графика, что свидетельствует о приемлемых диагностических свойствах тестов.

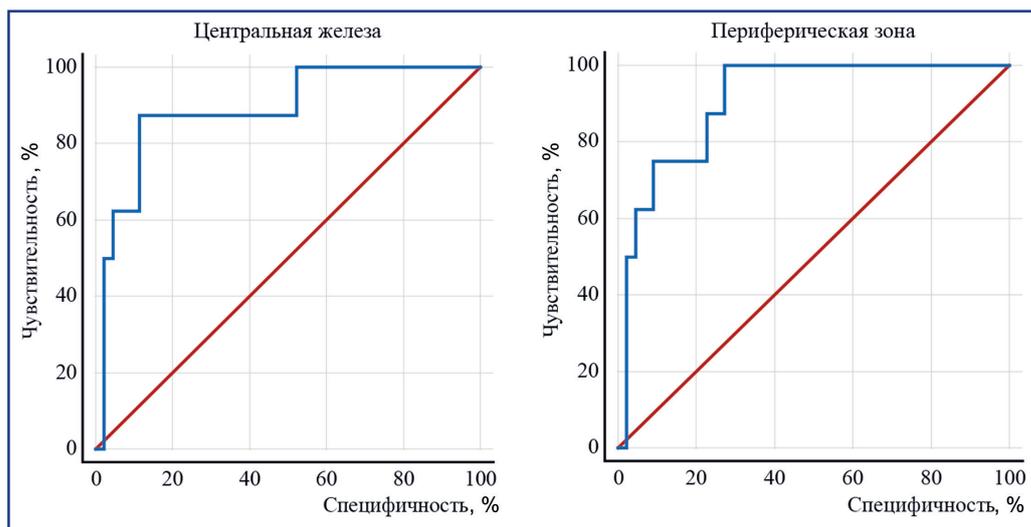


Рисунок 2 – ROC-кривые диагностической способности логистической регрессионной модели верификации РПЖ

На завершающем этапе проводилась оценка площади под ROC-кривыми (таблица 6).

Таблица 6 – Площадь под ROC-кривой

Диагностические тесты	Область [ДИ]	Асимптотическая значимость
ADC (центральной железы)	0,889 [0,733÷1,000]	p=0,001
ADC (периферической зоны)	0,909 [0,820÷0,998]	p<0,001

Согласно полученным результатам, ADC имеет высокую диагностическую точность с площадью – 0,909 для периферической зоны и – 0,889 для центральной железы. Для обоих тестов характерно высокое (отличное) качество прогностической точности.

Обсуждение: Диффузия – это физиологический процесс беспорядочного теплового движения молекул воды в тканях. Визуализация изображении DWI определяется разницей в скорости движения молекул воды в разных биологических тканях, и это движение обратно пропорционально клеточности ткани и целостности клеточной мембраны. Следовательно в нормальной ткани диффузионная способность сохраняется, что приводит к низкой интенсивности сигнала на DWI. Опухолевое образование разрушает нормальную структуру тканей и имеет более высокую клеточную плотность по сравнению с нормальной тканью. Следовательно, в раковой ткани движение молекул воды ограничено, что приводит к высокой интенсивности сигнала на DWI. Кроме того, с помощью DWI, различия в движении молекул воды не только качественно оцениваются по относительной интенсивности сигнала ткани, но также могут быть оценены количественно путем расчета ADC [7].

В настоящее время в повседневной клинической практике МРТ ПЖ выполняется с применением 1,5- или 3-Тл томографов с использованием многоканальной поверхностной катушки для туловища или эндоректальной катушки. Эндоректальная катушка обеспечивает увеличение соотношения сигнал-шум МР-изображения, но высокая стоимость обследования, дискомфорт пациента и артефакты восприимчивости ограничивают его использование [5]. DWI обычно выполняется в аксиальной плоскости с использованием однократной или многократной эхо-планарной визуализации ЕР1. В частности, однократный ЕР1 является чувствительным методом к артефактам движения и артефактам восприимчивости к наличию металла в организме и воздуха в прямой

кишке. Для DWI ПЖ обычно используются значения b от 50 до 1400 с/мм² на 1,5 Тл томографе и от 1000 до 2000 с/мм² на 3 Тл томографе [5]. В нашем исследовании мы провели DWI на 3Тл магнитно-резонансном томографе, с использованием однократной эхо-планарной последовательности и поверхностной катушки.

В ранее проведенных исследованиях при использовании 1,5 Тл томографа значения ADC в нормальной ткани ПЖ были следующими: в периферической зоне ПЖ – 1,0-1,9×10⁻³ мм²/с; в центральной железе ПЖ (центральной и транзиторной зоне) – 0,9-1,7×10⁻³ мм²/с. При использовании 3,0 Тл томографа значения ADC в нормальных тканях ПЖ были следующими: в периферической зоне ПЖ – 0,8-2,6×10⁻³ мм²/с; в центральной железе ПЖ (центральной и транзиторной зоне) 0,8-2,2×10⁻³ мм²/с. Значения ADC имели тенденцию быть выше в периферической зоне, чем в центральной железе, и выше при применении 3,0 Тл томографа, в сравнении с 1,5 Тл томографом [7].

Значения ADC в злокачественных поражениях ПЖ при использовании 1,5 Тл томографа были следующими: в периферической зоне – 0,6-1,4 ×10⁻³ мм²/с; в центральной железе – 0,9-1,1×10⁻³ мм²/с; при использовании 3,0 Тл томографа: в периферической зоне – 0,6-1,6×10⁻³ мм²/с, в центральной железе – 0,8-1,6×10⁻³ мм²/с. Следовательно, значения ADC в периферической зоне и центральной железе были практически одинаковыми, но имели тенденцию к повышению при использовании 3,0 Тл томографа. Кроме того, во всех проведенных исследованиях значения ADC в злокачественных поражениях периферической зоны и центральной железы были ниже по сравнению с соответствующими областями нормальной ПЖ. Более того, при более высоких значениях b, значения ADC в нормальных и раковых тканях имели тенденцию к снижению [7].

В нашем исследовании с использованием 3,0 Тл томографа, в нормальных тканях ПЖ также отмечалось повыше-

ние значения ADC в периферической зоне ($1,279 \pm 0,457 \times 10^{-3}$ мм²/с, среднее \pm стандартное отклонение) по сравнению с центральной железой ($0,885,25 \pm 0,173 \times 10^{-3}$ мм²/с, среднее \pm стандартное отклонение). Значения ADC в подозрительных на рак участках были ниже по сравнению с нормальной тканью ПЖ как в периферической зоне ($0,651 \pm 0,228 \times 10^{-3}$ мм²/с, среднее \pm стандартное отклонение), так и в центральной железе ($0,610 \pm 0,157 \times 10^{-3}$ мм²/с, среднее \pm стандартное отклонение).

Однако значения ADC часто могут быть одинаковыми в нормальных и раковых тканях. В некоторых исследованиях сообщалось об ограничениях в дифференциации нормальной ткани от злокачественного поражения. В частности, использование на 1,5 Тл томографе пороговых значений ADC $1,67 \times 10^{-3}$ мм²/с для периферической зоны и $1,61 \times 10^{-3}$ мм²/с для центральной железы дает хорошие результаты в обнаружении РПЖ с чувствительностью и специфичностью 94% и 91%, соответственно, для периферической зоны и 90% и 84%, соответственно, для центральной железы. Использование порогового значения ADC $1,35 \times 10^{-3}$ мм²/с демонстрирует чувствительность и специфичность ADC в обнаружении РПЖ – 88% и 96% соответственно, как в периферической зоне, так и в центральной железе [7]. Следовательно, различия в напряженности магнитного поля влияют на точность диагностики РПЖ. Кроме того, измерение ADC особенно полезно для улучшения обнаружения рака центральной железы (центральной и транзитной зоны), так как существуют значимые различия в значениях ADC при раке центральной железы, стромальной гиперплазии и железистой гиперплазии [5, 8].

В нашем исследовании мы использовали пороговые значения ADC для периферической зоны и центральной железы – $0,700 \times 10^{-3}$ мм²/с, при этом чувствительность и специфичность диагностики РПЖ для периферической зоны составило 75% и 90,9% соответственно, для центральной железы – 87,5% и 84,1% соответственно. Полученные результаты сравнительно ниже проведенных ранее исследований, что более вероятно обусловлено низким пороговым значением ADC и малым количеством пациентов.

В исследованиях на сегодняшний день чувствительность обнаружения РПЖ на T2WI составляет 54-96%, а специфичность – 21-91%, но полученные результаты различаются в разных исследованиях. Также сообщается о низкой специфичности T2WI. DWI имеет относительно высокую специфичность, а при сочетании DWI с T2WI, чувствительность и площадь под кривой ROC увеличиваются [7, 8].

В нашем исследовании сопоставление T2WI и DWI, с последующим измерением значения ADC в подозрительных на рак участках ПЖ показала высокую диагностическую точность с площадью ROC-кривой – 0,909 для периферической зоны и – 0,889 для центральной железы.

DWI, по сравнению с T2WI и динамическим контрастным усилением DCE, является наиболее эффективной и единственной последовательностью для обнаружения РПЖ [5]. Сочетание DWI и T2WI – бипараметрическая МРТ (бпМРТ) – повышает чувствительность диагностики РПЖ как центральной железы, так и периферической зоны [9-14], однако точность диагностики РПЖ по сравнению с комбинированным использованием T2WI, DWI и DCE (мпМРТ) при этом ниже [10, 14].

Более высокие значения b могут обеспечить увеличение диффузионного взвешивания, увеличение соотношения контрастность-шум (CNR) и, теоретически, лучшую ди-

агностику РПЖ. Недостатками являются частое появление артефактов движения и восприимчивости, а также сниженное соотношение сигнал-шум [7]. Коо и соавт. в своем исследовании сравнили значения $b=1000$ с/мм² и $b=2000$ с/мм² и сообщили, что значение $b=1000$ с/мм² имеет более высокую чувствительность ADC в диагностике РПЖ, однако специфичность значения $b=1000$ с/мм² по сравнению с значением $b=2000$ с/мм² была ниже [15]. Проведя качественную оценку изображений DWI, Rosenkrantz с соавт. и Ueno с соавт. показали, что для диагностики РПЖ предпочтительнее использовать значение $b=2000$ с/мм², чем значение $b=1000$ с/мм² [16, 17]. При оценке карт ADC в диагностике рака РПЖ Rosenkrantz с соавт. не обнаружили существенной разницы между значениями $b=1000$ с/мм² и $b=2000$ с/мм² [16]. Manenti и соавт. при качественном анализе изображений DWI сообщили о более высокой чувствительности значения $b=2000$ с/мм², чем значение $b=1000$ с/мм² в диагностике рака РПЖ, как для менее так и для более опытных радиологов. По их мнению, изображения со значением $b=1000$ с/мм² не могут подавлять доброкачественные ткани в ПЖ и иногда скрывать опухолевые поражения. Что касается количественной оценки карт ADC, то более высокая диагностическая точность была получена при значении $b=2000$ с/мм² по сравнению с значением $b=1000$ с/мм², хотя это не было статистически значимым [18].

В нашем исследовании с использованием 3 Тл томографа мы применили значения $b=50$, 600 и 1000 с/мм² и получили хорошее соотношение сигнал-шум и малое число артефактов от движения и восприимчивости. При этом интенсивность сигнала в раковых областях на DWI была повышенной, а в окружающих нормальных областях снижалась (рис. 1).

Оценка агрессивности опухоли с помощью ADC в настоящее время является областью клинического применения DWI, которая привлекает большое внимание. Согласно некоторым авторам, ADC может служить потенциальным маркером агрессивности РПЖ и использоваться в качестве прогностического индикатора [7]. Несколько исследователей сообщили, что ADC обладает высокой способностью обнаруживать рак высокого риска с оценкой по шкале Глисона ≥ 7 [19, 20]. Если предыдущие исследования показывали важность применения ADC с высоким значением b для дифференцировки неракового поражения от РПЖ, то в исследовании Barbieri и соавт. было обнаружено, что эти параметры дают мало дополнительной информации при корреляции образовании высокой и низкой степени злокачественности. Они сообщили, что значения ADC различаются между РПЖ высокой и низкой степени злокачественности, однако учитывая большое количество совпадений значения ADC между РПЖ высокой и низкой степени злокачественности, неинвазивная диагностика отдельных пациентов с помощью DWI в клинической практике пока не представляется возможной [21].

Мы провели корреляцию значения ADC в выявленных случаях РПЖ со шкалой Глисона и обнаружили, что более низкие значения ADC ($0,375 \times 10^{-3}$ мм²/с и $0,498 \times 10^{-3}$ мм²/с) соответствовали сумме баллов по шкале Глисона 9 и 8. это свидетельствует о пропорциональной взаимосвязи значения ADC и агрессивности опухоли.

Проведенное нами исследование демонстрирует высокую диагностическую точность DWI с использованием 3,0 Тл томографа, с значениями b-value = 50, 600, 1000 с/мм², пороговым значением ADC для периферической зоны и центральной железы – $0,700 \times 10^{-3}$ мм²/с в диагностике РПЖ.

Заключение: DWI – эффективный неинвазивный метод диагностики и локализации РПЖ, обеспечивающий качественную (визуальную) и количественную оценку РПЖ.

Список использованных источников:

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J. Clin. – 2021. – Vol. 71, №3. – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Richenberg J., Løgager V., Panebianco V., Rouviere O., Villeirs G., Schoots I. G. The primacy of multiparametric MRI in men with suspected prostate cancer // Eur. Radiol. – 2019. – Vol. 29(12). – P. 6940-6952. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06166-z>
3. Borghesi M., Ahmed H., Nam R., Schaeffer E., Schiavina R., Taneja S., Loeb S. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy // Eur. Urol. – 2017. – Vol. 71(3). – P. 353-365. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.004>
4. Hamoen E.H.J., de Rooij M., Witjes J. A., Barentsz J. O., Rovers M.M. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis // Eur. Urol. – 2015. – Vol. 67(6). – P. 1112-1121. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.033>
5. Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L., Cornud F., Haider M.A., Macura K.J., Verma S. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2 // Eur. Urol. – 2016. – Vol. 69(1). – P. 16-40. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.052>
6. Tamada T., Kido A., Yamamoto A., Takeuchi M., Miyaji Y., Moriya T., Sone T. Comparison of Biparametric and Multiparametric MRI for Clinically Significant Prostate Cancer Detection With P-RADS Version 2.1 // JMIR. – 2021. – Vol. 53(1). – P. 283-291. <https://doi.org/10.1002/jmri.27283>
7. Tamada T., Sone T., Jo Y., Yamamoto A., Ito K. Diffusion-weighted MRI and its role in prostate cancer // NMR Biomed. – 2013. – Vol. 27(1). – P. 25-38. <https://doi.org/10.1002/nbm.2956>
8. Stabile A., Giganti F., Rosenkrantz A.B., Taneja S.S., Villeirs G., Gill I.S., Kasivisvanathan V. Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: current status and future directions // Nat. Rev. Urol. – 2020. – Vol. 17(1). – P. 41-61. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0212-4>
9. Alabousi M., Salameh J.P., Gusenbauer K., Samoilo L., Jafri A., Yu H., Alabousi A. Biparametric versus Multiparametric Prostate MRI for the Detection of Prostate Cancer in Treatment-Naive Patients: A Diagnostic Test Accuracy Systematic Review and Meta-Analysis // BJU Int. – 2019. – Vol. 124(2). – P. 209-220. <https://doi.org/10.1111/bju.14759>
10. Niu X., Chen X., Chen Z., Chen L., Li J., Peng T. Diagnostic Performance of Biparametric MRI for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // Am. J. Roentgenol. – 2018. – Vol. 211(2). – P. 369-378. <https://doi.org/10.2214/ajr.17.18946>

11. Woo S., Suh C.H., Kim S.Y., Cho J.Y., Kim S.H., Moon M. H. Head-to-Head Comparison Between Biparametric and Multiparametric MRI for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // Am. J. Roentgenol. – 2018. – Vol. 211(5). – P. W226-W241. <https://doi.org/10.2214/ajr.18.19880>
12. Kang Z., Min X., Weinreb J., Li Q., Feng Z., Wang L. Abbreviated Biparametric Versus Standard Multiparametric MRI for Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // Am. J. Roentgenol. – 2019. – Vol. 212(2). – P. 357-365. <https://doi.org/10.2214/ajr.18.20103>
13. Monni F., Fontanella P., Grasso A., Wiklund P., Ou Y.C., Randazzo M., Bianchi G. Magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management: a systematic review // Minerva Urol. Nephrol. – 2017. – Vol. 69(6). – P. 567-578. <https://doi.org/10.23736/s0393-2249.17.02819-3>
14. Xu L., Zhang G., Shi B., Liu Y., Zou T., Yan W., Sun H. Comparison of biparametric and multiparametric MRI in the diagnosis of prostate cancer // Cancer Imaging – 2019. – Vol. 19(1). – Art. no. 90. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0274-9>
15. Koo J.H., Kim C.K., Choi D., Park B.K., Kwon G.Y., Kim B. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for the Evaluation of Prostate Cancer: Optimal B Value at 3T // Korean J. Radiol. – 2013. – Vol. 14(1). – P. 61-69. <https://doi.org/10.3348/kjr.2013.14.1.61>
16. Rosenkrantz A.B., Hindman N., Lim R.P., Das K., Babb J.S., Mussi T.C., Taneja S.S. Diffusion-weighted imaging of the prostate: Comparison of b1000 and b2000 image sets for index lesion detection // JMIR. – 2013. – Vol. 38(3). – P. 694-700. <https://doi.org/10.1002/jmri.24016>
17. Ueno Y., Takahashi S., Kitajima K., Kimura T., Aoki I., Kawakami F., Sugimura K. Computed diffusion-weighted imaging using 3-T magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis // Eur. Radiol. – 2013. – Vol. 23(12). – P. 3509-3516. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2958-z>
18. Manenti G., Nezzo M., Chegai F., Vasili E., Bonanno E., Simonetti G. DWI of prostate Optimal b-Value in Clinical Practice // Prostate Cancer. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-9. <https://doi.org/10.1155/2014/868269>
19. Bratan F., Niaf E., Melodelima C., Chesnais A.L., Souchon R., Mège-Lechevallier F., Rouvière O. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study // Eur. Radiol. – 2013. – Vol. 23(7). – P. 2019-2029. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2795-0>
20. Le J.D., Tan N., Shkoliar E., Lu D.Y., Kwan L., Marks L.S., Reiter R.E. Multifocality and Prostate Cancer Detection by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Correlation with Whole-mount Histopathology // Eur. Urol. – 2015. – Vol. 67(3). – P. 569-576. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.079>
21. Barbieri S., Brönnimann M., Boxler S., Vermathen P., Thoeny H.C. Differentiation of prostate cancer lesions with high and with low Gleason score by diffusion-weighted MRI // Eur. Radiol. – 2017. – Vol. 27(4). – P. 1547-1555. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4449-5>

АНДАТПА

**ҚУЫҚ АСТЫ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІН ДИАГНОСТИКАЛАУДАҒЫ
DWI-ДЫҢ МҮМКІНДІКТЕРІ**

К.Е. Каракойшин¹, Ж.Ж. Жолдыбай¹, А.С. Айнаулова¹, Д.К. Тожибаев¹, Г.М. Мұхит¹, Е. Айсербай¹

¹«С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Қуық асты безінің қатерлі ісігі бүкіл әлем бойынша ерлер арасындағы қатерлі ісік өлімінің негізгі себептерінің бірі болып табылады. УДЗ жетекшілігімен қуық асты безінің трансректалды биопсиясы диагностикалық маңызды қадам болып табылады, онсыз соңғы диагнозды қою мүмкін емес. Осыған қарамастан, УДЗ басқаратын қуық асты безінің биопсиясы жоғары жалған-теріс көрсеткішке ие және жиі әртүрлі клиникалық асқынұлармен байланысты. Көппараметрлі МРТ қазіргі уақытта күнделікті урологиялық және онкологиялық тәжірибеде белсенді түрде қолданылады. Көппараметрлі МРТ эжементтерінің бірі простата безінің клиникалық маңызды обьрын анықтауда және локализациялауда сәтті қолданылған диффузиялық өлшенген бейнелеу (DWI) болып табылады.

Зерттеудің мақсаты – қуық асты безінің қатерлі ісігін диагностикалауда DWI мүмкіндіктерін бағалау.

Әдістері: 48-86 жас аралығындағы қуық асты безінің обьрына күдікті 52 паціентке көппараметрлік МРТ, соның ішінде DWI жүргізілді. Алынған T2WI, DWI реттілігі бір-бірімен және қуық асты безінің анатомиялық құрылымына сәйкес салыстырылды. Қуық асты безінің қатерлі ісігінің күдікті жерлері қызығушылық аймақтары ретінде (ROI) белгіленді, олар үшін өлшенетін диффузия коэффициенті (ADC) есептелді. Қуық асты безінің қатерлі ісігінің болуы немесе болмауы ультрадыбыстық бақылаудағы 12 нүктелі трансректалды биопсияның көмегімен расталды.

Нәтижелері: сандық өлшемдерді талдау кезінде, қалыпты тіңмен салыстырғанда, ADC орталық бездегі қатерлі ісік (өтпелі аймақ және орталық аймақ) үшін төмен мәндерді көрсетті – $0,610 \pm 0,157 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, $p=0,0001$ және перифериялық аймақтағы ісік үшін – $0,651 \pm 0,228 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, $p=0,0004$. Сезімталдықтың ең жоғары мәні (87,5%) ADC орталық без үшін, ал төменгі мән ADC перифериялық аймақ үшін 75% болатыны анықталды. Ең жоғары ерекшелік мәні (90,9%) ADC перифериялық аймақ, ал төменгі мән ADC орталық без – 84,1% болды.

Қорытынды: DWI – қуық асты безінің қатерлі ісігін анықтау, локализациялау, қуық асты безінің қатерлі ісігінің сапалық (визуалды) және сандық бағалауын қамтамасыз ететін пайдалы инвазивті емес әдіс.

Түйінді сөздер: мультипараметрлік магнитті-резонанстық томография, трансректалды ультрадыбыстық зерттеу, диффузиялық өлшенген бейнелеу (DWI).

ABSTRACT

DWI CAPACITY IN PROSTATE CANCER DIAGNOSING

K.E. Karakoishin¹, Zh.Zh. Zholdybay¹, A.S. Aynakulova¹, D.K. Toleshbaev¹, G.M. Muhit¹, Ye. Ayserbay¹

¹«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Prostate cancer is one of the leading causes of cancer deaths in men worldwide. Transrectal ultrasound-guided (TRUS) prostate biopsy is the most important diagnostic step, without which a definitive diagnosis cannot be made. Despite this, TRUS-guided prostate biopsy has a high rate of false negatives and is often accompanied by various clinical complications. Multiparametric MRI (mpMRI) is now widely used in routine urological and oncological practice. An element of mpMRI is diffusion-weighted imaging (DWI), which is successfully used in detecting and localizing clinically significant prostate cancer.

The study aimed to evaluate the DWI capacity in diagnosing prostate cancer.

Methods: 52 patients, 48-86 years old, with suspected prostate cancer, underwent mpMRI. DWI sequences obtained using T2-weighted imaging (T2WI) were compared with each other and compared with the anatomical structure of the prostate. Suspicious prostate cancer sites were marked as regions of interest, for which an apparent diffusion coefficient (ADC) was calculated. A 12-point TRUS-guided biopsy confirmed the presence or absence of prostate cancer.

Results: When analyzing quantitative measurements, ADC showed low values for cancer in the central gland (transitional zone and central zone) – $0.610 \pm 0.157 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p=0.0001$, and for cancer in the peripheral zone – $0.651 \pm 0.228 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p=0.0004$, compared to normal tissue. It was found that the highest sensitivity value (87.5%) is typical for ADC central gland, and the lower value for ADC peripheral zone is 75%. The highest specificity value (90.9%) was observed in ADC peripheral zone, and a lower value in ADC central gland – was 84.1%.

Conclusion: DWI is an effective non-invasive method for detecting and localizing prostate cancer, providing a qualitative (visual) and quantitative assessment of prostate cancer.

Keywords: prostate cancer; multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI), transrectal ultrasound (TRUS), diffusion-weighted imaging (DWI).

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Жолдыбай Ж.Ж., Айнакулова А.С., Толешбаев Д.К., Мухит Г.М., Айсербай Е.; научный дизайн – Айнакулова А.С., Жолдыбай Ж.Ж.; исполнение заявленного научного исследования – Каракойшин К.Е.; интерпретация заявленного научного исследования – Каракойшин К.Е., Жолдыбай Ж.Ж.; создание научной статьи – Каракойшин К.Е., Жолдыбай Ж.Ж.

Сведения об авторах:

Каракойшин Канат Есенкулович (корреспондирующий автор) – докторант PhD, ассистент кафедры «Визуальная диагностика», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», тел. +77475168571, e-mail: kanat.karakoishin@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-4013-4487;

Жолдыбай Жамиля Жолдыбаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Визуальная диагностика», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», тел. +77772101612, e-mail: joldybay.j@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0553-9016;

Айнакулова Акмарал Сериковна – PhD, ассистент кафедры «Визуальная диагностика», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», тел. +77017242429, e-mail: ar89@list.ru, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1773-5145;

Толешбаев Диас Кайратович – докторант PhD, ассистент кафедры «Визуальная диагностика», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», тел. +77475574025, e-mail: d1sk.88@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-7010-8776;

Мухит Гаухар Мухиткызы – резидент, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», тел. +77088419645, e-mail: gaumuhitkyzy@gmail.com, ORCID: 0009-0002-0994-975X;

Айсербай Ернар – резидент, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», тел. +77769866617, e-mail: ernargumi005@gmail.com, ORCID ID: 0009-0008-7639-0953.

Адрес для корреспонденции: Каракойшин К.Е., мкр. Дарабоз, д. 43, кв. 53, Алматы 050038, Республика Казахстан.

РОЛЬ КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК В ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

**Л.Н. МАНЖУОВА¹, Г.Т. ТАШЕНОВА², А.Б. ТУЛЕБАЕВА², Е.С. САРСЕКБАЕВ¹,
А.С. ЖАЙЛАУБАЕВА¹, Г.Е. ОМАРОВА¹, Д.М. ЕГИНБЕРГЕНОВА¹**

¹АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Изучение иммунологических и молекулярно-генетических характеристик лейкозов у детей и влияния биологических особенностей опухолевой популяции острого В-линейного лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) на результативность терапии представляется особо актуальным для Республики Казахстан.

Цель исследования – оценить эффективность современной программной химиотерапии у детей в зависимости от биологической характеристики В-линейных лейкозов.

Методы: В ходе исследования были проанализированы данные 154 детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет с первичными В-ОЛЛ, находившихся на стационарном лечении в АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» (Алматы, Республика Казахстан) в 2016-2018 гг. При определении событий руководствовались критериями протоколов группы ALL-BFM.

Результаты: Большинство пациентов с В-ОЛЛ относились к возрастной группе 3-7 лет (43,5%), что отражает “младенческий пик” согласно протоколам BFM. Интоксикационный синдром, сопутствовавший периоду манифестации, присутствовал у 75,3% больных. Клинический полиморфизм дебютного периода определял самый разнообразный перечень диагнозов-«масок». Поражение органов и систем в виде печеночной недостаточности выявлено у 41 (26,6%) ребенка, дыхательной недостаточности – у 12 (7,8%) детей, сердечно-сосудистой недостаточности – у 5 больных (3,2%), ОПП – у 3 (1,9%), поражение ЦНС – у 5 (3,2%) больных. При иммунофенотипировании бластных клеток определялись следующие варианты: В1 – 9 (5,8%), В2 – 123 (79,9%), В3 – 18 (11,7%), В4 – 4 (2,6%). При цитогенетическом исследовании костного мозга в 12 (7,8%) случаях была выявлена гиперплоидия, транслокация t(12;21)(p13;q22) определена у 6 (3,9%) пациентов и являлась благоприятным прогностическим фактором (зафиксирована ремиссия). Трисомия 21 хромосомы наблюдалась у 3 (1,9%) больных, у 1,3% детей при исследовании костного мозга выявлены сочетанные аномалии (изохромосома 7, трисомия 4, 6, 15, 17, транслокация t(9; 22)(q34;q11). Транслокации t(1;19) (q23;p13.3) имелись в 5,8%, del 9p – в 3,2% случаев.

Заключение: Ответ на терапию и долгосрочный прогноз во многом определяются такими биологическими факторами, как цитогенетические особенности опухоли, чувствительность к преднизолону, а также степень агрессивности, которая проявляется в виде выраженных симптомов лимфопролиферации и гиперлейкоцитоза. Проведенное исследование показало высокую эффективность современной программной ALL-BFM терапии у детей.

Ключевые слова: дети, острый В-клеточный лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), бластные клетки, иммунофенотипирование, цитогенетическое исследование.

Введение: Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – самое распространенное заболевание в педиатрической онкологии [1]. ОЛЛ представляет собой гетерогенную группу гематологических злокачественных новообразований, характеризующихся аномальной пролиферацией незрелых лимфоидных клеток. Это наиболее часто диагностируемый детский рак с почти 80%-ным излечением. Несмотря на благоприятные показатели выживаемости в педиатрической популяции, у некоторых пациентов развивается резистентность к терапии, происходят рецидивы заболевания и клональная эволюция клеток, что определяет плохой прогноз заболевания.

Лейкемия вызывается аномальными изменениями в лимфоидной линии клеток крови, которые могут поражать костный мозг, кровь и экстрамедуллярные участки. Это может вызвать боль в костях и суставах, усталость и слабость, увеличение лимфатических узлов, бледный цвет кожи, лег-

кое кровотечение или кровоподтеки, лихорадку или инфекцию.

Применяемая в настоящее время система классификации гемобластозов основана на совокупном анализе клинических и биологических данных (цитология, иммунофенотип и цитогенетика клеток) [2, 3]. ОЛЛ можно классифицировать как типы В-ALL и Т-ALL, причем на первый приходится примерно 85% случаев. Установление онкологической линейности клеток, принадлежащей зрелым В-клеткам, говорит о наличии либо быстро разрастающейся лимфомы Беркитта, либо острой лейкемии из родоначальниц В-клеток [4].

В последние годы, благодаря прогрессу молекулярной биологии и разработке новых технологий, были достигнуты значительные успехи в понимании патофизиологии острого лимфобластного лейкоза. У части пациентов было выявлено взаимодействие факторов риска окружа-

ющей среды и наследственной генетической восприимчивости. Хромосомные и генетические аномалии играют значительную роль в патологической дифференцировке и пролиферации лимфоидных клеток-предшественников. В области молекулярной генетики, фармакологии и их смежных направлений прогнозируют новые «горизонты» для диагностики и терапии острого В-клеточного лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) [5]. Интенсивное развитие секвенирования нового поколения в последнее десятилетие позволило расширить изучение геномных изменений. С внедрением новых технологий стало возможным обнаруживать молекулярные изменения, такие как точечные мутации, или характеризовать эпигенетические или протеомные профили. В результате исследований были идентифицированы новые подтипы этого заболевания, характеризующиеся совокупностью генетических изменений, включая изменения хромосом, мутации последовательности и изменения количества копий ДНК. Эти генетические аномалии используются в качестве диагностических, прогностических и предиктивных биомаркеров заболевания.

С помощью секвенирования нового поколения в процессе лейкогенеза доказана гетерогенность В-ОЛЛ, что подчеркивает разнообразие патогенеза злокачественного клона, предопределяет характер клинического течения опухоли, различия в восприимчивости или резистентности к химиотерапии и открывает перспективы для таргетного лечения [6].

Таким образом, в связи с выраженной гетерогенностью изучаемой патологии существенное значение в прогнозе опухолевого процесса отводится диагностике молекулярно-генетических изменений у пациентов [7]. Также анализ этих исследований важен для понимания теоретических основ развития лейкоза, для оптимизации результатов химиотерапии опухолевой патологии посредством установления линейной принадлежности, стадии зрелости клеток, точного определения варианта лейкоза и стратификации на группы программного риска [8, 9].

Материалы и методы: Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 154 детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет с первичными В-ОЛЛ, находившихся на стационарном лечении в АО «Научный центр педиатрии и детской

хирургии» (Алматы, Казахстан) в 2016-2018 гг. Выполнен анализ клинико-лабораторных данных и зависимости ответа на терапию от уровня лейкоцитоза, лимфопролиферативного синдрома, цитогенетических изменений, полноты ответа на циторедукционную фазу преднизолоном. Для оценки эффективности специфической терапии были рассчитаны показатели 5-летней бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ) по методу Каплана-Майера. Результаты терапии оценивали по количеству пациентов, достигших полной ремиссии и находящихся в полной продолжительной ремиссии, а также по количеству индукционных смертей и смертей в ремиссии. Минимальный срок наблюдения для всей группы пациентов с ОЛЛ составил 23 месяца.

Результаты: При анализе возрастных и половых особенностей пациентов выявлено, что соотношение мальчиков и девочек в группе больных В-ОЛЛ составило 1,16:1 (53,8%, n=83; 46,1%, n=71). Наибольшее количество больных детей В-ОЛЛ приходилось на возраст 3-7 лет (43,5%, n=67) и до 3 лет (22,7%, n=35), что отражает так называемый младенческий пик, отмеченный и другими исследователями [10, 11]. Дети старшей возрастной группы 7-10 лет и 10-15 лет составили по 15,6%, соответственно. Изучение национальной принадлежности пациентов выявило значительное преобладание детей казахской национальности – 77,9%, на втором месте по частоте заболеваемости оказались представители славянских народов – 20,8% случаев.

В клинической картине В-ОЛЛ интоксикационный синдром, сопутствовавший периоду манифестации, присутствовал у 75,3% больных. Он характеризовался слабостью, вялостью, гиподинамией, астенизацией, повышением температуры тела от субфебрильных до фебрильных значений, потливостью, потерей массы тела. Манифестация болезни обусловлена размножением и накоплением бластных клеток, количество которых превышает условный пороговый рубеж (более 1000 млрд), что приводит к истощению компенсаторных возможностей организма и зависит от степени угнетения кроветворения и интенсивности вне костномозговых проявлений [10, 11]. Это подтверждается длительностью периода от момента появления первых симптомов до постановки диагноза (рисунок 1).

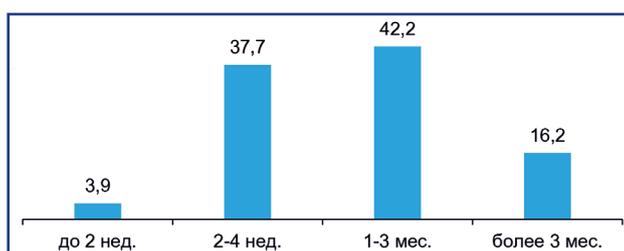


Рисунок 1 – Длительность заболевания до постановки диагноза у детей с В-ОЛЛ (%)

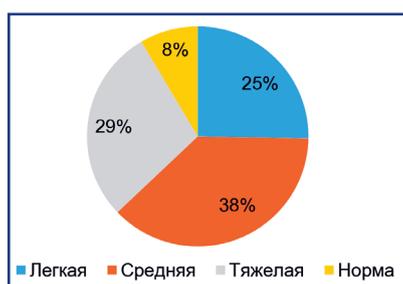


Рисунок 2 – Степень анемии у детей с В-ОЛЛ (%)

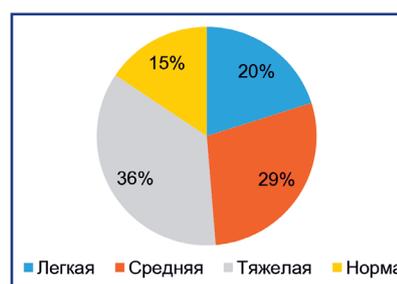


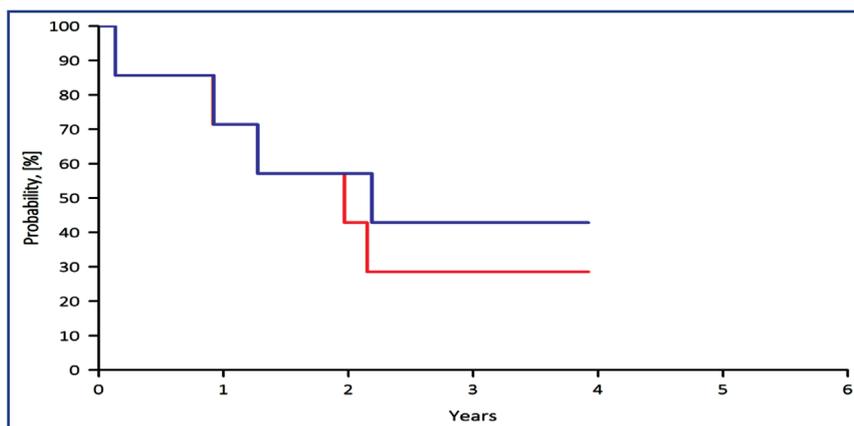
Рисунок 3 – Степень тромбоцитопении у детей с В-ОЛЛ (%)

Выраженность анемического синдрома представлена на рисунке 2. В 75% случаев отмечался геморрагический синдром различной степени тяжести, обусловленный тромбоцитопенией (рисунок 3).

Уровень лейкоцитов в крови был нормальным в 30 (5%) случаях, лейкоцитоз до $49,9 \times 10^9/\text{л}$ отмечался у 29,2% (n=45) пациентов, лейкоцитоз $50-99,9 \times 10^9/\text{л}$ – у 9% (n=14), лейкоцитоз свыше $100 \times 10^9/\text{л}$ – у 4,5% (n=7), лейкопения – у 26,6% (n=41) больных. Бластемия, независимо от общего количества лейкоцитов, отмечена у 87% больных.

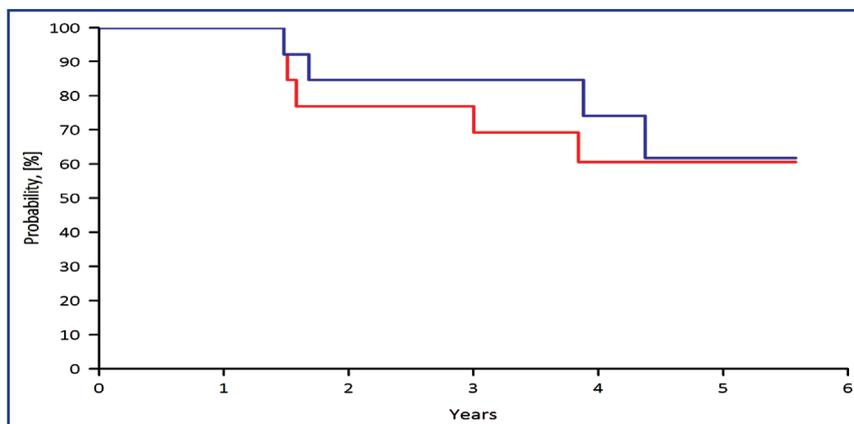
Анализ показателей БСВ и ОВ во всех пяти группах (рисунки 4-8) продемонстрировал вы-

сокие показатели выживаемости у детей в группах с лейкоцитозом до 50 тысяч клеток в мкл (ОВ – $85,6 \pm 5,5$, БСВ – $83,3 \pm 5,8$), а также с нормальным (ОВ – $74,5 \pm 6,3$, БСВ – $74,5 \pm 6,3$) и пониженным уровнем лейкоцитов (ОВ – $85,4 \pm 5,5$, БСВ – $82,1 \pm 6,2$), и значительно более низкий уровень выживаемости, особенно БСВ, у детей с инициальным гиперлейкоцитозом (ОВ – $42,9 \pm 18,7$, БСВ – $28,6 \pm 17,1$). В то же время, данная разница показателей оказалась статистически недостоверной, что, вероятнее всего, объяснимо статистически нерепрезентативной выборкой групп пациентов.



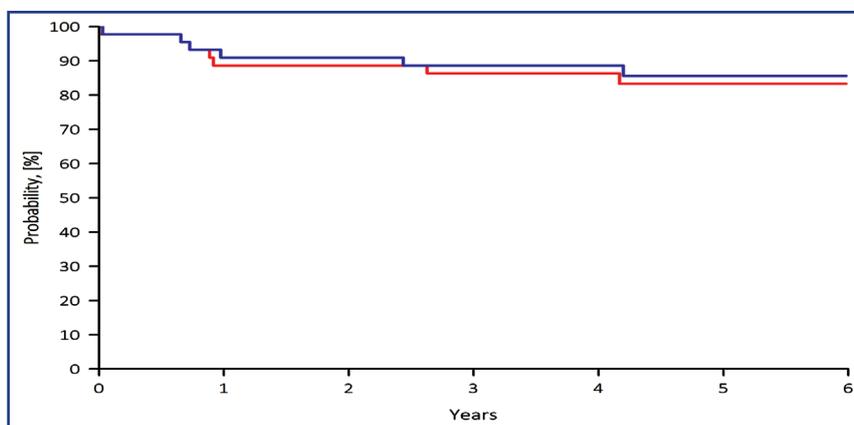
Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 4 – БСВ и ОВ детей с гиперлейкоцитозом (свыше 100 тыс./л) (n=7, ОВ – $42,9 \pm 18,7\%$, БСВ – $28,6 \pm 17,1\%$)



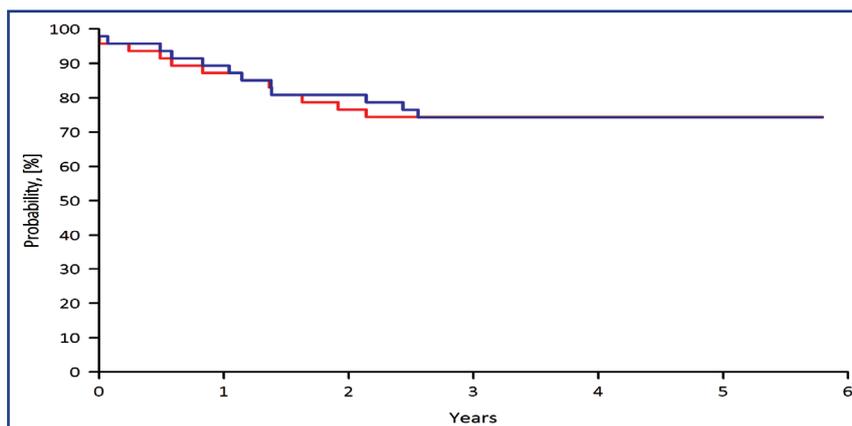
Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 5 – БСВ и ОВ детей с гиперлейкоцитозом (50-99,9 тыс./л) (n=13, ОВ – $61,7 \pm 15,7\%$, БСВ – $60,6 \pm 13,8\%$)



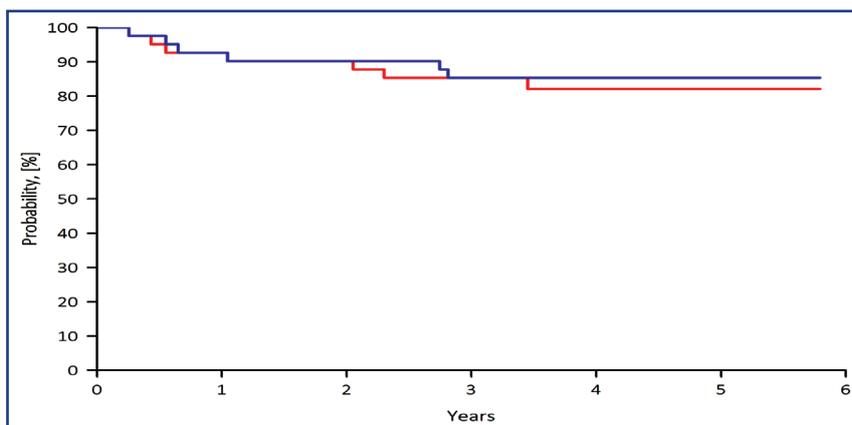
Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 6 – БСВ и ОВ детей с лейкоцитозом (до $49,9$ тыс./л) (n=45, ОВ – $85,6 \pm 5,5\%$, БСВ – $83,3 \pm 5,8\%$)



Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 7 – БСВ и ОВ детей с нормальным уровнем лейкоцитов (n=47, ОВ – 74,5±6,3%, БСВ – 74,5±6,3%)

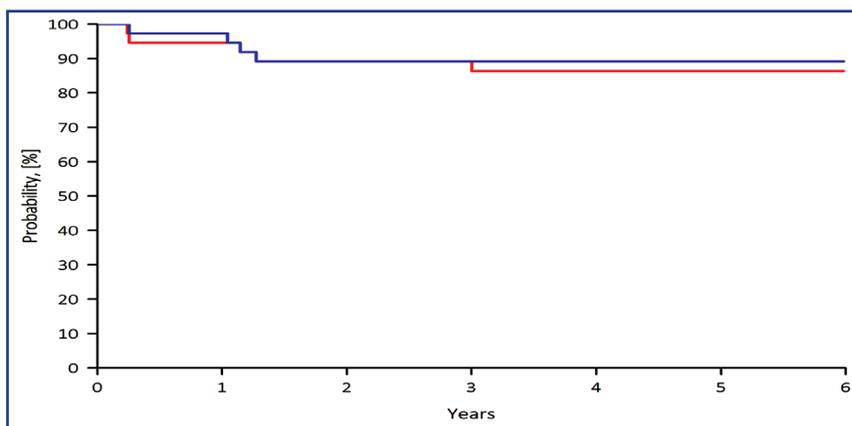


Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 8 – БСВ и ОВ детей с лейкопенией (n=41, ОВ – 85,4±5,5%, БСВ – 82,1±6,2%)

Лимфопролиферативный синдром (ЛПС), как один из типичных симптомов болезни у детей, определялся в 75,3% случаев. Сопоставление показателей выживаемо-

сти показало сравнительно худший прогноз выживаемости у детей с различными проявлениями гиперпластического синдрома (рисунки 9, 10).



Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 9 – БСВ и ОВ детей без ЛПС (n=37, ОВ – 89,2±5,1%, БСВ – 86,4±5,6%)

Среди клинических симптомов дебютного периода отмечались разнообразные диагнозы-маски: ОРВИ, пневмония, тонзиллит, отит, инфекционный мононуклеоз, артрит, паротит, лимфаденит, стоматит, гепатит, холецистит, что, в свою очередь, затрудняло диагностику.

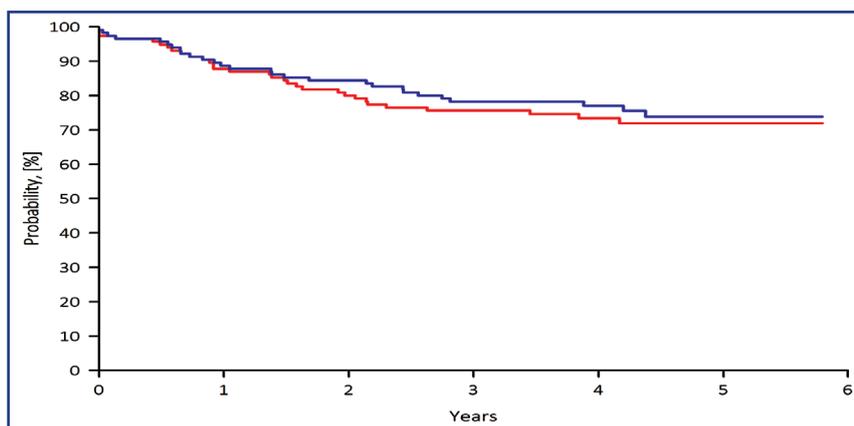
Цитоморфологическое исследование выявило следующие варианты В-ОЛЛ: L1 – 41 (26,7%), L1-L2 – 2 (1,3%), L2 – 107 (69,5%), L3 – 4 (2,6%) случая.

В нашем исследовании во всех случаях В-линейного лейкоза бластные клетки экспрессировали CD19 и/или CD79a и/или цитоплазматический CD22 и маркер стволовых клеток CD34, а также кластеры дифференцировки CD33, CD41. В совокупности при В-ОЛЛ распределение иммунологических вариантов с использованием набора линейно-ассоциированных маркеров, позволяющих более точ-

но охарактеризовать стадию дифференцировки, определило варианты В1 – 9 (5,8%), В2 – 123 (79,8%), В3 – 18 (11,7%), В4 – 3 (1,9%) больных; лейкомизация В-клеточной лимфомы отмечена у одного (0,6%) пациента.

На современном этапе для диагностики опухолевых заболеваний крови широко используются цитогенетические и молекулярно-генетические исследования. Важным является определение количественных хромосомных аномалий в опухолевых клетках – цитометрического ДНК-индекса. Как правило, первич-

ными генетическими изменениями на начальных стадиях опухолевого процесса являются хромосомные транслокации, определяющие субварианты ОЛЛ, а точечные мутации и делеции, приобретаемые в результате клональной эволюции, чаще вторичны. По результатам цитогенетического исследования бластных клеток костного мозга хромосомные нарушения были выявлены у 58 (37,6%) пациентов. Данные цитогенетических исследований и наиболее распространенные хромосомные аномалии, выявленные у больных, представлены в таблице 1.



Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 10 – БСВ и ОБ детей с ЛПС (n=116, ОБ – 73,9±4,4%, БСВ – 72,0±4,3%)

Таблица 1 – Хромосомные аномалии у больных с В-ОЛЛ

Аномалии	Количество больных (абс. /%)	Сочетанные аномалии
Транслокация t(12; 21)(p13; q22)	6/3,9%	+ETV/RUNX1 – 4, +RTV/RUNX1 – 1
Гиперплоидный кариотип	12/7,8%	
С-МУС	2/1,3%	+t(8;14)(q24;q32) – 1
MLL	5/3,2%	
Транслокация t(1;19)(q23;p13)	9/5,8%	
Транслокация t(9;22)(q34;q11)	2/1,3%	(+t(7;12)(q36;p13), моносомия 12 хромосомы – 1).
Трисомия 21 хромосомы	3/1,9%	(+ дополнительная изохромосома 7, трисомия 4, 6, 15, 17 - 1).
Делеция 9 хромосомы	5/3,2%	(+ t(4;11)(q21;q23) t(5;12) (q33; p13) – 1, + моносомия 20 хромосомы – 1, + моносомия 7 хромосомы – 1, + t(9;22) (q34;q11) – 1)
Единичные случаи аномалий		+ сочетанные аномалии
Транслокация t(14;15)(q32;q11)		
Транслокация t(9;17)(p13;p12)		
Транслокация t(1;19)(q23;p13)	изохромосома 9	
Транслокация t(2;11)(p21;q23)МДС	трисомия 8	
Трисомия 7 хромосомы	изохромосома 7	
Кариотип 45,xx	моносомия по 20 хромосоме	
Транслокация t(4;11)(q21;q23)	дополнительная X хромосома,	48 XY, + der (4)
Кариотип 45, XY	Транслокация t(12;13) (p13;q12)	
Кариотип 46, XY	Транслокация t(12;20) (q13;p11.2)	add (22q) ETV6/RUNX 1
В 60% клеток Транслокация (1;18)(q10;q10)	В 10% клеток выявлена транслокация t(1;18;22)	
Транслокация t(3;6)(p21;q15).		
Транслокация t(8;11)(p11;p15)		
Транслокация t(8;14), t(8;22),	Дупликация q-плеча 1-ой хромосомы	
Rob (14;14) (q10;q10)		

Из группы количественных аномалий была выявлена гиперпloidия (дополнительные хромосомы 4,10,17) в 12 (7,8%) случаях. У всех этих пациентов отмечен ранний ответ на терапию, сохранная ремиссия по настоящее время, рецидивов не зафиксировано.

Транслокации – это обмен генетическим материалом между хромосомами [4, 10]. Наиболее распространенными образцами таких транслокаций являются $t(12;21)(p13;q22)$ с гибридным геном TEL-AML и транслокация $t(9;22)$ с химерным геном BCR-ABL. При В-ОЛЛ встречаются хромосомные перестройки $t(8;14)(q24.1;q32)$, которые переносят MYC-онкоген под контроль регуляторных элементов в локусе IGH [10].

Выявленные транслокации из группы качественных аномалий распределялись среди пациентов неоднородно (таблица 1). Так, в нашем исследовании у 6 (3,9%) пациентов была определена транслокация $t(12;21)$, которая является благоприятным прогностическим фактором. У всех шести пациентов в процессе лечения была зафиксирована ремиссия.

У 3 (1,9%) больных сотягощенным генетическим фоном (синдром Дауна) была выявлена трисомия 21 хромосомы с сочетанными аномалиями – дополнительная изохромосома 7, трисомия 4, 6, 15, 17.

Филадельфийская хромосома $t(9;22)(q34;q11)$ выявлена у 2 (1,3%) пациентов.

На долю транслокации $t(1;19)(q23;p13.3)$ в нашем исследовании пришлось 9 (5,8%) случаев. При ОЛЛ у детей этот цитогенетический маркер служит независимым фактором высокого риска рецидивов с поражением ЦНС. У пациентов данной группы была достигнута ремиссия, сохранившаяся по настоящее время. Один пациент умер в процессе консолидирующей терапии в результате возникших инфекционных осложнений.

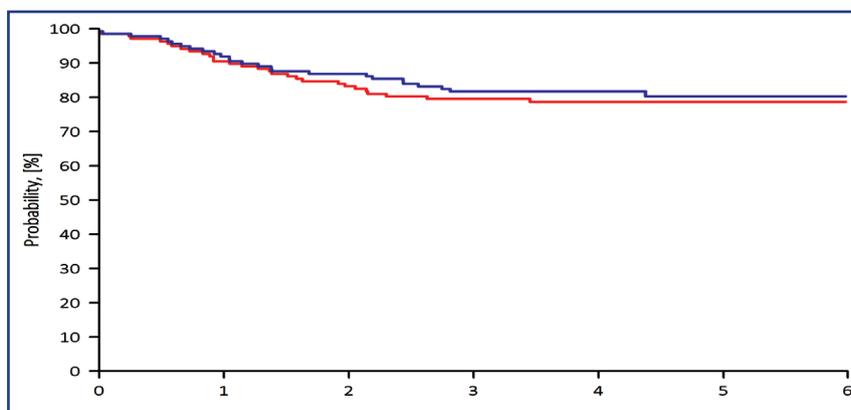
Дефект в виде $del 9$ хромосомы отмечен в 5 (3,2%) случаях. Один пациент умер от рецидива заболевания, один на момент исследования был на продолжении курса полихимиотерапии. В группу единичных случайных перестроек, также представленных в таблице 1, были определены изменения, не имеющие диагностической ценности или значимость которых для тактики лечения и прогноза следует изучить в дальнейшем.

Итогом внедрения протоколов химиотерапии ОЛЛ в последние десятилетия у детей стала принципиальная демонстрация излечимости большого числа пациентов. Традиционная химиотерапия состоит из четырех важных фаз: индукции ремиссии, консолидации, реиндукции (отсро-

ченной интенсификации) и продолжения (поддержания). Стероиды, винкристин, L-аспарагиназа, цитарабин, метотрексат и 6-меркаптопурин назначаются на основе стратифицированной классификации риска. Мультилекарственная педиатрическая химиотерапия ОЛЛ проводится в различных комбинациях и в разной последовательности в зависимости от протокола лечения. Сопоставление исходных клинико-лабораторных данных в соотношении с отдаленными результатами терапии позволило исследователям сформулировать представление о биологической гетерогенности заболевания и возможности выделения исходных характеристик, так называемых групп риска пациентов, характеризующихся различной вероятностью ремиссии заболевания при проведении идентичной терапии. Следствием чего явилась концепция риск-адаптированной терапии, согласно которой интенсивность и токсичность терапии должны соответствовать группе риска. Иначе говоря, пациенты с прогностически благоприятными исходными показателями должны получать наименее токсичную терапию и не подвергаться риску развития тяжелых осложнений из-за высоких доз или комбинации химиопрепаратов, в то время как больные с изначально неблагоприятными формами заболевания должны получать высокодозированную терапию, что увеличивает шансы на выздоровление [2, 6].

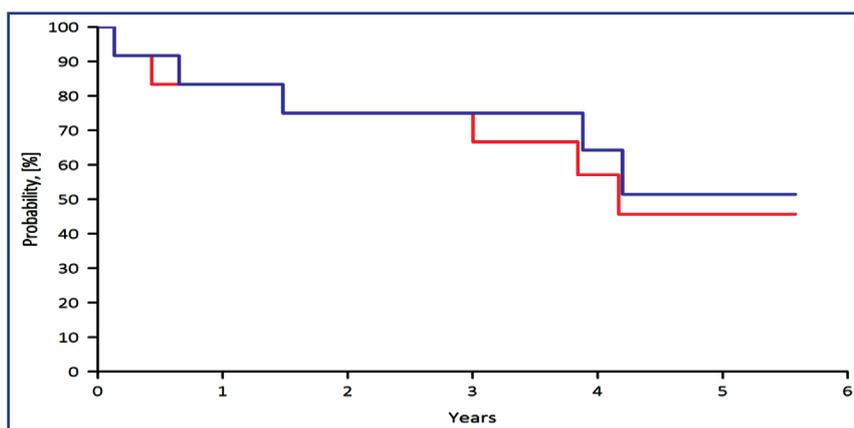
Разделение пациентов на группы риска на протоколах терапии происходит по таким исходным параметрам, как инициальный лейкоцитоз, иммунофенотип бластных клеток и ранний ответ на терапию. Данное разделение на группы также применяется для оценки таких сложных параметров, как специфический генотип лейкоэмических клеток и кинетика исчезновения остаточной опухолевой популяции. Следовательно, современная диагностика обязательно должна включать цито- и молекулярно-генетические исследования [14].

В нашем исследовании на протоколах группы BFM [15] определялись следующие группы риска: стандартный риск – у 140 (90,9%) детей, высокий риск – у 14 (9%) пациентов. Ранний ответ на терапию оценивался на 8-е сутки монотерапии преднизолоном на основании редукции бластоза в периферической крови. Абсолютное количество бластных клеток менее 1000 выявлено у 136 (88,3%) и более 1000 – у 12 (7,8%) пациентов, неизвестно – у 6 (3,9%) детей. Пациенты с количеством бластов менее 1000 на 1 мкл составили группу хорошего ответа (prednisone good response, PGR) (рисунок 11), при бластозе более 1000 на 1 мкл – группу плохого ответа (prednisone poor response, PPR) (рисунок 12).



Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 11 – БСВ и ОБ пациентов с хорошим ответом на преднизолон (n=136, ОБ – 80,3±3,5%, БСВ – 78,7±3,5%)



Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 12 – БСВ и ОВ пациентов с плохим ответом на преднизолон (n=12, ОВ – 51,4±16,3%, БСВ – 45,7±15,5%)

В применяемых протоколах ранний ответ оценивается по количеству бластов в костном мозге на 15-й и 33 день индукции. На 15-ый день протокола в миелограмме «пустой» костный мозг отмечен у 46 (29,9%) больных, ремиссия – у 69 (44,8%), ремиссия не достигнута – у 32 (20,8%), неизвестно – у 7 (4,5%) пациентов. На 33-ий день протокола ремиссия была достигнута у 140 (90,9%) больных, не достигнута – у 11 (7,1%) детей, результат неизвестен – у 3 (1,9%) пациентов. Вне зависимости от критериев оценки хороший ранний ответ (PGR или M1 статус на 15-й день) позволяет выделить группу с 5-летней БСВ более 80% (рисунок 13), в то время как плохой ранний ответ (PPR или M3 статус на 15-й день) определяет группу с 5-летней БСВ около 40%.

Статус ремиссии через 4-6 недель терапии также является важнейшим фактором прогноза. Вероятность долгосрочной БСВ у пациентов, не достигших ремиссии на этом сроке, не превышает 30% [6].

При анализе результатов терапии по программе BFM среди 154 больных смерть в индукции наблюдалась у 2 (1,3%), смерть в ремиссии от осложнений – у 15 (9,7%) больных. Рецидивы были основной причиной неудач терапии у 4 (2,6%) пациентов. Продолжается ремиссия у 133 (86,4%) пациентов.

Обсуждение: В нашем исследовании, как и по данным других исследователей [10, 11], возрастной пик заболеваемости В-ОЛЛ приходился на возраст 3-7 лет.

Дебютный период у большинства детей имеет острое начало и характеризуется неоднородностью клинических симптомов [10]. Зачастую бывает затруднительно поставить диагноз на начальных этапах заболевания в связи с манифестацией недуга путем бластной инфильтрации внутренних органов и систем без характерных изменений в анализах крови [12].

Клиническая симптоматика В-ОЛЛ у большинства детей манифестирует бурно, опережает данные гемограммы, и это является одной из важнейших причин поздней диагностики злокачественного заболевания. Во многих источниках подчеркивается, что не существует какого-либо одного клинического признака, свойственного как для острого лейкоза в целом, так и для его подвариантов [11, 12]. Следова-

тельно, полиморфизм клинической картины болезни требует от врачей всех специальностей онкологической настороженности с изучением анамнеза и клинических данных, применения соответствующего комплекса лабораторных исследований и обязательного направления к детскому гематологу.

При иммунофенотипировании лимфобластов выявлена прогностическая значимость экспрессии отдельных маркеров при различных вариантах ОЛЛ. Так, экспрессия CD34 на лейкоэмических клетках при В-варианте имела благоприятное, а при Т-варианте – неблагоприятное прогностическое значение, что соответствует опубликованным данным [8].

Проведенные цитогенетические и молекулярно-генетические исследования костного мозга необходимы для классификации детских гематологических злокачественных новообразований. Все дети с лейкемией должны пройти цитогенетическое исследование до начала протокольного лечения. В 80-90% случаев данное исследование выявляет клональные хромосомные аномалии. К основным диагностируемым типам молекулярно-генетических изменений при ОЛЛ относятся количественные и структурные аномалии (транслокации, инверсии, делеции, дупликации и точечные мутации) [2, 10]. Наиболее оправданной оказалась целенаправленная идентификация количественных аномалий, представленных гиперплоидией (7,8% случаев). Среди структурных хромосомных аномалий больше всего случаев пришлось на транслокацию t(12; 21)(p13; q22), относящуюся к благоприятным прогностическим факторам. Выявление филадельфийской хромосомы и трисомии 21 хромосомы, как и транслокация t(1;19)(q23;p13.3), при диагностике ОЛЛ делает прогноз течения заболевания крайне неблагоприятным. Результаты нашего исследования не противоречат общим тенденциям [13,14].

Современные педиатрические программы полихимиотерапии позволили достигнуть успеха в лечении детских В-ОЛЛ [15]. В данном исследовании ремиссия была констатирована у 93,2% пациентов с В-ОЛЛ.

Выявление новых биомаркеров и, следовательно, лучшее понимание молекулярной основы ОЛЛ может повысить эффективность мониторинга тече-

ния данного заболевания. Углубленное выявление генетических aberrаций при этом новообразовании имеет решающее значение для оценки прогноза заболевания и внедрения молекулярно-таргетной терапии для повышения ответа на лечение и лучшей выживаемости. Более точный расчет прогноза позволит проводить более эффективное лечение всех видов с меньшим количеством побочных эффектов. Глубокое понимание всего спектра генетических дефектов открывает перспективы для потенциального таргетирования терапии и точной медицины в детском возрасте.

Заключение: Данное исследование подтвердило высокую эффективность современной программной терапии ОЛЛ у детей. Анализ результатов программной терапии В-ОЛЛ у 154 пациентов показал достижение ремиссии у 93,2% пациентов и пятилетнюю бессобытийную выживаемость – у 86,4% больных.

При этом ответ на терапию и долгосрочный прогноз во многом определяются такими биологическими факторами, как цитогенетические особенности опухоли, а также степень агрессивности, проявляемая в виде симптомов лимфолипролиферации и гиперлейкоцитоза.

Продолжаются исследования по разработке новых моноклональных антител, клеточной иммунотерапии, но на данный момент они эффективны только у некоторых пациентов. Существует необходимость в новых исследованиях с использованием таргетной терапии при лечении заболевания первой линии.

Список использованных источников:

1. Румянцев А.Г. Приоритеты фундаментальной педиатрии в контроле младенческой и детской смертности // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98 (2). – С. 8-13 [Rumyantsev A.G. *Prioritety fundamental'noj pediatrii v kontrole mladencheskoj i detskoj smertnosti* // *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. – 2019. – Т. 98 (2). – С. 8-13 (in Russ.)]. <https://pediatryajournal.ru/archive?show=369§ion=5478>
2. Турабов И.А., Кудрявцев А.В., Рыков М.Ю., Карпунцов А.А., Уланова А.С. Онкологическая заболеваемость детей Архангельской области и Ненецкого автономного округа: экологическое исследование // Онкопедиатрия. – 2019. – Вып. 6(2). – С. 70-77 [Turabov I.A., Kudryavcev A.V., Rykov M.Yu., Karpunov A.A., Ulanova A.S. *Onkologicheskaya zaboлеваemost' detej Arxangel'skoj oblasti i Neneckogo avtonomnogo okruga: e'kologicheskoe issledovanie* // *Onkopediatriya*. – 2019. – Вып. 6(2). – С. 70-77 (in Russ.)]. <https://znaniyum.com/read?id=348300>
3. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 784 с. – ISBN 978-5-9704-4199-2 [Gematologiya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. O.A. Rukavitsyna. – М.: GE'OTAR-Media, 2017. – 784 s. – ISBN 978-5-9704-4199-2 (in Russ.)]
4. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – №95 (4). – С. 11-22 [Rumyantsev A.G. *E'voluciya lecheniya ostrogo limfoblastnogo lejkoza u detej* // *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. – 2016. – №95 (4). – С. 11-22 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiya-lecheniya-ostrogo-limfoblastnogo-lejkoza-u-detey>
5. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена. – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с. – ISBN 978-5-85502-251-3 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zaboлеваemost' i smertnost') / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. – Moskva: MNI OI im. P. A. Gercena. – Filial FGBU «NMIЦ radiologii» Minzdrava Rossii, 2019. – 250 s. – ISBN 978-5-85502-251-3 (in Russ.)]. https://glavonco.ru/cancer_register/Zabol_2018_Elektpr.pdf

3 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zaboлеваemost' i smertnost') / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. – Moskva: MNI OI im. P. A. Gercena. – Filial FGBU «NMIЦ radiologii» Minzdrava Rossii, 2019. – 250 s. – ISBN 978-5-85502-251-3 (in Russ.)]. https://glavonco.ru/cancer_register/Zabol_2018_Elektpr.pdf

6. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей // Онкогематология. – 2006. – №1-2. – С. 50-63 [Maschan M.A., Myakova N.V. *Ostryj limfoblastnyj lejkoz u detej* // *Onkogematologiya*. – 2006. – №1-2. – С. 50-63 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=15185938>

7. Cheng S., Pole J.D., Sung L. Early deaths in pediatric acute leukemia: a population-based study // *Leuk. Lymphoma*. – 2014. – Vol. 55(7). – P. 1518-1522. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.850685>

8. Кривцова Л.А., Осмульская Н.С., Коцкая Н.Н. Острый лимфобластный лейкоз у детей Омской области: клиника и исход в зависимости от его иммунологического фенотипа // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2010. – № 3 (42). – С. 22-25 [Krivcova L.A., Osmul'skaya N.S., Kockaya N.N. *Ostryj limfoblastnyj lejkoz u detej Omskoj oblasti: klinika i ishod v zavisimosti ot ego immunologicheskogo fenotipa* // *Mat' i ditya v Kuzbasse*. – 2010. – № 3 (42). – С. 22-25 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/ostryj-limfoblastnyj-lejkoz-u-detey-omskoy-oblasti-klinika-i-ishod-v-zavisimosti-ot-ego-immunologicheskogo-fenotipa>

9. Уланова А.С., Кудрявцев А.В., Турабова А.Л., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Рыков М.Ю. Иммунофенотипические и цитогенетические особенности острого лейкоза у детей Архангельской области: ретроспективное исследование // *Сиб. Онкол. Ж.* – 2021. – №20(2). – С. 13-21 [Ulanova A.S., Kudryavcev A.V., Turabova A.L., Grigor'eva N.A., Turabov I.A., Rykov M.Yu. *Immunofenotipicheskie i citogeneticheskie osobennosti ostrogo lejkoza u detej Arxangel'skoj oblasti: retrospektivnoe issledovanie* // *Sib. Onkol. Zh.* – 2021. – №20(2). – С. 13-21 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-2-13-21>

10. Румянцев А.Г., Бородина И.Д., Жуковская Е.В., Чечельницкая С.М., Карелин А.Ф., Баербах А.В., Никулин В.А., Касаткин В.Н. Особенности физического статуса детей 4-18 лет, лечившихся от гемобластозов и опухолей ЦНС // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98 (2). – С. 227-234 [Rumyantsev A.G., Borodina I.D., Zhukovskaya E.V., Chechel'nitskaya S.M., Karelin A.F., Baerbach A.V., Nikulin V.A., Kasatkin V.N. *Osobennosti fizicheskogo statusa detej 4-18 let, lechivshixsya ot gemoblastozov i opuxolej CNS* // *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. – 2019. – Т. 98 (2). – С. 227-234 (in Russ.)]. <https://pediatryajournal.ru/archive?show=369§ion=5526&returnurl>

11. Юдицкий А.Д., Ожегов А.М. Полиморфизм клинико-гематологических проявлений острого лимфобластного лейкоза у детей // *Практ. мед. (Педиатрия)* – 2015. – №7(92). – С. 22-25 [Yudickij A.D., Ozhegov A.M. *Polimorfizm kliniko-gematologicheskix proyavlenij ostrogo limfoblastnogo lejkoza u detej* // *Prakt. med. (Pediatriya)* – 2015. – №7(92). – С. 22-25 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-kliniko-gematologicheskix-proyavleniy-ostrogo-limfoblastnogo-lejkoza-u-detey>

12. Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н., Гаврилина О.А., Соколов А.Н., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Мамонов В.Е., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Токсичность и эффективность тирозинкиназных ингибиторов в сочетании с химиотерапией при резистентном течении острого Ph-позитивного лимфобластного лейкоза (обзор литературы и клинический случай) // *Онкогематология*. – 2017. – №12(3). – С. 41-49 [Zarubina K.I., Parovichnikova E.N., Sokolov A.N., Troickaya V.V., Kuz'mina L.A., Mamonov V.E., Galstyan G.M., Savchenko V.G. *Toksichnost' i e'ffektivnost' tirozinkinaznyx inhibitorov v sochetanii s ximioterapij pri rezistentnom techenii ostrogo Ph-pozitivnogo limfoblastnogo lejkoza (obzor literatury i klinicheskij sluchaj)* // *Onkogematologiya*. – 2017. – №12(3). – С. 41-49 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2017-12-3-41-49>

13. Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н., Сурин В.Л., Пшеничникова О.С., Гаврилина О.А., Исинова Г.А., Троицкая

B.V., Соколов А.Н., Гальцева И.В., Капранов Н.М., Давыдова Ю.О., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Савченко В.Г. Исследование активирующих мутаций генов сигнальных каскадов RAS/RAF/MEK/ERK и JAK/STAT при В-клеточных острых лимфобластных лейкозах взрослых // *Терап. Архив.* – 2020. – №92 (7). – С. 31-42 [Zarubina K.I., Parovichnikova E.N., Surin V.L., Pshenichnikova O.S., Gavrulina O.A., Isinova G.A., Troickaya V.V., Sokolov A.N., Gal'ceva I.V., Kapranov N.M., Davydova Yu.O., Obukhova T.N., Sudarikov A.B., Savchenko V.G. Issledovanie aktiviruyushhix mutacij genov signal'nykh kaskadov RAS/RAF/MEK/ERK i JAK/STAT pri V-kletochnykh ostryx limfoblastnykh lejkozax vzroslykh // *Terap. Arxiv.* – 2020. – №92 (7). – С. 31-42 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-aktiviruyuschih-mutatsiy-genov-signalnyh-kaskadov-ras-raf-mek-erk-i-jak-stat-pri-v-kletochnyh-ostryh-limfoblastnykh>

14. Махонова Л.А., Мякова С.А., Попа А.В., Тупицын Н.Н., Морозова О.В., Божьева М.Г., Слугин А.И., Валиев Т.Т., Гаврилова И.Е., Курдюков Б.В., Серебрякова И.Н., Беляева Е.С., Менткевич Г.Л. Современные подходы к диагностике и терапии лимфоидных опухолей у детей // *Педиатрия.* – 2019. – Т. 87(4). – С. 15-19 [Махонова Л.А., Мякова С.А., Попа А.В., Тупицын Н.Н., Морозова О.В., Божьева М.Г., Слугин А.И., Валиев Т.Т., Гаврилова И.Е., Курдюков Б.В., Серебрякова И.Н., Беляева Е.С., Менткевич Г.Л. Современные подходы к диагностике и терапии лимфоидных опухолей у детей // *Педиатрия.* – 2019. – Т. 87(4). – С. 15-19 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/protokol-all-ic-bfm-2002-rezultaty-lecheniya-ostrogo-limfoblastnogo-lejkoza-u-detey-v-ramkah-mnogotsentrovogo-klinicheskogo>

Kurdyukov B.V., Serebryakova I.N., Belyaeva E.S., Mentkevich G.L. Sovremennye podxody k diagnostike i terapii limfoidnykh opukholej u detej // *Pediatrics.* – 2019. – Т. 87(4). – С. 15-19 (in Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podxody-k-diagnostike-i-terapii-limfoidnyh-opuholey-u-detey>

15. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурлуцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алескерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Смирнов В.Ю., Побережная О.А., Юлдашева С.Н., Бабич И.А., Батманова Н.А., Варфоломеева С.Р. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования // *Клин. онкогематол.* – 2022. – №15(2). – С. 119-129 [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burluckaya T.I., Popova N.A., Osmul'skaya N.S., Aleskerova G.A., Sabancev S.L., Gordeeva Z.S., Smirnov V.Yu., Poberezhnaya O.A., Yuldasheva S.N., Babich I.A., Batmanova N.A., Varfolomeeva S.R. Protokol ALL-IC BFM 2002: rezul'taty lecheniya ostrogo limfoblastnogo lejkoza u detej v ramkah mnogocentrovogo klinicheskogo issledovaniya // *Klin. onkogematol.* – 2022. – №15(2). – С. 119-129 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/protokol-all-ic-bfm-2002-rezultaty-lecheniya-ostrogo-limfoblastnogo-lejkoza-u-detey-v-ramkah-mnogotsentrovogo-klinicheskogo>

АНДАТПА

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ БАЛАЛАРДАҒЫ В-ЖАСУШАЛЫҚ ЛЕЙКОЗДАРДЫҢ БАҒДАРЛАМАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫНДАҒЫ КЛИНИКАЛЫҚ-ГЕМАТОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЦИТОГЕНЕТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРДЫҢ РӨЛІ

Л.Н.Манжуова¹, Г.Т.Ташенова², А.Б.Түлбаева², Е.С.Сарсекабаев¹, А.С.Жайлаубаева¹, Г.Е.Омарова¹, **Д.М.Егінбергенава¹**

¹«Педиатрия және педиатрия ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Балалардағы лейкоздардың иммунологиялық және молекулалық-генетикалық сипаттамаларын және жедел в-сызықты лимфобласттық лейкоздың (в-ОЛЛ) ісік популяциясының биологиялық ерекшеліктерінің терапияның нәтижелілігіне әсерін зерттеу Қазақстан Республикасы үшін аса өзекті болып табылады.

Зерттеудің мақсаты – В-жасушалық жедел лейкоздардың биологиялық сипаттамасына байланысты балалардағы заманауи бағдарламалық химиотерапияның тиімділігін бағалау.

Әдістері: Зерттеу барысында 2016-2018 жылдары "Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы" АҚ (Алматы, Қазақстан Республикасы) стационарлық емдеуде болған 6 айдан 15 жасқа дейінгі бастапқы В-ОЛЛ бар 154 баланың деректері талданды.

Нәтижелері: Ең көп зардап шеккен жас топтары 3-7 жаста (43,5%) болды, бұл нәресте шыңы деп аталады. Барлық типтегі клиникалық көріністе манифестация кезеңімен бірге жүретін интоксикация синдромы пациенттердің 75,3% - ында болды. Дебюттік кезеңнің клиникалық полиморфизмі "маскалар" диагноздарының әртүрлі тізімін анықтады. Бауыр жеткіліксіздігі түріндегі органдар мен жүйелердің зақымдануы 41 (26,6%) балада, тыныс алу жеткіліксіздігінің дамуымен 12 (7,8%), 5 науқаста жүрек-қантамыр жеткіліксіздігімен (3,2%), 3 науқаста ОПП (1,9%), 5 (3,2%) науқаста ОЖЖ зақымдануы анықталды.

Барлық иммунологиялық нұсқалардың таралуы анықталды мынадай түрде: В1 – 9 (5,8%), В2 – 123 (79,8%), В3-18 (11,7%), В4-3 (1,9%). Сүйек кемігін цитогенетикалық зерттеу кезінде 12(7,8%) жағдайда гиперплоидия анықталды, 6(3,9%) пациенттерде t(12;21)(p13;q22) транслокациясы анықталды және қолайлы болжамды фактор болды (ремиссия тіркелген). Трисомия 21 хромосома 3 (1,9%) науқастарда байқалды, балалардың 1,3% - Кост сүйек кемігін зерттеу кезінде біріктірілген ауытқулар анықталды(изохромосома 7, трисомия 4, 6, 15, 17, транслокация t(9; 22)(q34;q11), t(1;19)(q23;p13.3) транслокациялары 5,8%, del 9p – 3,2% жағдайда болды.

Қорытынды: Терапияға жауап және ұзақ мерзімді болжам көбінесе ісіктің цитогенетикалық ерекшеліктері, преднизолонға сезімталдық, сондай-ақ лимфолиферация мен гиперлейкоцитоздың айқын белгілері ретінде көрінетін агрессивтілік дәрежесі сияқты биологиялық факторлармен анықталады. Зерттеу балалардағы заманауи ALL-BFM бағдарламалық терапиясының жоғары тиімділігін көрсетті.

Түйінді сөздер: балалар, жедел в-жасушалық лимфобласттық лейкоз, бласт жасушалары, иммунофенотиптеу, цитогенетикалық зерттеу.

ABSTRACT

THE ROLE OF CLINICAL-HEMATOLOGICAL AND CYTOGENETIC CHARACTERISTICS IN THE PROGRAM THERAPY OF B-CELL LEUKEMIA IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

L.N. Manzhuova¹, G.T. Tashenova², A.B. Tulebayeva², E.S. Sarsekbaev¹, A.S. Zhailaubayeva¹, G.E. Omarova¹, **D.M. Yeginbergenova¹**

¹Scientific Center for Pediatrics and Pediatrics» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: The study of immunological and molecular genetic characteristics of leukemia in children and the influence of biological features of the tumor population of acute B-cell lymphoblastic leukemia (B-ALL) on the effectiveness of therapy is particularly relevant for the Republic of Kazakhstan.

The study aimed to evaluate the effectiveness of modern program chemotherapy in children depending on the biological characteristics of B-cell leukemias.

Methods: The study analyzed the data of 154 children aged six months to 15 years with primary B-ALL on inpatient treatment at the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery JSC (Almaty, the Republic of Kazakhstan) in 2016-2018. When determining events, we were guided by the criteria of the protocols of the ALL-BFM group.

Results: The age groups most exposed to B-ALL were 3-7 years old (43.5%), reflecting the so-called infant peak. In the clinical picture of this type of ALL, intoxication syndrome accompanying the period of manifestation was present in 75.3% of patients. The clinical polymorphism of the debut period determined the most diverse list of diagnoses of "masks." Damage to organs and systems, in the form of liver failure, was detected in 41 (26.6%) children, with the development of respiratory failure in 12 (7.8%), cardiovascular failure in 5 patients (3.2%), acute kidney injury in 3 (1.9%), CNS damage in 5 (3.2%) patients. With B-ALL, the distribution of immunological variants was determined as follows: B1 – 9 (5.8%), B2 – 123 (79.8%), B3 – 18 (11.7%), B4 – 4 (2.6%) and leukemia of B-cell lymphoma was noted in one (0.6%) patient. From the group of quantitative anomalies, hyperploidy was detected in 12 (7.8%) cases. Among qualitative anomalies, t(12;21) (p13;q22) was determined in 6 (3.9%) patients and was a favorable prognostic factor (remission was recorded). Trisomy of chromosome 21 with Down syndrome in 3 (1.9%) patients with combined anomalies (isochromosome 7, trisomy 4, 6, 15, 17, translocation t(9; 22)(q34;q11) was detected in 1.3%. Translocations t(1;19)(q23;p13.3) in 5.8% and del 9-chromosome defect in 3.2% of cases.

Conclusion: The response to therapy and long-term prognosis are largely determined by biological factors such as cytogenetic features of the tumor, sensitivity to prednisone, as well as the degree of aggressiveness, which manifests itself in the form of pronounced symptoms of lymphoproliferation and hyperleukocytosis. The research has shown the high efficiency of modern ALL-BFM program therapy in children.

Keywords: children, acute B-cell lymphoblastic leukemia, blast cells, immunophenotyping, cytogenetic study.

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства здравоохранения Республики Казахстан «Национальная программа внедрения персонализированной и профилактической медицины в Республике Казахстан (2021-2023 годы)» (номер гранта OR12165486).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Манжуова Л.Н., Ташенова Г.Т., Тулебаева А.; научный дизайн – Манжуова Л.Н., Егинбергенова Д.М.; исполнение заявленного научного исследования – Егинбергенова Д.М., Сарсекбаев Е.С. Жайлаубаева А.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Егинбергенова Д.М., Сарсекбаев Е.С., Омарова Г.Е.; создание научной статьи – Манжуова Л.Н., Ташенова Г.Т., Тулебаева А., Егинбергенова Д.М.

Сведения об авторах:

Манжуова Лязат Нурбапаевна – к.м.н., врач-онкогематолог высшей категории, заместитель председателя правления по научно-клинической и инновационной деятельности, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77012129742, e-mail: ljazat.manzhuova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8775-3985;

Ташенова Гульнар Талиповна – д.м.н., зав. кафедрой детских болезней имени проф. Н.А. Барлыбаевой, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017224051, e-mail: talirovna_68@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1773-8127;

Тулебаева Айгуль Баязитовна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней имени проф. Н.А. Барлыбаевой, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77773687216, e-mail: tulebayeva.a@kaznmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-3311-5926;

Сарсекбаев Ергали Семгалиевич (корреспондирующий автор) – врач-онкогематолог, трансплантолог, зав. отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77022010148, e-mail: ergali1985@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8260-4219;

Жайлаубаева Алия Серикхановна – врач-онколог/гематолог (детский) отделения онкологии-гематологии №4, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77028488625, e-mail: ali5435@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0002-5628-8846;

Омарова Гульнара Ербосыновна – врач-онколог/гематолог (детский), зав. отделением онкологии-гематологии №4, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7078513202, e-mail: o_gunya@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8511-3001;

Егинбергенова Динара Муратқызы – врач-онколог/гематолог (детский) отделения онкологии-гематологии №4, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан.

Адрес для корреспонденции: Сарсекбаев Е.С., АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», проспект Аль-Фараби 146, Алматы 050040, Республика Казахстан.

СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНДЕ НЕОАДЪЮВАНТТЫ ХИМИОТЕРАПИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ

Ә.Т. ОМАР¹, Н.А. КАБИЛДИНА¹, Е.В. КРУК¹, А.М. ТЕЛЬМАНОВ¹, Ж.К. КАБИЛДИН¹

¹«Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: сүт безі қатерлі ісігі (СБҚІ) – әйелдер арасында ең көп таралған қатерлі ісік. Жергілікті таралған СБҚ ісігін заманауи емі көпсалалы, оның бірі – жергілікті яғни хирургиялық және сәулелік терапияны қолдану арқылы болса, екіншісі дәрі-дәрмектердің кең спектрін қамтитын жүйелі ем. Жүйелік терапияның маңыздылығы бүкіл денеге таралу әлеуеті бар микрометастаздарды бақылауға негізделген рецидивсіз өмір сүруді жақсарту болып табылады.

Жүйелік терапия адъювантты терапия мен неoadъювантты терапияны қамтиды. Гормондық терапия, химиотерапия және таргетті терапия жүйелік терапия ретінде қолданылады, оларды жеке-жеке немесе басқа әдістермен бірге тағайындауға болады.

СБҚІ тиімді емдеу үшін биологиялық маркерлердің экспрессиясына сәйкес ісіктерді кіші түрлерге жіктеу қолданылады. Эстроген рецепторының (ER), прогестерон рецепторының (PR), адамның эпидермиялық өсу факторы рецепторының 2 (HER2) экспрессиясының болуы және Ki67 индексі анықтау арқылы ісік жасушаларының бөліну жылдамдығы анықталады.

Неoadъювантты химиотерапияның (НХТ) жергілікті дамыған және сүт безі қатерлі ісігінің оталық емес түрінде клиникалық маңызы бар екені белгілі. НХТ азаны сақтау операцияларының жиілігін арттырады, сонымен қатар ісіктің толық патоморфологиялық регрессиясына (pCR) жеткенде жалпы өмір сүруді арттырады.

Зерттеудің мақсаты – сүт безі қатерлі ісігінің неoadъювантты химиотерапиясының тиімділігі мен орындылығы туралы бұрын жарияланған басылымдарға әдеби шолу жасау.

Әдістері: ғылыми жарияланымдарды іздеу және талдау web of Science, Pubmed, Scopus дерекқорларында 10 жыл яғни 2013 жылдан бастап жүргізілді. Іздеу нәтижесінде 3000-ға жуық мақала қамтылды, сәйкес іріктеу кезінде қосу және алып тастау критерийі 39 дереккөз қалдырылды.

Нәтижелері: Сүт безі обыры бар науқастарда әртүрлі иммунофенотиптерге байланысты НХТ қолдану тиімділігі анықталды. Ісік реакциясы RECIST критерийлері бойынша бағаланды. Патологиялық толық жасау сүт безі қатерлі ісігінің агрессивті түрлерінде, яғни HER2 оң және үштік негативті қатерлі ісігінде жиі байқалатыны анықталды. pCR мен ұзақ мерзімді нәтижелер, оның ішінде жалпы өміршеңдік пен асқынусыз өміршеңділік арасындағы байланыс бар екені расталды.

Қорытынды: Неoadъювантты химиотерапия - бұл сүт безі обырын жүйелі емдеу. Оның негізгі мақсаты ісік мөлшерін азайтып, зақымдалған азаны сақтайтын операцияны орындау мүмкіндігі, сондай-ақ жалпы және асқынусыз өмір сүру деңгейін арттыру болып табылады. НХТ артықшылығы - емнің in vivo тиімділігін бағалау және сәйкесінше ісіктің емге жасауы болмаған жағдайда, емдеудің балама режимдерін қолдану.

Түйінді сөздер: сүт безі қатерлі ісігі, неoadъювантты химиотерапия.

Кіріспе: Жергілікті таралған сүт безі қатерлі ісігінің (СБҚІ) заманауи емі көпсалалы, оның бірі жергілікті, яғни хирургиялық және сәулелік терапия, екіншісі дәрі-дәрмектердің кең ауқымын қамтитын жүйелі ем. Жүйелік терапияның маңыздылығы бүкіл денеге таралу әлеуеті бар микрометастаздарды бақылауға негізделген рецидивсіз өміршеңдікті (РӨ) жақсарту болып табылады.

Отаға келетін СБҚІ-нің жүйелік емі отадан кейінгі адъювантты терапияны және отаға дейінгі неoadъювантты терапияны қамтиды. Алдыңғы зерттеулерге негізделген ұқсас препараттар мен тәсімдер қолданылған жағдайда, РӨ-ны жақсарту үшін осы емдеу әдістерінің тиімділігі бірдей [1]. Жүйелік терапия ре-

тінде гормондық терапия, химиотерапия және таргетті терапия қолданылады. Бұл емдеу түрлері жеке-жеке де, басқалармен бірге де тағайындалуы мүмкін.

СБҚІ-ны тиімді емдеу үшін биологиялық маркерлердің экспрессиясына сәйкес ісіктерді кіші түрлерге жіктеу қажет. Эстроген рецепторы (ER), прогестерон рецепторы (PR), 2 адамның эпидермиялық өсу факторы рецепторының (HER2) экспрессиясының болуы және Ki67 индексі анықтау арқылы ісік жасушаларының бөліну жылдамдығы анықталады. Аталған рецепторлардың болуына немесе болмауына сәйкес 1-кестеде көрсетілген ісіктердің 5 иммунофенотипі бөлінеді.

1-кесте – СБҚІ-ның биологиялық ерекшеліктеріне негізделген фенотип бойынша жіктеу [2, 3]

Классификация РМЖ по иммунофенотипу	Рецепторлар экспрессиясының болуы
Люминальды А	ER (+) және/немесе PR (+), HER2 (-), Ki 67 <20%
Люминальды В, HER2 негативті	ER (+) және/немесе PR (+), HER2 (-), Ki 67 >20%,
Люминальды В, HER2 позитивті	ER (+) және/немесе PR (+), HER2 (+), Ki 67 кез келген
Үштік негативті	ER (-), PR (-), HER2 (-)
HER2 позитивті (люминальды емес)	ER (-), PR (-), HER2 (+)

Неоадьювантты химиотерапияның (НХТ) жергілікті таралған және отаға келмейтін СБҚІ-де клиникалық маңызы бар екені белгілі [4]. НХТ алыстағы метастаздарсыз отаға келмейтін сүт безі ісігін отаға келмейтін ісікке айналдыра алады, бұл сонымен қатар органдарды сақтайтын оталар (АСО) жиілігінің шамалы өсуіне (7%-дан 12%-ға дейін) алып келеді [5-6]. Зерттеулер көрсеткендей, НХТ жүргізгеннен кейін ісіктің толық патоморфологиялық регрессиясына (pCR) қол жеткізген пациенттердің жалпы өміршеңдігі, сондай-ақ РӨ де ұзағырақ болады, әсіресе үштік негативті және HER2 позитивті СБҚІ кезінде [7-9]. НХТ мақсаты тек АСО жиілігін арттыру ғана емес, сонымен қатар әрі қарай адьювантты терапияны таңдау болып табылады. Режимді таңдау ісік этиопатогенезіне сәйкес қатерлі ісікке қарсы әсерді барынша арттыруға бағытталған.

Зерттеудің мақсаты – сүт безі қатерлі ісігінің неоадьювантты химиотерапиясының тиімділігі мен орындылығы туралы бұрын жарияланған басылымдарға әдеби шолу жасау.

Материалдар мен әдістер: ғылыми жарияланымдарды іздеу және талдау Web of Science, Pubmed, Scopus дерекқорларында 2013 жылдан бастап 10 жыл бойына жүргізілді. Іздеу келесі кілт сөздер бойынша жүргізілді: «сүт безі қатерлі ісігі», «неоадьювантты химиотерапия». Дереккөзді әдеби шолуға қосу критерийлері: үлкен популяцияларда жүргізілген рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мета-талдаулар және жүйелі шолулар, мақалалардың толық нұсқалары. Талдауға беделі күмән туғызатын журналдарда жарияланған жекелеген жағдайларды сипаттайтын мақалалар, конференциялардағы баяндамалар, тезистер, дәйексөзсіз мақалалар енгізілмеген. Іздеу нәтижесінде 3000-ға жуық мақала табылды, қосу және алып тастау критерийлері бойынша талдауға 39 дереккөз енгізілді. Таңдалған мақалалар бойынша авторлардың пікірлерінің сәйкес келуі 98%-ды құрады.

Нәтижелер:

Ісіктің емге жауап беру критерийлері.

Ісіктің емге жауап беруінің қазіргі критерийлері RECIST критерийлері болып табылады. Бұл критерийлер Schwartz L.H. et al. сипаттағандай, ісіктерді бір өлшемді өлшеуге негізделген. [10]. RECIST зақымдану-нысананың ең ұзын диаметрлерінің қосындысын қолдана отырып, жеңілдетілген өлшеу әдісін қабылдады, ал ДДҰ-ның алдыңғы критерийлері бір-біріне перпендикуляр өлшенген ең ұзын екі диаметрдің қосындысын қолданды. RECIST әзірлеушілері бұл критерийлерді жаңартып, өзекті болып қалу үшін бейімдеу керек деп есептейді [11]. 2009 жылы RECIST 1.1 жарияланды, оған сәйкес, толық жауап (CR) – бұл барлық зақымдану-нысаналардың жойылуы және кез келген патологиялық лимфа түйіндерінің <10 мм-ге дейінгі

регрессиясы (мақсатты және мақсатты емес). Ішінара жауап (PR) – ошақтар диаметрлері қосындысының кем дегенде 30%-ға төмендеуі. Аурудың өршуі (PD) – негізгі ошақтар диаметрлері (>5 мм) қосындысының 20%-ға немесе одан да көп өсуі; сондай-ақ бір немесе бірнеше жаңа ошақтардың пайда болуы; мақсатты емес ошақтардың сөзсіз прогрессиясы. Аурудың тұрақтан-дыруы (SD) – барлық басқа жағдайлар [12-13].

Клиникалық бағалаудың заманауи әдістеріне маммография және ультрадыбыстық зерттеу (УДЗ) көмегімен физикалық зерттеу және сүт бездерін көзбен шолу кіреді. Физикалық зерттеу көбінесе локализацияланған СБҚІ-ның НХТ-ға реакциясын бағалау үшін қанағаттанарлықсыз болады. Сондықтан емдеудің тиімділігін бағалаудың таптырмас құрамдас бөлігі екі өлшемді және үш өлшемді маммография, ультрадыбыстық, магнитті-резонанстық томография (МРТ), позитронды-эмиссиялық томография (ПЭТ), сондай-ақ технологиялардың (ПЭТ-КТ, ПЭТ-МРТ) комбинациясы [14-18].

Ісіктерді микроскопиялық зерттеу ісік мөлшерін дәл өлшеу үшін қолданылатын диагностиканың негізгі әдісі екені белгілі. Диагностиканың бұл әдісі ең объективті болып табылады және ісіктің шынайы мөлшерін бағалауға мүмкіндік береді. Ісік мөлшері мұқият клиникалық және микроскопиялық сәйкестікпен анықталады. СБҚІ-ның шығу нүктесінен тыс айқын массаны қалыптастырған кезде, ісік мөлшерін көзбен шолу және макроскопиялық салыстыру арқылы оңай бағалауға болады. Алайда, егер ісік генетикалық тұрақсыздықтың нашар анықталған аймағында пайда болса және ісік ішіндегі диффузды фиброз бар болса, оның мөлшерін дәл анықтау қиынға соғуы мүмкін. Сонымен қатар, жалпы тексеру кезінде көрінбеген кіші көлемді ісіктерді кеңейтілген көзбен шолу арқылы анықтау және дәл өлшеу де, қиын болуы мүмкін, әсіресе патологоанатомиялық зертханаға ұсынылған операциялық үлгі сүт бездер тіндерінің серпімділігіне байланысты хирург пен рентгенолог бақылайтын in vivo формасынан айтарлықтай ерекшеленуі мүмкін. [19, 20].

Бұған дейін бірқатар авторлар ісіктің өзгеру ауырлығына байланысты ісіктің емге реакциясын жіктеген. I.D. Miller және S. Payne жіктемесінде (Miller-Payne жіктемесі) емдеуге жауап ретінде патоморфоздың 5 дәрежесін ажыратады, дәрежелердің сипаттамасы 2-кестеде келтірілген. Бұл жіктеу операциядан кейінгі материалдың жасушалық құрылымын бағалауға және емдеуді бастамас бұрын нәтижелерді ісік құрылымымен салыстыруға негізделген. НХТ-дан кейінгі патологиялық жауапты бағалау қазіргі уақытта маңызды тәуелсіз болжау факторына айналды. Толық патоморфологиялық жауап (pCR) – біріншілік ісікте және аймақтық лимфа түйіндерде ісік жасушаларының болмауымен сипатталады [4].

2-кесте – Miller-Payne бойынша емдік патоморфоз дәрежесінің жіктелуі [3]

Патоморфоз дәрежесі	Ісіктегі өзгерістердің сипаттамасы
I	Жекелеген ісік жасушаларындағы аз байқалатын өзгерістер, бірақ олардың санының азаюынсыз
II	Жасушалықтың шағын азаюы (ісіктің ≤30%-ы).
III	Ісік жасушалары санының 30%-дан 90%-ға дейін қысқаруы
IV	Инвазивті жасушалардың айқын жоғалуы. Жасушалардың кеңінен шашыраған үлкен емес ұяшықтары ғана анықталады (жасушалардың >90% жоғалуы).
V(pCR)	Бастапқы ісік орналасқан жерден алынған секциялық кесінділерде ісік жасушалары анықталмайды.

АҚШ-тың Азық-түлік және дәрі-дәрмектерді басқару басқармасымен (FDA) CTNeoBC жұмыс тобы құрылды, оның міндеттеріне СБҚІ кезінде НХТ-ны қолдану бойынша 12 біріктірілген рандомизацияланған бақыланатын зерттеулердің нәтижелерін талдау кіреді [21-22]. Топ pCR мен алыстатылған нәтиже арасындағы ең үлкен байланыс СБҚІ-ның агрессивті тип тармақтарында байқалды деген қорытындыға келді. Қалдық бастапқы ісікте немесе аймақтық лимфа түйіндерінде қатерлі жасушалардың болмауы ретінде анықталған pCR СБҚІ-ның люминальды емес, HER2-позитивті тип тармағы кезінде HER2-трастузумаб рецепторына моноклоналды антиденемен емдеу кезінде пациенттердің 50,3%-да қол жеткізілді, бұл ең жақсы нәтиже болып табылады, сонымен бірге емдеу тәсіміне PCR трастузумабты қоспай ісіктердің осы типін емдеу кезінде – пациенттердің 30,2%-да байқалды. Үштік негативті СБҚІ кезінде НХТ-дан кейінгі pCR жиілігі де жоғары болды және 33,6%-ды құрады, ал 3 дәрежелі люминальды HER2 теріс СБҚІ кезінде – 16,2% болды [16]. Гормонға сезімтал ісіктер тұрғысында алсақ, салыстырмалы түрде pCR көрсеткіштері А типті люминальды ісіктерде (6,4%) төмен, ал В типті люминальды ісіктерде (11-22%) жоғары көрсеткіштері байқалды [23-28].

Ұқсас нәтижелер I-SPY2 зерттеуінде алынды, мұнда 2 немесе 3 сатыдағы СБҚІ бар әйелдер стандартты неoadъювантты терапияның әртүрлі нұсқалары бар топтарға рандомизацияланды. PCR жиілігі люминальды, HER2-негативті СБ қатерлі ісігі үшін ең төмен болды (17,4%-да), керісінше, люминальды емес, HER2-позитивті ісігі кезінде пациенттердің 68%-да қол жеткізілді [29-31].

3 жылдық оқиғасыз өміршеңдік деңгейі толық патоморфологиялық жауапқа қол жеткізген пациенттерде 95%-ды және pCR жоқ пациенттерде 78%-ды құрады (сенімді интервал (СИ)) 95%: 0,12, 0,31). Ұқсас түрде, 3 жылдық РӨ pCR бар пациенттері үшін 95%-ды, pCR жоқтарда – 81%-ды құрады (СИ 95%: 0,13, 0,34) [32-34].

Мета-анализ адъювантты және неoadъювантты терапия барысында бірдей препаратты қолданған кезде алынған нәтижелер олардың арасында ешқандай айырмашылық жоқ екенін растады [35]. Адъювантты терапияны (АТ) қабылдағандарға қарағанда НХТ-ны қабылдайтын емделушілерде сүт бездерін сақталу жиілігі жоғары болды. Алайда, НХТ-ны қабылдаған науқастарда жергілікті рецидивтердің жоғарырақ жиілігін сипаттайтын есеп бар [36]. НХТ-ның стандартты режимі – бұл АС, содан кейін таксан [37]. Стандартты режимге қосылған карбоплатин үштік негативті СБҚІ бар науқастар үшін, әсіресе BRCA1/2 мутациясы бар науқастар үшін тиімді болуы мүмкін [30, 38, 39].

Талқылау: НХТ – негізгі хирургиялық емдеуге дейін жүргізілетін СБҚІ-ның жүйелік терапиясының бір түрі. НХТ мақсаттарына жататындар:

1. Ісік көлемін кішірейту: НХТ-ны қолдану ісік ошағының көлемін азайтуға және ісікті хирургиялық жолмен алып тастауға мүмкіндік береді.

2. Рецидив қаупін азайту: НХТ кешенді емдеуден кейін СБҚІ-ның рецидиві мүмкіндігін азайту үшін пайдаланылуы мүмкін.

3. Емдеу тиімділігін бағалау: НХТ нәтижелері ісік патоморфозын бағалау арқылы таңдалған химиотерапияның тиімділігінің көрсеткіші бола алады.

НХТ-ға көзқарас пациенттің жеке ерекшеліктеріне, СБҚІ сатысына байланысты өзгеруі мүмкін. НХТ-ны жүргізу туралы шешімді дәрігер көптеген факторларға, со-

ның ішінде қатерлі ісік сатысына, науқастың жасына және жалпы денсаулығына байланысты қабылдауы тиіс.

СБҚІ кезіндегі НХТ режимдері көптеген факторларға, соның ішінде ісік мөлшеріне, иммунофенотипіне, аурудың сатысына, гормоналды мәртебесіне, жасына және науқастың жалпы жай-күйіне байланысты өзгеруі мүмкін.

НХТ бір препаратты, немесе бірнеше химиялық препараттың комбинациясын қамтуы мүмкін. Әдетте НХТ ретінде антрациклиндер (доксорубин) және таксандар (паклитаксел немесе доцетаксел) сияқты препараттардың комбинациясы қолданылады. Циклофосфамид және фторурацил сияқты басқа препараттарды да біріктіріп қолдануға болады. НХТ операцияға дейінгі бірнеше ай ішінде жүргізіледі. Әдетте пациенттің емге қатысты жауабына байланысты 3-тен 8-ге дейін курстар өткізіледі.

СБҚІ пациенттерінде әртүрлі иммунофенотипке байланысты НХТ-ны қолдану тиімділігі анықталды. Ісіктің жауабы RECIST критерийлеріне сәйкес бағаланды. Патологиялық толық жауап көбінесе СБҚІ-ның өте агрессивті тип тармақтарында, соның ішінде Her-2 позитивті және үштік негативті формасында байқалғаны анықталды. Сондай-ақ, pCR және алыстатылған нәтижелерінің (ЖӨ мен РӨ) арасында байланыс орнатылды.

Қорытынды: НХТ қазіргі уақытта СБҚІ-ны емдеудің әдеттегі әдісі болып табылады. Бұрын сүт бездерін сақтау отасының мүмкіндігін қамтамасыз ету және кеңейтілген отаға қарсы пациенттерде қолтық асты диссекциясын болдырмау үшін ісік мөлшерін азайту (сатыны азайту деп те айтылады) НХТ-нің негізгі міндеті болды. Алайда, қазіргі уақытта НХТ рөлі кеңейді және отаға келетін СБҚІ-ның ерте сатысы (II-III сатыдағы – T1-4N0-3M0 бар науқастарды қамтиды). Осылайша, НХТ косметикалық нәтижелерді жақсартуға мүмкіндік береді және жоғарғы жақтағы қол сүйектерінің қайталама лимфостазы сияқты операциядан кейінгі асқинуларды азайтады. НХТ-ны және АХТ-ны бағалайтын клиникалық сынақтар кез келген тәсіл кезінде СБҚІ-ны емдеудің ұзақ мерзімді нәтижелерінде айырмашылықты көрсеткен жоқ. НХТ-ны жүргізу емнің тиімділігін *in vivo* бағалауға және сәйкесінше, ісік тарапынан емге жауап болмаған жағдайда, балама режимдерді қолдануға мүмкіндік береді. Соңғы нүкте, химиотерапияға жауап рецидив қаупінің маңызды болжамды факторы болып табылады, әсіресе СБҚІ-ның үштік негативті және HER2 позитивті тип тармақтары кезінде. Жоғарыда көрсетілген артықшылықтар НХТ-ны кеңінен енгізудің себебі болып табылады.

Әдебиеттер тізімі:

- Shien T., Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer // *Japan. J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 3 (50). – P. 225–229. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>
- Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В., Николаев К.С. *Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкоматологов // Опухоли Жен. Репрод. Системы.* – 2015. – Т. 11, №3 [Semiglazov V.F., Nurgaziev K.Sh., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Paltuev R.M., Semiglazova T.Yu., Krivorot'ko P.V., Nikolaev K.S. *Obshhie rekomendacii po lecheniyu rannego raka molochnoy zhelezy St. Gallen-2015, adaptirovannyye ekspertami Rossiiskogo obshhestva onkomammologov // Opuholi Zhen. Reprod. Sistemy.* – 2015. – Т. 11, №3 (in Russ.).] <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-3-43-60>
- Рак молочной железы: Клинический протокол диагностики и лечения. Утв. ОККМУ МЗ РК, протокол №174 от 21 ноября 2022 г. [Rak molochnoj zhelezy: Klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya.

- Utv. OKKMU MZ RK, protokol №174 ot 21 noyabrya 2022 g. (in Russ.). https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=32210256. 01.06.2023.
4. Shintia C., Endang H., Diani K. Assessment of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer using the Miller-Payne system and TUNEL // *Malaysian J. Pathol.* – 2016. – Vol. 38(1). – P. 25-32. <https://doi.org/10.2147/dddt.s253961>
 5. Buchholz T.A., Mittendorf E.A., Hunt K.K. Surgical considerations after neoadjuvant chemotherapy: breast conservation therapy // *JNCI Monographs.* – 2015. – Vol. 51. – P. 11-14. <https://doi.org/10.1093%2Fjncimonographs%2Fjgv020>
 6. Piotrkowska-Wróblewska H., Dobruch-Sobczak K., Klimonda Z., Karwat P., Roszkowska-Purska K., Gumowska M., Litniewski J. Monitoring breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy with ultrasound signal statistics and integrated backscatter // *PLoSOne.* – 2019. – Vol. 14(3). – Art. no. e0213749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213749>
 7. von Minckwitz G., Blohmer J. U., Costa S. D., Denkert C., Eidtmann H., Eiermann W., Gerber B., Hanusch C., Hilfrich J., Huober J. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31(29). – P. 3623-3630.
 8. Spring L.M., Fell G., Arfe A., Sharma C., Greenup R., Reynolds K.L., Smith B.L., Alexander B., Moy B., Isakoff S.J., Parmigiani G., Trippa L., Bardia A. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis // *Clin. Cancer Res.* – 2020. – Vol. 26(12). – P. 2838-2848. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-3492>
 9. Krishnan Y., Alawadhi S. A., Sreedharan P. S., Gopal M., Thuruthel S. Pathological responses and long-term outcome analysis after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients from Kuwait over a period of 15 years // *Ann. Saudi Med.* – 2013. – Vol. 33(5). – P. 443-450. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2013.443>
 10. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E., Ford R., Gwyther S., Mandrekar S., Shankar L., Bogaerts J., Chen A., Dancey J., Hayes W., Hodi F.S., Hoekstra O.S., Huang E.P., Lin N., Liu Y., Therasse P., Wolchok J.D., Seymour L. RECIST 1.1-update and clarification: from the RECIST committee // *European Journal of Cancer.* – 2016. – Vol. 62. – P. 132-137. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>
 11. Schwartz L.H., Seymour L., Litière S., Ford R., Gwyther S., Mandrekar S., Shankar L., Bogaerts J., Chen A., Dancey J., Hayes W., Hodi F.S., Hoekstra O.S., Huang E.P., Lin N., Liu Y., Therasse P., Wolchok J.D., Seymour L. RECIST 1.1 – standardization and disease-specific adaptations: perspectives from the RECIST working group // *Eur. J. Cancer.* – 2016. – Vol. 62. – P. 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.082>
 12. Litière S., Collette S., de Vries E. G., Seymour L., Bogaerts J. RECIST – learning from the past to build the future // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 14(3). – P. 187-192. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.195>
 13. Fukada I., Araki K., Kobayashi K., Shibayama T., Takahashi S., Gomi N., Kokubu Y., Oikado K., Horii R., Akiyama F., Iwase T., Ohno S., Hatake K., Sata N., Ito Y. Pattern of tumor shrinkage during neoadjuvant chemotherapy is associated with prognosis in low-grade luminal early breast cancer // *Radiology.* – 2018. – Vol. 286(1). – P. 49-57. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161548>
 14. Eom H.J., Cha J.H., Choi W.J., Chae E.Y., Shin H.J., Kim H.H. Predictive clinicopathologic and dynamic contrast-enhanced MRI findings for tumor response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer // *AJR.* – 2017. – Vol. 208(6). – P. W225-W230. <https://doi.org/10.2214/ajr.16.17125>
 15. Rauch G.M., Adrada B.E., Kuerer H.M., van la Parra R.F., Leung J.W., Yang W.T. Multimodality imaging for evaluating response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // *AJR.* – 2017. – Vol. 208(2). – P. 290-299. <https://doi.org/10.2214/ajr.16.17223>
 16. Li H., Yao L., Jin P., Hu L., Li X., Guo T., Yang K. MRI and PET/CT for evaluation of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *Breast (Edinburgh, Scotland).* – 2018. – Vol. 40. – P. 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.04.018>
 17. van der Noordaa M.E.M., van Duijnhoven F.H., Straver M.E., Groen E.J., Stokkel M., Loo C.E., Elkhuizen P.H.M., Russell N.S., Vrancken Peeters M.T.F.D. Major reduction in axillary lymph node dissections after neoadjuvant systemic therapy for node-positive breast cancer by combining PET/CT and the MRI procedure // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 25(6). – P. 1512-1520. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6404-y>
 18. Christin O.L., Kuten J., Even-Sapir E., Klausner J., Menes T.S. Node positive breast cancer: concordance between baseline PET/CT and sentinel node assessment after neoadjuvant therapy // *Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 30. – P. 1-5. <https://doi.org/10.1055/s-0043-111589>
 19. McDonald E.S., Clark A.S., Tchou J., Zhang P., Freedman G.M. *Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer // J. Nucl. Med.* – 2016. – Vol. 1 (57). – P. 9S-16S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.157834>
 20. Evans A., Whelehan P., Thompson A., Purdie C., Jordan L., Macaskill J., Waugh S., Fuller-Pace F., Brauer K., Vinnicombe S. Prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer comparing interim ultrasound, shear wave elastography and MRI // *Ultraschall Med.* – 2018. – Vol. 39(4). – P. 422-431. <https://doi.org/10.1055/s-0043-111589>
 21. Asaoka M., Gandhi S., Ishikawa T., Takabe K. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future // *Breast Cancer: Basic Clin. Res.* – 2020. – Vol. 14. – Art. no. 117822342098037. <https://doi.org/10.1177%2F1178223420980377>
 22. Nekljudova V., Loibl S., von Minckwitz G., Schneeweiss A., Glück S., Crane R., Li H., Luo X. Trial-level prediction of long-term outcome based on pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer (EBC) // *Contemp. Clin. Trial.* – 2018. – Vol. 71. – P. 194-198. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2018.06.016>
 23. Rapoport B.L., Demetriou G.S., Moodley S.D., Bann C.A. When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? // *Curr. Treat. Opt. Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 86-98. <https://doi.org/10.1007/s11864-013-0266-0>
 24. Barchiesi G., Mazzotta M., Krasniqi E., Pizzuti L., Marinelli D., Capomolla E., Sergi D., Amodio A., Natoli C., Gamucci T., Vizza E., Marchetti P., Botti C., Sanguineti G., Ciliberto G., Barba M., Vici P. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: current knowledge and future perspectives // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 3528. <https://doi.org/10.3390/ijms21103528>
 25. von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas P.E., Untch M., Wolmark N., Rastogi P., Fischer H.H., Lam L.H., Tesarowski D., Smitt M., Douthwaite H., Singel S.M., Geyer Jr. C.E.; KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer // *New Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380. – P. 617-628. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.14.4147>
 26. Abdel-Razeq H., Abu Rous F., Abuhijla F., Abdel-Razeq N., Edaily S. Breast Cancer in Geriatric Patients: Current Landscape and Future Prospects // *Clin. Interv. Aging.* – 2022. – Vol. 17. – P. 1445-1460. <https://doi.org/10.2147/CIA.S365497>
 27. Gerber B., Loibl S., Eidtmann H., Rezai M., Fasching P. A., Tesch H., Eggemann H., Schrader I., Kittel K., Hanusch C., Kreienberg R., Nekljudova V., Untch M., von Minckwitz G., German Breast Group Investigators. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 678 triple-negative primary breast cancers; results from the geparquinto study (GBG 44) // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 2978-2984. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt361>
 28. Delgado J., Vlemminckx C., Sarac S., Sosa A., Bergh J., Giuliani R., Enzmann H., Pignatti F. The EMA review of trastuzumab emtansine (T-DM1) for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer // *ESMO Open.* – 2021. – Vol. 6(2). – P. 100074. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100074>
 29. I-SPY2 Trial Consortium, Yee D., DeMichele A.M., Yau C., Isaacs C., Symmans W.F., Albain K.S., Chen Y.Y., Krings G., Wei S., Harada S., Datnow B., Fadare O., Klein M., Pambuccian S., Chen B., Adamson K., Sams S., Mhawech-Fauceglia P., Magliocco A., Berry D.A. Association of event-free and distant recurrence-free survival with individual-level pathologic complete response in neoadjuvant treatment of stages 2 and 3 breast cancer: three-year follow-up analysis for the I-SPY2 adaptively randomized clinical trial // *JAMA Oncol.* – 2020. – Vol. 6. – P. 1355-1362. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2535>
 30. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S. Fulvestrant plus palbociclib vs fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomized controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 425-439. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00613-0)
 31. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J., Park I.H., Trehan O., Chen S.-C., Manso L. MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 3638-3646. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.6155>
 32. Masuda N., Lee S.J., Ohtani S., Lee E., Yokota I., Kuroi K., Im S., Park B., Kim S., Yanagita Y., Ohno S. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy // *New Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 2147-2159. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1612645>
 33. Wang H., Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer // *Drug Des., Devel. Ther.* – 2020. – Vol. 14. – P. 2423-2433. <https://doi.org/10.2147/dddt.s253961>

34. Minckwits G., Procter M., Azambuja E., Zardavas D., Benyunes M., Viale G., Suter T., Arahmani A., Rouchet N., Clark E., Knott A., Lang I., Levy C., Yardley D. A., Bines J., Gelber R. D., Baselga J., APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer // *New Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377(2). – P. 122–131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1703643>

35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomized trials // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 27–39. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5)

36. Gnant M., Pfeiler G., Dubsy P. C., Hubalek M., Greil R., Jakesz R., Wette V., Balic M., Haslbauer F., Melbinger E., Bjelic-Radisic V., Artners-Matuschek S., Fitzal F., Marth C., Sevelda P., Mlineritsch B., Steger G. G., Manfredda D., Exner R., Egle D., Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (2015). Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSC-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386(9992). – P. 433–443. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60995-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60995-3)

37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trials // *Lancet.* – 2015. Vol. 386. – P. 1353–1361. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4)

38. Gnant M., Pfeiler G., Steger G. G., Egle D., Greil R., Fitzal F., Wette V., Balic M., Haslbauer F., Melbinger-Zeinitzer E., Bjelic-Radisic V., Jakesz R., Marth C., Sevelda P., Mlineritsch B., Exner R., Fesl C., Frantal S., Singer C. F., Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (2019). Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSC-18): Disease-free survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20(3). – P. 339–351. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30862-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30862-3)

39. Tolaney S.M., Barry W.T., Dang C.T., Yardley D.A., Moy B., Marcom P.K., Albain K.S., Rugo H.S., Ellis M., Shapira I., Wolff A.C., Carey L.A., Overmoyer B.A., Partridge A.H., Guo H., Hudis C.A., Krop I.E., Burstein H.J., Winer E.P. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer // *New Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372(2). – P. 134–141. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406281>

АННОТАЦИЯ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Т. Омар¹, Н.А. Кабилдина¹, Е.В. Крук¹, А.М. Тельманов¹, Ж.К. Кабилдин¹

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

Актуальность: Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин. Современное лечение местнораспространенного РМЖ требует мультидисциплинарного подхода, которое включает в себя местную, то есть хирургическую и лучевую терапию, а также системное лечение, включающее широкий спектр лекарственных препаратов. Важность системной терапии состоит в улучшении безрецидивной выживаемости (БРВ), основанной на контроле микрометастазов с потенциалом распространения по всему организму.

Системная терапия операбельного РМЖ включает адьювантную терапию и неoadьювантную терапию. В качестве системной терапии используют гормональную терапию, химиотерапию и таргетную терапию.

Для наиболее эффективного лечения РМЖ используется классификация опухолей на подтипы, в соответствии с экспрессией биологических маркеров. Определяются наличие экспрессии рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PR), рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (HER2) и скорость, с которой делятся опухолевые клетки, посредством определения индекса Ki67.

Неoadьювантная химиотерапия (НХТ) имеет клиническое значение при местнораспространенном и неоперабельном РМЖ. НХТ увеличивает частоту органосохраняющих операций (ОСО), а также увеличивает общую выживаемость (ОВ) при достижении полного патоморфологического регресса опухоли (pCR).

Цель исследования – оценить эффективность неoadьювантной химиотерапии рака молочной железы.

Методы: Поиск и анализ научных публикаций проведен в базах данных Web of Science, Pubmed, Scopus в период 10 лет, с 2013 года. В результате поиска было найдено около 3000 статей, в ходе отбора согласно критериям включения и исключения оставлено 39 источников.

Результаты: Установлена эффективность применения НХТ в зависимости от различного иммунофенотипа у пациентов РМЖ. Ответ опухоли был оценен согласно критериям RECIST. Выявлено, что патологический полный ответ чаще наблюдается при более агрессивных подтипах РМЖ – Her2-позитивном и тройном негативном раке. Также установлена взаимосвязь между pCR и отдаленными исходами – ОВ и БРВ.

Заключение: НХТ – это системное лечение РМЖ, основной целью которого является уменьшение размера опухоли для возможности выполнения ОСО, а также увеличение показателя ОВ и БРВ. Преимуществом НХТ является оценка эффективности терапии in vivo и, соответственно, применение альтернативных схем лечения при отсутствии ответа опухоли на проводимую терапию.

Ключевые слова: рак молочной железы (РМЖ), неoadьювантная химиотерапия (НХТ).

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER

A. T. Omar¹, N. A. Kabildina¹, E. V. Kruk¹, A. M. Telmanov¹, Zh. K. Kabildin¹

¹«Karaganda Medical University» Non-profit JSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Breast cancer is the most common cancer among women. Modern treatment of locally advanced breast cancer requires a multidisciplinary approach, including local treatment: surgical and radiotherapy, systemic treatment, and a wide range of medications. The importance of systemic therapy is to improve relapse-free survival based on the control of micrometastases with the potential to spread throughout the body.

Systemic therapy for operable breast cancer includes adjuvant therapy and neoadjuvant therapy. Hormone therapy, chemotherapy, and targeted therapy represent systemic therapy, which can be prescribed individually or in combination.

For the most effective breast cancer treatment, tumors are classified into subtypes depending on the expression of biological markers. The presence of expression of the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and the rate at which tumor cells divide are determined by determining the Ki67.

It is known that neoadjuvant chemotherapy (NCT) has clinical significance in locally advanced and inoperable breast cancer. NCT increases the frequency of organ-preserving operations and the overall survival rate when a complete pathomorphological regression of the tumor (pCR) is achieved.

The study aimed to conduct a literature review of previously published publications on the effectiveness and expediency of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer.

Methods: The search and analysis of scientific publications were carried out in the databases Web of Science, Pubmed, and Scopus for ten years, from 2013 to 2023. According to the search, about 3000 articles were found, and 39 sources were left during the selection according to the inclusion and exclusion criteria

Results: Efficiency of NCT depending on different immunophenotypes in breast cancer patients was established. Tumor response was assessed according to RECIST criteria. A complete pathological response was observed more often in more aggressive subtypes of breast cancer – Her2-positive and triple-negative cancer. The relationship between pCR and long-term outcomes – OS and DFS have also been established.

Conclusion: Neoadjuvant chemotherapy is a systemic treatment of breast cancer; the main purpose of which is to reduce the size of the tumor for the possibility of performing organ-preserving surgery, as well as to increase the overall and relapse-free survival rates. NCT allows for evaluating the effectiveness of therapy in vivo and using alternative treatment regimens without tumor response to the therapy.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

Қаржыландыру: Авторлар ешқандай қаржыландыру жоқ деп мәлімдейді.

Авторлардың үлесі: концепцияға қосқан үлесі – Омар А.Т., Кабилдина Н.А.; ғылыми дизайн – Кабилдина Н. А., Крук Е.В.; мәлімделген ғылыми зерттеулерді жүзеге асыру – Омар А.Т., Кабилдин Ж.К.; мәлімделген ғылыми зерттеулердің интерпретациясы – Тельманов А.М.; ғылыми мақаланың құрылуы – Кабилдина Н.А., Омар А.Т.

Авторлар деректері:

Омар Айгерим Талгатқызы (корреспонденциялаушы авторы) – докторант 2 жыл, мамандығы «Медицина» «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, дәрігер-онколог, химиотерапевт, ҚОДБ ШЖҚ «Қарағанды қ. №3 Көпсалалы ауруханасы» КМК, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: +77477043103, e-mail: omar.aigerim30@gmail.com, ORCID ID: 0009-0003-1021-6964;

Кабилдина Найля Амирбековна – м.ғ.к., профессор, «Онкология және сәулелі диагностика» кафедрасының меңгерушісі, «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: +77015338259, e-mail: nailyakabildina@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5616-1829;

Крук Евгения Владимировна – м.ғ.к., «Онкология және сәулелі диагностика» кафедрасының қауымдастырылған профессоры, «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: +77059656551, e-mail: kostrova@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0003-0995-1235;

Тельманов Айдын Муратович – резидент 2 жыл, мамандығы «Онкология (ересектер)», «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: +77474513079, e-mail: telmanov_aydyn@mail.ru, ORCID ID: 0009-0005-6815-2144;

Кабилдин Жанарыс Куанович – «Жалпы медицина» мамандығының 4 курс студенті «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: +77780140707, e-mail: zhan.kabildin@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-3814-733X.

Хат-хабарларға арналған мекенжай: Омар А.Т., Карбышев к-сі 4, 78 пәтер, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

ЭНДОКРИННАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.З. САФИНА¹, Г.К. МУХАМЕДЬЯРОВА¹, В.В. ДИМИТРИЕВА¹

¹ГАУЗ «РКОД имени профессора М.З. Сигала» МЗ РТ, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность: В связи с регистрацией нового класса препаратов-ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) существенно изменилась терапия рака во всем мире. На основе клинических исследований было доказано увеличение выживаемости по сравнению с цитостатической терапией у пациентов, чувствительных к этому виду лечения. Ингибиторы контрольных точек проявляют свой эффект, регулируя иммунный ответ на злокачественные клетки, блокируя обычные тормозные пути регуляции Т-клеток. Рецепторы цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4) и белка запрограммированной гибели клеток (PD-1) или связанного с ним лиганда (PD-L1) являются мишенью ингибиторов. CTLA-4 действует на ранней стадии запуска антигенного ответа, а PD-1 и PD-L1 действуют, модулируя взаимодействие с периферической тканью.

Однако применение ИКТ сопровождается широким спектром иммуноопосредованных нежелательных явлений, связанных с активацией иммунной системы. Несмотря на положительное влияние на выживаемость, были отмечены побочные эффекты с эндокринными эффектами примерно у 10% пациентов.

Цель исследования – оценить частоту развития иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны щитовидной железы в условиях клинической практики у пациентов со злокачественными опухолями различной локализации в первой и последующих линиях терапии ИКТ.

Методы: Работа выполнена с использованием анамнестических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Лабораторный анализ включал определение уровней ТТГ, Т3, Т4, АКТГ и кортизола в крови. Анализ данных проводился с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты: Частота развития иммуноопосредованного тиреоидита на фоне терапии ИКТ в нашем наблюдении составила 29%. Дебют нарушений щитовидной железы диагностировался в первые 12-16 недель терапии, начинался с гипертиреоза на фоне деструкции щитовидной железы с последующим переходом в стойкий гипотиреоз через 1-3 мес.

Заключение: При анализе профиля безопасности ИКТ у пациентов в нашем исследовании иммуноопосредованные нежелательные реакции не отличались по частоте и спектру от мировой практики. Спектр токсичности не зависел от локализации опухоли.

Для оптимального и эффективного лечения необходима ранняя диагностика поражений щитовидной железы, которую возможно проводить методом лабораторного анализа.

Знание сроков развития нежелательных явлений во время терапии ИКТ позволяет своевременно диагностировать и корректировать осложнения со стороны щитовидной железы и продолжать эффективную терапию.

Ключевые слова: иммуноопосредованная эндокринопатия, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек (ИКТ).

Введение: Появление таких высокоэффективных препаратов как блокаторы мишеней контрольных точек обеспечило увеличение продолжительности безрецидивной жизни, но одновременно поставило новые задачи перед онкологами и эндокринологами [1]. Наиболее часто при терапии опухолей препаратами, ингибирующими контрольные точки передачи иммунного сигнала, поражается щитовидная железа, что обусловлено особенностями иммунного статуса данного органа [1, 2]. Было подтверждено, что нормальная ткань щитовидной железы экспрессирует PD-L1 и PD-L2 белки [3]. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) могут увеличить уровень существовавших до лечения антител [2] и, кроме того, снизить иммунную толерантность даже в нормальной ткани щитовидной железы, что приводит к развитию тиреоидита [3, 4]. Эндокринная ткань не восстанавливается и имеет очень маленький объем, поэтому иммунная деструкция имеет большие последствия для секреции основных гормонов [5]. При развитии клинически значимых иммуноопосредованных нежелательных реакций может потребоваться прекращение противоопухоле-

вой терапии и назначение иммунодепрессантов, в связи с чем ранняя диагностика и своевременная терапия осложнений служат важными критериями успешного проведения противоопухолевой терапии [6].

Регистрация нового класса препаратов-ингибиторов ИКТ существенно изменила подход к терапии рака во всем мире. На основе клинических исследований было доказано увеличение выживаемости пациентов, чувствительных к этому виду лечения, по сравнению с цитостатической терапией.

ИКТ проявляют свой эффект, регулируя иммунный ответ на злокачественные клетки, блокируя обычные тормозные пути регуляции Т-клеток [7].

PD-1 – это гликопротеин, который впервые был идентифицирован японской группой в 1992 году, впоследствии была признана его ключевая роль в регуляции активности Т-клеток.

PD-L1 (B7-H1) был идентифицирован в 2000 г. двумя независимыми группами в лимфоидной ткани, включая Т-клетки, APC, дендритные клетки, макрофаги/моноциты и В-клетки. PD-L1 также обнаруживается в не лимфоид-

ных клетках, таких как эндотелиальные клетки сосудов, клетки щитовидной железы, мышечные клетки, гепатоциты, плацентарные клетки, мезенхимальные стволовые клетки и клетки островков поджелудочной железы [8]. В следующем году был идентифицирован PD-L2 [9].

Однако лечение с применением ИКТ сопровождается широким спектром иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ), связанных с активацией иммунной системы.

Побочные эффекты с эндокринными эффектами примерно у 10% пациентов [5]. Они включают гипофизит, дисфункцию щитовидной железы, инсулин дефицитный сахарный диабет и первичную надпочечниковую недостаточность. Сахарный диабет и первичная надпочечниковая недостаточность являются редкими эндокринными патологиями, связанными с терапией блокаторами мишеней контрольных точек, но могут быть фатальными, если их вовремя не выявить и не лечить [10]. Гипофизит, ведущий к центральной надпочечниковой недостаточности особенно связан с терапией анти-CTLA-4, тогда как дисфункция щитовидной железы часто связана с терапией анти-PD-1 [11].

В исследовании Yamauchi и др. [2] было проанализировано пять последовательных случаев дисфункции щитовидной железы, связанных с терапией ниволумабом. У всех пациентов тиреотоксикоз развился в течение четырех недель после первого приема ниволумаба и нормализовался в течение четырех недель после начала у трех из пяти пациентов. Двое пациентов прекратили терапию ниволумабом из-за сопутствующих нежелательных явлений.

Большинство эндокринопатий проявляются неспецифическими симптомами, что создает диагностическую проблему. Наиболее частым побочным эффектом ИКТ является утомляемость. Из-за этого симптомы могут не приниматься во внимание или приписываются другим причинам. Диагностика также осложняется широким применением кортикостероидов, противорвотных средств (совместно с ИКТ) и эпизодами тяжелого заболевания, вторичного по отношению к иммуносупрессии, что затрудняет диагностическое тестирование [5].

В нашем исследовании изучалась частота эндокринопатий при применении ИКТ у пациентов с различной локализацией злокачественной опухоли, проведено сравнение частоты развития иоНЯ со стороны щитовидной железы в условиях реальной клинической практики с данными исследований и медицинской статистикой.

Все данные были получены при анализе медицинской документации пациентов, получавших Пембролизумаб и Ниволумаб на базе РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала в период с мая 2019 года по май 2021. Данные актуальны по состоянию на 1 марта 2022 года.

Цель исследования – оценить частоту развития иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны щитовидной железы в условиях клинической практики у пациентов с со злокачественными опухолями в первой и последующих линиях терапии ИКТ.

Материалы и методы: Работа выполнена с использованием анамнестических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Лабораторный анализ включал определение уровней ТТГ, Т3,Т4, АКТ и кортизола в крови. Анализ данных проводился с помощью программы Microsoft Excel.

До начала лечения все пациенты прошли комплексное обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, КТ/МРТ органов грудной клетки и брюшной полости или ПЭТ-КТ всего тела, УЗИ органов шеи, оценка функциональности эндокринной системы проводилась по показателям гормонов в сыворотке крови. Другие методы (УЗИ, сцинтиграфия, консультация эндокринолога и т.д.) при обследовании больных с тиреоидной дисфункцией применяли по показаниям.

Эффективность терапии оценивали каждые 6 курсов лечения или при возникновении клинических признаков прогрессирования. Максимальное количество курсов иммунотерапии составило 35 введений. Ответ на лечение оценивали с использованием критериев iRECIST 1.1.

Всего в анализ были включены 55 пациентов в возрасте от 24 до 79 лет (средний возраст 55,9); из них 13 (23,6%) были старше 65 лет, мужчин и женщин было примерно равное количество – 25 и 30 (45,4 % и 54,6 % соответственно).

Распределение пациентов по диагнозу: плоскоклеточный рак головы и шеи – 11, уротелиальный рак – 7, светлоклеточный рак почки – 2, плоскоклеточный рак шейки матки – 4, меланома – 14, мелкоклеточный рак легкого – 1, рак яичников (в рамках РКИ) – 7, плоскоклеточный рак легкого (в рамках РКИ) – 9 пациентов.

36 пациентов находились на терапии ИКТ в монорежиме, у 19 пациентов терапия ИКТ была дополнена химиотерапией (ХТ) по схемам: этопозид+цисплатин, паклитаксел+карбоплатин. ХТ проводили циклами согласно клиническим рекомендациям, от 4 до 6 курсов.

Медиана пребывания пациентов в стационаре составила 1 день.

Медиана наблюдения пациентов составила 13,5 мес. (от 1 до 27 мес. наблюдения). Средний период наблюдения после развития иоНЯ составил 90 дней.

Результаты: У 16 (29%) пациентов в исследовании наблюдалось развитие иммуноопосредованных эндокринопатий. В группе ИКТ + ХТ у пациентов отмечены нарушения работы щитовидной железы, у одного пациента развился иммуно-опосредованный гипофизит. Результаты отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Развитие эндокринопатий на фоне системной противоопухолевой терапии в рамках исследования

иоНЯ	Эндокринные нарушения в группе ИКТ (все) (n)	Эндокринные нарушения в группе ИКТ+ ХТ (все) (n)	Эндокринные нарушения в группе ИКТ (3-4 ст.) (n)	Эндокринные нарушения в группе ИКТ+ ХТ (3-4 ст.) (n)	Всего
Гипотиреоз	7	6	0	0	13
Гипертиреоз	2	0	0	0	2
Гипофизит	0	1	0	1	1
Всего	9	7	0	1	16

У 2 пациентов на 12 неделе терапии ИКТ развилась среднетяжелая степень гипертиреоза, потребовавшая медикаментозной коррекции. Клиническая картина проявилась в виде тахикардии, нестабильной гемодинамики и потребовала терапии β-блокаторами.

В одном случае наблюдалась вторичная надпочечниковая недостаточность вследствие гипопизита 3 степени

с ярко выраженной клинической картиной (гипотонией, нестабильной гемодинамикой, электролитными нарушениями), которая сочеталась с гипотиреозом 2 ст., пациенту потребовалась госпитализация.

В большинстве случаев (81,2%) отмечался гипотиреоз.

В основном в рамках исследования пациенты жаловались на слабость и утомляемость (таблица 2).

Таблица 2 – Жалобы на фоне терапии ИКТ в рамках исследования

Симптомы и признаки	Мужчины (n)	Женщины (n)
Головная боль	0	0
Усталость или слабость	3	4
Нарушение зрения	0	0
Тахикардия	1	1
Всего	4	5

У большинства пациентов гипотиреоз протекал бессимптомно либо имел проявления легкой степени и не требовал медикаментозной коррекции. Среднетяжелая степень гипотиреоза развилась у 2 пациентов с клинической картиной в виде слабости, утомляемости, после консультации эндокринолога пациентам назначена заместительная терапия L-тироксином.

При анализе осложнений у пациентов, получавших лечение в условиях РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала, медиана до развития иоНЯ имела примерно одинаковое среднее время – 12 недель (ДИ 95% 1-5), что соответствует данным литературы [4]. Результаты отражены в таблице 3.

Основным различием оказалось время до разрешения явления: преходящее и быстрое течение отмечалось у ниволумаба (среднее время – 38 против 48 недель).

Таблица 3 – Длительность иммуноопосредованных эндокринопатий на фоне терапии ИКТ в сравнении с литературными данными [4]

Препарат	Кол-во пациентов (n)	Время до начала иоНЯ (недель)		Время до окончания иоНЯ (недель)	
		литературные данные	собственные данные	литературные данные	собственные данные
Пембролизумаб	10	12-16	17	48	59
Ниволумаб	6	12-16	12	38	28

В мировой практике процент любых нарушений функции щитовидной железы на фоне монотерапии анти PD-1 составляет 10% [7] и не влияет на проведение иммунотерапии в дальнейшем. Наши пациенты после регистрации иоНЯ продолжали противоопухолевую терапию, ни в одном случае не потребовалась отмена анти-PD-1-терапии.

Выводы:

Частота развития иммуноопосредованного тиреоидита на фоне терапии блокаторами контрольных точек иммунного пути в нашем исследовании составила 29%.

Дебют нарушений щитовидной железы диагностировался в первые 12-16 недель терапии, начинался с гипертиреоза на фоне деструкции щитовидной железы с последующим переходом в стойкий гипотиреоз через 1-3 мес.

Анализ профиля безопасности ИКТ продемонстрировал ожидаемый спектр нежелательных реакций.

Обсуждение: Как правило, гипотиреоз начинается с преходящей фазы, которая может не иметь симптомов или проявляется неспецифическими симптомами, сходными с таковыми при основном заболевании – слабость, снижение массы тела, тахикардия, изменения со стороны волос и ногтей [1, 12], за которой следует постоянный субклинический или явный гипотиреоз. Исходя из этого был определен спектр жалоб для последующего анализа.

При интерпретации лабораторных результатов необходимо помнить о возможности возникновения вторичного поражения щитовидной железы вследствие гипопизита [1, 4, 5].

Гипопизит в рамках исследования встречался нечасто – в 1,8% случаев, что коррелирует с данными других авторов: тах частота составляет от 1,2% до 0,9% [12]. Чувствительным и специфическим индикатором гипопизита является увеличение гипопизита на рентгенограммах, что может предшествовать клиническому диагнозу гипопизита на несколько недель.

Для обеспечения оптимального лечения и поддержания качества жизни рекомендуется привлекать многопрофильную команду врачей. Ценным членом такой команды является специалист-эндокринолог.

До начала системной противоопухолевой терапии и в процессе лечения необходимо контролировать функцию щитовидной железы.

Регулярный лабораторный скрининг функции щитовидной железы с помощью тестов рекомендуется на исходном уровне, перед каждой дозой иммунопрепаратов, каждые 6-12 недель в течение первых 6 месяцев после завершения лечения. При выявлении отклонений или нарастания симптомов требуется расширение объема обследования.

Лечение эндокринных нарушений не зависит от иммунного ингибитора, который вызывает эти события.

Заключение: При анализе профиля безопасности ИКТ у пациентов в нашем исследовании иммуноопосредованные нежелательные реакции не отличались по частоте и спектру от мировой практики. Спектр токсичности не зависел от локализации опухоли.

Для оптимального и эффективного лечения необходима ранняя диагностика поражения щитовидной железы, которую возможно проводить методом лабораторных анализов.

Знание сроков развития нежелательных явлений во время терапии ИКТ позволяет своевременно диагностировать и корректировать осложнения со стороны щитовидной железы и позволяет продолжать эффективную терапию.

Список использованных источников:

1. Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. Поражение желез внутренней секреции как осложнение иммунотерапии в практике онколога // *Клин. Эксперимент. Тиреодология*. – 2018. – №14 (4). – С. 174-182 [Nuralieva N.F., Troshina E.A., Mel'nichenko G.A. Porazhenie zhelez vnutrennej sekrecii kak oslozhnenie immunoterapii v praktike onkologa // *Klin. E'ksperiment. Tiroidologiya*. – 2018. – №14 (4). – S. 174-182 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/ket9875>
2. Yamauchi I., Sakane Y., Fukuda Y., Fujii T., Taura D., Hirata M., Hirota K., Ueda Y., Kanai Y., Y., Kondo E., Sone M., Yasoda A., Inagaki N. Clinical Features of Nivolumab-Induced Thyroiditis: A Case Series Study // *Thyroid*. – 2017. – Vol. 27 (7). – P. 894-901. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0562>
3. Журтова И.Б., Эльгарова Л.В., Губачикова А.М. Иммуноопосредованные нежелательные эндокринные явления при лечении ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: клинический случай ниволумаб-индуцированного тиреоидита // *Фарматека*. – 2022. – Т. 29, № 7. – С. 90-94 [Zhurtova I.B., El'garova L.V., Gubachikova A.M. Immunooposredovannye nezhelatel'nye endokrinnye yavleniya pri lechenii ingibitorami kontrol'nykh toчек immunnogo otveta: klinicheskij sluchaj nivolumab-inducirovannogo tireoidita // *Farmateka*. – 2022. – Т. 29, № 7. – S. 90-94 (in Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2022.7.90-94>
4. Sznoł M., Postow M. A., Davies M. J., Pavlick A.C., Plimack E. R., Shaheen M., Veloski C., Robert C. Endocrine-related adverse events

associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management // *Cancer Treat. Rev.* – 2017. – Vol. 58. – P. 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.06.002>

5. Higham C.E., Olsson-Brown A., Carroll P., Cooksley T., Larkin J., Lorigan P., Morganstein D., Trainer P. J., the Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy // *Endocrine Connect.* – 2018. – Vol. 7(7). – P. G1-G7. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0068>

6. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., Каперко Д.А., Кутехова Г.В. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств // *Безопасность и риск фармакотер.* – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 9-22 [Shubnikova E.V., Bukatina T.M., Vel'c N.Yu., Kaperko D.A., Kutexova G.V. Ingibitory kontrol'nykh toчек immunnogo otveta: novye riski novogo klassa protivopukhoveykh sredstv // *Bezopasnost' i risk farmakoter.* – 2020. – Т. 8, № 1. – S. 9-22 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22>

7. Faje A.T., Sullivan R., Lawrence D., Tritos N. A., Fadden R., Klibanski A., Nachtigall L. Ipilimumab-Induced Hypophysitis: A Detailed Longitudinal Analysis in a Large Cohort of Patients With Metastatic Melanoma // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2014. – Vol. 99 (11). – P. 4078-4085. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2306>

8. Hattersley R., Nana M., Lansdown A.J. Endocrine complications of immunotherapies: a review // *Clin. Med. J.* – 2021. – Vol. 21 (2). – P. e212-e222. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0827>

9. Paschou S.A., Stefanaki K., Psaltopoulou T., Lontos M., Koutsoukos K., Zagouri F., Lambrinoudaki I., Dimopoulos M.-A. How we treat endocrine complications of immune checkpoint inhibitors // *ESMO Open*. – 2021. – Vol. 6 (1). – Art. no. 100011. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100011>

10. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death // *EMBO J.* – 1992. – Vol. 11. – P. 3887-3895. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>

11. Chang L.-S., Barroso-Sousa R., Tolaney S.M., Hodi S.F., Kaiser U.B., Min L. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints // *Endocrine Rev.* – 2019. – Vol. 40 (1). – P. 17-65. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00006>

12. Agrawal L., Bacal A., Jain S., Singh V., Emanuele N., Emanuele M., Meah F. Immune checkpoint inhibitors and endocrine side effects: a narrative review // *Postgrad. Med.* – 2020. – Vol. 132 (2). – P. 206-214. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1709344>

АНДАТПА

КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕ ИММУНДЫҚ БАҚЫЛАУ НҮКТЕСІ ИНГИБИТОРЛАРЫНЫҢ ЭНДОКРИНДІК УЫТТЫЛЫҒЫ

С.З. Сафина¹, Г.К. Мұхамедьярова¹, В. В. Димитриева¹

¹«Профессор М.З. Сигал атындағы РКОД» ДСМ РТ, Қазан, Ресей Федерациясы

Өзектілігі: ингибиторлық препараттардың жаңа класын тіркеуге байланысты иммунологиялық бақылау нүктелері бүкіл әлдемі қатерлі ісік терапиясы айтарлықтай өзгерді. Клиникалық зерттеулерге сүйене отырып, емдеудің осы түріне сезімтал науқастарда цитостатикалық терапиямен салыстырғанда өмір сүрудің жоғарылауы дәлелденді. Бақылау нүктесінің ингибиторлары өздерінің әсерін қатерлі жасушаларға иммундық реакцияны реттеу, Т-жасушаларын реттеудің әдеттегі тежеу жолдарын блоктау арқылы көрсетеді. Цитотоксикалық т-лимфоцитарлық антиген-4 (CTLA-4) және бағдарламаланған жасуша өлімі ақуызының (PD-1) немесе онымен байланысты лигандтың (PD-L1) рецепторлары ингибиторлардың нысаны болып табылады. CTLA-4 антигендік реакцияны бастаудың ерте сатысында әрекет етеді, ал PD-1 және PD-L1 перифериялық тінмен өзара әрекеттесуді модуляциялау арқылы әрекет етеді.

Алайда, бақылау нүктесінің ингибиторларымен (акт) емдеу иммундық жүйенің белсендірілуіне байланысты иммундық жанама жағымсыз құбылыстардың (ион) кең спектрімен бірге жүреді. Өмір сүруге оң әсер еткеніне қарамастан, пациенттердің шамамен 10% - эндокриндік әсерлері бар жанама әсерлер байқалды.

Зерттеудің мақсаты – Бақылау нүктесінің ингибиторларымен емдеудің бірінші және кейінгі желілерінде қатерлі ісіктердің әртүрлі локализациясы бар емделушілерде клиникалық тәжірибе жағдайында қалқаниа безінің иммундық-делдалдық жағымсыз құбылыстарының даму жиілігін бағалау.

Әдістері: Жұмыс анамнездік, зертханалық және аспаптық зерттеу әдістерін қолдану арқылы орындалды. Зертханалық талдау қандағы TSH, T3, T4, АСТН, кортизол деңгейін анықтауды қамтиды. Мәліметтерді талдау Microsoft Excel бағдарламасы арқылы жүзегізілді.

Нәтижелері: иммундық жолдың бақылау нүктелерін блоктаулармен емдеу аясында иммундық тиреоидиттің даму жиілігі біздің бақылауымызда 29% құрады. Қалқаниа безінің бузылуының дебюті терапияның алашқы 12-16 аптасында диагноз қойылды, қалқаниа безінің бузылуы аясында гипертиреоздан басталды, содан кейін 1-3 айдан кейін тұрақты гипотиреозға көшті.

Қорытынды: Біздің зерттеуімізде пациенттердегі АКТ қауіпсіздік профилін талдау кезінде иммундық әсер ететін жағымсыз реакциялар жиілігі мен спектрі бойынша әлдемік тәжірибеден ерекшеленбеді. Уыттылық спектрі ісіктің локализациясына байланысты емес. Оңтайлы және тиімді емдеу үшін қалқаниа безінің зақымдануын ерте диагностикалау қажет, оны зертханалық зерттеулер арқылы жүзеге асыруға болады. АКТ терапиясы кезінде қолайсыз құбылыстардың даму уақытын білу қалқаниа безінің терапиясынан болатын асқынуларды уақтылы диагностикалауға және түзетуге мүмкіндік береді және тиімді терапияны жалғастыруға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: иммундық эндокринопатия, иммунотерапия, бақылау нүктесінің ингибиторлары (акт).

ABSTRACT
ENDOCRINE TOXICITY OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN CLINICAL PRACTICE

S.Z. Safina¹, G.K. Mukhamed'yarova¹, V.V. Dimitrieva¹

¹«State Autonomous Institution of Health «Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan», Kazan, Russian Federation

Relevance: Immunological control points significantly changed cancer therapy worldwide after a new class of inhibitor drugs was registered. Based on clinical studies, this type of treatment was associated with better survival in sensitive patients than cytostatic therapy. Checkpoint inhibitors exert their effect by regulating the immune response to malignant cells, blocking the usual inhibitory pathways of T-cell regulation. The receptors of cytotoxic T-lymphocytic antigen-4 (CTLA-4) and programmed cell death protein (PD-1) or its associated ligand (PD-L1) are the target of inhibitors. CTLA-4 acts at an early stage of triggering an antigenic response, and PD-1 and PD-L1 act by modulating interaction with peripheral tissue

However, treatment with checkpoint inhibitors (ICTs) is accompanied by a wide range of immune mediated adverse events associated with the activation of the immune system. Despite the positive effect on survival, side effects with endocrine effects were noted in about 10% of patients.

The study aimed to assess the incidence of immune mediated adverse events from the thyroid gland in clinical practice in patients with different localization of malignant tumors in the first and subsequent lines of therapy with checkpoint inhibitors.

Methods: The study utilized anamnestic, laboratory, and instrumental tests. Laboratory analysis included determining the blood levels of TSH, T3, T4, ACTH, and cortisol. Data analysis was carried out using the Microsoft Excel program.

Results: The frequency of development of immune mediated thyroiditis against the background of therapy with blockers of control points of the immune pathway in our observation was 29%. The debut of thyroid disorders was diagnosed in the first 12-16 weeks of therapy, beginning with hyperthyroidism against the background of thyroid destruction, followed by a transition to persistent hypothyroidism after 1-3 months.

Conclusion: When analyzing the safety profile of ICTs in patients in our study, immune mediated adverse reactions did not differ in frequency and spectrum from world practice. The spectrum of toxicity did not depend on the localization of the tumor. Early diagnosis of thyroid lesions necessary for optimal and effective treatment can be carried out using laboratory tests. Knowing the timing of the development of adverse events during ICT therapy allows timely diagnosing and correcting complications from the thyroid to continue effective therapy.

Keywords: immune mediated endocrinopathy, immunotherapy, checkpoint inhibitors (ICTs).

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Сафина С.З., Мухамедьярова Г.К.; научный дизайн – Сафина С.З.; исполнение заявленного научного исследования – Димитриева В.В., Мухамедьярова Г.К.; интерпретация заявленного научного исследования – Сафина С.З., Мухамедьярова Г.К., Димитриева В.В.; создание научной статьи – Сафина С.З., Мухамедьярова Г.К., Димитриева В.В.

Сведения об авторах:

Сафина Суфия Зыевна – к.м.н., зав. отд. химиотерапии №3, руководитель клиники химиотерапии ГАУЗ «РКОД МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», Казань, Российская Федерация, тел. +7(843)2022340, e-mail: ksafin@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5309-8406;

Мухамедьярова Гульнара Камиловна – врач-онколог отд. химиотерапии №3, нач. отдела научного развития и телемедицинских технологий ГАУЗ «РКОД МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», Казань, Российская Федерация, тел. +7(843)2022337, e-mail: mukhamediarova.gk@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5913-1051;

Димитриева Виктория Валерьевна (корреспондирующий автор) – врач-онколог отд. химиотерапии №3 ГАУЗ «РКОД МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», Казань, Российская Федерация, тел. +77(843)2022337, +79003326962, e-mail: vikusik_dimitrieva@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4126-0661.

Адрес для корреспонденции: Димитриева В.В., ул. Г. Ахунова, д. 18, кв. 92, г. Казань, Республика Татарстан 420064, Россия.

THE PROSPECTS AND CHALLENGES OF CRISPR/CAS9 GENE EDITING IN CANCER THERAPY: A LITERATURE REVIEW

D.A. ABDUSSADYK¹, A.Zh. BEISENOVA¹

¹«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Cancer remains one of the leading causes of death in Kazakhstan, and CRISPR/Cas9 offers possible solutions to treat it. Clustered, regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9 (CRISPR/Cas9) is a system bacteria use to cleave foreign in-vaders. This system has been considered promising for cancer therapeutics by allowing researchers to edit cancer cell genes.

The system requires more trials, so it is essential to raise awareness of this technique for students and potential investors and highlight the current challenges that could be research opportunities for researchers.

The study aimed to analyze and provide up-to-date information from reputable scientific journals on the current use of the CRISPR/Cas9 system in cancer therapeutics for medical students and researchers. This research paper also highlights the challenges associated with implementing CRISPR/Cas9 in clinical settings for cancer therapeutics.

Methods: The scientific literature and databases (PubMed and the Nature Journal) were searched and analyzed using the CRISPR/Cas9 system in cancer therapy.

Results: The results of this research indicate that scientists should focus on improving the types and structure of the Cas protein as well as the delivery methods, including the non-viral delivery methods (liposome-based particles, hybrid vectors, gold nanoparticles, and extracellular vesicles) to contribute to improving the current status of cancer therapeutics.

Conclusion: CRISPR/Cas9 is an important technique that is still fraught with challenges and should be turned into research opportunities. The current challenges include the form and structure of the Cas nuclease, the types of engineering (in vivo vs. ex vivo), and the varieties of delivery methods. Each delivery method type has pros and cons and requires further research. In particular, future studies should focus on non-viral vectors, such as liposome-based particles, extracellular vesicles, hybrid vesicles, and gold nanoparticles.

Keywords: CRISPR, Cas9, cancer, oncology, delivery vectors, nanoparticles.

Introduction: Clustered, regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9 (CRISPR/Cas9) is a system used by bacteria to cleave foreign invaders. The system has been considered promising for cancer therapeutics by allowing researchers to edit cancer cell genes. The CRISPR/Cas9 gene editing system is essential in current cancer research and therapy because it offers possible cancer treatment solutions and is simple and easy to design [1].

One of the goals of this research paper was to analyze and provide the current information from reputable scientific journals about the current status of the use of the CRISPR/Cas9 system in cancer therapeutics for medical students, researchers, and everyone interested in the current progress in the field of genetic engineering and cancer treatment. This research paper also highlights the challenges associated with implementing CRISPR/Cas9 in clinical settings for cancer therapeutics. The results of this literature review should offer an overview of the current challenges that scientists could utilize for their future research, meaning that this literature review aims to provide a concise review of the current challenges, prospective solutions, their advantages, and disadvantages, which researchers could use to inform their future studies.

The CRISPR/Cas9 gene editing system is a cost-effective and efficient tool. Although there are areas for im-

provement, these challenges offer new avenues for studies for researchers who seek to discover novel cancer therapy techniques, thereby making a significant contribution to the field of genetic engineering and molecular biology. This literature review highlights the most significant aspects that need further research and enhancement to improve CRISPR/Cas9 system-based cancer therapy. The results of this future research will significantly contribute to cancer therapeutics. They may save lives, so addressing the challenges of implementing the CRISPR/Cas9 system for cancer treatment is essential.

The study aimed to analyze and provide information from reputable scientific journals about the current status of using the CRISPR/Cas9 system in cancer therapeutics for medical students and researchers. This research paper also highlights the challenges associated with implementing CRISPR/Cas9 in clinical settings for cancer therapeutics.

Materials and Methods: The scientific literature and databases, including PubMed and the famous and reputable Nature Journal, were searched and analyzed using the CRISPR/Cas9 system in cancer therapy. The articles' references were also examined for relevance and analyzed for additional material. The criteria for choosing the scientific articles included relevance to the given research questions and topic as well as the time of publication. Based on

the gathered literature, the articles were selected based on their exigence, relevance to the topic under study, and novelty. Finally, the articles were examined and utilized to find new information to answer the research questions posed in this article, namely, "To what extent and how successfully can the CRISPR-Cas9 gene editing system be applied in cancer therapeutics? What challenges do scientists face in the clinical application of CRISPR/Cas9 gene editing technology in cancer therapeutics that could be transformed into research opportunities?"

Results:

The CRISPR/Cas9 gene editing in cancer therapy. The CRISPR/Cas9 gene editing system has been utilized to enhance T-cell therapy using two types of DNA repair: nonhomologous end-joining repair and homologous recombination repair. The former has been employed to remove molecules, such as PD-1, which inhibit the function of T cells in targeting cancer cells [1]. Furthermore, editing based on homologous recombination repair of DNA has been used to insert a specialized CAR gene (chimeric antigen receptor) into the TCR alpha chain of T cells, thereby increasing their efficiency [1]. This modified version of T cells is reportedly more efficient than the T-cells produced in the usual way [2]. Both types of engineering require more trials and appear effective in therapy.

Furthermore, CRISPR/Cas9 has been used to improve the side effects of chimeric antigen receptor (CAR) T cells for treating solid cancer. Previously, chimeric antigen receptor T cells have been successfully utilized for blood cancer treatment [3]. These T cells are genetically modified to recognize the antigens on target cancer cells. Apart from being used in blood cancer research, they have also been the subject of research as a possible treatment for solid cancers. However, the treatment of solid cancer cells with T cells has proved more difficult compared with the treatment of blood cancer. The significant challenges have been the heterogeneous nature or the absence of a sufficient number of antigens on the solid cancer cells, most of which are located within the cells, making it hard for the T cells to recognize them [3]. These challenges have been addressed using the CRISPR/Cas9 gene editing tool.

CRISPR/Cas9 has efficiently alleviated some aspects of utilizing genetically engineered T cells in solid cancer therapeutics by neutralizing the negative consequences of cytokine release and rejecting graft T cells. Specifically, the system has been used to silence HLA-I and TCR of graft T cells to minimize the organism's rejection of such cells [3]. It means that it has allowed the possibility of utilizing graft T cells in cancer treatment without causing distress to the organism. In addition, CRISPR/Cas9 has also been used to modify cytokine cells and prevent autoimmune reactions, which could hurdle cancer therapeutics [3]. Nevertheless, some aspects of the therapeutics still need further research.

Apart from T cell therapy, the development of CRISPR/Cas9 has prompted new genetic engineering approach-

es, including the regulation of transcription, editing of single bases, and cleavage of messenger RNA [4]. For example, DCas9, a modified version of Cas9, shows the potential to regulate transcription [5]. This modified version differs from the regular one in being more specific and having less off-target effects. It regulates transcription by loading activating, repressing domains or epigenetic modification enzymes [6]. However, the process is complicated and may result in errors, leading to multiple proteins possibly being affected by the intervention. In this regard, the specificity of the tool and the off-target effects require further research.

The challenges with the implementation of CRISPR/Cas9 in clinical settings. The two types of engineering include in vivo and ex vivo, and in vivo, genetic engineering should be prioritized over ex vivo engineering. One of the reasons for this is that ex vivo genetic engineering of T cells poses several challenges for researchers. First, genetically modified T cells are costly [1]. In addition, the process involves complex procedures, making it challenging to implement in practice [1]. While it could be wise to continue researching both types of engineering, researchers should also focus on improving the methods of in vivo genetic engineering. For example, experiments involving mice have shown promise in modifying T cells in vivo using polymeric Nano carriers loaded with CAR genes [7]. Such experiments must be replicated since the in vivo delivery method appears more advantageous in enhancing delivery efficiency.

Researchers should also focus on enhancing the CRISPR/Cas9 system, including the forms it delivers. One challenge concerns the CRISPR/Cas9 system's bacterial nature and the presence of immunity against it in some people [8, 9]. Some people have previously been infected with the Cas protein derived from the bacteria. As a result, these people have immunity against the nuclease derived from these bacteria. It would eliminate the protease from their organisms and the inability to introduce any changes to the organism's genome [1]. Future studies could focus on alternative ways to deliver the system, including its delivery in mRNA. However, such delivery methods have yet to be researched and carried out on a wide scale and remain a possible avenue for future research [1].

There is a need to research the delivery methods (and vectors) of genetically engineered T cells into cancer cells. Nanoparticles based on lipids or polymers, adeno- and lentiviruses have been utilized to deliver CRISPR-edited T cells into solid tumors; however, none of the delivery methods have proven to target the tumor cells specifically [10, 11]. In addition, although the methods may deliver the cells into some parts of the tumor, it is difficult to ensure a sufficient concentration of the cells in the target tissues [3]. The delivery methods are said to be one of the most significant challenges with applying T cells engineered by CRISPR/Cas9 in solid cancer therapeutics.

Viruses are one of the delivery vectors, and viral delivery methods suffer from packaging problems. Scientists note that new viral vectors with a low ability to produce an immune response or non-viral vectors with higher specificity are needed [1]. The viral method of delivery may be unsafe for the host organism. Apart from safety issues, the difficulty lies in packing the nuclease into the virus [12]. Although shorter variants of the nuclease introduced into several viral particles have been studied, researchers could focus on further enhancing the safety and packaging of the material into viral particles in future studies [12].

Furthermore, non-viral delivery methods are more advantageous in several ways than viral methods. Firstly, the viral vectors suffer from packaging problems in that only short nucleases can be packaged into the viruses. By contrast, the non-viral CRISPR delivery vectors do not have packaging issues because the CRISPR/Cas9 systems can be delivered in various forms in non-viral vectors (these include mRNA, ribonucleoprotein (RNP), and plasmid DNA) [1]. In other words, non-viral vectors are not limited in the number of particles that can be packaged into them. Secondly, viruses are known to cause immune reactions in the host organism. By contrast, the non-viral vectors are supposed to cause less severe reactions from the host. Researchers claim that non-viral vectors are easy to design [1, 12]. Non-viral vector materials could include micelles, liposomes, and other nanoparticles [12]. Several studies have described the delivery targeting the molecules that can enter the cell membrane, including the cell-penetrating peptide and delivery to the cell's nucleus [12]. Nevertheless, scientists acknowledge that few or an insufficient number of trials have been conducted using non-viral vectors for CRISPR delivery.

Non-viral and hybrid vectors for the delivery of CRISPR/Cas9. One of the encouraging methods of delivery is liposome-based nanoparticles. Liposome-based nanoparticles comprise cholesterol, phospholipids, and other components [13]. The method is particularly suitable for the delivery of drugs to the liver because it is the leading site of lipid processing; however, the disadvantage of this method is that the drugs accumulate in the liver and may not reach other organs in the required amounts. In addition, there have been concerns about the immunogenicity of such vectors. Although some of these vectors could be prone to causing an immune reaction, scientists have utilized peptides and introduced modifications into non-viral vectors to avoid immune responses. As a result of the addition of proteins on the surface of the non-viral vectors, the vectors could withstand or avoid the immune system reaction of the host organism.

In addition, biofilms and extracellular vesicles, such as exosomes, have been introduced into non-viral vectors to avoid immune response. Extracellular vesicles, including micro vesicles and exosomes, participate in cell signaling, transporting the signaling molecules or genetic material from inside the cell to other cells [14]. Exosomes

are membrane-bound vesicles arising from multivesicular bodies in organelles [15]. These vesicles transport biomolecules inside the cell and can transport almost any substance within the cell. Such vesicles can deliver the CRISPR/Cas9 system with high specificity. The method seems effective since the vesicles retain the host organism's proteins on their surfaces, minimizing the risk of developing immune reactions [16]. Because the surface of such vesicles closely resembles that of the host cells, these cells will likely be recognized by the host as its cells, thereby reducing the likelihood of rejection by the host organism. In addition, the specificity of such vesicles can be improved by adding particular molecules on their surfaces (aptamers or antibodies) [14]. For example, extracellular vesicles covered with Chimeric antigen receptors (CARs) have been used to target B cell cancer [17].

Furthermore, hybrids of different vectors could be utilized to minimize each vector's side effects and enhance them. For example, exosomes hybridized with AAV (adeno-associated virus) or liposomes could be used. The presence of the exosome should protect the vector from being recognized by the host's immune system [18]. Such hybrid vectors have been used in experiments involving mice with immunity against the introduced virus. The results indicated that the exosome-protected virus did not cause immune reactions [19]. In addition, experiments have involved the introduction of such vectors into various tissues, such as nerve cells, particularly those in the inner ear [20, 21]. It means that the hybrid vectors can be safely introduced into different types of tissue, and the result is that they do not cause any severe immune reactions. However, the vectors have yet to be widely applied in CRISPR/Cas9 research, so this remains an opportunity for future studies.

Gold nanoparticles also promise to deliver gene drugs into tumor cells, though they should be further researched. Gold nanoparticles are a suitable drug delivery method because they are non-toxic, do not cause severe reactions, are stable, can inhibit bacteria, and can be modified to deliver substances into the cells [22]. Specifically, ligands can be added onto the gold nanoparticles for better recognition of cancer cells. For example, Wang et al. [23] have successfully introduced the CRISPR/Cas9 system into skin cancer cells using nanoparticles and liposomes. To deliver the plasmids to the cancer cells, they coated the gold nanoparticles with genetic material with positively charged liposomes [23]. These particles enter cancer cells and can release the drug when exposed to a laser; as a result of the intervention, the target gene (Plk-1) is knocked out, and the tumor is inhibited [23].

However, despite the successful experiment, scientists still claim that the challenge with gold nanoparticles lies in the accurate and efficient release of drugs at the target site, which will require further research [22]. Apart from previously discussed lasers, different stimuli have been studied concerning triggering the release of drugs

into the target cells. These have included internal and external stimuli [22]. However, the nanoparticles should be further modified to allow for a more efficient release of drugs into the target cells, which could be the focus of future studies.

Discussion: Clustered, regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9 (CRISPR/Cas9) gene editing tool is a promising technique for cancer therapeutics. As many researchers have pointed out, its advantage lies in its efficiency and ease of design. It offers a possible solution to the treatment of cancer, which is why researchers in molecular biology need to direct their attention to the study of the current challenges associated with the implementation of the technique in clinical settings. The challenges have included the structure of the Cas protein and different ways of delivering it into cancerous cells. The research results show that non-viral delivery methods have fewer disadvantages, as they have greater packaging efficiency.

Furthermore, non-viral delivery vectors circumvent the immune reactions that could result from introducing viral vectors. Different modifications and ligands can be introduced on the surface of non-viral vectors to improve their recognition by the host and the specificity of some non-viral vectors. The study also indicates a need for investments in gold nanoparticle experiments, which possess several benefits in delivering CRISPR into the cells, including their high packaging efficiency and antimicrobial properties. However, the vector might be costly and will require investments.

Conclusion: This research paper has examined and highlighted several challenges, including the form and structure of the Cas nuclease, the types of engineering (in vivo vs. ex vivo), and the varieties of delivery methods. Different delivery methods appear efficient, including non-viral vectors, such as liposome-based particles, extracellular vesicles, hybrid vesicles, and gold nanoparticles. The delivery methods outlined in this research paper need further studies, and their side effects should be mitigated. Therefore, the delivery methods should be the focus of future studies.

References:

1. Song X., Liu C., Wang, N. Delivery of CRISPR/Cas systems for cancer gene therapy and immunotherapy // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2021. – P. 158-180. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.04.010>
2. Eyquem J., Mansilla-Soto J., Giavridis T., Van der Stegen S.J., Hamieh M., Cunanan K.M., Odak A., Gonen M., Sadelain M. Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection // *Nature.* – 2017. – Vol.543. – P.113–117. [10.1038/nature21405](https://doi.org/10.1038/nature21405)
3. Rafii S., Tashkandi E., Bukhari N., Al-Shamsi H.O. Current Status of CRISPR/Cas9 Application in Clinical Cancer Research: Opportunities and Challenges // *Cancers.* – 2022. – Vol.14(4). – P.947. <https://doi.org/10.3390/cancers14040947>
4. Li T., Yang Y., Qi H. CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects // *Sig. Transduct. Target Ther.* – 2023. – Vol. 8(1). – Art. no.36. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01309-7>
5. Qi L.S., Larson M.H., Gilbert L.A., Doudna J.A., Weissman J.S., Arkin A.P., Lim W.A. Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression // *Cell.* – 2013. – Vol.152 – P.1173–1183. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.022>
6. Liu X.S., Wu H., Ji X., Stelzer Y., Wu X., Czuderna S., Shu J., Dadon D., Young R.A., Jaenisch R. Editing DNA methylation in the mammalian

genome // *Cell.* – 2016 – Vol.206 (167). – P.233-247. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.056>

7. Smith T.T., Stephan S.B., Moffett H.F., McKnight L.E., Ji W., Reiman D., Bonagofski E., Wohlfahrt M.E., Pillai S.P.S., Stephan M.T. In situ programming of leukaemia-specific T cells using synthetic DNA nanocarriers // *Nature Nanotech.* – 2017. – Vol.12. – P.813-820. <https://doi.org/10.1038/nnano.2017.57>
8. Charlesworth C.T., Deshpande P.S., Dever D.P., Camarena J., Lemgart Vol.T., Cromer M.K., Vakulskas C.A., Collingwood M.A., Zhang L., Bode N.M., Behlke M.A., Dejene B., Cieniewicz B., Romano R., Lesch B.J., Gomez-Ospina N., Mantri S., Pavel-Dinu M., Weinberg K.I., Porteus M.H. Identification of preexisting adaptive immunity to Cas9 proteins in humans // *Nature Med.* – 2019. – Vol.25 – P.249-254. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0326-x>
9. Wagner D.L., Amini L., Wendinger D.J., Burkhardt L.M., Akyuz L., Reinke P., Volk H.D., Schmucke-Henneresse M. High prevalence of *Streptococcus pyogenes* Cas9-reactive T cells within the adult human population // *Nature Med.* – 2019. – Vol.25. – P.242-248. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0204-6>
10. Senís E., Fatouros C., Große S., Wiedtke E., Niopek D., Mueller A.K., Börner K., Grimm D. CRISPR/Cas9-mediated genome engineering: An adeno-associated viral (AAV) vector toolbox // *Biotech. J.* – 2014. – Vol.9 – P.1402-1412. <https://doi.org/10.1002/biot.201400046>
11. Rosenblum D., Gutkin A., Kedmi R., Ramishetti S., Veiga N., Jacobi A.M., Schubert M.S., Friedmann-Morvinski D., Cohen Z.R., Behlke M.A., Lieberman J., Peer D. CRISPR-Cas9 genome editing using targeted lipid nanoparticles for cancer therapy // *Sci. Adv.* – 2020. – Vol. 6(47). – Art. no. eabc9450. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc9450>
12. Xu C.L., Ruan M.Z.C., Mahajan V.B., Tsang S.H. Viral Delivery Systems for CRISPR // *Viruses.* – 2019. – Vol. 11(1). – P. 28. <https://doi.org/10.3390/v11010028>
13. Chen F., Alphonse M., Liu Q. Strategies for non-viral nanoparticle-based delivery of CRISPR/Cas9 therapeutics // *WIREs Nanomed. Nanobiotechnol.* – 2020. – Vol. 12. – Art. no. e1609. <https://doi.org/10.1002/wnan.1609>
14. Balonk, Sheriff A., Jackow J., Laczmanski L. Targeting Cancer with CRISPR/Cas9-Based Therapy // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (1). – P. 573. <https://doi.org/10.3390/ijms23010573>
15. El Andaloussi S., Mäger I., Breakefield X.O., Wood M.J. Extracellular vesicles: Biology and emerging therapeutic opportunities // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2013. – Vol.12 (5). – P.347-357. <https://doi.org/10.1038/nrd3978>
16. Babuta M., Furi I., Bala S., Bukong T.N., Lowe P., Catalano D., Calenda C., Kodys K., Szabo G. Dysregulated autophagy and lysosome function are linked to exosome production by micro-RNA in alcoholic liver disease // *Hepatology.* – 2019. – Vol.70 – P. 2123-2141. <https://doi.org/10.1002/hep.30766>
17. Xu Q., Zhang Z., Zhao L., Qin Y., Cai H., Geng Z., Zhu X., Zhang W., Zhang Y., Tan J. Tropism-facilitated delivery of CRISPR/Cas9 system with chimeric antigen receptor-extracellular vesicles against B-cell malignancies // *J. Control. Release.* – 2020 – Vol. 326. – P.455-467. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.07.033>
18. Duan L., Xu L., Xu X., Qin Z., Zhou X., Xiao Y., Liang Y., Xia J. Exosome-mediated delivery of gene vectors for gene therapy // *Nanoscale.* – 2021. – Vol. 13. – P. 1387-1397. <https://doi.org/10.1039/d0nr07622h>
19. Meliani A., Boisgerault F., Fitzpatrick Z., Marmier S., Leborgne C., Collaud F. Enhanced liver gene transfer and evasion of preexisting humoral immunity with exosome-enveloped AAV vectors. // *Blood Adv.* – 2017. – Vol. 1. – P.2019-2031. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010181>
20. Ahmadi S.E., Soleymani M., Shahriyari F., Amirzargar M.R., Ofoghi M., Fattahi M.D., Safa M. Viral vectors and extracellular vesicles: Innate delivery systems utilized in CRISPR/Cas-mediated cancer therapy // *Cancer Gene Ther.* – 2023. – Vol.28 (1). – P. 19. <https://doi.org/10.1038/s41417-023-00597-z>
21. Orefice N.S., Souchet B., Braudeau J., Alves S., Piguet F., Collaud F. Real-time monitoring of exosome enveloped-AAV spreading by endomicroscopy approach: A new tool for gene delivery in the brain // *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* – 2019. – Vol.14. – P.237-251. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.06.005>
22. Amina S.J., Guo B. A Review on the synthesis and functionalization of gold nanoparticles as a drug delivery vehicle // *Int. J. Nanomed.* – 2020. – Vol. 7 (15). – P.9823-9857. <https://doi.org/10.2147/IJN.S279094>
23. Wang P., Zhang L., Zheng W., Cong L., Guo Z., Xie Y., Wang L., Tang R., Feng Q., Hamada Y., Gonda K., Hu Z., Wu X., Jiang X. Thermally triggered release of CRISPR-Cas9 System by lipid-encapsulated gold nanoparticles for tumor therapy // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2018. – Vol.57 (6). – P.1491-1496. <https://doi.org/10.1002/anie.201708689>

АҢДАТПА

КАТЕРЛІ ІСІК ТЕРАПИЯСЫНДА CRISPR/CAS9 ГЕНДІ ӨНДЕУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ҚОЛДАНУДЫҢ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ МЕН МӘСЕЛЕЛЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Д.А. Абдусадық¹, А.Ж. Бейсенова¹

¹«Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Катерлі ісік Қазақстандағы өлімнің негізгі себептерінің бірі болып қала береді және CRISPR/Cas9 оны емдеудің ықтимал шешімдерін ұсынады. Кластерленген, тұрақты интервалды қысқа палиндромдық қайталанулар/CRISPR-байланысты протеин 9 (CRISPR/Cas9) – бөгде басқыншыларды жою үшін пайдаланатын жүйелі бактериялар. Бұл жүйе зерттеушілерге катерлі ісік жасушаларының гендерін өңдеуге мүмкіндік беру арқылы катерлі ісік терапиясы үшін перспективалы болып саналды.

Жүйе көбірек сынақтарды қажет етеді, сондықтан студенттер мен әлеуметті инвесторлар үшін осы әдістеме туралы хабардар болу маңызды, сонымен қатар зерттеушілер үшін зерттеу мүмкіндіктері болуы мүмкін ағымдағы қиындықтарды атап өту маңызды.

Зерттеудің мақсаты – зерттеу медициналық студенттер мен зерттеушілер үшін катерлі ісік терапиясында CRISPR/Cas9 жүйесін қолданудың ағымдағы жағдайы туралы беделді ғылыми журналдардан ағымдағы ақпаратты талдауға және ұсынуға бағытталған. Бұл зерттеу жұмысы сондай-ақ Crispr/Cas9-ды онкологиялық ауруларды емдеуге арналған клиникалық жағдайларда енгізуге байланысты қиындықтарды көрсетеді.

Әдістері: Ғылыми әдебиеттер мен мәліметтер қорынан зерттеулер. (PubMed дерекқоры, Nature ғылыми журналы).

Нәтижелері: бұл зерттеу нәтижелері ғалымдардың Cas протеинінің түрлері мен құрылымын, сондай-ақ жеткізу әдістерін, соның ішінде вирустық емес жеткізу әдістерін (липосома негізіндегі бөлшектер, гибриді векторлар, алтын нанобөлшектері және жасушадан тыс) жақсартуға назар аударуы керек екенін көрсетеді. (везикулалар) катерлі ісік терапиясының қазіргі жағдайын жақсартуға ықпал ету.

Қорытынды: CRISPR/Cas9 - бұл әлі де қиындықтарға толы маңызды әдіс, оны зерттеу мүмкіндіктеріне айналдыру керек. Ағымдағы қиындықтарға Cas нуклеазасының нысаны мен құрылымы, инженерия түрлері (in vivo және ex vivo) және жеткізу әдістерінің сорттары кіреді. Жеткізу әдісінің әр түрінің өзіндік артықшылықтары мен кемшіліктері бар және одан әрі зерттеуді қажет етеді. Атап айтқанда, липосома негізіндегі бөлшектер, жасушадан тыс көпіршіктер, гибриді везикулалар және алтын нанобөлшектері сияқты вирустық емес векторлар болашақ зерттеулердің назарында болуы керек.

Түйінді сөздер: CRISPR, Cas9, катерлі ісік, онкология, жеткізу векторлары, нанобөлшектер.

АННОТАЦИЯ

ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОВ CRISPR/CAS9 В ТЕРАПИИ РАКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.А. Абдусадық¹, А.Ж. Бейсенова¹

¹НАО «Казакский Национальный Медицинский университет имени Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

Актуальность: Рак остается одной из ведущих причин смертности в Казахстане, и CRISPR/Cas9 предлагает возможные решения для его лечения. Кластеризованные, регулярно чередующиеся короткие палиндромные повторы / CRISPR-ассоциированный белок 9 (CRISPR/Cas9) – это система, которую бактерии используют для расщепления чужеродных захватчиков. Система была признана многообещающей в отношении терапии рака, поскольку позволяет исследователям редактировать гены раковых клеток.

Данная система требует дополнительных испытаний, поэтому важно повысить осведомленность студентов и потенциальных инвесторов об этой методике, а также привлечь внимание к текущим проблемам, которые могут стать исследовательскими возможностями.

Цель исследования – проанализировать и предоставить актуальную информацию из авторитетных научных журналов о текущем статусе использования системы CRISPR/Cas9 в терапии рака студентам-медикам и исследователям. В этом исследовательском документе также освещаются проблемы, связанные с внедрением Crispr/Cas9 в клинических условиях для лечения рака.

Методы: Проведено исследование по научной литературе и базам данных (база данных PubMed, научный журнал Nature).

Результаты: Полученные результаты указывают, что ученым следует сосредоточиться на улучшении типов и структуры белка Cas, а также методов доставки, включая невирусные методы доставки (частицы на основе липосом, гибридные векторы, наночастицы золота и внеклеточные везикулы), чтобы способствовать улучшению текущего состояния средств для лечения рака.

Заключение: CRISPR / Cas9 – важный метод, который все еще сопряжен с трудностями, которые следует превратить в возможности для исследований. Текущие проблемы включают форму и структуру Cas-нуклеазы, типы инженерии (in vivo против ex vivo) и разнообразие методов доставки. Каждый вид способа доставки имеет свои плюсы и минусы и требует дальнейшего изучения. В частности, невирусные векторы, такие как частицы на основе липосом, внеклеточные везикулы, гибридные везикулы и наночастицы золота, должны быть в центре будущих исследований.

Ключевые слова: CRISPR, Cas9, рак, онкология, векторы доставки, наночастицы.

Transparency of the study: The author takes full responsibility for the content of this manuscript.

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Financing: The author declares no financing of the study.

Authors' input: contribution to the study concept – Abdussadyk D.A.; study design – Abdussadyk D.A.; execution of the study – Abdussadyk D.A.; interpretation of the study – Abdussadyk D.A.; preparation of the manuscript – Abdussadyk D.A., Beisenova A.Zh.

Authors' data:

Abdussadyk D.A. (corresponding author) – student, International Medical Faculty, «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77018022226, e-mail: damil.abdussadyk@nu.edu.kz, ORCID ID: 0009-0001-3050-5961;

Beisenova A.Zh. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Molecular Biology and Medical Genetics, «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77477547006, e-mail: ayzhan82.beisenova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-8128-154X.

Address for correspondence: Abdussadyk D.A., «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, Tole Bi str., 92.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ РАННЕГО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Е.Б. КУРАКБАЕВ^{1,2}, Б.С. ТУРДАЛИЕВА¹, Л.Н. МАНЖУОВА², К.О. ОМАРОВА²,
Г.К. АБДИЛОВА², А.З. КУСАИНОВ², С.С. САПАРБАЕВ³, В.В. ЩУКИН⁴**

¹ТОО «Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан;

²АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан;

³НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Онкологические заболевания остаются основной причиной смерти у детей, в результате потребность в проведении интенсивной терапии возрастает. Госпитализированные дети, страдающие онкологическими заболеваниями, находятся в группе высокого риска по внезапному ухудшению состояния, как по основному заболеванию, так и в связи с инфекционными осложнениями и токсичными действиями лекарственных препаратов. В этом обзоре освещаются сведения по системе педиатрические признаки раннего предупреждения (Pediatric Early Warning Signs, PEWS) у онкологических пациентов, с целью своевременного выявления клинического ухудшения.

Цель исследования – изучение актуальных литературных данных о применении системы педиатрических признаков раннего предупреждения клинического ухудшения в детской онкологии.

Методы: Был проведен обзор опубликованных исследований по применению системы PEWS у онкологических детей.

Результаты: Опубликованные данные показывают важную роль использования PEWS у онкологических пациентов для раннего выявления ухудшения состояния с последующим оказанием интенсивной помощи.

Заключение: Проведенный анализ международного опыта показал, что применение системы PEWS у детей с онкологическими заболеваниями является эффективным методом раннего распознавания признаков клинического ухудшения, что, в свою очередь, позволяет своевременно подключить комплексную интенсивную терапию.

Ключевые слова: онкология, гематология, педиатрические признаки раннего предупреждения (Pediatric Early Warning Signs, PEWS), клиническое ухудшение, дети.

Введение: Детская онкология занимается не только изучением опухолей, но и разработкой практических рекомендаций по профилактике, диагностике и комплексной терапии. По сведениям зарубежных авторов, примерно у 10% всех онкологических пациентов детского возраста имеется генетическая предрасположенность к раку [1]. В странах с высоким уровнем дохода излечиваются более 80% детей с онкологическими заболеваниями. Это возможно в тех случаях, когда медицинские услуги для лечения детского рака доступны. В странах с низким и средним уровнем дохода лечение, согласно оценкам, наступает менее чем в 30% случаев [2]. Современным подходом к терапии в детской онкологии является создание междисциплинарных команд с участием детских гематологов, онкологов, специалистов инфекционного контроля, анестезиологов-реаниматологов, трансфузиологов, педиатров, детских хирургов, нейрохирургов, сосудистых хирургов, неврологов, гинекологов, эндокринологов и других специалистов, необходимых больным на разных этапах пути к выздоровлению [3].

Глобальная тяжелая ноша детской онкологии непропорционально смещается в сторону стран с низким и

средним уровнем дохода. На долю стран с ограниченными ресурсами приходится около 80% детской онкологической заболеваемости и примерно 90% случаев смерти детей от рака [4]. Госпитализированные дети с онкологическими заболеваниями относятся к группе высокого риска, поскольку частые опасные для жизни осложнения могут приводить к критическим состояниям. К числу наиболее распространенных детских онкологических заболеваний относятся лейкемии, злокачественные опухоли головного мозга, лимфомы и такие солидные опухоли, как нейробластома и нефробластома [5].

Уместно напомнить, что своевременная ранняя диагностика различных осложнений не теряет актуальности при всех обстоятельствах, поскольку нацелена на улучшение показателей выживаемости при онкологических заболеваниях [6-8]. Для профилактики критических состояний необходимы четкие критерии и алгоритмы действия медицинского персонала, позволяющие своевременно выявлять и оказывать необходимую, полноценную и безотлагательную помощь данным пациентам, что имеет особое значение в условиях стационаров с ограниченными ресурсами [9]. Во время стационарного лечения неадекватная первоначальная

оценка общего состояния, отсутствие постоянного мониторинга витальных показателей и ненадлежащая терапия приводят к нежелательным результатам отчасти из-за отсутствия систем, которые выявляют у пациентов признаки клинического ухудшения [10]. В результате были разработаны и апробированы несколько систем оценки тяжести для совершенствования выявления пациентов педиатрической популяции с более высоким риском, нуждающихся в комплексной интенсивной терапии [11-13].

Педиатрические признаки раннего предупреждения (PEWS) – это инструмент клинической оценки состояния больного с учётом жизненно важных показателей и симптомов пациента для раннего выявления предвестников клинического ухудшения [14]. Использование и внедрение в детских больницах шкалы PEWS показало снижение частоты сердечно-легочной остановки за пределами отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), внеплановых переводов в ОРИТ, а также общей госпитальной смертности [15].

Цель исследования – изучение актуальных литературных данных о применении системы педиатрических признаков раннего предупреждения клинического ухудшения в детской онкологии.

Материалы и методы: Информационный поиск был проведен в базах данных PubMed, MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library. Поиск документов проводился по теме исследования и комбинации ключевых слов: онкология, гематология, PEWS, клиническое ухудшение, дети. Для составления обзора изучались все публикации по данной теме в открытом доступе, глубина поиска 10 лет, оригинальный язык – английский. В анализ включались результаты оригинальных клинических и сравнительных исследований в детских онкологических стационарах, а также тематических исследований в области детской онкологии. Критериями исключения были рефераты не на английском языке, резюме материалов, личные сообщения, не содержавшие основной значимости.

Результаты: В данный обзор включены 50 исследований, опубликованных за последние десять лет и оценивающих результаты внедрения и влияние PEWS в клинической практике у онкологических больных. Параметры, используемые в системе PEWS, включают: неврологические проблемы, частоту сердечных сокращений, время наполнения капилляров, частоту дыхательных движений, участие вспомогательной мускулатуры, оксигенотерапию и температуру тела.

В последние десятилетия на фоне комплексной терапии наблюдается заметное увеличение общей выживаемости детей с онкогематологическими заболеваниями. Тем не менее, некоторым больным с онкологией необходимо лечение, которое включает трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, и эти больные по-прежнему представляют собой группу с более высоким риском смертности. Было показано, что вентиляционная и сердечно-сосудистая поддержка наряду с заместительной почечной терапией могут принести пользу педиатрическим пациентам с онкогематологическими заболеваниями, если своевременно начать данные процедуры [16].

В международном многоцентровом исследовании Parshuram C.S. и др. с участием трёх клиник из Канады и

одной из Великобритании (n=2074 пациента) провели исследование случай-контроль у госпитализированных детей. В случае клинического ухудшения у пациентов наблюдалось либо немедленное обращение в реанимационную бригаду, либо срочная госпитализация в ОРИТ. У контрольных пациентов не было зафиксировано никаких событий. Общие баллы по системе Bedside PEWS были различными, оценка проводилась за 24 часа до события клинического ухудшения. Медиана (межквартильный диапазон) максимальных показателей Bedside PEWS за 12 часов, заканчивающихся за 1 час до клинического ухудшения, составила 8 (от 5 до 12) у пациентов, получающих лечение, и 2 (от 1 до 4) у пациентов контрольной группы (P<0,0001). Кривая Area Under Curve Receiver Operator Characteristic (AUCROC) (95% доверительный интервал) составила 0,87 (от 0,85 до 0,89). У пациентов, получивших лечение, средние баллы составили 5,3 за 20-24 часа и 8,4 за 0-4 часа до события (P<0,0001). Кривая AUCROC (95% ДИ) ретроспективных оценок медсестер составила 0,83 (от 0,81 до 0,86). Оценка Bedside PEWS позволяет отличить «больных» от «здоровых» госпитализированных пациентов. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что оценка PEWS может помочь врачам выявлять детей, подверженных риску близкой и фактической остановки сердца [17].

В следующем ретроспективном исследовании до и после внедрения инструмента PEWS с соответствующим алгоритмом междисциплинарных действий в отделении онкогематологии сообщается об устранении барьеров между отделениями, которые препятствовали своевременному переводу детей с клиническим ухудшением состояния, требующих неотложной помощи. Внедрение PEWS улучшило взаимодействие между многопрофильными командами, что помогло обеспечить получение необходимой помощи в нужном месте и в нужное время [18]. Хотелось бы отметить, что исследование в основном акцентируется на самом процессе внедрения системы.

В центральной больнице Камузу – крупная специализированная больница в Лилонгве, Малави, с более 15 000 госпитализаций детей в год, – внедрение PEWS снизило уровень смертности в стационаре в фазах исследования А, В и С: с фазы А (9,3%) до фаз В (5,7%) и С (6,9%) [19].

В observationalном исследовании Sefton G. и др. до и после внедрения PEWS в детской больнице, медианный детский индекс смертности (PIM2) снизился с 0,60 до 0,44 (p<0,001). Для меньшего количества госпитализаций потребовалась инвазивная вентиляция легких – 62,7% против 75,2% (p=0,015), её средняя продолжительность также уменьшилась с 4 до 2 дней. Средняя продолжительность пребывания в ОРИТ сократилась с 5 до 3 дней (p=0,002). Наблюдалось незначительное снижение смертности (p=0,47) [20].

В исследовании Agulnik A. и др. внедрение системы PEWS в детской онкологической больнице в Гватемале (Unidad Nacional de Oncologia Pediatrica) привело к сокращению незапланированных переводов в ОРИТ. Результаты исследования, опубликованные в 2016 г., показывают, что инвестиции больниц в PEWS могут улучшить качество детской онкологической помощи, оптимизировать использование ОРИТ и снизить затраты [21].

В публикации 2017 г., освещающей результаты после успешного внедрения PEWS в детской онкологической больнице с ограниченными ресурсами в Гватемале, сообщается о значительном сокращении незапланированных переводов в ОРИТ, уменьшении продолжительности пребывания в ОРИТ и уменьшении частоты тяжелого сепсиса или септического шока при переводе в ОРИТ [22].

Тот же автор показывает, что оценка PEWS в значительной степени коррелирует с необходимостью незапланированного перевода в ОРИТ у пациентов с онкологией после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Сообщается, что система PEWS надлежащим образом идентифицировала большинство пациентов, нуждавшихся в помощи ОРИТ [23].

По данным исследовательского госпиталя Святого Иуды, у пациентов после трансплантаций гемопоэтических клеток наблюдается ухудшение состояния, которое требует перевода в ОРИТ. Как правило, критическому ухудшению предшествует длительный период аномальных жизненных показателей, что делает его потенциально предотвратимым путем более раннего распознавания предвестников критических состояний, PEWS надлежащим образом идентифицировала госпитализированных пациентов, нуждавшихся в переводе на более высокий уровень лечения [24].

В детской больнице Олдер-Хей (Alder Hey Children's Hospital), педиатрическом учреждении высшего уровня в Ливерпуле, Соединенное Королевство, родителей детей пригласили для участия в полуструктурированных телефонных интервью. Набор проводился в период с февраля 2020 по февраль 2021 года. Имеются данные об опыте и восприятии родителями приемлемости общепользовательской активной электронной системы раннего предупреждения осложнений у детей. Родители отнеслись положительно и приветствовали использование новых технологий для поддержки ухода за их ребенком [25].

Dylan G. и др. описали алгоритмический подход к уходу, применяемый в Гватемале и Соединенных Штатах, показав, что PEWS улучшает междисциплинарную коммуникацию, расширяя возможности медицинских работников [26]. PEWS также улучшает качество связи между лечащими врачами и семьями за счет усиления взаимодействия, что еще раз демонстрирует важность PEWS для улучшения качества медицинской помощи в условиях как с высокими, так и с ограниченными ресурсами [27].

В свою очередь, существуют клинические и организационные факторы риска смертности при ухудшении состояния среди пациентов с детской онкологией. Так, в Латинской Америке, многоцентровое проспективное исследование с участием 16 центров зарегистрировало 553 критических ухудшения у пациентов из 11 536 госпитализаций и 119 414 дней пребывания в стационаре. Смертность от событий составила 29%, но сильно варьировалась по центрам (11-79%). Случаи с дисфункцией органов и высокой тяжестью заболевания имели более высокую смертность. По словам исследователей, раннее выявление осложнений и своевременный перевод в ОРИТ могут улучшить прогноз [28].

После внедрения PEWS в 29 детских онкологических центрах Латинской Америки анонимный опрос

среди медперсонала показал высокую способность поддержания системы PEWS [29].

В качественном исследовании с участием 5 центров детской онкологии с ограниченными ресурсами в 4 странах Латинской Америки была произведена оценка барьеров и факторов, способствующих внедрению системы раннего предупреждения осложнений. В опросе участвовал 71 сотрудник (70% – женщины), включая 32 врача (45%), 32 медсестры (45%) и 7 администраторов (10%). Было выявлено много препятствий для внедрения PEWS, включая недостаточные ресурсы и сопротивление персонала изменениям. Участники опроса подчеркнули барьеры на уровне клинического персонала, больницы, внешних факторов. Результат опроса (исследования) показал, что многие барьеры не являются неизменными и могут быть преобразованы в факторы, способствующие процессу внедрения [30].

В голландской детской онкологической больнице, где централизована вся национальная детская онкологическая помощь и которая напрямую подключена к общему ОРИТ на 22 койки, было проведено проспективное когортное исследование, результаты которого могут предоставить дополнительные доказательства преимущества использования системы PEWS у госпитализированных пациентов с детской онкологией или указать на то, что PEWS нуждается в оптимизации (модификации) у детей с онкологическими заболеваниями [31].

Обсуждение: Регулярная оценка, мониторинг и регистрация жизненно важных показателей ребенка являются ключевыми компонентами наблюдения за состоянием пациента, основополагающими для раннего выявления клинического ухудшения и оказания высококачественного медицинского ухода [32, 33]. Не распознанные вовремя клинические ухудшения у пациента становятся источником критического состояния [34] и могут привести к более длительной госпитализации, незапланированной госпитализации в ОРИТ, остановке сердца или смерти [35, 36]. Многие дети, которые неожиданно умирают или состояние которых ухудшается в больнице, имеют заметные признаки в период до признания серьезности их состояния [37]. Несвоевременное распознавание клинических ухудшений является неотложной проблемой безопасности пациента, которая обуславливает необходимость внедрения систем PEWS при уходе за детьми в больнице [38]. Использование PEWS для стратификации риска клинически ухудшающихся пациентов также может помочь решить проблему нагрузки на медицинские учреждения, которые испытывают нехватку ресурсов [39, 40]. Оценка состояния рассчитывается вручную или в электронном виде, при этом каждый компонент оценивается с учетом его отклонения от нормы [41-43]. Данные свидетельствуют о том, что электронная оценка имеет преимущества по сравнению с бумажной оценкой [44].

Во время ночной смены один дежурный врач обслуживает все отделения. Учитывая потенциальное бремя большого количества пациентов, за которых может нести ответственность врач, система PEWS может предоставить объективный инструмент сортировки для эффективной оценки риска клинического ухудшения, что приведет к более эффективному использованию ресурсов. Тем не менее, следует отме-

титель, что после оценки по системе PEWS многим пациентам в конечном итоге не требуются вмешательства. Это потенциально может создать непреднамеренную нагрузку на медперсонал отделения. Существуют и противоречивые данные об эффективности системы PEWS, отражающие сложность использования и оценки результатов измерения [45].

Госпитализированные пациенты с детской онкологией относятся к группе высокого риска с частыми случаями клинического ухудшения. По мере расширения доступа к терапии детского рака в условиях ограниченных ресурсов возникает потребность в эффективных и недорогих методах улучшения ухода за онкологическими пациентами, так как нехватка инфраструктуры и/или дефицит персонала могут привести к позднему выявлению PEWS.

На протяжении длительного процесса терапии необходимо поддержание диалога между врачами, средним медицинским персоналом, ребенком и его родителями. Это имеет первостепенное значение для оптимизации ухода за детьми со сложными заболеваниями и меняющимся медицинским статусом. Ведь жизнь родителей, чей ребенок нуждается в интенсивной терапии в условиях ОРИТ, переворачивается с ног на голову; многие сравнивают это с “катанием на американских горках” [46]. Некоторые родители детей, имеющих серьезные и длительные заболевания, становятся “экспертами” в жизненно важных показателях состояния здоровья своего ребенка и могут распознать изменения состояния ребенка [47]. Есть данные, что родители являются надежными партнерами в расширении ухода [48].

Согласно проанализированным публикациям, сообщается о множестве положительных результатов, но есть и противоречивые данные использования PEWS. В связи с этим проводить оценку эффективности следует в долгосрочной перспективе.

Заключение: Отсутствие ранней диагностики осложнений, инфекций, ошибочная трактовка наблюдаемых симптомов, запоздалое обращение к специалистам — все эти факторы имеют решающее значение в отношении исхода заболевания [49]. Ухудшение состояния ребенка может развиваться на любом из этапов программной полихимиотерапии [50], поэтому требуется особая квалификация медперсонала для своевременного распознавания ранних признаков клинического ухудшения состояния и оказания комплексной интенсивной помощи.

Внедрение системы оценки PEWS в отделении детской гематологии/онкологии осуществимо и может способствовать эффективной оценке состояния пациента за счет повышения частоты сбора жизненно важных показателей в режиме реального времени.

Хотелось бы сделать акцент на необходимости ранней диагностики клинического ухудшения до, во время и после программной терапии у детей с онкологическими заболеваниями, чтобы своевременно оказать необходимую комплексную интенсивную терапию. Таким образом, унифицированные подходы к ранним предвестникам критических состояний у детей с онкологическими заболеваниями необходимы для профилактики критических состояний и уменьшения неблагоприятных исходов заболевания.

Список использованных источников

- Zhang J., Walsh M.F., Wu G., Edmonson M.N., Gruber T.A., Easton J., Hedges D., Ma X., Zhou X., Yergeau D.A., Wilkinson M.R., Vadodaria B., Chen X., McGee R.B., Hines-Dowell S., Nuccio R., Quinn E., Shurtleff S.A., Rusch M., Patel A., Becksfort J.B., Wang S., Weaver M.S., Ding L., Mardis E.R., Wilson R.K., Gajjar A., Ellison D.W., Pappo A.S., Pui C.H., Nichols K.E., Downing J.R. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373(24). – P. 2336-2346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508054>
- Lam C.G., Howard S.C., Bouffet E., Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer // *Science.* – 2019. – 363(6432). – P. 1182-1186. <https://doi.org/10.1126/science.aaw4892>
- Chapman S.M., Wray J., Oulton K., Peters M.J. Systematic review of pediatric track and trigger systems for hospitalized children // *Resuscitation.* – 2016. – Vol. 109. – P. 87-109. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.07.230>
- Rodriguez-Galindo C., Friedrich P., Morrissey L., Frazier L. Global challenges in pediatric oncology // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2013. – Vol. 25. – P. 3-15. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835c1cbe>
- Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries LAG., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller C.A. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18(6). – P. 719-731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30369-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30369-8)
- Саатова Г.М., Михайлова В.В., Кабаева Д.Д. Факторы риска развития осложнений при пневмонии у детей // *Бюллетень науки и практики.* – 2020. – Т. 6, №12. – С. 241-247 [Saatova G.M., Mixajlova V.V., Kabaeva D.D. Faktory riska razvitiya oslozhnenij pri pnevmonii u detej // *Byulleten' nauki i praktiki.* – 2020. – Т. 6, №12. – С. 241-247 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/61/24>
- Bonafide C.P., Localio A.R., Roberts K.E., Nadkarni V.M., Weirich C.M., Keren R. Impact of rapid response system implementation on critical deterioration events in children // *JAMA Pediatr.* – 2014. – Vol. 168(1). – P. 25-33. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.3266>
- Panesar R., Polikoff L.A., Harris D., Mills B., Messina C., Parker M.M. Characteristics and outcomes of pediatric rapid response teams before and after mandatory triggering by an elevated Pediatric Early Warning System (PEWS) score // *Hosp. Pediatr.* – 2014. – Vol. 4(3). – P. 135-140. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2013-0062>
- Рыков М.Ю., Севрюков Д.Д., Вилкова А.С. Злокачественные новообразования у детей: клинические проявления и диагностика // *Вопр. Соврем. Педиатр.* – 2017. – Т. 16(5). – С. 370-382 [Rykov M. Yu., Sevryukov D. D., VilkoVA A. S. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya u detej: klinicheskie proyavleniya i diagnostika // *Vopr. Sovrem. Pediatr.* – 2017. – Т. 16(5). – С. 370-382 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1801>
- Ralston M.E., Day L.T., Slusher T.M., Musa N.L., Doss H.S. Global paediatric advanced life support: improving child survival in limited-resource settings // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381(9862). – P. 256-265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61191-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61191-X)
- Skaletzky S.M., Raszynski A., Totapally B.R. Validation of a modified pediatric early warning system score: a retrospective case-control study // *Clin. Pediatr.* – 2012. – Vol. 51(5). – P. 431-435. <https://doi.org/10.1177/0009922811430342>
- McLellan M.C., Gauvreau K., Connor J.A. Validation of the Cardiac Children's Hospital Early Warning Score: an early warning scoring tool to prevent cardiopulmonary arrests in children with heart disease // *Congenit. Heart Dis.* – 2014. – Vol. 9(3). – P. 194-202. <https://doi.org/10.1111/chd.12132>
- McLellan M.C., Gauvreau K., Connor J.A. Validation of the Children's Hospital Early Warning System for Critical Deterioration Recognition // *J. Pediatr. Nurs.* – 2017. – Vol. 32. – P. 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2016.10.005>
- You D., Hug L., Ejdemyr S., Idele P., Hogan D., Mathers C., Gerland P., New J.R., Alkema L. Global, regional, and national levels and trends in under-5 mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN inter-agency Group for Child Mortality Estimation // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386(10010). – P. 2275-2286. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00120-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00120-8)
- McLellan M.C., Gauvreau K., Connor J.A. Validation of the Children's Hospital Early Warning System for Critical Deterioration Recognition // *J. Pediatr. Nurs.* – 2017. – Vol. 32. – P. 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2016.10.005>
- Demaret P., Pettersen G., Hubert P., Teira P., Emeriaud G. The critically-ill pediatric hemato-oncology patient: epidemiology,

management, and strategy of transfer to the pediatric intensive care unit // *Ann. Intens. Care.* – 2012. – Vol. 2. – Art. no. 14. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-14>

17. Parshuram C.S., Duncan H.P., Joffe A.R., Farrell C.A., Lacroix J.R., Middaugh K.L., Hutchison J.S., Wensley D., Blanchard N., Beyene J., Parkin P.C. Multicentre validation of the bedside paediatric early warning system score: a severity of illness scores to detect evolving critical illness in hospitalised children // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15(4). – P. 184. <https://doi.org/10.1186/cc10337>

18. Demmel K.M., Williams L., Flesch L. Implementation of the pediatric early warning scoring system on a pediatric hematology/oncology unit // *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* – 2010. – Vol. 27(4). – P. 229-240. <https://doi.org/10.1177/1043454209358410>

19. Olson D., Preidis G.A., Milazi R., Spinler J.K., Lufesi N., Mwansambo C., Hosseinipour M.C., McCollum E.D. Task shifting an inpatient triage, assessment and treatment programme improves the quality of care for hospitalised Malawian children // *Trop. Med. Int. Health.* – 2013. – Vol. 18(7). – P. 879-886. <https://doi.org/10.1111/tmi.12114>

20. Sefton G., McGrath C., Tume L., Lane S., Lisboa P.J., Carrol E.D. What impact did a Paediatric Early Warning system have on emergency admissions to the paediatric intensive care unit? An observational cohort study // *Intens. Crit. Care Nurs.* – 2015. – Vol. 31(2). – P. 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2014.01.001>

21. Agulnik A., Forbes P.W., Stenquist N., Rodriguez-Galindo C., Kleinman M. Validation of a Pediatric Early Warning Score in Hospitalized Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 17(4). – P. 146-153. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000662>

22. Agulnik A., Robles L.N.M., Forbes P.W., Soberanis Vasquez D.J., Mack R., Antillon-Klussmann F., Kleinman M., Rodriguez-Galindo C. Improved outcomes after successful implementation of a pediatric early warning system (PEWS) in a resource-limited pediatric oncology hospital // *Cancer.* – 2017. – Vol. 123(15). – P. 2965-2974. <https://doi.org/10.1002/cncr.30664>

23. Agulnik A., Antillon-Klussmann F., Soberanis Vasquez D.J., Arango R., Moran E., Lopez V., Rodriguez-Galindo C., Bhakta N. Cost-benefit analysis of implementing a pediatric early warning system at a pediatric oncology hospital in a low-middle income country // *Cancer.* – 2019. – Vol. 125(22). – P. 4052-4058. <https://doi.org/10.1002/cncr.32436>

24. Agulnik A., Gossett J., Carrillo A.K., Kang G., Morrison R.R. Abnormal Vital Signs Predict Critical Deterioration in Hospitalized Pediatric Hematology-Oncology and Post-hematopoietic Cell Transplant Patients // *Front. Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – Art. no. 354. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00354>

25. Saron H., Carter B., Siner S., Preston J., Peak M., Mehta F., Lane S., Lambert C., Jones D., Hughes H., Harris J., Evans L., Dee S., Eyton-Chong C.K., Carrol E.D., Sefton G. Parents' experiences and perceptions of the acceptability of a whole-hospital, pro-active electronic pediatric early warning system (the DETECT study): A qualitative interview study // *Front. Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – Art. no. 954738. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.954738>

26. Graetz D., Kaye E.C., Garza M., Ferrara G., Rodriguez M., Soberanis Vasquez D.J., Méndez Aceituno A., Antillon-Klussmann F., Gattuso J.S., Mandrell B.N., Baker J.N., Rodriguez-Galindo C., Mack J.W., Agulnik A. Qualitative Study of Pediatric Early Warning Systems' Impact on Interdisciplinary Communication in Two Pediatric Oncology Hospitals With Varying Resources // *JCO Glob. Oncol.* – 2020. – Vol. 6. – P. 1079-1086. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00163>

27. Gillipelli S.R., Kaye E.C., Garza M., Ferrara G., Rodriguez M., Soberanis Vasquez D.J., Méndez Aceituno A., Antillon-Klussmann F., Gattuso J.S., Mandrell B.N., Baker J.N., Rodriguez-Galindo C., Agulnik A., Graetz D.E. Pediatric Early Warning Systems (PEWS) improve provider-family communication from the provider perspective in pediatric cancer patients experiencing clinical deterioration // *Cancer Med.* – 2023. – Vol. 12(3). – P. 3634-3643. <https://doi.org/10.1002/cam4.5210>

28. Agulnik A., Cárdenas A., Carrillo A.K., Bulsara P., Garza M., Alfonso Carreras Y., Alvarado M., Calderón P., Díaz R., de León C., Del Real C., Huitz T., Martínez A., Miralda S., Montalvo E., Negrín O., Osuna A., Perez Fermin C.K., Pineda E., Soberanis D., Juárez Tobias M.S., Lu Z., Rodriguez-Galindo C. EVAT Study Group. Clinical and organizational risk factors for mortality during deterioration events among pediatric oncology patients in Latin America: A multicenter prospective cohort // *Cancer.* – 2021. – Vol. 127(10). – P. 1668-1678. <https://doi.org/10.1002/cncr.33411>

29. Agulnik A., Malone S., Puerto-Torres M., Gonzalez-Ruiz A., Vedaraju Y., Wang H., Graetz D., Prewitt K., Villegas C., Cardenas-Aguirre A., Acuna C., Arana A.E., Díaz R., Espinoza S., Guerrero K., Martínez A., Méndez A., Montalvo E., Soberanis D., Torelli A., Quelal J., Villanueva E., Devidas M., Luke D., McKay V. EVAT Study Group. Reliability and validity of a Spanish-language measure assessing clinical capacity to sustain Paediatric Early Warning Systems (PEWS) in resource-limited hospitals // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11(10). – Art. no. e053116. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053116>

30. Agulnik A., Ferrara G., Puerto-Torres M., Gillipelli S.R., Elish P., Muniz-Talavera H., Gonzalez-Ruiz A., Armenta M., Barra C., Diaz R., Hernandez C., Juárez Tobias S., de Jesus Loeza J., Mendez A., Montalvo E., Penafiel E., Pineda E., Graetz D.E. Assessment of Barriers and Enablers to Implementation of a Pediatric Early Warning System in Resource-Limited Settings // *JAMA Netw. Open.* – 2022. – Vol. 5(3). – Art. no. e221547. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1547>

31. Soeteman M., Kappen T.H., van Engelen M., Kilsdonk E., Koomen E., Nieuwenhuis E.E.S., Tissing W.J.E., Fiocco M., van den Heuvel-Eibrink M., Wösten-van Asperen R.M. Identifying the critically ill paediatric oncology patient: a study protocol for a prospective observational cohort study for validation of a modified Bedside Paediatric Early Warning System score in hospitalised paediatric oncology patients // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11(5). – Art. no. e046360. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046360>

32. Stotts J.R., Lyndon A., Chan G.K., Bekmezian A., Rehm R.S. Nursing surveillance for deterioration in pediatric patients: an integrative review // *J. Pediatr. Nurs.* – 2020. – Vol. 50. – P. 59-74. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.10.008>

33. Daw W., Kaur R., Delaney M., Elphick H. Respiratory rate is an early predictor of clinical deterioration in children // *Pediatr. Pulmonol.* – 2020. – Vol. 55(8). – P. 2041-2049. <https://doi.org/10.1002/ppul.24853>

34. Roland D., Stilwell P.A., Fortune P-M., Alexander J., Clark S.J., Kenny S. Case for change: a standardised inpatient paediatric early warning system in England // *Arch. Dis. Child.* – 2021. – Vol. 106. – P. 648-651. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320466>

35. Gawronski O., Ciofi degli Atti M.L., Di Ciommo V., Cecchetti C., Bertaina A., Tiozzo E., Raponi M. Accuracy of bedside paediatric early warning system (BedsidePEWS) in a pediatric stem cell transplant unit // *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* – 2016. – Vol. 33. – P. 249-256. <https://doi.org/10.1177/1043454215600154>

36. Lambert V., Matthews A., MacDonell R., Fitzsimons J. Paediatric early warning systems for detecting and responding to clinical deterioration in children: a systematic review // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7. – Art. no. e014497. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014497>

37. Duncan H.P., Fule B., Rice I., Sitch A.J., Lowe D. Wireless monitoring and real-time adaptive predictive indicator of deterioration // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10. – Art. no. 11366. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67835-4>

38. Trubey R., Huang C., Lugg-Widger F.V., Hood K., Allen D., Edwards D., Lacy D., Lloyd A., Mann M., Mason B., Oliver A., Roland D., Sefton G., Skone R., Thomas-Jones E., Tume L.N., Powell C. Validity and effectiveness of paediatric early warning systems and track and trigger tools for identifying and reducing clinical deterioration in hospitalised children: a systematic review // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9(5). – Art. no. e022105. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022105>

39. Duncan H., Hudson A.P. Implementation of a paediatric early warning system as a complex health technology intervention // *Arch. Dis. Child.* – 2021. – Vol. 106(3). – P. 215-218. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-318795>

40. Gawronski O., Ferro F., Cecchetti C., Ciofi Degli Atti M., Dall'Oglio I., Tiozzo E., Raponi M. Adherence to the bedside paediatric early warning system (BedsidePEWS) in a pediatric tertiary care hospital // *BMC Health Serv Res.* – 2021. – Vol. 21(1). – Art. no. 852. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06809-2>

41. Jensen C.S., Nielsen P.B., Olesen H.V., Kirkegaard H., Aagaard H. Pediatric early warning score systems, nurses' perspective – a focus group study // *J. Pediatr. Nurs.* – 2018. – Vol. 41. – P. e16-22. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2018.02.004>

42. Sefton G., Lane S., Killen R., Black S., Lyon M., Ampah P., Sproule C., Loren-Gosling D., Richards C., Spinty J., Holloway C., Davies C., Wilson A., Chean C.S., Carter B., Carrol E.D. Accuracy and Efficiency of Recording Pediatric Early Warning Scores Using an Electronic Physiological Surveillance System Compared With Traditional Paper-

Based Documentation // Comput. Inform. Nurs. – 2017. – Vol. 35(5). – P. 228-236. <https://doi.org/10.1097/CIN.0000000000000305>

43. Wheway J., Stilwell P.A., Cook A., Roland D. A preimplementation survey for a standardised approach to paediatric early warning systems // Arch. Dis. Child. – 2021. – Vol. 106. – P. 620-622. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319100>

44. Lang A., Simmonds M., Pinchin J., Sharples S., Dunn L., Clarke S., Bennett O., Wood S., Swinscoe C. The Impact of an Electronic Patient Bedside Observation and Handover System on Clinical Practice: Mixed-Methods Evaluation // JMIR Med. Inform. – 2019. – Vol. 7(1). – Art. no. e11678. <https://doi.org/10.2196/11678>

45. Allen D., Lloyd A., Edwards D., Hood K., Huang C., Hughes J., Jacob N., Lacy D., Moriarty Y., Oliver A., Preston J., Sefton G., Sinha I., Skone R., Strange H., Taiyari K., Thomas-Jones E., Trubey R., Tume L., Powell C., Roland D. Development, implementation and evaluation of an evidence-based paediatric early warning system improvement programme: the PUMA mixed methods study // BMC Health Serv. Res. – 2022. – Vol. 22(1). – Art. no. 9. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07314-2>

46. Alzawad Z., Lewis F.M., Kantrowitz-Gordon I., Howells A.J. A qualitative study of parents' experiences in the pediatric intensive care unit: riding a roller coaster // J. Pediatr. Nurs. – 2020. – Vol. 51. – P. 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.11.015>

47. Brady P.W., Giambra B.K., Sherman S.N., Clohessy C., Loehtenfeldt A.M., Walsh K.E., Shah S.S., Lannon C. The parent role in advocating for a deteriorating child: a qualitative study // Hosp. Pediatr. – 2020. – Vol. 10. – P. 728-742. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-0065>

48. Gawronski O., Parshuram C., Cecchetti C., Tiozzo E., Ciofi Degli Atti M.L., Dall'Oglio I., Scarselletta G., Offidani C., Raponi M., Latour J.M. Qualitative study exploring factors influencing escalation of

care of deteriorating children in a children's hospital // BMJ Paediatr. Open. – 2018. – Vol. 2(1). – Art. no. e000241. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2017-000241>

49. Уткүзова М.А., Белоусова М.В., Прусаков В.Ф., Уткүзов А.А. Опухоли головного мозга у детей: важность онконастороженности и особенности диагностики с позиции детского невролога // Поволжск. онкол. вестник. – Т. 10, №1. – 2019. – С. 7-16 [Utkuzova M.A., Belousova M.V., Prusakov V.F., Utkuzov A.A. Опухоли головного мозга у детей: важность онконастороженности и особенности диагностики с позиции детского невролога // Поволжск. онкол. вестник. – Т. 10, №1. – 2019. – С. 7-16 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/opuholi-golovnogo-mozga-u-detey-vazhnost-onkonastorozhennosti-i-osobennosti-dagnostiki-s-pozicii-detskogo-nevrologa>

50. Копытова Е.В., Спичак И.И., Агульник А., Пристанкова Е.А., Киргизов К.И., Жуковская Е.В., Лазарев В.В. Стандартизация подходов к раннему выявлению рисков у пациентов для эскалации терапии в детской гематологии-онкологии: сообщение рабочей группы по внедрению шкалы «РОСРИСК». Результаты анкетирования клиник России и модель организации помощи // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГЮО). – 2018. – Вып. 5(1). – С. 17-33. [Kopytova E.V., Spichak I.I., Agul'nik A., Pristanokova E.A., Kirgizov K.I., Zhukovskaya E.V., Lazarev V.V. Standartizatsiya podkhodov k rannemu vyavleniyu riskov u pacientov dlya e'skalatsii terapii v detskoj gematologii-onkologii: soobshhenie rabochej gruppy po vnedreniyu shkaly «ROSRIK». Rezul'taty anketirovaniya klinik Rossii i model' organizatsii pomoshhi // Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii (RZhDGIО). – 2018. – Vol. 5(1). – S. 17-33 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-1-17-33>

АНДАТПА

ОНКОЛОГИЯЛЫҚ БАЛАЛАРДАҒЫ АУЫР ЖАҒДАЙЛАРДЫҢ ЕРТЕ АЛДЫН АЛУДЫҢ ПЕДИАТРИЯЛЫҚ БЕЛГІЛЕРІ ЖҮЙЕСІН ҚОЛДАНУДЫҢ ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕСІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Е.Б. Куракбаев^{1,2}, Б.С. Турдалиева¹, Л.Н. Манжуова², К.О. Омарова², Г.К. Абдилова², А.З. Кусаинов², С.С. Сапарбаев³, В.В. Шүкин⁴

¹«Қазақстан медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтобе, Қазақстан Республикасы;

⁴«Дмитрий Рогачев атындағы балалар гематологиясы, онкология және иммунология Ұлттық медициналық зерттеу орталығы» ФМБМ, Мәскеу, Ресей Федерациясы

Өзектілігі: Онкологиялық аурулар ісік балалар өлімінің басты себебі болып қала береді, нәтижесінде қарқынды терапия жүргізу қажеттілігі артуда. Онкологиялық аурулармен ауыратын ауруханаға жатқызылған балалар негізгі ауру бойынша да, жұқпалы асқынуларға және дәрілік препараттардың уытты әсеріне байланысты да жағдайдың кенеттен нашарлауы бойынша жоғары тәуекел тобына жатады. Бұл шолуда клиникалық нашарлауды уақтылы анықтау мақсатында онкологиялық науқастарда ерте ескертудің педиатриялық белгілері (Pediatric Early Warning Signs, PEWS) жүйесі туралы мәліметтер қамтылған.

Зерттеудің мақсаты – балалар онкологиясындағы клиникалық нашарлауды ерте алдын алудың педиатриялық белгілері жүйесін қолдану туралы өзекті әдеби деректерге шолу.

Әдістері: онкологиялық балаларда PEWS жүйесін қолдану бойынша интернет-ресурстарда жарияланған зерттеулерге шолу жасалды.

Нәтижелері: жарияланған деректер бойынша онкологиялық науқастарда PEWS жүйесін қолдану маңызды рөл көрсетеді, ол клиникалық жағдайдың нашарлауын ерте анықтау үшін және уақтылы шұғыл медициналық көмек көрсету үшін қажет.

Қорытынды: Халықаралық тәжірибеге жүргізілген талдау көрсеткендей онкологиялық аурулары бар балаларда PEWS жүйесін қолдану халықаралық тәжірибеде клиникалық нашарлау белгілерін ерте таңудың тиімді әдісін ұсынады, бұл өз кезегінде кешенді қарқынды терапияны уақтылы қосуға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: онкология, гематология, rews, клиникалық нашарлау, балалар, қарқынды терапия.

ABSTRACT

INTERNATIONAL EXPERIENCE IN APPLYING THE SYSTEM OF PEDIATRIC EARLY WARNING SIGNS OF CRITICAL CONDITIONS IN ONCOLOGICAL CHILDREN: A LITERATURE REVIEW

Ye.B. Kurakbayev^{1,2}, B.S. Turdaliyeva¹, L.N. Manzhuova², K.O. Omarova², G.K. Abdilova², A.Z. Kusainov², S.S. Saparbayev³, V.V. Schukin⁴

¹Kazakhstan Medical University «Kazakhstan School of Public Health» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³«West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NCJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan;

⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» FSBI, Moscow, Russian Federation

Relevance: Oncological diseases remain the main cause of death in children, increasing the need for intensive care. Hospitalized children suffering from oncological diseases are at high risk for sudden deterioration of their condition, both for the underlying disease and due to infectious

complications and the toxic effects of medications. This review highlights information on the Pediatric Early Warning Signs (PEWS) system in oncological patients to detect clinical deterioration promptly.

The study aimed to analyze international literature on the use of pediatric early warning signs (PEWS) for clinical deterioration in pediatric oncology.

Methods: Current literature on using the PEWS of clinical deterioration in pediatric oncology was studied.

Results: The published data show the important role of using the PEWS system in cancer patients for early detection of deterioration of the condition with subsequent provision of emergency medical care.

Conclusion: The analysis of international experience has shown that using the PEWS system in children with oncological diseases is an effective method of early recognition of signs of clinical deterioration, which, in turn, allows the timely initiation of complex intensive therapy.

Keywords: oncology, hematology, PEWS, clinical deterioration, children, intensive care.

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, научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования – Куракбаев Е.Б., Турдалиева Б.С., Манжуова Л.Н., Омарова К.О., Абдилова Г.К., Кусаинов А.З., Сапарбаев С.С., Щукин В.В.; создание научной статьи – Куракбаев Е.Б.

Сведения об авторах:

Куракбаев Е.Б. (корреспондирующий автор) – докторант PhD «Медицина». ТОО «Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел: +77071772747, e-mail: edil_747@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0003-1481-9618;

Турдалиева Б.С. – д.м.н., профессор, ректор ТОО «Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел: +77471264725, e-mail: bot.turd@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4111-6440;

Манжуова Л.Н. – к.м.н., заместитель председателя Правления АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел: +77012129742, e-mail: ljazat.manzhuova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8775-3985;

Омарова К.О. – д.м.н., профессор, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел: +7(727)2218540, e-mail: omarova_kulyan15@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-2097-779X;

Абдилова Г.К. – к.м.н., руководитель педиатрического блока АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел: +77011432563, e-mail: kaldenovna@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4741-1785;

Кусаинов А.З. – к.м.н., доцент, председатель Правления АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел: +7(727)2218540, e-mail: info@pediatria.kz, ORCID ID: 0009-0005-6103-1673;

Сапарбаев С.С. – к.м.н., профессор, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел: +77012501873, e-mail: samat-saparbayev@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9570-4240;

Щукин В.В. – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва», Москва, Россия, тел: +79031241211, e-mail: schukinv@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-7945-2565.

Адрес для корреспонденции: Куракбаев Едил Бекбаевич, Алатауский р-н, мкр. Дарабоз, дом 47, кв. 6., Алматы, 050000, Республика Казахстан.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЖИДКОСТНОЙ БИОПСИИ ПРИ КРР: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Т.С. НАСРЫТДИНОВ¹

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Жидкостная биопсия является современным, достаточно актуальным и перспективным методом диагностики злокачественных новообразований для онкологии. Данный метод в качестве диагностической концепции позволяет определять циркулирующие факторы, производных опухоли, которые в последствии позволят определить прогноз опухоли, и определить тактику ведения.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость жидкостной биопсии, определить место метода в современных рекомендациях, целесообразность с точки зрения практики.

Методы: Был проведен поиск информации в базах данных Medline, PubMed, Medscape. Были проанализированы данные рандомизированных контролируемых исследований, клинических исследований, обзоров, систематических обзоров, и мета-анализов. В обзор вошли как полновесные статьи в свободном доступе, так и абстракты, для возможности получения полной информации по проблеме.

Результаты: Жидкостная биопсия превосходит тканевую биопсию по минимальной инвазивности, а соответственно более низком риске осложнений от процедур забора материала, возможности выявления как внутри- так и межопухолевой гетерогенности и множественность участков опухоли, что позволяет наблюдать за опухолью в динамике и мониторировать общую клональную трансформацию опухоли и возможную резистентность к лечению.

Недостатками данного метода принято считать низкую чувствительность, сложность правильной интерпретации биомаркеров и определения их специфичности, высокий риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов из-за присутствия дормантных опухолевых клеток.

Заключение: В текущее время метод жидкостной биопсии актуален, востребован, но его требуется апробировать на валидированной выборке к основной популяции, а для достижения эффективного клинического использования предстоит выполнить важную работу по стандартизации как преаналитических, так и аналитических процедур и обобщить их для всех компонентов жидкостной биопсии.

Ключевые слова: жидкостная биопсия, колоректальный рак, метастатический колоректальный рак (МКРР), валидность методов, тканевая биопсия, ценность методов, микрометастазы.

Введение: Подходы в лечении рака определенно улучшились по причине повышения знаний специалистов о молекулярных нарушениях, которые стимулируют опухоли, что привело к разработке еще более эффективной таргетной терапии. В свете этих достижений тестирование молекулярных биомаркеров для стратификации онкологических больных стало обязательным. В первую очередь выполняется биопсия – пункция материала из первичных опухолей – для патоморфологического подтверждения диагноза. Данный подход удобен для диагностических целей, однако исключает наблюдение за пациентом во время прогрессирования заболевания и возможного рецидива [1].

Существуют плюсы и ограничения, связанные с таким подходом. Метод жидкостной биопсии позволяет определить уровень свободно циркулирующих опухолевых клеток – микрометастазов, опухолевой ДНК, микроРНК и экзосом в плазме крови, а также обнаружить различные генетические изменения [2]. Все вышесказанное обуславливает необходимость изучения литературы и накопленных данных по методу жидкостной биопсии как метода диагностики

с точки зрения прогностической значимости, места метода в современных рекомендациях, практической целесообразности.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость жидкостной биопсии, определить место метода в современных рекомендациях, целесообразность с точки зрения практики.

Материалы и методы: Для поиска информации были использованы базы данных Medline, PubMed, Medscape. Глубина поиска – 8 лет (2015-2022гг.). Ключевые слова, использованные для отбора публикаций: жидкостная биопсия, колоректальный рак, метастатический колоректальный рак (МКРР), валидность методов, тканевая биопсия, ценность методов, микрометастазы.

Тип статей для анализа: рандомизированные контролируемые исследования, клинические исследования, обзоры, систематические обзоры, и мета-анализы. Выбирались как полновесные статьи в свободном доступе, так и абстракты для возможности получения полной информации по проблеме.

Сбор информации проводился по схеме PRISMA 2020 (рисунки 1):

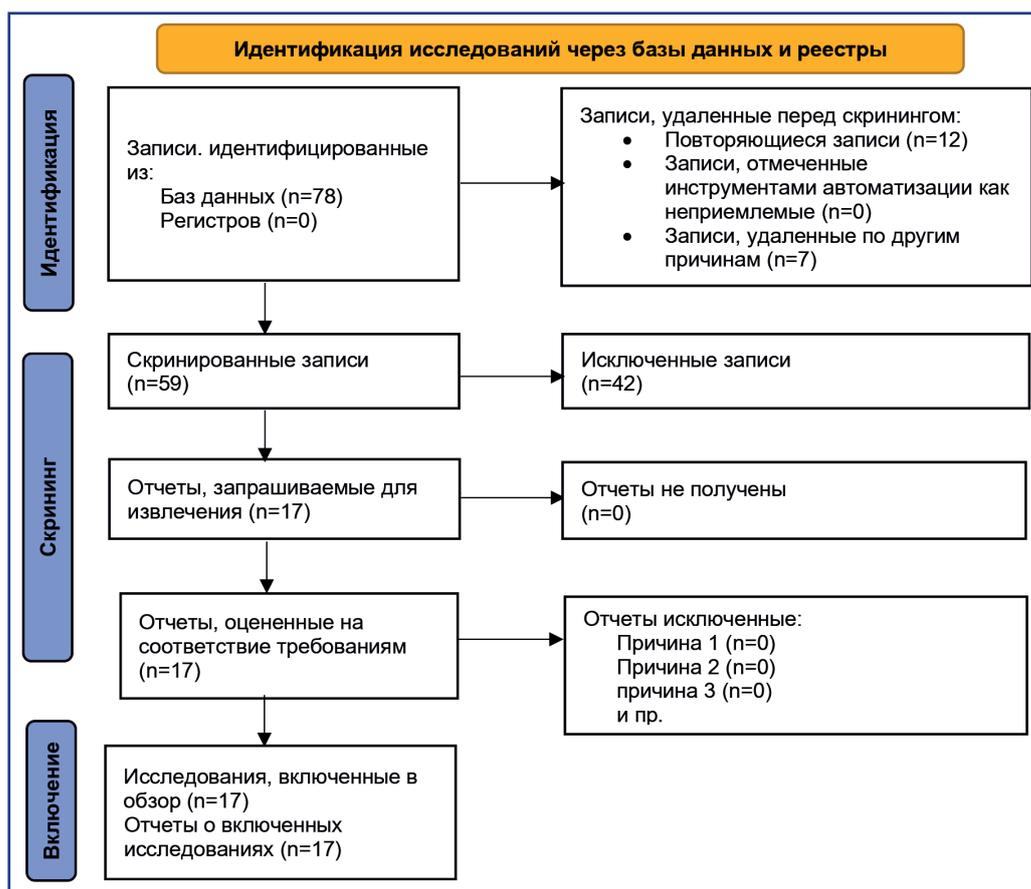


Рисунок 1 – Сбор информации для обзора литературы

В результате поиска литературы по ключевым словам было найдено 78 источников. На первом этапе анализа было отсеяно 19 источников, часть из которых дублировалась, а часть не соответствовала терапевтической области. Из оставшихся 59 источников было исключено еще 42, так как они не полностью отражали цель исследования. В итоге 17 источников было использовано для данной обзорной статьи.

Результаты: Оценка мутационного профиля рака обычно проводится с использованием фрагмента первичной опухоли или метастаза [1]. Получение биопсии ткани требует хирургического вмешательства, что в значительной степени ограничивает возможность забора биопсии. В зависимости от локализации опухоли доступность опухолевой ткани может быть проблемой.

Более того, гетерогенность внутри опухоли, особенно пространственная гетерогенность, может привести к ненадежным результатам обнаружения биомаркеров, особенно при тестировании одной области биопсии [3-5]. Кроме того, наличие множественных опухолевых очагов усложняет характеристику рака пациента. Доступность образцов опухоли при длительном лечении пациентов может быть затруднена, и, кроме того, тестирование архивных образцов опухоли может быть неоптимальным из-за эволюции опухоли. Поскольку необходимо проводить серийный мониторинг прогрессирования и развития опухоли у пациентов, повторное использование биопсии ткани не всегда возможно.

Таким образом, существует острая потребность в использовании более доступных материалов, подразумевающих неинвазивные или минимально инвазивные процедуры, позволяющие систематически и в режиме реального времени отслеживать молекулярные изменения рака у пациента, и колоректального рака в том числе.

В литературе накоплен некоторый объем данных, изучающих включение жидкостной биопсии RAS/BRAF, и определение циркулирующей ДНК (цДНК) в работе онкологических центров. Так, I. Van't Erve с соавт. изучили жидкие биоптаты, взятые у 100 пациентов с мКРР, для сравнения цифрового ПЦР-анализа цДНК с обычным профилированием мутаций RAS/BRAF опухолевой ткани. Результаты жидкой биопсии тканевой ДНК и цДНК показали 93% совпадения, что подчеркивает потенциальную клиническую полезность жидкой биопсии для выявления первичной резистентности к анти-EGFR [6].

Группой авторов под руководством Pastor V. установлено, что циркулирующая внеклеточная ДНК (вкДНК) содержит циркулирующую опухолевую цДНК, которую можно получить из серийных биопсий жидкости, что позволяет проводить анализ генома опухоли на протяжении всего курса лечения. Авторами исследовано, что вкДНК и мутантная цДНК может использоваться в качестве потенциальных биомаркеров, для прогнозирования наилучших результатов лечения пациентов с мКРР. Авторы проанализировали лонгитудно собранную вкДНК плазмы 43 пациентов с мКРР, проспективно

включенных в исследование TEXCAN фазы II, с помощью усовершенствованного метода ПЦР «IntPlex в реальном времени», основанного на критических наблюдениях за конкретной структурой и размером вкДНК. Качественные мутации (KRAS, NRAS, BRAFV600E) и количественные (общая концентрация вкДНК, концентрация мутантной цДНК, мутантная фракция цДНК) параметры коррелировали с общей выживаемостью (ОВ) и выживаемостью без прогрессирования (ВБП), и тем самым было показано, что уровни вкДНК до лечения и мутантные уровни цДНК могут идентифицировать пациентов с мКРР, которым необходимо то или иное таргетное лечение [7].

В исследовании Poseidon, результаты которого были опубликованы в октябре 2021 года, авторами проводилось проспективное прямое сравнение жидкостной и стандартной тканевой биопсии (СТБ) в условиях одного центра. Причиной этого исследования явилось то, что у некоторых пациентов могут отсутствовать результаты стандартных молекулярных исследований тканей во время первого визита. Жидкая биопсия может помочь обойти эти препятствия. Авторы в реальных условиях включили в исследование пациентов с мКРР с неизвестным статусом RAS/BRAF на момент первого визита. Критериями включения являлись наличие опухолевой ткани в архиве и отсутствие предшествующего лечения анти-EGFR. На первом визите у пациентов был взят образец плазмы для жидкостной биопсии и СТБ.

Первичной конечной точкой было сравнение времени до результатов жидкостной биопсии (Т1) и СТБ (Т2) с использованием U-критерия Манна-Уитни. Вторичными конечными точками были соответствие между методами, определяемое как общее процентное совпадение, и точность жидкостной биопсии с точки зрения специфичности, чувствительности, положительной и отрицательной прогностической ценности. В результате, среднее значение Т1 и Т2 составило 7 и 22 дня соответственно ($p < 0,00001$), общее процентное соответствие между результатами жидкостной биопсии и СТБ составило 83%. Специфичность и чувствительность жидкостной биопсии в сравнении с СТБ составила 90% и 80% соответственно, с положительной прогностической ценностью 94% и отрицательной 69% для жидкостной биопсии. Полученные результаты позволили авторам сделать выводы о том, что более быстрое время выполнения, высокая согласованность и точность являются тремя ключевыми моментами, для внедрения жидкостной биопсии в рутинное ведение мКРР, в частности, когда решение о терапии первой линии является срочным, а запрос биоматериала из архива внешних центров может потребовать длительного времени [8].

Жидкостная биопсия представляет собой идеальную процедуру, что в значительной степени подтверждается впечатляющими разработками, свидетельствами которых мы стали в последние годы (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика методов стандартной тканевой и жидкостной биопсии

Стандартная тканевая биопсия	Жидкостная биопсия
Золотой стандарт	Высокий интерес среди исследователей
Доступность для гистологического анализа и стадирования	Ограниченная возможность выполнения гистологического анализа
Может быть недоступен	Легкодоступный Более короткое время для получения результата Риск ложных результатов (+/-)
Инвазивный метод Дискомфорт пациента (риск клинических осложнений)	Минимальная инвазивность
Консервированные ткани могут представлять высоко вариабельную ДНК разного качества, в зависимости от процедур сбора и хранения	Свежая ДНК, не модифицированная консервантами, необходимо соблюдение строгой процедуры сбора, обработки и хранения, материала, во избежание деградации ДНК
Потенциально высокий выход ДНК, наличие риска деградации ДНК, перекрёстных связей, количество ДНК варьируется в зависимости от методов отбора проб	Количество и качество ДНК зависят от преаналитического и аналитического процесса
Локализованный анализ не позволяет охарактеризовать внутри- и межопухолевую гетерогенность (метастазирование), характерную для большинства опухолей, особенно на поздних стадиях, и при множественной локализации опухоли	Позволяет, в принципе (если возможно выделить и проанализировать достаточное количество ДНК выявить как внутри- так и межопухолевую гетерогенность и множественность участков опухоли
Не применимо к последовательному мониторингу	Применимо к последовательному мониторингу
Фиксированное время получения результата	Забор материала может быть выполнен в любое время терапии или наблюдения пациента
Невозможно динамическое наблюдение за молекулярными изменениями опухоли	Динамическое наблюдение за опухолевой эволюцией (особенно важно для короткого периода полураспада циркулирующей опухолевой ДНК)

Внутриопухолевая гетерогенность и ее значение при КРР обсуждаются многими авторами. К примеру, F. Fabbri и др. впервые продемонстрировали возможность анализа чистых циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) на молекулярном уровне и избежание смешения с лимфоцитами с помощью платформы DEPAarray (Menarini Silicon Biosystem, США) на основе диэлектрофореза, а также несо-

ответствие KRAS между ЦОК и тканью первичной опухоли после 100% извлечения чистых клеток и секвенирования. В когорте из 40 пациентов с метастатическим КРР у 21 пациента было более трех ЦОК в образце крови объемом 7,5 мл. Дополнительный анализ KRAS у 16 пациентов показал только 50% соответствия между оценкой первичной опухолевой ткани и ЦОК [9].

Исследование RAS KPP с использованием системы OncoBeam™ (Sysmex Inostics, Германия) показало, что общая согласованность результатов стандартной и жидкой биопсии составила 96,4%. Из 55 пациентов с положительной мутацией RAS в опухолевой ткани у 53 пациентов также была обнаружена мутация RAS во вкДНК [10]. С тем же анализом дополнительное исследование с когортой из 236 пациентов с мКРР показало 89% корреляцию мутации RAS между опухолевой биопсией и вкДНК [11]. Другое исследование, оценивающее клиническую полезность вкДНК с участием 140 пациентов с мКРР, показало несколько иные результаты. Наблюдалось лишь умеренное соответствие (точность 72-87%) между образцами плазмы и опухолевой тканью, возможно, из-за более высокой частоты мутации KRAS в образцах плазмы [12].

Обсуждение: Жидкостная биопсия может иметь важное практическое значение для лечения пациентов. Точная и непрерывная молекулярная характеристика КРР имеет решающее значение для корректного и своевременного использования молекулярных таргетных методов лечения.

Мутации KRAS и NRAS в целом сильно различаются между спорадическими поражениями КРР, и статус этих мутаций в метастазах опухоли непредсказуем [13].

Жидкостная биопсия может быть использована для обнаружения мутаций KRAS во вкДНК в случаях, когда мутация не была определена при биопсии первичной опухоли. Это может быть основополагающим шагом выбора терапии, поскольку опухолевые клетки с мутацией KRAS устойчивы к лечению моноклональными антителами против EGFR [13]. Для достижения эффективного клинического использования жидкостной биопсии предстоит выполнить важную работу по стандартизации как преаналитических, так и аналитических процедур и обобщить их для всех компонентов жидкостной биопсии. На этом пути уже выполнено большое количество работ. Необходимость стандартизации преаналитических процедур включает выбор пробирок для сбора крови, время процедуры между забором крови и обработкой плазмы, а также процедуры извлечения/выделения компонентов жидкостной биопсии. Стандартные процедуры соответственно должны быть утверждены для их характеристики и количественного определения. Более того, стандартизация должна быть направлена на максимизацию выхода маркеров жидкостной биопсии.

Методика жидкостной биопсии может обеспечить критическое клиническое представление о молекулярных подтипах опухоли, особенно когда несоответствие мутаций KRAS между первичными и рецидивными, или метастатическими опухолями после резекции может достигать порядка 20% [14].

Как упоминалось выше, метод жидкостной биопсий может позволить определить точную характеристику гетерогенности рака (опухоли и метастатических участков) и его эволюции. В этом процессе необходимым шагом является накопление данных крупных клинических валидированных исследований для оценки и демонстрации эффективности нескольких маркеров, обнаруженных при жидкостной биопсии (включая экзосомы, цДНК), в клинических условиях, и положительных результатов выбора опций терапии у пациентов [15]. Кроме того, еще предсто-

ит изучить комплементарность нескольких компонентов жидкостной биопсии, потенциально происходящих из разных популяций опухолевых клеток.

Недавно в 2020 году были предприняты усилия по стандартизации преаналитических рабочих процессов для жидкой биопсии в контексте проекта консорциума Horizon 2020 SPIDIA4P Европейского Союза, что указывает на существующий спрос и проверенный рабочий процесс [16].

Заключение: Заболеваемость, смертность, возраст постановки диагноза, неспецифические симптомы и внутриопухолевая гетерогенность при КРР демонстрируют, что еще есть возможности для улучшения клинического ведения и результатов лечения пациентов. Жидкостная биопсия может стать инструментом, который добавит новую перспективу клинической рутине и уверенности в принятии клинических решений.

Стандартная биопсия ткани имеет решающее значение для патологической оценки опухоли во время опухолевой биопсии и отображает текущий патологический статус конкретного поражения. Жидкая биопсия идеальна для лонгитюдного мониторинга распространенного заболевания путем молекулярной характеристики с дополнительной возможностью понимания пространственной и временной неоднородности КРР [17].

Жидкостная биопсия может улучшить диагностику, прогнозирование и реакцию на лечение, предоставляя ценную информацию о конкретном заболевании пациента, чтобы помочь в принятии клинических решений.

Большой потенциал жидкостной биопсии в онкологии только начинает эффективно изучаться в исследованиях. В последние годы стали появляться впечатляющие данные в литературе, где освещается потенциальное клиническое применение жидкостной биопсии. Это, безусловно, имеет тенденцию к развитию, поскольку большое количество клинических исследований, проводимых в настоящее время, включают серийные сборы крови, как биоматериала для исследования опухоли, определения прогноза и опций терапии. Более того постоянные улучшения точных и высокочувствительных технологий, которые мы наблюдали в последние годы, откроют еще больше возможностей для изучения сразу нескольких компонентов, выделяемых опухолями.

Использование цДНК и ЦОК может предложить новые методы диагностики, прогнозирования, последующего ответа на лечение, и, что наиболее важно, платформы для жидкой биопсии направлены на предоставление необходимой информации для улучшения результатов лечения пациентов. Тем не менее, до клинического использования необходимо решить такие проблемы, как преаналитические переменные, редкость ЦОК и цДНК в образцах, аналитическая валидность, клиническая валидация, экономическая эффективность и одобрение регулирующих органов.

Суммируя все выше озвученное, можно подвести краткий итог: жидкостная биопсия является легко повторяемым и минимально инвазивным методом, может и должна быть использована для выявления ранних метастазов, рецидивов, определения характеристики фенотипа опухоли, ее гетерогенности и минимальной остаточной болезни.

Список использованных источников:

1. Cimadamore A., Scarpelli M., Santoni M., Cheng L., Lopez-Beltran A., Montironi R. Droplet-based digital PCR and next generation sequencing for monitoring circulating tumor DNA: a cancer diagnostic perspective // *Exp. Rev. Mol. Diagn.* – 2018. – Vol. 1(18). – P. 7-17. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1400384>
2. Пасечникова Е.А., Бодня В.Н., Шаров С.В., Кадомцев Д.В., Георгиева А.Ю., Стукань А.И. Жидкостная биопсия: современное состояние проблемы // *Инновационная медицина Кубани*. – 2021. – №3(23). – С. 57-63 [Pasechnikova E.A., Bodnja V.N., Sharov S.V., Kadomcev D.V., Georgieva A.Ju., Stukan' A.I. Zhidkostnaja biopsija: sovremennoe sostojanie problemy. *Innovacionnaja medicina Kubani*. – 2021. – №3(23). – S. 57-63 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-57-63>
3. Barranha R., Costa J.L., Carneiro F., Machado J.C. Genetic heterogeneity in colorectal cancer and its clinical implications // *Acta Méd. Port.* – 2015. – Vol. 3(28). – P. 370-375. <https://doi.org/10.20344/amp.5398>
4. Remon J., Majem M. EGFR mutation heterogeneity and mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of non-small cell lung cancer: a clue to overcoming resistance // *Transl. Lung Cancer Res.* – 2013. – Vol. 6(2). – P. 445. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2013.10.14>
5. Allott E.H., Geradts J., Sun X., Cohen S.M., Zirpoli G.R., Khoury T., Troester M.A. Intratumoral heterogeneity as a source of discordance in breast cancer biomarker classification // *Breast Cancer Res.* – 2016. – Vol. 1(18). – P. 1-11. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0725-1>
6. Van't Erve I., Marjolein J.E., Greuter Karen Bolhuis. Diagnostic strategies toward clinical implementation of liquid biopsy RAS/BRAF circulating tumor DNA analyses in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Mol. Diagn.* – 2020. – Vol. 12(22). – P. 1430-1437. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.09.002>
7. Pastor B., André T., Henriques J., Trouilloud I., Tournigand C., Jary M., Adenis A. Monitoring levels of circulating cell-free DNA in patients with metastatic colorectal cancer as a potential biomarker of responses to regorafenib treatment // *Mol. Oncol.* – 2021. – Vol. 9(15). – P. 2401-2411. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12972>
8. Procaccio L., Bergamo F., Daniel F., Rasola C., Munar G., Biason P., Fassan M. A real-world application of liquid biopsy in metastatic colorectal cancer: The Poseidon study // *Cancers.* – 2021. – Vol. 20(13). – P. 5128. <https://doi.org/10.3390/cancers13205128>
9. Fabbri F., Carloni S., Zoli W., Ulivi P., Gallerani G., Fici P., Chiadini E., Passardi A., Frassinetti G.L., Ragazzini A. Detection and recovery of circulating colon cancer cells using a dielectrophoresis-based device: KRAS mutation status in pure CTCs // *Cancer Lett.* – 2013. – Vol. 335. – P. 225-231. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.02.015>
10. Vidal J., Muinelo L., Dalmases A., Jones F., Edelstein D., Iglesias M., Orrillo M., Abalo A., Rodríguez C., Brozos E. Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28. – P. 1325-1332. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx125>
11. García-Foncillas J., Tabernero J., Élez E., Aranda E., Benavides M., Camps C., Jantus-Lewintre E., López R., Muinelo-Romay L., Montagut C. Prospective multicenter real-world RAS mutation comparison between OncoBEAM-based liquid biopsy and tissue analysis in metastatic colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* – 2018. – Vol. 119. – P. 1464-1470. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0293-5>
12. Thierry A., Pastor B., Jiang Z.Q., Katsiampoura A.D., Parseghian C., Lorie J., Overman M.J., Sanchez C., El Messaoudi S., Ychou M. Circulating DNA Demonstrates Convergent Evolution and Common Resistance Mechanisms during Treatment of Colorectal Cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23. – P. 4578-4591. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0232>
13. De Macedo M.P., De Melo F.M., Ribeiro J.D.S.S., De Mello C.A.L., Begnami M.D.F.D.S., Soares F.A., Carraro D.M., Cunha I.W. RAS mutations vary between lesions in synchronous primary Colorectal Cancer: Testing only one lesion is not sufficient to guide anti-EGFR treatment decisions // *Oncoscience.* – 2015. – Vol. 2. – P. 125. <https://doi.org/10.18632/oncoscience.118>
14. Lee K.H., Kim J.S., Kim J.Y. KRAS discordance between primary and recurrent tumors after radical resection of colorectal cancers // *J. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 8(111). – P. 1059-1064. <https://doi.org/10.1002/jso.23936>
15. Siravegna G., Marsoni S., Siena S., Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. (9)14. – P. 531-548. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.14>
16. Grolz D., Hauch S., Schlumpberger M., Guenther K., Voss T., Sprenger-Haussels M., Oelmüller U. Liquid Biopsy Preservation Solutions for Standardized Pre-Analytical Workflows – Venous Whole Blood and Plasma // *Curr. Pathobiol. Rep.* – 2018. – Vol. 6. – P. 275-286. <https://doi.org/10.1007/s40139-018-0180-z>
17. Misale S., Di Nicolantonio F., Sartore-Bianchi A., Siena S., Bardelli A. Resistance to Anti-EGFR Therapy in Colorectal Cancer: From Heterogeneity to Convergent Evolution // *Cancer Discov.* – 2014. – Vol. 4. – P. 1269-1280. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0462>

АҢДАТПА

КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІК КЕЗІНДЕГІ СҰЙЫҚТЫҚТЫ БИОПСИЯНЫҢ БОЛЖАМДЫҚ МАҢЫЗЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Т.С. Насрытдинов¹¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Сұйық биопсия (FB) онкология үшін қатерлі ісіктерді диагностикалаудың заманауи, өте өзекті және перспективалы әдісі болып табылады. Бұл әдіс қан плазмасындағы еркін айналымдағы ісік жасушаларының – микрометастаздардың, ісік ДНҚ-ның, микроРНҚ-ның және экзосомалардың деңгейін анықтауға, сондай-ақ әртүрлі генетикалық өзгерістерді анықтауға мүмкіндік береді. Жұмыс шеңберінде Medline, PubMed, Medscape индекстелген сұйық биопсия әдістемелеріне арналған өзекті ғылыми жарияланымдарға әдеби шолу жүргізілді.

Зерттеудің мақсаты – сұйық биопсияның болжамды маңыздылығын бағалау, әдістің қазіргі ұсыныстардағы орнын, практика тұрғысынан орындылығын анықтау болып табылады.

Материалдар мен әдістері: Ақпаратты іздеу үшін 8 жылдық терең тарихы бар Medline, PubMed, Medscape дерекқорлары пайдаланылды. Рандомизацияланған бақыланатын зерттеулердің, клиникалық зерттеулердің, шолулардың, жүйелі шолулардың және мета-талдаулардың деректері талданды. Шолуға еркін қол жетімді толық мақалалар да, мәселе бойынша толық ақпарат алу үшін дерексіз мақалалар да кірді.

Ақпаратты оңдеу үшін Excel кестесі пайдаланылды, оның ішінде кейінгі талдау үшін ақпарат бар.

Нәтижелері: СБ қарапайымдылығы мен зерттеу жылдамдығы, жеңіл қайталануы және төмен инвазивтілігі, сондай-ақ прогрессивті динамикалық бақылау мүмкіндігі ісіктің жалты клондық трансформациясы және емдеуге төзімділіктің пайда болуы бойынша тіндік биопсиядан асып түседі.

Бұл әдістің кемшіліктері төмен сезімталдық, биомаркерлерді дұрыс түсіндірудің және олардың ерекшелігін анықтаудың күрделілігі, dormantты ісік жасушаларының болуына байланысты жалған оң және жалған теріс нәтижелердің жоғары қаупі болып саналады.

Қорытынды: қазіргі уақытта СБ әдісі өзекті және суранысқа ие, бірақ оны негізгі популяцияға тексерілген үлгіде сынау қажет, ал тиімді клиникалық қолдануға қол жеткізу үшін аналитикалық және аналитикалық процедураларды стандарттаумен оларды сұйық биопсияның барлық компоненттері үшін жалтылау үшін маңызды жұмыс жасалуы керек.

Түйінді сөздер: сұйық биопсия, колоректальды қатерлі ісік, метастатикалық колоректальды қатерлі ісік, әдістердің жарамдылығы, тіндік биопсия, әдістердің құндылығы, микрометастаздар.

ABSTRACT

**PROGNOSTIC VALUE OF LIQUID BIOPSY IN CRC:
A LITERATURE REVIEW***T.S. Nasrytdinov¹*¹«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Liquid biopsy is a modern, quite appropriate, and promising method for diagnosing malignant neoplasms for oncology. The method allows us to determine the level of freely circulating tumor cells - micrometastases, tumor DNA, microRNA, and exosomes in blood plasma- and detect various genetic changes. A literature review of current scientific publications on liquid biopsy techniques, indexed in Medline, PubMed, and Medscape, was carried out as part of the work.

The study aimed to review is to assess the prognostic significance of liquid biopsy, to determine the place of the method in current recommendations, and its expediency from the point of view of the practice.

Methods: The information search was conducted in the Medline, PubMed, and Medscape databases, with a search depth of 8 years. Data from randomized controlled trials, clinical trials, reviews, systematic reviews, and meta-analyses were analyzed. The review includes both full-fledged articles in the public domain and abstracts to obtain complete information on the problem.

Results: Liquid biopsy surpasses tissue biopsy in simplicity and speed of research, easy repeatability, and minimal invasiveness, as well as the possibility of dynamic monitoring of progression - the overall clonal transformation of the tumor and the emergence of resistance to treatment.

The disadvantages of this method are low sensitivity, difficulty in correctly interpreting biomarkers and determining their specificity, and high risk of false positive and false negative results due to dormant tumor cells.

Conclusion: At present, the Liquid biopsy method is relevant and in demand, but it needs to be tested on a validated sample of the main population, and in order to achieve effective clinical use, important work needs to be done to standardize both preanalytical and analytical procedures and generalize them for all components of liquid biopsy.

Keywords: Liquid biopsy, colorectal cancer, metastatic colorectal cancer, the validity of methods, tissue biopsy, the value of methods, micrometastases.

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

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

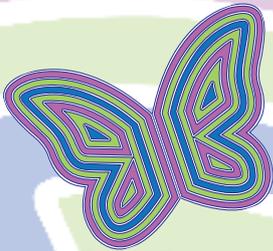
Финансирование: Автор заявляет об отсутствии финансирования.

Вклад автора: вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования, создание научной статьи – Насырtdинов Т.С.

Сведения об авторах:

Насырtdинов Т.С. (корреспондирующий автор) – Руководитель операционного блока, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел: +77021079999, e-mail: t.nasrytdinov@mail.ru, ORCID ID: 0009-0002-4003-4224.

Адрес для корреспонденции: Насырtdинов Т.С., АО "Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии", пр. Абая 91, Алматы 050000, Республика Казахстан.



**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

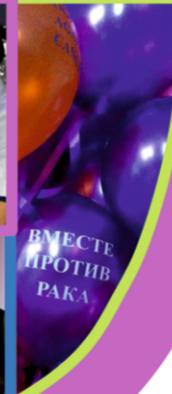
Для спонсорских переводов:

КНП-119



ҚАТЕРЛІ ІСІКПЕН КҮРЕСЕЙІК
TOGETHER AGAINST CANCER
ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

ҚОҒАМДЫҚ ҚОРЫ • PUBLIC FUND • ОБЩЕСТВЕННЫЙ ФОНД



ГУЛЬНАРА КУНИРОВА
Министр здравоохранения Республики Казахстан
<http://fpp.kz>

