ISSN 1684-937X

ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№3 (57) 2020

KazIOR
KAZAKH INSTITUTE OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY

СТАТИСТИКА
ДИАГНОСТИКА
ЛЕЧЕНИЕ
ОБЗОРЫ
ЛЕКЦИИ
МАСТЕР-КЛАССЫ

Kazakhstan Cancer Society

Are you a member?

Ал сіз қауымдастыққа кірдіңіз бе?

KazIOR
KAZAKH INSTITUTE OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY

ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№3 (57) 2020

DOI журнала 10.52532/2521-6414 DOI выпуска 10.52532/2521-6414-2020-3-57-1-64

Научно-практический журнал Казахского НИИ онкологии и радиологии

Редакционный совет:

Dzhugashvilli M. – M.D., Ph.D., Instituto Madrileño de Oncología (Grupo Imo), Madrid (Spain)
Gültekin M. – M.D., Instructor, Department of Radiation Oncology, Hacettepe University, Ankara (Turkey)
Narayan K. – MBBS, M.D., Ph.D., FRANZCR, A/Prof., Peter MacCallum Cancer Center (Australia)
Silbermann M. – M.D., Ph.D., Prof., Executive director of the Middle East Cancer Consortium (MECC) since (Israel)
Алиев М.Д. – д-р мед. наук, проф., акад. 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., акад. 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)
Моисеенко 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., акад. 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, акад. НАН РК, КазНИИОиР, г. 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
Тобағабыл Л.Т. – канд. биол. наук, КазНИИОиР, Алматы

Члены редколлегии:
Абдрахманова А.Ж. - д-р мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
Адылханов Т.А. – д-р мед. наук, проф., ГМУ г. Семей, г. Семей
Байназарова А.А. – д-р мед. наук, проф., МЦ «Сункар», г. Алматы
Балтабеков Н.Т. – д-р мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
Гончарова Т.Г. – д-р биол. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
Досаханов А.Х. – д-р мед. наук, проф., ННМЦ, г. Астана
Каракулов Р.К. – д-р мед. наук, проф., КазНИИОиР, г. Алматы
Кузикеев М.А. – д-р мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
Чингисова Ж.К. – д-р мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
Душимова З.Д. – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
Жылкайдарова А.Ж. – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
Кайбаров М.Е. – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
Серикбаев Г.А. – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
Хусаинова И.Р. – канд. психол. наук, КазНИИОиР, г. Алматы

Республика Казахстан, г. Алматы, 050022, пр. Абая, 91, каб. 308,
АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии»,
тел. (727) 292 10 63, 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*

МРНТИ: 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. № 60. Тираж 500 экз.
Журнал выпускается 1 раз в квартал

©КазНИИОиР

Содержание

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В. Макаров, Д. Кайдарова, С. Есентаева, Ж. Калматаева, Р. Кадырбаева. Тенденции основных эпидемиологических показателей рака легкого в Республике Казахстан за 2014-2018 годы с учетом гендерного фактора 4

ДИАГНОСТИКА

Т.Г. Гончарова, Д.Р. Кайдарова, Р.Е. Кадырбаева, М.Г. Оразгалиева, Д.Г. Адилбай, D. Cheishvili, F. Vaisheva, M. Szyf. Разработка метода ранней диагностики рака легких на основе метилирования клеток мононуклеарной фракции крови 13

ЛЕЧЕНИЕ

А.Т. Алмабек, Д.Р. Қайдарова, В.Б. Ким, И.Р. Хусаинова. Мидың метастатикалық зақымдануы бар науқастардың өмір сүру сапасын бағалауға сәулелік терапияның әсері 21

И.А. Ильин, В.Т. Малькевич. Влияние летальных осложнений на результаты хирургии с эзофагоколопластикой у онкологических пациентов 25

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Ғ. Әділбаев, Д. Әділбай, Ф. Хожамқұл, С. Тойынбекова, Д. Ахметов. Паротит безінде пайда болатын агрессивті дерматофибросаркома (клиникалық жағдай) 34

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Г. Дё, Г.Р. Ахметова, Ж.Ж. Жолдыбай, Ж.М. Аманкулов, Ғ.Т. Әлішеров, А.Д. Акыжанова, М. Тоқтасынқызы. Клиническое применение 18F-ФДГ ПЭТ/КТ в онкологии: Редко встречающиеся опухоли желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) 39

R. Kadyrbayeva, A. Askandirova, N. Omarbayeva, D. Adylbai, T. Goncharova, M. Orazgalieva. Epigenetic research in lung cancer diagnostics: A literature review 44

А.М. Татенов, Т.Р. Мырзақұл, Т.Г. Гончарова, Б.С. Бугубаев, Н.Н. Шыныкулова. Исследование молекулярных сигналов и поведения иммунной системы при развитии метастазирования раковых клеток: Обзор литературы 48

СОБЫТИЯ

Минута молчания в память о безвременно погибших от коронавируса пациентах и врачах 54

VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» 55

Научно-практическая конференция АДИОР СНГ и Евразии «Онкореабилитация. Современные тенденции и перспективы» 55

Выпуск резидентов 2020 56

Онкогинекологи КАЗНИИОиР провели операцию с использованием новой технологии 56

Отклик на Послание Президента Касым-Жомарта Токаева от 1 сентября 2020 года «Казахстан в новой реальности: Время действий» 56

Впервые в Казахстане женщина родила после перенесенного рака шейки матки 57

В Казахстане возобновили плановые скрининги и профосмотры 57

10 сентября 2020 г. прошел семинар по лучевой диагностике рака лёгкого 57

Выезд специалистов КазНИИОиР в Мангистауский онкоцентр 57

Психологические консультации и поддержка для онкопациентов в режиме онлайн 57

Интервью с главным онкологом МЗ РК, председателем правления КазНИИ онкологии и радиологии, Академиком НАН РК, д.м.н. Д.Р. Кайдаровой 57

15 сентября – Всемирный день борьбы с лимфомой 58

III Международный форум онкологии и радиологии 58

V-й Международный и I-й Виртуальный конгресс по эндоскопической гинекологии 58

ЮБИЛЕИ

Поздравление юбиляров 59

ПРАВИЛА

Руководство для авторов по оформлению рукописи 60

Құрметті әріптестер!

«Қазақстанның онкологиясы мен радиологиясы» журналының беттеріне қош келдіңіздер! Біздің көпшілігіміз үшін күз – бұл бірінші жартыжылдықтың қорытындысын шығару кезеңі, оқу жылының басталуы, жылдың соңына дейін істерді жүзеге асыру болып табылады. Көбісі еңбек демалысынан кейін еңбек процесіне қосылады, бірақ онкологиялық қызмет жазғы кезеңде бір минутқа жұмысын тоқтатқан жоқ. Біздің науқастар үнемі назар аударуды, кеңес беруді, емдеуді қажет етеді, ал коронавирус онкологиялық қызметке айтарлықтай түзетулер енгізді. Өткен үш айда біз елеулі жұмыс атқардық. Ұйымдар жаңа жағдайларда науқастарға ыңғайлы болу үшін өз жұмыстарын қайта құрды, көптеген кеңестер онлайн режимінде, диагностикалық және хирургиялық көмек штаттық режимде көрсетілді. Ыңғайлы болу үшін COVID-19 пандемиясы жағдайында онкологиялық науқастардың іс-қимыл алгоритмін толық сипаттай отырып, институт келушілеріне арналған жадынама әзірленді.

Еліміздің онкологиялық қызметтегі мамандарының біліктілігін арттыру мақсатында аналық бездің кең таралған қатерлі ісігімен ауыратын науқастарды емдеудің заманауи тәсілдері, флуоресценттік бұдандастыру in situ (FISH) – әдістемені молекулярлық диагностикада пайдалану теориясы мен практикасы, өкпе қатерлі ісігін сәулелік диагностикалау тақырыптары бойынша көптеген оқыту вебинарлары, семинарлар мен телеконференциялар өткізілді.VI Петербор халықаралық «Белые ночи» форумы шеңберінде «Қазақстанда гепатоцеллюлярлық қатерлі ісікті (бауыр қатерлі ісігі) емдеу туралы» тақырыбында баяндама жасалды.

Біздің түлектеріміз онкологтар мен радиологтар резидентураны сәтті аяқтап, өңірлік онкологиялық диспансерлерге жұмысқа орналасты; жас мамандар магистратура мен докторантураға оқуға түсті; ҚР БҒМ-де бірнеше ғылыми жобалар мақұлданды.

28 тамызда «Онкооқалту. Қазіргі тенденциялар мен перспективалар» тақырыбында ТМД және Еуразия елдерінің онкология және рентгенорадиология орталықтары мен институттары директорларының қауымдастығы ұйымдастырған халықаралық онлайн конференция өткізілді. Осы конференцияда біздің мамандар секцияларға төрағалық етіп, Қазақстан Республикасындағы онкологиялық науқастарды медициналық оңалту, проблемалары мен перспективалары; ағза сақтаушы оталардан кейін жатыр мойны қатерлі ісігі бар науқастардың өмір сүру сапасын бағалау тақырыптарында баяндамалар жасады. Институт басшылығы мен мамандары республика өңірлерінде сараптамалық және консультативтік көмек көрсетеді. Ақтау қаласында жаңа онкологиялық орталықтың ашылуы қарсаңында онкологиялық қызметтің 7 айдағы жұмысының нәтижелері бойынша Үйлестіру кеңесі өткізілді, қызметкерлер тобы Маңғыстау облысының тұрғындары үшін шеберлік сыныптары мен консультациялар өткізеді.

Әрине, жаңа технологияларды, соның ішінде әр түрлі локализациялардың ағзаны сақтау оталарын енгізу үшін барлық жағдайлар жасалуда. Өткен кезеңнің үлкен жетістіктерінің бірі – көп жыл бұрын Онкогинекология бөлімшесінде емделген біздің науқаста дені сау баланың дүниеге келуі болды.

Қымбатты достар, сіздермен пайдалы және қызықты ақпаратпен бөліскенімізге өте қуаныштымыз! Біз әрқашан Сіздердің мақалаларыңыз бен өмірлік практикада орын алған қызықты жағдайларды жариялауға қуаныштымыз! Өзіңізді және денсаулығыңызды қорғаңыз!

Құрметпен,
"Қазақ онкология және радиология ҒЗИ" АҚ Басқарма төрайымы
Диляра Қайдарова

Уважаемые коллеги!

Дорогие друзья, рада приветствовать Вас на страницах осеннего выпуска журнала «Онкология и радиология Казахстана»! Для многих из нас осень – это период подведения итогов первого полугодия, начало учебного года, реализация дел, запланированных до конца года. Многие включаются в трудовой процесс после отпуска, однако онкологическая служба в летний период не прекращала работу ни на минуту. Наши пациенты постоянно нуждаются во внимании, консультациях, лечении, да и короновирус внес существенные коррективы в деятельность онкослужбы. За прошедшие три месяца нами была проделана существенная работа. Организации перестроили свою работу для удобства обслуживания пациентов в новых условиях, многие консультации оказываются в режиме онлайн, диагностическая и хирургическая помощь оказывается в штатном режиме. Для удобства разработана Памятка для посетителей института с подробным описанием алгоритма действий онкопациентов в условиях пандемии COVID-19.

В целях повышения квалификации специалистов онкослужбы страны проведены многочисленные обучающие вебинары, семинары и телеконференции по темам: Современные подходы к терапии пациентов с распространенным раком яичников, Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) – теория и практика использования методики в молекулярной диагностике, Лучевая диагностика рака легкого. В рамках VI Петербургского международного форума «Белые ночи» был сделан доклад на тему «О лечении гепатоцеллюлярного рака (рак печени) в Казахстане».

Успешно завершили резидентуру и трудоустроились в региональных онкологических диспансерах наши выпускники –- онкологи и радиологи; молодые специалисты поступили на учебу в магистратуру и докторантуру; получили одобрение в МОН РК несколько научных проектов.

28 августа состоялась Международная онлайн-конференция АДИОР стран СНГ и Евразии «Онкореабилитация. Современные тенденции и перспективы». Наши специалисты председательствовали на секциях и выступали с докладами о проблемах и перспективах медицинской реабилитации онкологических больных в Республике Казахстан, оценке качества жизни пациенток с раком шейки матки после органосохраняющих операций. Руководство и специалисты института оказывают экспертную и консультативную помощь в регионах республики. В преддверии открытия нового онкологического центра в г. Актау проведен Координационный совет по результатам работы онкослужбы за 7 месяцев, группа сотрудников проводит мастер-классы и консультации для населения Мангистауской области.

Конечно же, создаются все условия для внедрения новых технологий, в том числе проведения органосохранных операций различных локализаций. Одним из больших достижений прошедшего периода было рождение здорового ребенка у нашей пациентки, много лет назад прошедшей лечение в отделении Онкогинекологии АО «КазНИИОиР».

Дорогие друзья, очень рады поделиться с Вами полезной и интересной информацией! Будем рады опубликовать Ваши статьи и интересные случаи из практики!

Берегите себя и будьте здоровы!

С уважением,
Председатель Правления АО «КазНИИ онкологии и радиологии»,
Диляра Кайдарова

УДК: 616-006.6:311 DOI: 10.52532/2521-6414-2020-3-57-4-12

***В. МАКАРОВ*[1,2], *Д. КАЙДАРОВА*[3], *С. ЕСЕНТАЕВА*[4], *Ж. КАЛМАТАЕВА*[1], *Р. КАДЫРБАЕВА*[2]**

[1]Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан;
[2]Алматинский онкологический центр, Алматы, Республика Казахстан;
[3]Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии, Алматы, Республика Казахстан;
[4]Казахско-Российский Медицинский Университет, Алматы, Республика Казахстан

Тенденции основных эпидемиологических показателей рака легкого в Республике Казахстан за 2014-2018 годы с учетом гендерного фактора

Актуальность: *На протяжении последних десятилетий ежегодный прирост заболеваемости раком лёгких (РЛ) в мире составляет около 1,5%. Риск развития заболевания с возрастом увеличивается в 4-5 раз. Соотношение заболеваемость/смертность при РЛ самое неблагоприятное – умирают до 95,6% заболевших.*

Цель исследования **–** *анализ эпидемиологической ситуации по раку лёгких в Республике Казахстан за последние 5 лет с оценкой основных эпидемиологических показателей с учетом гендерного фактора.*

Результаты: *За исследуемые пять лет (2014-2018) соотношение мужчин и женщин, больных раку лёгких, составляло 4,2:1 и оставалось устойчивым все эти годы. Плавное снижение уровня смертности с 16‰ в 2014 г. до 12,9‰ в 2018 г. коррелировало с динамикой соотношения смертности к заболеваемости, которое составило 67,5% в 2014 г. и 60,0% в 2018 г. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости РЛ у мужчин была достаточно стабильна, с тенденцией к снижению от 46,8‰ в 2014 г. до 43,0‰ в 2018 г. Диаграмма смертности у мужчин имела более крутой изгиб – от 32,0‰ в 2014г. до 24,2‰ в 2018 г., что наглядно продемонстрировало достигнутый в последние годы прогресс в диагностике и лечении РЛ в РК. Показатели заболеваемости РЛ у женщин, наоборот, имели тенденцию к росту – с 7,6‰ в 2014 г. до 7,8‰ в 2018 г., с незначительным темпом прироста в 2,6%. В противовес этому, смертность у женщин стабильно снижалась – с 4,6‰ в 2014 г. до 3,5‰ в 2018 г., темп прироста составил –31,4%.*

Заключение: *Результаты анализа эпидемиологических показателей РЛ в Республике Казахстан показали общую тенденцию к снижению заболеваемости и смертности независимо от пола. Однако можно ожидать роста заболеваемости данной нозологией у женщин, что соответствует общемировой тенденции. За анализируемый период улучшились первичная диагностика (за счет обновления парка диагностического оборудования в стране) и лечение РЛ (за счет внедрения в Республике методов молекулярно-генетических исследований, на основе которых проводится персонализированная лекарственная терапия таргетными препаратами в рамках государственного обеспечения).*

Ключевые слова: *эпидемиология, рак легкого, стандартизованные показатели, интенсивные показатели, заболеваемость, смертность.*

Актуальность: Рост заболеваемости раком легкого, по активности сравнимый с эпидемическим процессом, начался в 40-е годы прошлого века. На протяжении последних десятилетий ежегодный прирост заболеваемости РЛ в мире составляет около 1,5%. Риск развития заболевания с возрастом увеличивается в 4-5 раз [1]. Соотношение заболеваемость/смертность при РЛ самое неблагоприятное – умирают до 95,6% заболевших [2].

Несмотря на активную разработку вопросов предупреждения, диагностики и лечения РЛ, данное заболевание продолжает занимать первое место среди причин смерти от рака. РЛ остаётся наиболее распространенным в мировой популяции злокачественным новообразованием – на его долю приходится 20-30% всех случаев в структуре онкологической заболеваемости населения Западной и Центральной Европы, СНГ (РФ, Украина, РК), Северной Америки, Западной и Юго-Восточной Азии, Южной Африки (белого населения), Австралии и Новой Зеландии. Самые высокие показатели смертности от РЛ среди мужчин (более 60 случаев на 100 000 населения) отмечены в странах Восточной и Центральной Европы. В некоторых регионах планеты стандартизированные показатели смертности превышают 100 на 100 тысяч населения [3].

В данной работе представлены результаты анализа эпидемиологической ситуации по раку лёгких в Республике Казахстан за последние 5 лет (2014-2018 годы) с оценкой основных эпидемиологических показателей с учетом гендерного фактора.

Материалы и методы: за период 2014-2018 гг. проведен сбор форм 030-6/у (n 19379 – C34) базы дан-

ных ЭРОБ. Создание базы данных осуществлялось в программе Microsoft Excel.

Статистическая обработка материала производилась на персональном компьютере при помощи программы математической обработки данных с помощью пакета IBM SPSS Statistics 19 (trial-версия). Вычисление статистических показателей проведены по методикам Международного агентства по изучению рака (МАИР) [4], также рассчитаны стандартизованные показатели (мировой стандарт World 2001) [5]. Для расчета эпидемиологических статистических показателей использованы данные Агентства по статистике РК о среднегодовой численности населения и половозрастной состав населения. Стандартизованный по возрасту показатель *(STAND)* рассчитывается по формуле:

$$STAND = \frac{\sum_{i=1}^{A} a_i w_i}{\sum_{i=1}^{A} w_i}$$

где w_i – численность возрастной группы *i* стандартного населения, где *i=1, 2,….A;* a_i – повозрастной показатель соответствующей возрастной группы.

Выживаемость рассчитывалась от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента. Сбор информации был завершен 1 января 2019 года.

Результаты и Обсуждение:

Ситуация по РЛ в мире

Регистр GLOBOCAN дает исчерпывающую информацию по распространению онкопатологии по всему миру. Согласно предыдущей пятой версии GLOBOCAN, в 2012 году в мире было зарегистрировано 1,8 миллиона новых случаев РЛ (12,9% от общего числа всех новых случаев онкозаболеваний), из них, 58% – в менее развитых регионах, и около 1,59 миллиона смертей от РЛ (19,4% от общего числа смертей от онкозаболеваний) [6]. В 2018 году РЛ продолжал лидировать в структуре заболеваемости и смертности от онкозаболеваний: за указанный год в мире диагностировано 2 093 876 новых случаев РЛ, что составило 11,6% от всех онкозаболеваний; 1 761 007 (18,4%) человек умерли от этой нозологии [7].

Среднемировая заболеваемость РЛ составила 27,4‰, смертность от РЛ – 23,1‰. Несмотря на положительную динамику соотношения смертности и заболеваемости и снижение данного показателя с 95,6% в 90-е годы до 84,3% в 2018 г., доля умерших от РЛ остается высокой. Показатели заболеваемости (на 100 000 жителей, приведены по возрастной структуре к мировому стандарту World) по странам находятся в интервале от 7,0‰ в Узбекистане и 16,4‰ в Бразилии до 81,1‰ в Германии, 85,9‰ в Дании и 93,5‰ в Японии. Однако несмотря на высокий уровень заболеваемости, именно в развитых странах мира отношение смертности к заболеваемости ниже среднемирового (84,3%): Австралия – 66,9%, США – 67,0%, Японии – 69,0%, Великобритания – 72,2%, что может свидетельствовать о высоком уровне организации онкологической помощи . С другой стороны, в странах, которые можно было бы отнести к регионам с низким бременем РЛ, а именно: страны СНГ (Узбекистан, Казахстан, Киргизия, Украина, Российская Федерация), некоторые страны Западной Европы (Швеция, Польша, Словакия) и Юго-Восточной Азии (Корея, Китай), объективный показатель онкологического бремени по РЛ не просто превышает среднемировой уровень (84,3%), но в ряде стран превышает 90%, что свидетельствует о реальных проблемах в диагностике и лечении рака этой локализации [8].

В эту группу «неблагоприятных» по РЛ стран входит и Республика Казахстан. РЛ в Казахстане на протяжении 30 лет занимает одно из приоритетных мест в структуре онкозаболеваемости и первое место в структуре онкосмертности. При сравнении уровня заболеваемости с показателями других стран (по данным GLOBOCAN), мы видим, что данные по Казахстану не настолько высоки, как например, в Японии, Дании или Германии. Этот факт, возможно, свидетельствует о наличие некоторых проблем в диагностике РЛ в Казахстане (рисунок 1).

В последние годы, в связи с повсеместным внедрением компьютерной томографии, в странах с низким уровнем заболеваемости, куда входит и Казахстан, отмечают тенденцию к увеличению доли впервые выявленных случаев с ранними стадиями, что приводит к своевременному и радикальному лечению. Снижение смертности от РЛ может быть достигнуто за счёт решения двух основных задач: внедрение алгоритма ранней диагностики и скрининга РЛ и организация эффективного прецизионного лечении данного заболевания во всём его многообразии.

Ситуация по РЛ в Казахстане

Мы поставили задачу провести анализ основных статистических показателей для оценки реальной картины по эпидемиологии РЛ в Казахстане. По данным Электронного регистра онкологических больных (ЭРОБ) Республики Казахстан, в 2018 г. заболеваемость РЛ составила 20,3 на 100 тыс. населения. На долю РЛ пришлось 17,6% всех летальных исходов по причине онкопатологии в год, что в абсолютных показателях составило 2377 смертей [9].

Показатели смертности от РЛ в течение 2010-2013 гг. практически не менялись, оставаясь на уровне 17,6‰-17,5‰. Только в 2014 г. он впервые снизился до 16,0 случаев на 100 000 населения. Мы можем предположить, что этот факт связан с внедренной в 2012 г. «Программой развития онкологической помощи в РК», благодаря которой с 2012 г. пациентам стали доступны первые таргетные препараты при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), а именно ингибиторы тирозинкиназ. Кумулятивный эффект их свободного доступа, покрываемого государственным бюджетом, отразился на показателе смертности, начиная с 2014 г. Как показал анализ, плавное снижение уровня смертности продолжалось с 14,6‰ в 2015 году до 12,9‰ в 2018 году. При этом самый минимальный показатель был зарегистрирован в 2017 г. – 12,4 случая на 100 000 населения (рисунок 2).

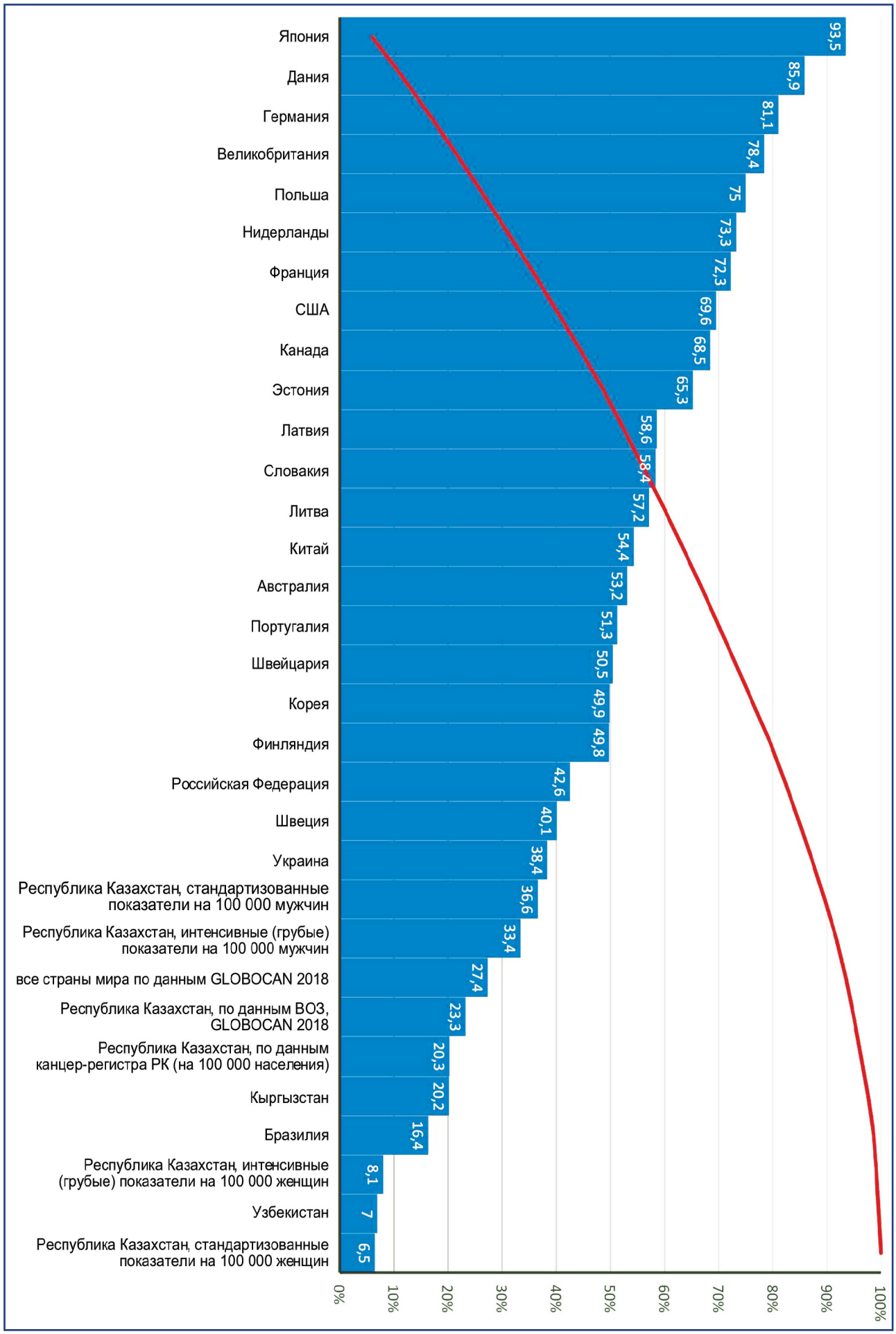


Рисунок 1 – Показатели заболеваемости населения мира на 100 000 населения и кривая Парето

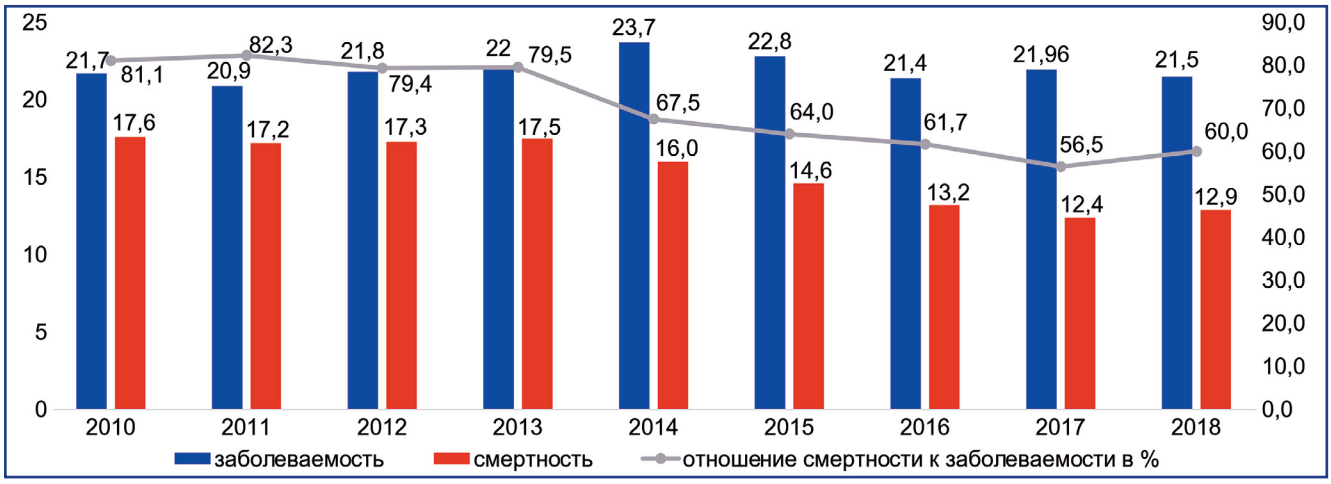


Рисунок 2 – Динамика основных эпидемиологических показателей РЛ в Республике Казахстан, 2010-2018 гг.

Отношение смертности к заболеваемости коррелирует с показателем смертности, показывая аналогичную тенденцию. В 2010 г. данное отношение составило 81,1%, в 2014 г. понизилось до 67,5% и к 2018 г. достигло 60,0%. Максимальный пик снижения, по данным казахстанских онкологов, был зарегистрирован в 2017 г. (56,5%). Тем самым по данному показателю Казахстан приблизился и даже обогнал развитые страны [8]. Как показал анализ различных источников по статистике онкологической помощи в РК, данные республиканских показателей отличаются от GLOBOCAN. Не беремся судить, в чем причина этого. Тем не менее, положительная тенденция в динамике смертности может оцениваться как показатель определенного прогресса в диагностике и лечении этой нозологии в нашей стране (рисунок 3).

Кроме того, мы решили оценить динамику основных статистических показателей РЛ в Казахстане по гендерному признаку, учитывая тенденцию изменения структуры заболеваемости НМРЛ в последние 20 лет. Если в XX столетии превалирующим типом НМРЛ был плоскоклеточный рак у курильщиков, то XXI век ознаменовался ростом аденокарциномы у некурящих и женщин, с преобладанием в азиатской популяции и в молодом возрасте. Конечно, необходимо учитывать тот факт, что РЛ сохраняет свою гендерную особенность в распространенности и исходе заболевания.

Анализ заболеваемости РЛ в Казахстане за исследуемые пять лет (2014-2018) показал, что соотношение мужчин и женщин среди пациентов с РЛ составляло 4,2:1 и оставалось устойчивым все эти годы. Это подтверждает недостаточную эффективность борьбы с табакокурением [9] в противовес данным Европейских стран и США, где четко прослеживается тенденция к росту заболеваемости у женщин и снижению у мужчин [10].

Для получения объективной оценки был проведен анализ «грубых» и стандартизированных показателей, показавший, что тенденция к снижению заболеваемости в целом по РК среди обоих полов имела место как по интенсивным («грубым»), так и по стандартизованным показателям. При этом коэффициент динамики снижения заболеваемости составил R2=0,728 по интенсивным показателям и R2=0,34 по стандартизированным показателям (рисунок 3).

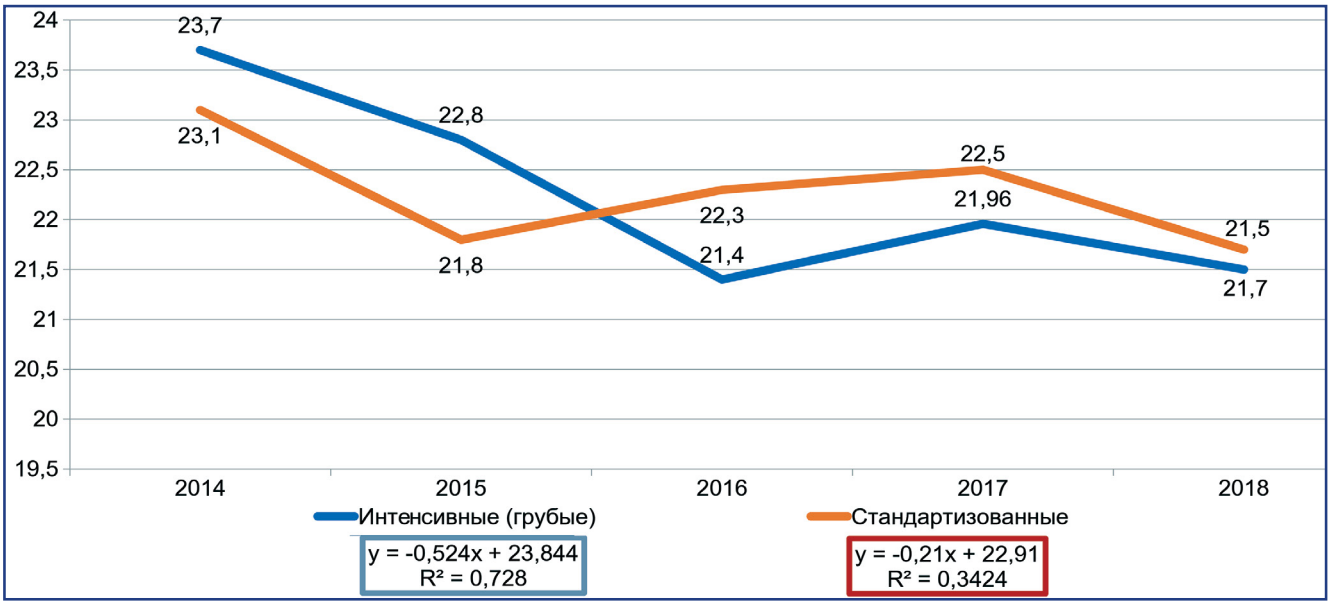


Рисунок 3 – Интенсивные «грубые» и стандартизованные показатели заболеваемости РЛ в Республике Казахстан, 2014-2018 гг., оба пола

Диаграмма показателей смертности демонстрирует более выраженную тенденцию к снижению в стандартизованных показателях по сравнению с интенсивными («грубыми»): коэффициент снижения стандартизованных показателей равен R^2=0,879 против R^2=0,81 для интенсивных показателей смертности (рисунок 4).

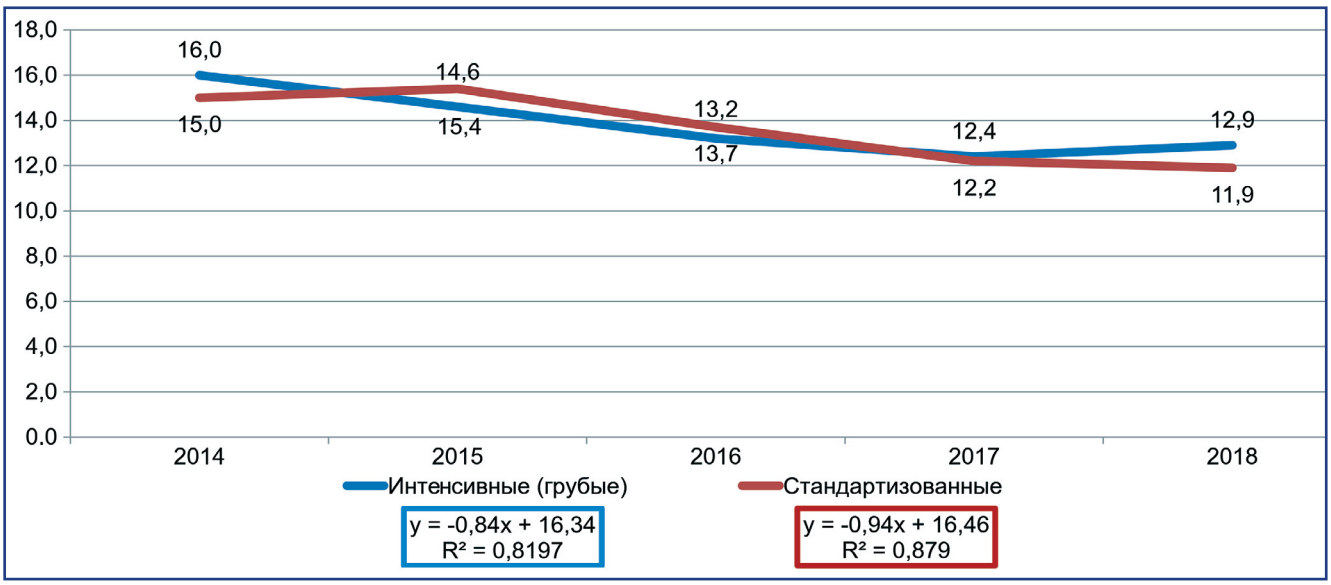


Рисунок 4 – Интенсивные «грубые» и стандартизованные показатели смертности от РЛ в Республике Казахстан, 2014-2018 гг., оба пола

При оценке анализируемых показателей по гендерному признаку мы получили следующие результаты. Интенсивные («грубые») показатели заболеваемости РЛ у мужского населения РК при пересчете на 100 000 мужчин плавно снижались с 39,8‰ в 2014 г. до 35,1‰ в 2018 г. Показатели смертности зарегистрированы на уровне 27,5‰ в 2014г. и 21,6‰ в 2018 г., что может свидетельствовать об улучшении качества диагностики и лечения. Показатель бремени онкологической патологии – отношение смертности к заболеваемости – снизился с 69,1% в 2014 г. до 62,4% в 2018 г., что подтверждает тенденцию к уменьшению заболеваемости и смертности от РЛ среди мужского населения. Коэффициент снижения составил R^2=0,68 (рисунок 5).

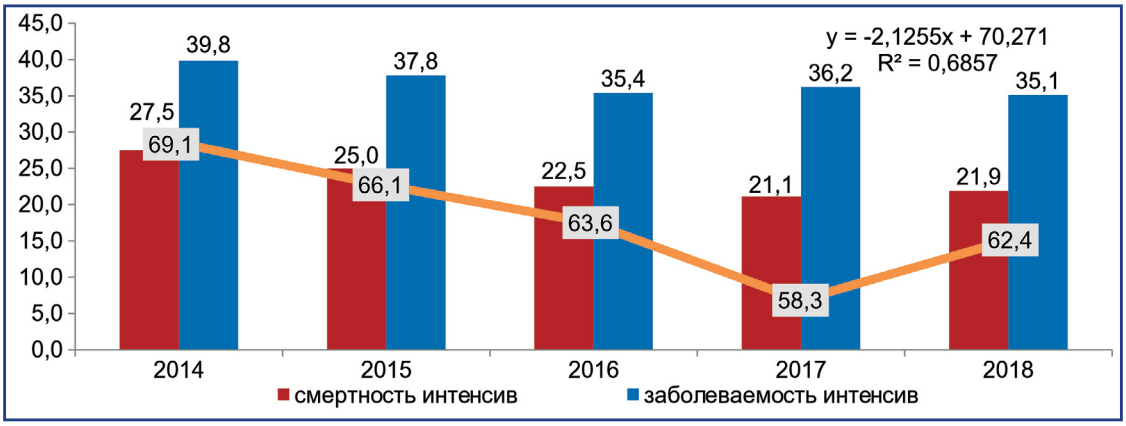


Рисунок 5 – Пятилетняя динамика основных интенсивных эпидемиологических показателей по РЛ у мужчин в Республике Казахстан, 2014-2018 гг.

Если динамику стандартизованных показателей заболеваемости РЛ у мужчин можно оценить как стабильную, учитывая незначимое снижение за 5 лет (с 46,8‰ в 2014 г. до 43,0‰ в 2018 г.), то диаграмма смертности имела более крутой изгиб: от 32,0‰ в 2014г. до 24,2‰ в 2018г., что наглядно демонстрирует достигнутый в последние годы прогресс в диагностике и лечении этой категории пациентов в РК. Отношение смертности к заболеваемости подтверждает данную тенденцию, показывая снижение с 68,4% в 2014г. до 56,3% в 2018 г. Коэффициент снижения был выражен сильнее, чем при оценке интенсивных показателей, и составил R^2=0,96 (рисунок 6).

Несмотря на наблюдаемую в мире тенденцию к росту заболеваемости РЛ среди женщин [10], по данным казахстанских онкологов подобной динамики в республике не отмечено. За период с 2014 по 2018 гг. интенсивные («грубые») показатели заболеваемости РЛ у женщин оставались на одном уровне – 8,8‰ в 2014 г. и 8,7‰ в 2018 г. В тоже время, показатели смертности у

женщин плавно снижались – с 5,4‰ в 2014 г. до 4,5‰ в 2018 г., что можно считать свидетельством улучшения качества диагностики и лечения в РК. Положительная динамика эпидемиологической ситуации по РЛ среди казахстанских женщин подтверждается изменением отношения смертности к заболеваемости – с 61,1% в 2014 г. до 51,7% в 2018 г. Коэффициент аппроксимации составил R^2=0,73 (рисунок 7).

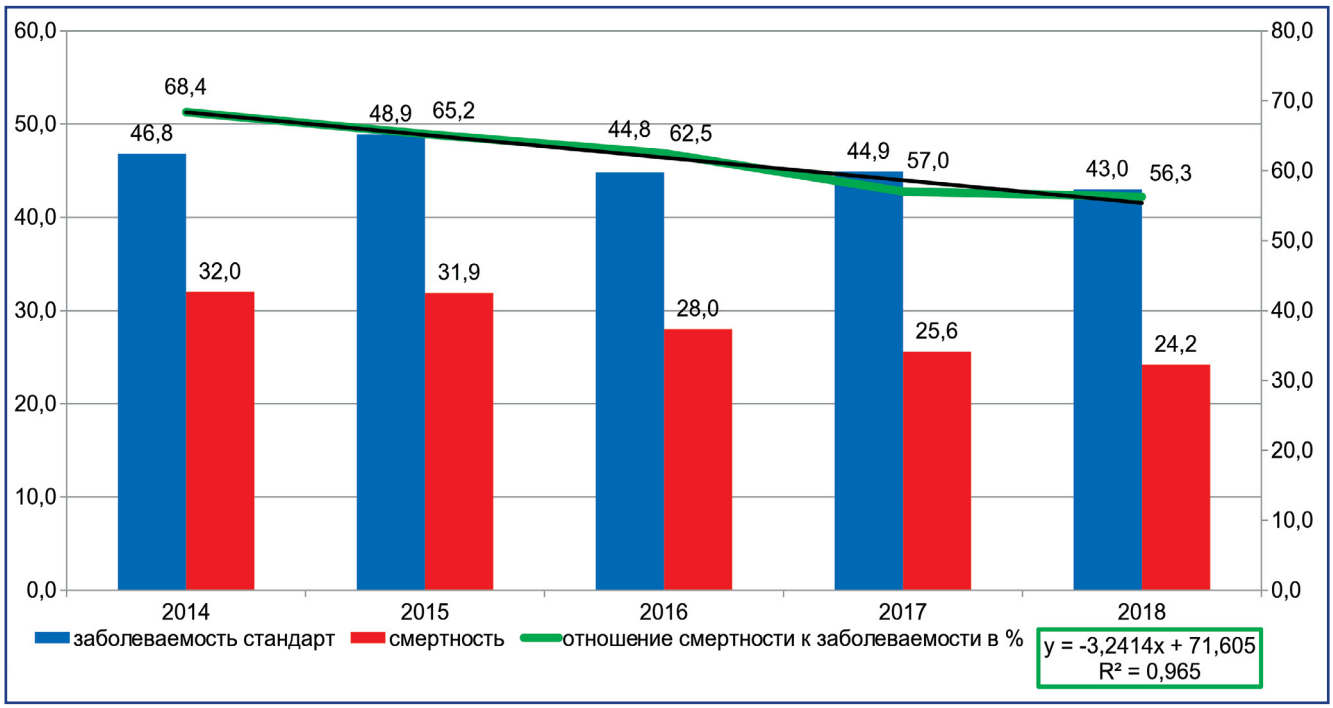


Рисунок 6 – Пятилетняя динамика основных стандартизованных эпидемиологических показателей РЛ у мужчин в Республике Казахстан, 2014-2018 гг.

Рисунок 7 – Пятилетняя динамика основных интенсивных эпидемиологических показателей по данной нозологии у женщин в Республике Казахстан, 2014-2018 гг.

Несколько иная картина эпидемиологических показателей получена при анализе стандартизованных показателей РЛ среди женщин в РК. Уровень заболеваемости этой нозологией у женщин имел тенденцию к росту с незначительным темпом прироста в 2,6% – с 7,6‰ в 2014 г. до 7,8‰ в 2018 г. В противовес этому, смертность стабильно снижалась – с 4,6‰ в 2014 г. до 3,5‰ в 2018 г., темп прироста составил минус 31,4%. Отношение смертности к заболеваемости отражало общую тенденцию в эпидемиологии РЛ в Казахстане среди женского населения, понизившись с 60,5% в 2014 г. до 44,9% в 2018 г. Коэффициент снижения составил R^2=0,93 (рисунок 8).

Рисунок 8 – Пятилетняя динамика основных стандартизованных эпидемиологических показателей по данной нозологии у женщин в Республике Казахстан, 2014-2018 гг.

Выводы: Анализ пятилетних изменений основных эпидемиологических показателей по РЛ показал, что у мужчин заболеваемость в динамике имела тенденцию к снижению, при этом у женщин уровень заболеваемости в интенсивных («грубых») показателях практически остался на прежнем уровне (рисунок 9).

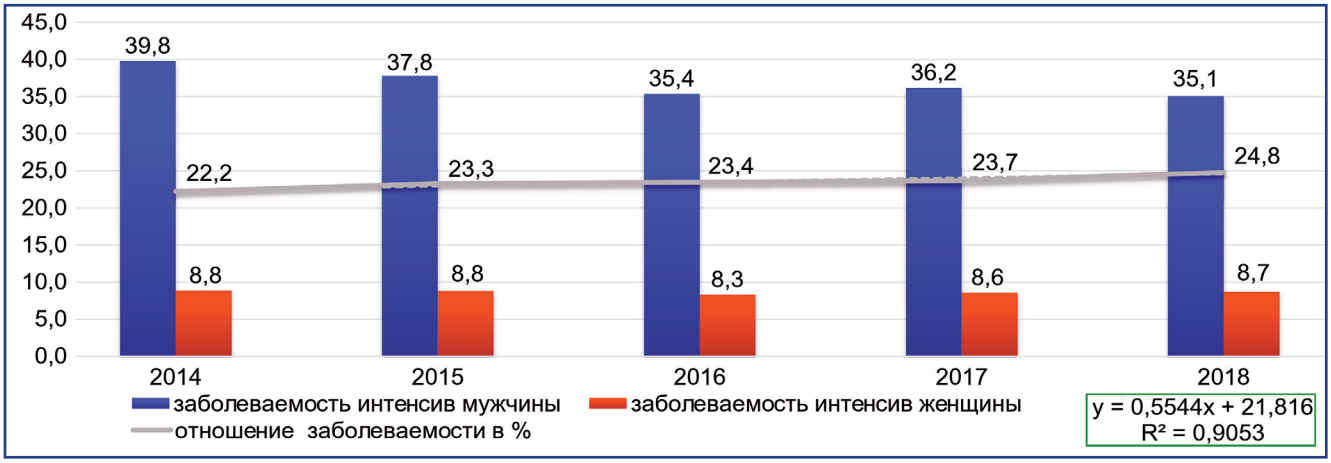


Рисунок 9 – Заболеваемость РЛ по полу в Республике Казахстан, 2014-2018 гг.

При сравнении смертности с учётом гендерного признака обращает на себя внимание тот факт, что смертность от РЛ у мужчин была в 5 раз выше, чем у женщин. То есть, соотношение частоты смертей от РЛ у мужчин и женщин составило 5:1, а по заболеваемости РЛ - 4,2:1.. Данный факт наводит на мысль, что мужской пол является фактором риска и неблагоприятным прогнозом при РЛ. Это может быть несомненно продемонстрировано только при оценке выживаемости по половому признаку (рисунок 10). Если говорить о тенденции смертности от РЛ у мужчин и женщин при оценке интенсивных показателей, то за 5 лет уровень смертности у мужского населения стабильно снижался с 2014 по 2018 гг. с отрицательным темпом прироста в 20,4%, чего не скажешь в отношении женщин, страдающих РЛ. Уровень смертности от РЛ у женщин за 5 лет снизился только на 16,6%. При этом необходимо подчеркнуть, что при общей стабильности соотношения «смертность у женщин/смертность у мужчин» за 5 лет прослеживается незначительный рост этого соотношения, что может косвенно свидетельствовать об увеличении доли женщин, умирающих от РЛ (рисунок 10).

Для подтверждения или опровержения сказанного выше, мы составили прогноз отношения «РЛ женщины/РЛ мужчины» по показателям заболеваемости и смертности на 20 туров вперед. Полученные результаты продемонстрировали тенденцию снижения двух основных онкоэпидемиологических показателей у мужчин, с более выраженной динамикой по заболеваемости (R^2=0,79) и более пологим снижением по смертности

(R^2=0,13). В противовес этому, у женщин прогнозируется значительный прирост заболеваемости РЛ (R^2=0,69) с одновременной тенденцией к снижению смертности (R^2=0,82) (рисунок 11).

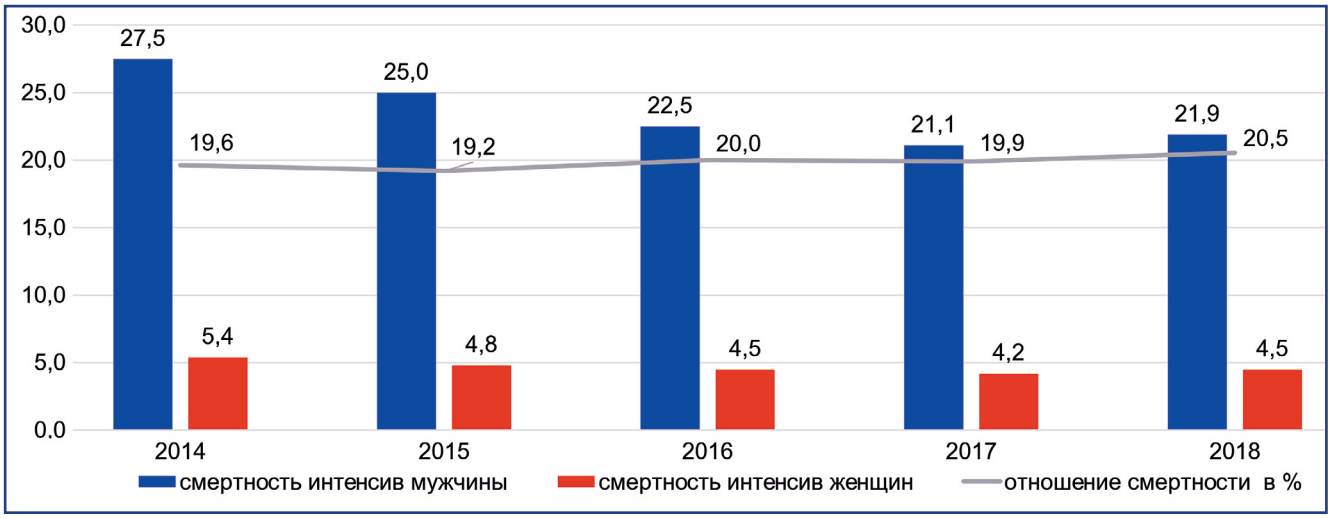


Рисунок 10 – Смертность от РЛ по полу в Республике Казахстан, 2014-2018 гг.

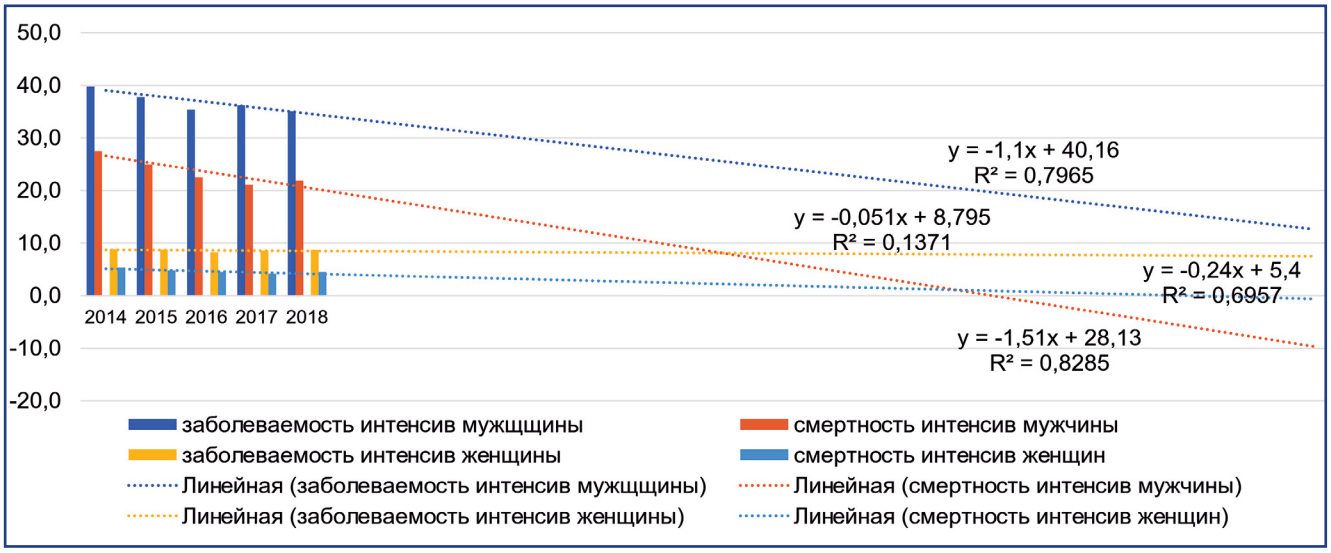


Рисунок 11 - Заболеваемость и смертность от РЛ в Республике Казахстан, оба пола, прогноз

С одной стороны, анализ эпидемиологических показателей РЛ в Республике Казахстан показал общую тенденцию к снижению заболеваемости и смертности от РЛ у обоих полов. Однако можно ожидать роста заболеваемости данной нозологией у женщин, что соответствует общемировой тенденции. Несмотря но то, что показатель «отношение смертности к заболеваемости» в Республики Казахстан по данным GLOBOCAN 2018 находится на уровне развивающихся стран и равен 89,7%, что отражает имеющиеся проблемы в лечении и диагностике РЛ, стабильная динамика снижения смертности от РЛ в Республике Казахстан все же является признаком положительных изменений в работе онкологической службы страны. За анализируемый период улучшилась первичная диагностика РЛ, что стало возможным за счет обновления парка диагностического оборудования в стране и внедрения в Республике Казахстан методов молекулярно-генетических исследований, на основе которых, в рамках государственного обеспечения, проводится персонализированная лекарственная терапия таргетными препаратами: ИТК, препаратами антиангиогенного воздействия, а также иммунотерапия [11].

Список использованных источников:

1. Нелюдин В.А., Эрдинева Б. В. Об эпидемиологии рака легких // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – №1. – С. 66-69;

2. Аристидов Н.Ю. Сравнительная оценка эффективности лечения больных раком легкого: автореф. дис. … канд. мед.наук. – СПб, 2011. – 138 с.;

3. Трахтенберг А.Х. Клиническая онкопульмонология. – Москва: ГЭОТАР - Медиа, 2000. – С. 28;

4. Организация онкологической службы в России (методические рекомендации, пособие для врачей) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Б.Н. Ковалева. – М.: ФГУ МНИОИ им П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2007. – Часть 2. – 663 стр;

5. Ahmad O.B. et al. Age standardization of rates: a new WHO standard. – Geneva: World Health Organization, 2001. – T.31. – P. 1–14. www.who.int/healthinfo/paper31.pdf;

6. Cheng T.Y., Cramb S.M., Baade P.D., Youlden D.R., Nwogu C., Reid M.E. The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics // Journal of Thoracic Oncology. – 2016. - №11 (10). – P. 1653 – 1671. doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.021;

7. Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Zholdybay Zh.Zh., Panina A.S. Lung cancer epidemiology in the Republic of Kazakhstan // Oncol. Radiol. Kazakhstan. – 2019. – №2. – P. 8-14. oncojournal.kz/docs/archive/en/divided/journal_oncology_radiology_in_Kazakhstan_2019_02en-10-16.pdf;

8. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018 // www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018. 19.06.2019;

9. Кайдарова Д.Р., Чингисова Ж.К., Шатковская О.В., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Мейрманов Н.О., Жылкайдарова А.Ж. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018г. – Алматы, 2019;

10. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global Cancer Statistics // CA Cancer J. Clin. – 2011. – Vol. 61(2). – P. 69-90. doi: 10.3322/caac.20107;

11. *Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. О внесении изменений и дополнений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 июля 2018 года № 434 «Об утверждении списка лекарственных средств, изделий медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования, закупаемых у Единого дистрибьютора на 2019 год: утв. 27.04.2019, № ҚР ДСМ-55.*

ТҰЖЫРЫМ

***В. Макаров*[1,2], *Д. Қайдарова*[3], *С. Есентаева*[4], *Ж. Қалматаева*[1], *Р. Қадырбаева*[2]**

[1]әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;
[2]Алматы онкологиялық орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы;
[3]Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы, Қазақстан Республикасы;
[4]Қазақ-Ресей Медицна Университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

Гендерлік факторды есепке ала отырып, 2014-2018 жылдар аралығында Қазақстан Республикасындағы өкпе қатерлі ісігінің негізгі эпидемиологиялық көрсеткіштеріне талдау жасау

Өзектілігі. *Соңғы онжылдықта әлем бойынша өкпенің қатерлі ісігімен аурушаңдық көрсеткіші жыл сайын 1,5%-ға өсіп келеді. Популяцияның жасы ұлғайған сайын ауру қаупі де 4-5 есе өсуде. «Аурушаңдық – өлім – жітім» көрсеткіштерінің арақатынасы өкпенің қатерлі ісігінде көңіл қоншытпайды, ауырғандардың 95,6%-ы қайтыс болады.*

Зерттеудің мақсаты. *Гендерлік факторды есепке ала отырып, Қазақстан Республикасындағы соңғы 5 жылда өкпе қатерлі ісігінің негізгі эпидемиологиялық көрсеткіштеріне талдау жасау.*

Нәтижелері. *Зерттелген бес жыл ішінде (2014-2018) өкпе қатерлі ісігімен ауыратын ерлер мен әйелдердің арақатынасы 4,2:1 болды және осы жылдар ішінде тұрақты болып қала берді. Өлім-жітім деңгейінің 2014 жылғы 16‰-ден 2018 жылғы 12,9‰-ге дейін біртіндеп төмендеуі өлім-жітім коэффициентінің динамикасымен байланысты болды, ол 2014 жылы 67,5% және 2018 жылы 60,0% құрады. Ерлер арасындағы өлімжітім диаграммасы 2014 жылы 32,0‰-ден 2018 жылы 24,2‰-ге дейін күрт өзгерді, бұл соңғы жылдары ҚР-да өкпе қаетрлі ісігін диагностикалау мен емдеуде қол жеткізілген прогресті айқын көрсетті. Әйелдер арасындағы өкпе қатерлі ісігімен сырқаттанушылық көрсеткіштері, керісінше, өсу үрдісіне ие болды – 2014 жылғы 7,6‰-ден 2018 жылы 7,8‰-ге дейін, өсу қарқыны 2,6%-ға төмен. Керісінше, әйелдердегі өлім – жітім тұрақты төмендеді, 2014 жылғы 4,6‰-ден 2018 жылы 3,5‰-ге дейін өсу қарқыны минус 31,4%-ды құрады.*

Қорытынды. *Қазақстан Республикасында өкпенің қатерлі ісігімен аурушаңдық пен өлім-жітімді талдау нәтижелері жыныстық ерекшеліктерге қарамастан екі көрсеткіштің де төмендеуін көрсетті. Алайда, әйелдер арасында аурушаңдық көрсеткіштерінің өсуін күтуге болады, бұл өз кезегінде жалпы әлемдік үрдіске сәйкес келеді. Талданып отырған кезеңде өкпенің қатерлі ісігінің бастапқы диагностикасы жақсарды, бұл елдегі диагностикалық жабдықтар паркін жаңарту есебінен және молекулярлық-генетикалық зерттеулер әдістерін енгізудің нәтижесінде мемлекеттік қаптамасыз ету шеңберінде таргеттік препараттармен дербестендірілген дәрілік терапия жүргізумен тікелей байланысты.*

Түйін сөздер: *эпидемиология, өкпенің қатерлі ісігі, стандартталған көрсеткіштер, интенсивті көрсеткіштер, аурушаңдық, өлімжітім көрсеткіші.*

ABSTRACT

***V. Makarov*[1,2], *D. Kaidarova*[3], *S. Yessentayeva*[4], *Zh. Kalmatayeva*[1], *R. Kadyrbayeva*[2]**

[1]al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;
[2]Almaty Oncology Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan;
[3]Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;
[4]Kazakh-Russian Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Gender-related trends in main epidemiological indicators of lung cancer in the Republic of Kazakhstan, 2014-2018

Relevance: *Over the past decades, lung cancer (LC) incidence worldwide is adding about 1.5% each year. The risk of LC development increases 4-5 times with age. The mortality-to-incidence ratio (MIR) in LC is the most unfavorable – up to 95.6% of patients die.*

The purpose of this study *was to analyze the epidemiological situation with lung cancer in the Republic of Kazakhstan over the past 5 years, with the assessment of main epidemiological indicators by gender.*

Results: *In the previous 5 years (2014-2018), the men to women ratio among LC patients was equal to 4.2:1 and remained stable. A gradual decline in mortality (16‰ in 2014 to 12.9‰ in 2018) correlated with the MIR dynamic pattern (67.5% in 2014 to 60.0% in 2018). The standardized LC incidence in men was declining steadily (46.8‰ in 2014 to 43.0‰ in 2018). A more evident decrease in male mortality from LC (32.0‰ in 2014 to 24.2‰ in 2018) was due to the progress recently achieved in LC diagnostics and treatment in the Republic of Kazakhstan. On the contrary, the LC incidence in women increased by 2.6% a year (7.6‰ in 2014 to 7.8‰ in 2018). The female mortality from LC was declining steadily (4.6‰ in 2014 to 3.5‰ in 2018), with a negative growth rate of minus 31.4%.*

Conclusion: *The analysis of epidemiologic indicators for LC in the Republic of Kazakhstan showed a general downward trend in incidence and mortality regardless of gender. However, we can expect an increase in the female incidence of LC in sync with the global trend. The study period has witnessed the improvement in both the primary diagnostics (due to the renewal of diagnostic equipment in the country) and treatment of LC (through the introduction in the Republic of methods of molecular genetic studies which are the basis for the state-financed personalized drug therapy with targeted agents).*

Keywords: *epidemiology, lung cancer (LC), standardized indicators, intensive indicators, incidence, mortality.*

УДК: 616-006.6-071 DOI: 10.52532/2521-6414-2020-3-57-13-20

Т.Г. ГОНЧАРОВА[1], Д.Р. КАЙДАРОВА[1], Р.Е. КАДЫРБАЕВА[1], М.Г. ОРАЗГАЛИЕВА[1], Д.Г. АДИЛБАЙ[1], D. CHEISHVILI[2,3], F. VAISHEVA[2], M. SZYF[2,3]

[1]Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Республика Казахстан;
[2]Университет McGill, Монреаль, Квебек, Канада;
[3]HKG Epitherapeutics, Гонконг

Разработка метода ранней диагностики рака легких на основе метилирования клеток мононуклеарной фракции крови

Актуальность: *По данным Международного агентства по исследованию рака (IARC), на сегодняшний день рак легкого (РЛ) занимает первое место по онкозаболеваемости во всем мире [1]. В Республике Казахстан ежегодно выявляется около 3800 больных РЛ, из которых более 2000 умирают (годичная летальность более 49,4%) [2]. Вследствие этого сохраняется актуальность проблемы ранней диагностики РЛ. Исследование результатов метилирования ДНК в мононуклеарной фракции периферической крови у людей позволяет предположить их использование в качестве раннего диагностического и прогностического маркера РЛ до выявления злокачественного новообразования визуальными диагностическими методами.*

Цель исследования: *Поиск специфичных диагностических и прогностических маркеров путем определения профиля метилирования ДНК в клетках мононуклеарной фракции периферической крови больных раком легких.*

Результаты: *Маркеры метилирования мононуклеарной фракции крови в островках CG, связанных с генами ICAM5, mir138, SYNE1 и KLK4, были выявлены в 97% образцов плазмы пациентов с РЛ и отсутствовали у здоровых людей. С уровнем специфичности 0,96 и чувствительности 0,84 продемонстрирована возможность применения этих биомаркеров для дифференциации РЛ от 16 других видов рака с помощью данных метилирования NCBI GEO и TCGA.*

Заключение: *Специфичность и высокая чувствительность способа ранней диагностики и прогнозирования РЛ на основе метилирования мононуклеарной фракции крови (обнаружение метилирования островков CG, связанных с генами ICAM5, mir138, SYNE1 и KLK4) позволяют использовать его при скрининге РЛ путем определения профиля метилирования ДНК в клетках мононуклеарной фракции периферической крови.*

***Ключевые слова**: рак легких, эпигенетика, метилирование ДНК, клетки мононуклеарной фракции крови, ранняя диагностика, биомаркер.*

Введение: По данным Международного агентства по исследованию рака (IARC), в настоящее время рак легкого (РЛ) занимает первое место в мире по онкозаболеваемости. Так, в 2018 году было зарегистрировано 2.094 млн новых случаев РЛ (11,6% среди всех злокачественных новообразований(ЗН)) и 1.8 млн случаев смертей от РЛ (18,4% из общего числа смертей от рака) – это первое место по смертности среди всех локализаций [1]. 5-летняя выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) составляет 23%, при мелкоклеточном раке легкого (МРЛ) до 5 лет доживают только 6% пациентов [3].

Проведённый анализ статистических данных по РЛ в Республике Казахстан выявил закономерности заболеваемости и смертности в зависимости от пола и возраста пациентов [2]. В Казахстане РЛ занимает 2 место (11,6%) в структуре онкозаболеваемости у обоих полов, при этом среди мужского населения страны рак лёгкого находится на 1 месте (20,8%), среди женского – на 7 месте (4,3%) [4].

В среднем в Казахстане ежегодно выявляют около 3800 больных РЛ, более 2000 (более 49,4%) из которых умирают в течение года. Заслуживают внимания статистические данные, предоставляемые Кайдаровой Д.Р. и соавторами [4]: из всех 3548 пациентов с РЛ, зарегистрированных в 2012 году в Национальном Канцер-регистре, к 2018 году осталось на диспансерном учете только 246 пациентов. То есть в процентном отношении показатель пятилетней выживаемости составляет 6,9%. Основная причина высокой летальности – позднее выявление РЛ. Несмотря на высокую информированность о РЛ, в 2018 году у большинства пациентов (72,5%) к моменту начала лечения была установлена III-IV стадии заболевания. Поэтому сохраняется актуальность проблемы ранней диагностики первичного РЛ и его рецидивов.

Хотя за большинство процессов в организме отвечают генетические изменения, становится все более очевидным, что отдельные изменения в экспрессии генов обусловлены эпигенетическими трансформациями. Эпигеном отличается большей динамичностью, которая проявляется в метилировании цитозиновых остатков в CG-динуклеотидах ДНК. Предполагается, что иммунологические сдвиги, происходящие в организме при ЗН, приводят к эпигенетическим альтерациям ДНК в клетках периферической крови [5, 6]. Имеющиеся результаты исследования о метилировании ДНК в клетках мононуклеарной фракции периферической крови, дают возможность определения их в роли не только диагностического, но и прогностического маркера РЛ при минимально инвазивной диагностике [7-10].

Несколькими исследованиями установлено, что метилирование ДНК клеток мононуклеарной фракции периферической крови, имеют корреляционные отличия между здоровыми людьми и лицами, имеющими различные ЗН [8, 9]. В одном из исследований с участием 100 пациентов с РЛ ученые обнаружили значимую корреляцию между метилированием p53 и развитием в организме РЛ. В другом исследовании по метилированию ДНК в Т-лимфоцитах при РЛ, при изучении зависимости «случай-контроль», авторы предположили, что изменения метилирования ДНК в периферической крови отражают изменения в самом лёгком [11-13].

Предпосылкой для настоящего исследования явилась необходимость определения диагностических опухолевых биомаркеров рака легкого до его выявления визуальными диагностическими методами. Еще в начале прошлого века Нобелевский лауреат Пауль Эрлих, один из создателей иммунологии, высказал предположение о том, что иммунная система организма играет важную роль в канцерогенезе. Известно, что при колоректальном раке, меланоме, раке пищевода и яичников наличие CD8+ Т-клеток коррелирует с лучшим прогнозом. Профиль метилирования ДНК и транскриптомов опухолей отражают специфический иммунный почерк в зависимости от подтипа опухоли [13, 14]. Однако вопрос о том, существует ли конкретная особенность в иммунных клетках периферической крови при конкретной локализации опухоли, никогда не рассматривался. Поскольку иммунная система играет ключевую роль в контроле роста опухоли, различия в прогрессировании опухоли и восприимчивости к лечению связаны с отличиями в молекулярном программировании иммунных клеток. То есть, при наличии РЛ в иммунных клетках периферической крови больных проявляются особенности профилей метилирования ДНК, и эти сигналы могут служить в качестве самых ранних биомаркеров заболевания.

Предполагается, что иммунологические изменения, происходящие в организме при раке, приводят к эпигенетическим альтерациям ДНК в клетках мононуклеарной фракции периферической крови [5, 6]. Известно, что прогрессивное накопление генетических и эпигенетических изменений, включая точковые мутации, рекомбинацию участков хромосомы, являются одними из главных причин развития РЛ. Результаты исследования метилирования ДНК в клетках мононуклеарной фракции периферической крови позволяют предопределить его роль как предсказывающего маркера [7].

Исследование, проведённое Понамаревой, показало, что у больных с РЛ был значительно повышен уровень метилирования гена RARB2 в ДНК циркулирующих опухолевых клеток крови по сравнению со здоровыми донорами ($p<0.05$). Уровень метилирования гена RARB2 в серии здоровых доноров определялся в количестве 1057±211 копий/мл, увеличиваясь у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких до 4853±606 копий/мл и до 7524±939 копий/мл – у пациентов с РЛ. Индекс метилирования других генов, таких как RASSF1A, в ДНК циркулирующих опухолевых клеток крови также значительно увеличивается у больных с РЛ по сравнению с пациентами с хронической обструктивной болезнью легких и здоровыми донорами ($p<0.05$). При этом у больных с РЛ III стадии уровень метилирования гена RARB2 был статистически значительно выше, чем у больных со стадией I-II ($p<0.05$). Интересны также факты, свидетельствующие о том, что после удаления опухоли этот показатель статистически значительно уменьшался по сравнению с показателем, полученным до лечения, или увеличивался – при прогрессировании или рецидивах заболевания, что было напрямую связано с идентификацией клинических признаков развития болезни [15]. Будак и др. пришли к заключению, что метилировавшие PTPRF, HOXD3, HOXD13 и гены CACNA1A могут быть потенциальными биомаркерами для диагноза и лечения аденокарциномы легкого [11]. Эпигенетический анализ в этой ситуации является единственным предпочтительным методом, позволяющим диагностировать потенциальные патологии в клетках. Важным различием между генетическими и эпигенетическими изменениями является то, что эпигенетические изменения могут быть исправлены при помощи лечения препаратами, которые абсолютно бессильны в случае генетических мутаций.

Известен способ обнаружения РЛ с использованием специфического для РЛ биомаркера, который может детектировать метилирование гена PCDHGA12, в области 5'UTR или в экзоне 1 в клетках больных РЛ, а также использование его как биомаркера для определения стадии прогрессирования заболевания. При помощи диагностического набора, авторы точнее и быстрее диагностировали РЛ на ранней стадии по сравнению с обычными способами и использовали данный набор для прогнозирования и мониторинга РЛ и стадии его прогрессирования [12]. Однако задачей данного и других подобных исследований является повышение чувствительности и специфичности методов ранней диагностики РЛ. Своевременное выявление заболевания на ранних стадиях является основным организационным медицинским мероприятием практического здравоохранения, которое позволит улучшить показатели выживаемости [4].

Многими авторами установлено, что методы эпигенетики обладают огромным диагностическим и терапевтическим потенциалом. Эпигенетический метод относится к малоинвазивным методам, так как для теста достаточно образца плазмы крови обследуемого [16-19]. Вопросы малоинвазивной диагностики РЛ путем определения профиля метилирования ДНК в клетках мононуклеарной фракции периферической крови является актуальными в национальном и международном масштабе.

Цель исследования: Поиск специфичных диагностических и прогностических маркеров путем определения профиля метилирования ДНК в клетках мононуклеарной фракции периферической крови больных раком легких.

Материалы и методы: Поиск маркеров РЛ на основе метилирования клеток мононуклеарной фракции периферической крови проводился на 50 больных с НМРЛ, которые проходили обследование и специализированное противоопухолевое лечение на базе АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Казахстан. Обследование проводилось по Протоколу НТП №AP05131940 «Возможности определения маркеров Т-лимфоцитов в ранней диагностике и прогнозировании рака легких и рака молочной железы» в рамках бюджетной программы 217 «Развитие науки», подпрограмме 102 «Грантовое финансирование научных исследований»; лечение – согласно международным протоколам лечения НМРЛ. У всех исследуемых больных диагноз был гистологически верифицирован.

Критерии исключения: любое выявленное воспалительное заболевание (бактериальная или вирусная инфекция, диабет, астма, аутоиммунное заболевание, заболевание щитовидной железы в период обострения, которые могут изменять характеристики показателей иммунитета).

Контрольную группу составляли 40 здоровых добровольцев-казахстанцев. Также для сравнения использовались данные метилирования из базы NCBI GEO и TCGA для РЛ и 16 других типов рака. Данные обследуемых больных РЛ по половому признаку, возрастным особенностям, распространенности опухолевого процесса отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Данные о группе больных, по половому признаку, возрастным особенностям, распространенности опухолевого процесса

№ п/п	ID пациента	Возраст, лет	Национальность	Пол	Курение	Стадия по классификации TNM	Стадия	Гистологическая верификация
1	el1	61	казах	муж.	да	T3N0M0	II	adenocarcinoma
2	el2	70	казашка	жен.	нет	T2aN0Mo.	IB	adenocarcinoma
3	el3	71	казах	муж.	да	T3NxM0.	III	adenocarcinoma
4	el4	71	русский	муж.	да	T2bN0M0	II	adenocarcinoma
5	el5	64	казашка	жен.	нет	T3N2M0	III	adenocarcinoma
6	el6	61	казашка	жен.	нет	T4NxM1a	IV	adenocarcinoma
7	el7	29	казах	муж.	да	T3N0M0	IIB.	sarcoma
8	el8	65	казах	муж.	да	T3N1M0	III	squamous
9	el9	56	русская	жен.	нет	T3N0M0	II	squamous
10	el10	65	русский	муж.	да	T3N1M0	III	squamous
11	el11	56	казах	муж.	да	T2N0M0	II	squamous
12	el12	46	казах	муж.	нет	T3N2M1	IV	squamous
13	el13	61	казашка	жен.	нет	T3N2M1	IV	adenocarcinoma
14	el14	63	казах	муж.	да	T4N2M1	IV	small cell
15	el15	58	казах	муж.	да	T2N0M0	II	squamous
16	el16	55	кореец	муж.	да	T4NxM1	IV	adenocarcinoma
17	el17	58	казах	муж.	да	T4NxM0	III	small cell
18	el18	54	русский	муж.	да	T3N2M0	III	adenocarcinoma
19	el19	64	русский	муж.	да	T4N0M0	III	adenocarcinoma
20	el20	51	казашка	жен.	нет	T3N1M0	III	squamous
21	el21	49	казах	муж.	да	T3N2M0	III	squamous
22	el22	43	русский	муж.	да	T4N1M1	IV	adenocarcinoma
23	el23	47	казашка	жен.	нет	T2bN2M0.	III	adenocarcinoma
24	el24	71	казах	муж.	да	T3N2M0.	III	squamous
25	el25	43	казашка	жен.	нет	T4N2M0.	III	adenocarcinoma
26	el26	36	русский	муж.	нет	T2bN2M0.	III	squamous
27	el27	64	казах	муж.	нет	T2N2M0.	III	adenocarcinoma
28	el28	39	кореец	жен.	нет	T2N0M0.	II	adenocarcinoma
29	el29	47	азербайджанец	жен.	нет	T2N0M0.	II	squamous
30	el30	34	азербайджанка	муж.	да	T4NxM1.	IV	squamous
31	el31	30	казашка	жен.	нет	T2N1M0.	III	squamous
32	el32	42	азербайджанец	муж.	да	T3N0Mo	III	adenocarcinoma
33	el33	63	казах	муж.	да	T2N0Mo	II	adenocarcinoma
34	el34	60	русский	муж.	да	T3NxMo	III	squamous
35	el35	45	казах	муж.	да	T3N1Mo	III	adenocarcinoma
36	el36	47	казах	муж.	да	T3NxMo	III	squamous
37	el37	45	казашка	жен.	нет	T2NxMo	II	squamous
38	el38	48	казах	муж.	да	T2NxMo	II	squamous
39	el39	55	казах	муж.	да	T3N2M1	IV	small cell
40	el40	80	казах	муж.	нет	T2NxM0	II	squamous
41	el41	39	украинка	жен.	нет	T2N0M0	II	squamous
42	el42	47	казах	муж.	нет	T2N1M0	II	adenocarcinoma
43	el43	33	казах	муж.	нет	T3N0M0	II	squamous
44	el44	71	русская	жен.	да	T4N2M0	III	squamous
45	el45	54	казах	муж.	да	T2N1M0	II	adenocarcinoma
46	el46	43	казах	муж.	нет	T3N0M0	II	adenocarcinoma
47	el47	41	казашка	жен.	нет	T4N1M0	III	adenocarcinoma
48	el48	53	русский	муж.	нет	T3N1M0	III	squamous
49	el49	47	казах	муж.	нет	T2N1M0	II	adenocarcinoma
50	el50	51	казах	муж.	нет	T2aN0M0	IB	adenocarcinoma

Первый забор крови проводили во время первичной диагностики, второй – после противоопухолевого лечения. Кровь забирали в количестве 15,0 мл с использованием вакуумной системы для забора крови в стерильные пробирки VenoSafe с ЭДТА. До проведения молекулярно-генетического анализа образцы периферической крови хранили в морозильной камере при температуре -20°C. Вначале проведено выделение и криоконсервация лимфоцитов и плазмы из цельной крови с использованием фикола. Верхний слой плазмы, который не содержит клеток, использовали для выделения циркулирующей ДНК, а слой лимфоцитов – для выделения геномной ДНК. Плазменную ДНК экстрагировали, используя внутренний «бесклеточный протокол» экстракции ДНК (HKG Epitherapeutics, Гонконг). Извлеченную ДНК конвертировали в бисульфит с использованием набора EZ DNA Methylation-Direct (Zymo Research, Калифорния, США) и хранили при -20° С до начала дальнейшей обработки. Количество выделенной двухцепочечной ядерной ДНК должно было быть не менее 20 ng.

Секвенирование и количественная полимеразная цепная реакция (кПЦР, ПЦР). Секвенирование проводили методом метилирования ДНК при помощи Infinium Methylation Epic bead array на секвенаторе нового поколения Illumina MiSeq (Illumina, Калифорния, США). Для мультиплексного секвенирования проводили два цикла ПЦР. Первый шаг был нацелен на исследование 4 генов (ICAM5, mir138, SYNE1 и KLK4) в геноме, содержащем CG, метилирование которого мы обнаружили во всех клетках РЛ. Последовательность, включённая в праймеры для этого этапа амплификации, соответствовала бисульфит-конвертированной версии той целевой последовательности, которая служила якорем для второй ПЦР. При второй ПЦР добавляли праймер для секвенирования, который определял индексную последовательность, служившую уникальным идентификатором для каждого пациента. Первый цикл ПЦР-амплификации проводили в реакционных смесях, содержащих 2 мкл бисульфит-конвертированной ДНК и Taq ДНК-полимеразы (Thermo Scientific, CA, США), с использованием набора обратных и прямых праймеров: HKGepilung1 – для mir138, HKGepilung2 – для ICAM5, HKGepiLung3 – для SYNE с использованием стандартной амплификации. Второй цикл ПЦР проводили для маркировки каждого ампликона определенным штрих-кодом с использованием серий прямого и обратного наборов штрих-кода HKG. В качестве контроля качества использовали результаты второго ПЦР.

Библиотеку, содержащую одинаковую дозу полученных ампликонов, объединяли в соответствии с их концентрациями дцДНК, определенными с помощью набора для анализа дцДНК Qubit ™ HS (Invitrogen, Калифорния, США), затем дважды очищали, используя очищающие шарики, и определяли количество с помощью ПЦР RealTime (набор для количественного анализа библиотеки NEBNext® для Illumina, New England Biolabs, MA, USA). Затем секвенирование проводили на платформе Illumina с использованием MiSeq Reagent V2 Micro (Illumina, Калифорния, США). После секвенирования файлов FastQ определяли уровень метилирования на каждом участке гена для каждого пациента.

Метилирование было проведено совместно с лабораторией HKG Epitherapeutics Limited (Hong Kong Science Park Shatin, Гонконг), биоинформационный анализ - в лаборатории профессора Moshe Szyf (Канада) при использовании ChAMP пакета в R.

Интегрированный анализ метилирования. Для парного сравнения между группами для каждого биомаркера использовали Т-критерий Стьюдента. Чтобы удостовериться в чувствительности и специфичности исследуемого набора маркеров метилирования ДНК при РЛ, для сравнения использовали открытые базы данных метилирования ДНК (Illumina 450K): TCGA (атлас ракового генома), GSE40279, GSE61496, GSE76269 и GSE66836. Для определения функционально значимых различий в метилировании ДНК при РЛ проводили корреляционный анализ с определением прямой и обратной связи между различиями в метилировании промотора и энхансера.

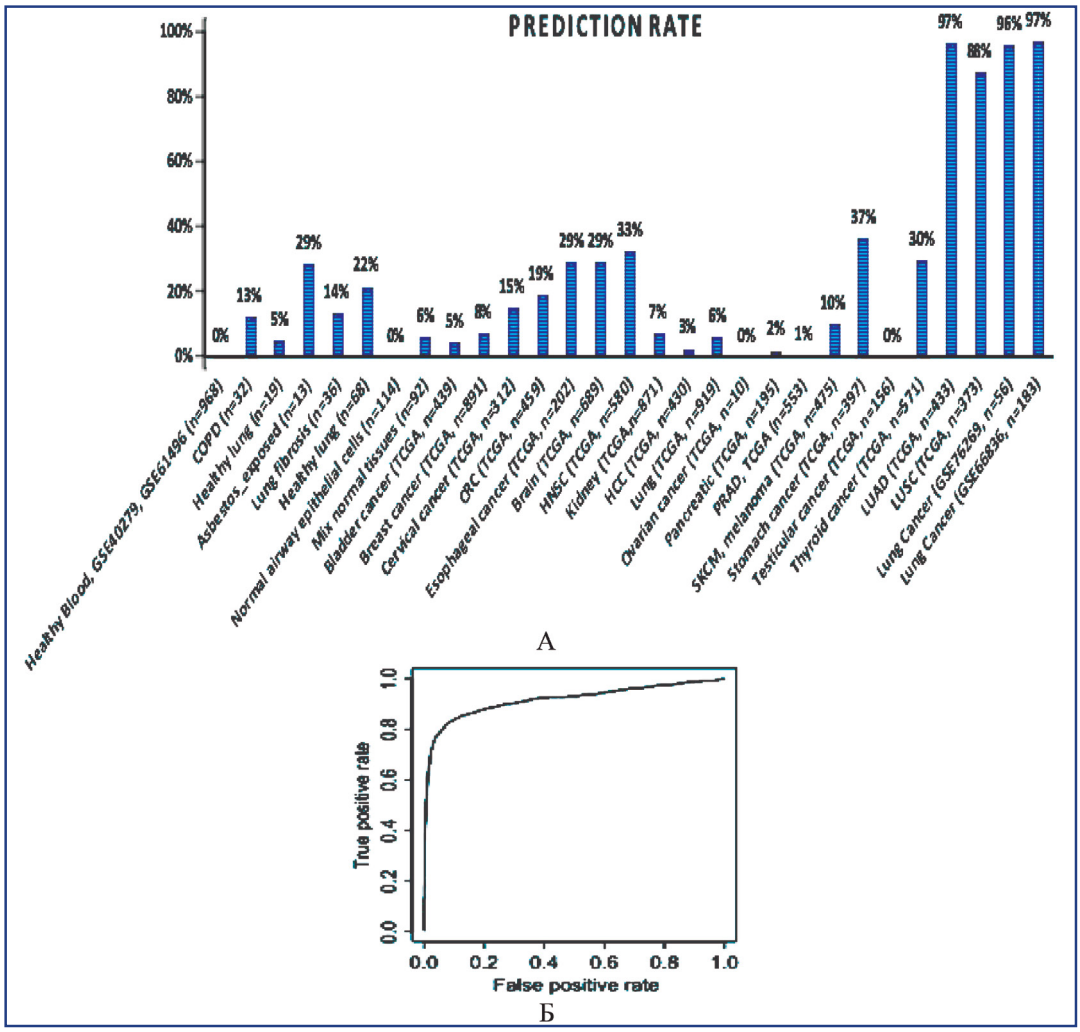
Соблюдение этических принципов при реализации проекта. Исследования проводили в соответствии Законом РК «Об охране здоровья граждан в Республике Казахстан»; «Патентного Закона РК», Закона «Об авторском праве и смежных правах». Протокол исследований одобрен локальным этическим комитетом Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии» (протокол заседания ЛЭК №13/17 от 28.09.2017 г.). От каждого пациента было получено информированное согласие на включение в исследование.

В 2019 году авторы подали заявку на патент. Предварительные результаты исследований были опубликованы авторами в тезисах XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии [17].

Результаты и обсуждение: При поиске маркеров выявления РЛ мы использовали ранее обнаруженные факты, что островки CG, связанные с генами ICAM5, mir138, SYNE1 и KLK4, метилированы в образцах опухоли больных РЛ, что не характерно для других опухолей и образцов крови здоровых людей (рисунок 1).

Анализ основывался на взвешенной оценке метилирования ДНК РЛ на основе вышеуказанных генов и пороговом значении, обнаруженном в тесте для диагностики РЛ в «проверочной когорте». «Проверочная когорта» включала нормализованные значения бета-метилирования ДНК Illumina 450K из GSE66836, GSE63704, GSE76269 и 919 больных РЛ из TCGA. Используя этот взвешенный показатель, 88–97% образцов РЛ были идентифицированы как РЛ (рисунок 1А).

Мы продемонстрировали возможность использования этих маркеров для дифференциации РЛ от 16 других видов рака с помощью данных метилирования базы NCBI GEO и базы TCGA (рисунок 1А). Кривая ROC, представленная на рисунке 1Б, показывает специфичность (0,96) и чувствительность (0,84) этого показателя метилирования для дифференциации РЛ от других видов рака и здоровых тканей.



Легенда: А: Prediction rate – Специфичность прогнозирования; Б: True positive rate – Истинно положительная корреляция, False positive rate – Ложно положительная корреляция.

Рисунок 1 – Чувствительность и специфичность по данным метилирования РЛ: А – специфичность прогнозирования для различных локализаций опухоли (в %), Б – ROC-кривая специфичности и чувствительности диагностики (прямая и обратная корреляция между показателями)

Для получения ответа на вопрос «Можно ли использовать новые маркеры метилирования РЛ для выявления РЛ в плазме крови у пациентов», проведен анализ в независимой тканевой когорте 50 образцов плазмы крови от пациентов с РЛ (таблица 1). В качестве контроля мы использовали пул плазменной ДНК 40 здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

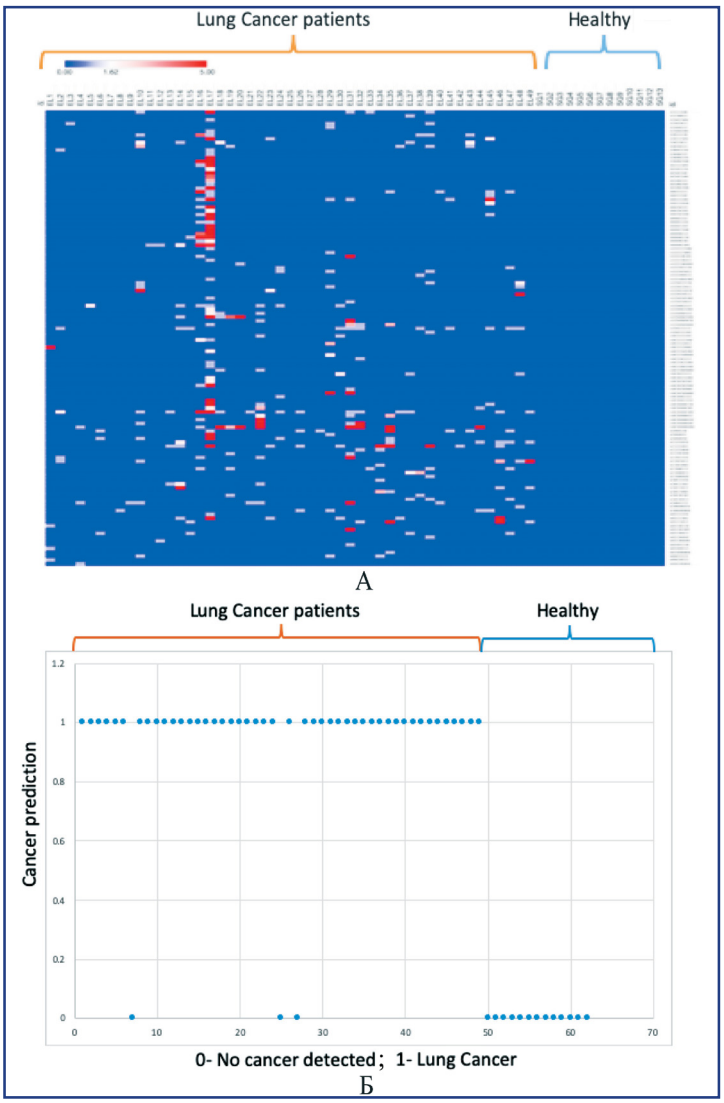
По гистологическому типу, группа больных РЛ (50 пациентов) была представлена аденокарциномой (adenocarcinoma) – 24 больных (48%), плоскоклеточной карциномой (squamous) – 22 больных (44%), карциноидами легкого (small cell) – 3 больных (6 %); саркомой (sarcoma) легкого – 1 больной (2%). Характеристика больных РЛ по локализации опухоли: центральный рак – 21 больной (42%), периферический рак – 29 больных (58%). Распределение больных РЛ по стадиям заболевания TNM: I стадия - 2 пациента (4%), II стадия – 18 пациентов (36%), III стадия – 22 пациента (44%), IV стадия – 8 пациентов (16%). Возраст больных варьировал от 29 до 80 лет, из них было 35 мужчин и 15 женщин, курящих было 25 мужчин и 1 женщина (таблицы 1, 2, 3).

Таблица 2 – Распределение больных РЛ по половым признакам

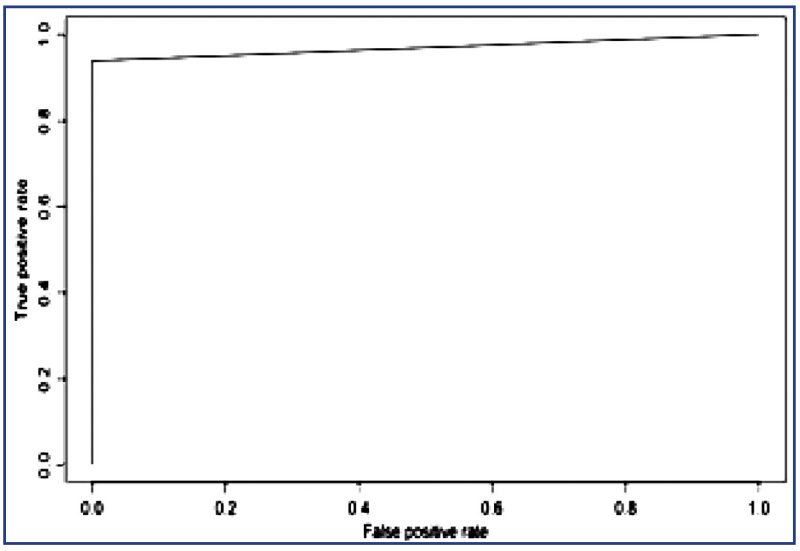
Стадия заболевания	Общее количество больных	Распределение по полу	
		Мужчины	Женщины
I	2	1	1
II	18	13	5
III	22	16	7
IV	8	6	2
Всего	50	35(70%)	15(30%)

Таблица 3 – Распределение больных с РЛ по возрасту

Стадия заболевания	Количество больных	Возраст			
		до 40 лет	40–49 лет	50–59 лет	больше 60 лет
I	2	-	-	1	1
II	18	4	6	4	4
III	22	2	7	4	9
IV	8	1	2	2	3
Всего	50	7	15	11	17



Легенда: А, Б: Lung cancer patients – Пациенты с РЛ, Healthy – Здоровые люди;
Б: Cancer prediction – Прогнозирование рака, 0 – No cancer detected – Рак не обнаружен, 1 - Lung cancer – РЛ;
Рисунок 2 – Тепловая карта профилей метилирования ДНК в плазме больных РЛ и здоровых людей



Легенда: True positive rate – Истинно положительная корреляция, False positive rate – Ложно положительная корреляция
Рисунок 3 – ROC-кривая специфичности и чувствительности диагностики РЛ

Сначала был установлен профиль метилирования ДНК в плазме, полученной от 40 здоровых людей. Отклонение от здорового профиля метилирования ДНК оценивали как рак. Тепловая карта этих профилей для каждого пациента и здоровых контролей представлена на рисунке 2.

Кривая ошибок или ROC-кривая, полученная по данным метилирования плазмы исследованных групп (представлена на рисунке 3), графически характеризует сравниваемые параметры профилей метилирования в группах больных РЛ и здоровых людей, показывая специфичность, равную 1 и чувствительность метода, показатель которого = 0,938.

Выводы: Установлены комбинации CG (связанные с генами ICAM5, mir138, SYNE1 и KLK4), которые можно обнаруживать не только в полученной из опухоли ДНК, но и в плазме пациентов с РЛ, дифференцируя эти комбинации от циркулирующей свободной ДНК в плазме, полученной от здоровых людей. Специфический профиль метилирования опухоли на фоне огромного количества ДНК, полученной из крови или другой нормальной ткани пациента, демонстрирует потенциал маркеров метилирования ДНК в плазме для неинвазивного раннего выявления РЛ у населения.

Данное исследование уникально тем, что предоставляет возможности для дальнейшего глубокого изучения эпигенетических биомаркеров не только в качестве прогностического фактора диагностики РЛ, но и для последующего контроля рецидива ЗН. Также результаты исследования помогут определить динамику в профиле ДНК-метилирования в клетках мононуклеарной фракции периферической крови после проведенного специализированного противоопухолевого лечения не только для анализа значимости теста в прогностическом плане, но и для выявления возможных корреляций между экспрессией биомаркеров и клиническими особенностями течения заболевания. Для подтверждения этих результатов и доказательства правильности выводов для их клинического использования необходимы дальнейшие исследования с большим количеством образцов здоровых людей и больных раком, а также проведение проспективного клинического исследования.

Список использованных источников:

1. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018 // www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan. 19.06.2019;

2. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Жолдыбай Ж.Ж., Жылкайдарова А.Ж., Панина А.С. Рак легких в Республике Казахстан: половозрастные особенности // Онкология и радиология Казахстана. – 2020. – №1 (55). – С. 4-10;

3. Luo Y.H., Luo L., Wampfler J.A., Wang Y., Liu D., Chen Y.M., Adjei A., Midthun D.E., Yang P. 5-year overall survival in patients with lung cancer eligible or ineligible for screening according to US Preventive Services Task Force criteria: a prospective, observational cohort study // Lancet Oncol. – 2019. – Vol. 20(8). – P. 1098–1108;

4. Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Zholdybay Zh.Zh., Panina A.S. Lung cancer epidemiology in the Republic of Kazakhstan // Oncol. Radiol. Kazakhstan. – 2019. – Vol. 2 (52). – P. 10-16;

5. Szyf M. DNA methylation signatures for breast cancer classification and prognosis // Genome Med. – 2012. – Vol. 4. – № 26;

6. Bjaanæs M.M., Fleischer T., Halvorsen A.R., Daunay A., Busato F., Solberg S., Jørgensen L., Kure E., Edvardsen H., Børresen-Dale A.L., Brustugun O.T., Tost J., Kristensen V., Helland Å. Genome-wide DNA methylation analyses in lung adenocarcinomas: Association with EGFR, KRAS and TP53 mutation status, gene expression, and prognosis // Molecule. Oncol. – 2016. – Vol. 10. – P. 330–343;

7. Vesely M.D., Kershaw M.H., Schreiber R.D., Smyth M.J. Natural innate and adaptive immunity to cancer // Annu. Rev. Immunol. – 2011. – Vol. 29. – P. 235–271;

8. Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J., Schreiber R.D. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape // Nature Immunol. – 2002. – Vol. 3(11). – P.991–998;

9. Swann J.B, Smyth M.J. Immune surveillance of tumors // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117(5). – P. 1137–1146;

10. Morris T.J., Butcher L.M., Feber A., Teschendorff A.E., Chakravarthy A.R., Wojdacz T.K., Beck S. ChAMP: 450k Chip Analysis Methylation Pipeline // Bioinformatics. – 2014. – Vol. 30. – P. 428–430;

11. Budak M., Yildiz M. Epigenetic Modifications and Potential Treatment Approaches in Lung Cancers // In: Lung Cancer - Strategies for Diagnosis and Treatment / ed. Alba Fabiola Costa Torres. – Intechopen, 2018. – P. 148;

12. Republic of Korea Exam. Pat. Appl. KR20090013674. Method for detecting lung cancer using lung cancer specific methylated marker gene / A.S. Whan, M.Y. Ho, O.T. Jeong; опубл. 19 Feb 2009. https://europepmc.org/article/pat/kr20090098677;

13. Midthun DE. Early detection of lung cancer [version 1; peer review: 3 approved]. F1000Research. – 2016. – Vol. 5(F1000 Faculty Rev). – № 739;

14. Birse C.E., Lagier R.J., Fitz H.W., Pass H.I., Rom W.N., Edell E.S., Bungum A.O., Maldonado F., Jett J.R., Mesri M., Sult E., Joseloff E., Li A., Heidbrink J., Dhariwal G., Danis C., Tomic J.L., Bruce R.J., Moore P.A., He T., Lewis M.E., Ruben S.M. Blood-based lung cancer biomarkers identified through proteomic discovery in cancer tissues, cell lines and conditioned medium // Clin. Proteomics. – 2015. – Vol. 12. – № 18;

15. Ponamareva A. Epigenetic status of tumor suppression genes and quantitative characteristics of circulating DNA in blood in lung cancer: Abstr. Thesis … Cand. Biol. Sci.: 14.01.12 – Tomsk, 2012. – 127 p.;

16. Аскандирова А.Б., Омарбаева Н.А., Абдрахманова А.Ж., Гончарова Т.Г., Оразгалиева М.Г., Әділбай Д.Г., Кадырбаева Р.Е. Роль эпигенетических исследований в диагностике и лечении рака молочной железы // Онкол. Радиол. Казахстана. – 2019. – №2 (52). – С. 39-44;

17. Гончарова Т.Г., Адилбай Д.Г., Оразгалиева М.Г., Кадырбаева Р.Е., Чеишвили Д., Ваишева Ф. Метод ранней диагно-

стики РЛ на основе метилирования Т-лимфоцитов. – Матер. XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – Казань, 23-25 апреля 2020. // Евраз. Онкол. Ж. – 2020. – Т.8, №2, Приложение. – С. 177-178.

18. Kloten V., Schlensog M., Magnus L., Heide T., Eschenbruch J., Steib F., Tator M., Rose M., Noetzel E. Epigenetic loss of putative tumor suppressor SFRP3correlates with poor prognosis of lung adenocarcinoma patients // J. Epigenetics. – 2018. – Vol. 13(3). – P. 217–227;

19. Brennan K., Flanagan J.M. Is There a Link Between Genome-Wide Hypomethylation in Blood and Cancer Risk? // Cancer Prev. Res. – 2012. – Vol. 5(12). – P. 1345–1357.

ТҰЖЫРЫМ

Т.Г. Гончарова[1], Д.Р. Қайдарова[1], Р.Е. Қадырбаева[1], М.Г. Оразғалиева[1], Д.Ғ. Әділбай[1], D. Cheishvili[2,3], F. Vaisheva[2], M. Szyf[2,3]

[1]Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы, Қазақстан Республикасы;
[2]McGill Университеті, Монреаль, Квебек, Канада;
[3]HKG Epitherapeutics, Гонконг

Қанның мононуклеарлы фракциясының жасушаларын метилизациялауға негізделген өкпе қатерлі ісігін ерте диагностикалау әдісін жасау

Өзектілігі. *Қатерлі ісікті зерттеу жөніндегі халықаралық агенттіктің (IARC) деректері бойынша, бүгінгі күні өкпе қатерлі ісігі бүкіл әлемде онкологиялық аурулар бойынша бірінші орында тұр [1]. Қазақстан Республикасында жыл сайын 3800-ге жуық өкпе қатерлі ісігімен ауыратын науқастар анықталады, олардың 2000-нан астамы қайтыс болады (жылдық өлім-жітім 49,4%-дан асады) [2]. Нәтижесінде өкпе қатерлі ісігін ерте диагностикалау мәселесі өзекті болып қала береді. Адамдардағы перифериялық қанның мононуклеарлы фракциясындағы ДНҚ метилизациясының нәтижелерін зерттеу оларды визуалды диагностикалық әдістермен қатерлі ісікті анықтағанға дейін өкпе қатерлі ісігінің ерте диагностикалық және болжамды маркері ретінде қолдануды болжайды.*

Зерттеу мақсаты: *өкпе қатерлі ісігі бар науқастардың перифериялық қанының мононуклеарлы фракциясының жасушаларында ДНҚ метилизациясының профилін анықтау арқылы нақты диагностикалық және болжамды маркерлерді іздеу.*

Нәтижелері: *icam5, mir 138, SYNE1 және KLK4 гендерімен байланысты CG аралдарындағы мононуклеарлы қан фракциясының метилдену белгілері өкпе қатерлі ісігі бар науқастардың плазмалық үлгілерінің 97% - ында анықталды және сау адамдарда жоқ. 0,96 және 0,84 сезімталдық деңгейімен ncbi GEO және TCGA метилдену деректерін қолдана отырып, басқа 16 қатерлі ісік түрінен өкпе қатерлі ісігін ажырату үшін осы биомаркерлерді қолдану мүмкіндігі көрсетілген.*

Қорытынды: *мононуклеарлы қан фракциясының метилизациясына негізделген өкпе қатерлі ісігін ерте диагностикалау және болжау әдісінің ерекшелігі мен жоғары сезімталдығы (ICAM5, mir138, SYNE1 және KLK4 гендерімен байланысты CG аралдарының метилизациясын анықтау) оны перифериялық қанның мононуклеарлы фракциясының жасушаларында ДНҚ метилизациясының профилін анықтау арқылы өкпе қатерлі ісігін скринингте қолдануға мүмкіндік береді.*

Түйінді сөздер: *өкпе қатерлі ісігі, эпигенетика, ДНҚ метилизациясы, қанның мононуклеарлы фракциясының жасушалары, ерте диагностика, биомаркер.*

ABSTRACT

T.G. Goncharova[1], D.R. Kaidarova[1], R.E. Kadyrbayeva[1], M.G. Orazgalieva[1], D.G. Adilbai[1], D. Cheishvili[2,3], F. Vaisheva[2], M. Szyf[2,3]

[1]Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;
[2]McGill University, Montreal, Quebec, Canada;
[3]HKG Epitherapeutics, Honk Kong

Early diagnostic of lung cancer based on methylation of mononuclear cell fraction: method development

Relevance: *According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), lung cancer (LC) today ranks first in cancer incidence worldwide [1]. In the Republic of Kazakhstan, about 3800 new cases of LC and more than 2000 deaths from LC are registered each year (one-year mortality exceeds 49.4%) [2]. This supports the relevance of early LC diagnostics. The study of DNA methylation in human peripheral blood mononuclear cells suggests the use of this technique as an early diagnostic and prognostic marker for LC before it is detected by visual diagnostics.*

The purpose of the study *was to find specific diagnostic and prognostic markers by DNA methylation profiling peripheral blood mononuclear cells in lung cancer patients.*

Results: *Methylation markers of blood mononuclear fraction were detected in CG islets associated with genes ICAM5, mir138, SYNE1, and KLK4 in 97% of plasma samples from patients with LC and were absent in healthy people. The usability of these markers to differentiate LC from 16 other cancers using NCBI GEO and TCGA methylation data was demonstrated with a specificity of 0.96 and a sensitivity of 0.84.*

Conclusion: *The High enough specificity and sensitivity of the blood mononuclear cells methylation technique (the detection of methylation of CG islets associated with the ICAM5, mir138, SYNE1, and KLK4 genes in PBMC) make it suitable for LC early diagnostics and prognosis during screening.*

Keywords: *lung cancer (LC), epigenetics, DNA methylation, blood mononuclear cells, early diagnostics, biomarker.*

ОӘЖ: 616.831-006:616-08 DOI: 10.52532/2521-6414-2020-3-57-21-24

А.Т. АЛМАБЕК[1], Д.Р. ҚАЙДАРОВА[1], В.Б. КИМ[1], И.Р. ХУСАИНОВА[1]

[1]Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы, Қазақстан Республикасы

Мидың метастатикалық зақымдануы бар науқастардың өмір сүру сапасын бағалауға сәулелік терапияның әсері

Өзектілігі: *Мидың метастатикалық зақымдануы (ММЗ) онкологиялық аурудың ауыр асқынуы болып табылады. Дәрі-дәрмекпен емдеуді жетілдіру науқастардың жалпы өмір сүру деңгейінің артуына алып келгендіктен, мидың метастатикалық зақымдану жиілігі де артты. Екінші жағынан, мидың метастатикалық зақымдануы бар науқастарды емдеу мүмкіндіктері кеңеюде. Оперативтік емдеу мен стереотаксиялық радиотерапия мен радиохирургияның микрохирургиялық әдістемелері белсенді енгізілуде. Тиімді терапия және мидың метастатикалық зақымдануын жергілікті бақылау науқастардың өмір сүру деңгейі мен сапасын болжау үшін өте маңызды.*

Зерттеудің мақсаты: *мидың метастатикалық зақымдануы бар науқастардың өмір сүру сапасын бағалауға сәулелік терапияның әсерін зерттеу.*

Нәтижелері: *Талдау мидың метастатикалық зақымдануы бар науқастардың өмір сүру сапасын, ең алдымен, ісіктің орналасуына, гистобиологиялық қасиеттеріне, отаға дейінгі неврологиялық жетіспеушіліктің ауырлығына, жасына және жынысына байланысты екенін анықтады. Бақылау мидың метастатикалық зақымдануын сақтау үшін маңызды болуы мүмкін науқастың өмір сүру сапасы, бірақ әрдайым аурудың белсенділігі мен таралуымен анықталатын өмір сүруге әсер етпейді.*

Қорытынды: *Мидың метастатикалық зақымдануы бар науқастардың өмір сүру сапасы олардың жағдайын және терапияның әсерін бағалаудың шешуші өлшемі болып табылады. Бұл кез-келген созылмалы ауру кезінде науқастың қалыпты өмір сүруінің шектеулері көбінесе аурудың белгілеріне қарағанда маңызды болып табылатындығына байланысты.*

Түйін сөздер: *онкология, өмір сүру сапасы, сәулелік терапия, бас ми метастазы.*

Кіріспе: Қазіргі заманғы ісікке қарсы дәрілік заттарды және сәулелік терапияның инновациялық әдістерін қолданумен байланысты ісікке қарсы емдеудің жаңа бағдарламаларын енгізу онкологиялық науқастардың өмір сүруін едәуір арттыруға мүмкіндік берді. Алайда, қатерлі ісік ауруының ағымын қиындататын факторлардың бірі – мидың қайталама гематогенді зақымдануы.

Науқастардың өмір сүру сапасының салыстырмалы түрде төмен болуы және осы контингенттің қысқа өмір сүруі сәулелік терапияны қолдана отырып тиімді емдеуді өзекті етеді. Науқастардың осы тобында терапияны барабар таңдау өте өзекті және оның сапасын сақтай отырып, өмір сүру ұзақтығын арттыруға арналған.

Аурудың ағымына көптеген факторлар әсер етеді, мысалы, жас, ісіктің гистологиялық құрылымы, қайталама генез ошақтарының саны, науқастың жалпы жағдайы, неврологиялық белгілердің болуы, экстракраниальды прогрессияның болуы, алдыңғы емдеу. Нәтижесінде, бұл патологияны емдеудің көптеген нұсқалары бар. Олардың тиімділігі үнемі зерттеліп отырады, бірақ осы мәселе бойынша бірдей пікір әлі қалыптасқан жоқ [1]. Сәулелік терапия, атап айтқанда стереотаксикалық радиохирургия және радиотерапия гипофракциялау әдісімен емдеу мидағы метастаздарды емдеудің заманауи тәжірибесінде маңызды рөл атқарады [2]. Бұл әдістемелер бір және бірнеше метастаздарда бүкіл мидың толық сәулеленуіне дейін немесе одан кейін ошақтық дозаны эскалациялау нұсқасы ретінде, сондай-ақ өздігінен қолданылады [3].

Мидағы метастаздармен ауыратын науқастарды емдеу пациенттің клиникалық факторларына (функционалды мәртебесі, жасы, аурудың интракраниальды және экстракраниальды таралуы) және ісіктің генетикалық өзгеруіне негізделген кезде мультидисциплинарлық тәсілді қажет етеді [4].

Қазіргі уақытта өмір сүру сапасын зерттеу клиникалық зерттеулердің салыстырмалы түрде жаңа саласы болып табылады. Алайда, ол өзіне көбірек назар аударады және кейбір жағдайларда клиникалық тиімділіктің негізгі өлшемі бола алады. Өмір сүру сапасы емдеудің соңғы нәтижелерін зерттеудегі негізгі параметрлердің бірі болып саналады [5].

Ми ісіктері және олардың нақты емі косметикалық ақаулар, ауыр психикалық жарақат түрінде көптеген жағымсыз салдарды қалдырады, ал науқастар өмір сүру проблемасынан басқа, организм функцияларының бұзылуы салдарынан мүгедектік пен мүгедектіктің жоғалуына алаңдайды [6-9].

Адамның психикалық белсенділігін анықтайтын орган ретінде ми процесіне қатысатын неврологиялық патологияның ерекшелігі жалпы онкологияда кеңінен қолданылатын емдеу нәтижелерін жеке бағалауды толық пайдалануға мүмкіндік бермейді. Өкінішке орай, оңтайлы нәтижеге, яғни өмір сүру сапасын нашарлатпай өмірді сақтауға және ұзартуға қол жеткізу әрдайым мүмкін бола бермейді [10].

Осыған байланыстығ соңғы уақытта «өмір сүру сапасы» ұғымы аса өзекті болып келеді, ал сандық сипаттамаларға өту өте қажет.

Емдеу басталғанға дейін және терапия процесінде науқастардың өмір сүру сапасын зерттеу ауруға және терапияға жеке реакция туралы өте құнды көп өлшемді ақпарат алуға мүмкіндік береді. Қатерлі ісік сияқты ауыр аурумен ауыратын науқастарда кейбір параметрлер өмір сүру сапасы шешуші мәнге ие болады, оларды анықтауға және өлшеуге болады [9].

Біздің елімізде рандомизацияланған көп орталықты зерттеулердің және толық және жергілікті сәулелеуді бір уақытта қолданудың жеткілікті клиникалық тәжірибесінің болмауы сәулелік емдеудің оңтайлы тактикасын таңдауға қатысты мамандардың белгісіз ұстанымдарының себебі болып қала береді. Жоғарыда айтылғандардың өзектілігі және мидағы метастазы бар науқастарда радиациялық терапияны одан әрі оңтайландыру қажеттілігі осы зерттеудің тақырыбын анықтады, оның мақсаты радиациялық терапия хаттамаларын оңтайландыру арқылы мидың метастатикалық зақымдануы бар науқастарда емдеу тиімділігін арттыру және өмір сүру сапасын жақсарту болып табылады.

Зерттеудің мақсаты: мидың метастатикалық зақымдануы бар науқастардың өмір сүру сапасын бағалауға сәулелік терапияның әсерін зерттеу.

Материалдар мен әдістер: зерттеуге Алматы, Қазақстан, Қазақ онкология және радиология ғылыми зерттеу институтында сәулелік терапиядан өткен, мидың метастатикалық зақымдануы бар 60 науқас қатысты. Ерлер 57%-ды, әйелдер 43%-ды құрады. Науқстардың орташа жасы 45,6+5,1 жас (P<0,05) болды. Мидың метастатикалық зақымдануы бар науқастардың өмір сүру сапасын талдау үшін Карнофский шкаласы [11] және SF-36 өмір сүру сапасы [12] сауалнамасы қолданылды. Өмір сүру сапасына салыстырмалы талдау динамикада жүргізілді: ауруханаға жатқызылғаннан кейін және сәулелік терапиядан кейін (ерте оңалту кезеңінде).

Сәулелік терапияға дейін және одан кейін (шығару алдында) науқастардың жалпы жағдайын бағалауды ескере отырып, олардың өмір сүру сапасын анықтау міндетті шарт болды. Барлық бақылауларда емдеу нәтижелерін бағалаудағы ең маңыздысы операция жасалған науқастардың өмір сүру сапасының өзгеруін анықтау болды, бұл физикалық жағдайы, психологиялық әл-ауқаты, әлеуметтік қатынастары және функционалдық қабілеттері бойынша әлеуметтік-психологиялық бейімделуді бағалай отырып, өмір сүру сапасының критерийлерін жасауға байланысты болды.

Нәтижелер мен талқылау: біз мидың метастатикалық зақымдануының 60 жағдайын талдадық. Қабылдау кезінде Karnofsky шкаласы бойынша сәулелік терапияның орташа бағасы 45 баллды құрады. Сәулелік терапияны аяқтаған кезде өмір сүру сапасы орташа есеппен 74 баллды құрады.

Біз жүргізген зерттеулердің нәтижелері көрсеткендей, сәулелік терапияны қамтитын емдеу іс-шараларынан кейін мидың метастатикалық зақымдануы кезінде келесі шкалалар бойынша емдеу басталғанға дейінгі көрсеткіштермен салыстырғанда ісікке қарсы сәулелік төзімділік аясында өмір сүру сапасы көрсеткіштерінің статистикалық маңызды оң өзгерістері табылды: физикалық жұмыс істеуі, рөлдік жұмыс істеуі, психикалық денсаулығы, жалпы денсаулығы, өміршеңдігі (1-кесте).

1-кесте. Мидың метастатикалық зақымдануы бар науқастардың өмір сүру сапасының көрсеткіштері

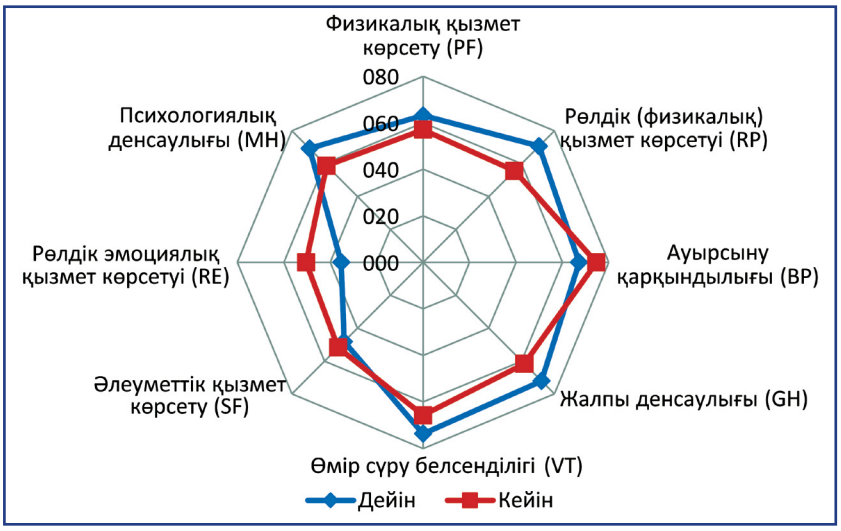
Көрсеткіш (балл)	Дейін	Кейін
Физикалық қызметі (PF)	63,13±0,4	57,00±0,4
Рөлдік жұмыс (RP)	70,65±0.2	55,63±0,1
Ауырсыну (BP)	67,18±0,3	74,60±0,2
Жалпы денсаулық (GH)	72,13±0,2	61,68±0,2
Өміршеңдік (VT)	73,68±0,4	65,75±0,3
Әлеуметтік қызметі (SF)	48,16±0,2	51,75±0,1
Эмоционалды қызметі (RE)	35,23±0,1	50,41±0,1
Психологиялық денсаулық (MH)	69,20±0,3	58,80±0,4

Зерттеу нәтижесінде өмір сүру сапасының интегралды көрсеткішінің жақсаруы немесе тұрақтануы, науқастардың басым көпшілігінде өзекті белгілер айқындылығының төмендеуі, сондай-ақ айтарлықтай айқын белгілерді бастан өткерген пациенттер санының азаюы тіркелді (1-сурет).

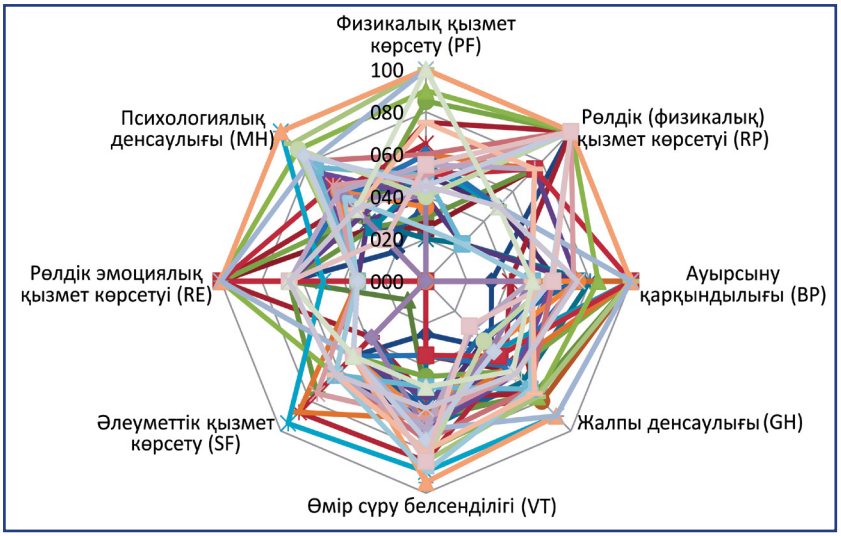
Зерттеу нәтижесінде өмір сапасының интегралды көрсеткішінің жақсаруы немесе тұрақтануы, пациенттердің басым көпшілігінде өзекті белгілердің ауырлығының төмендеуі, сондай-ақ айтарлықтай айқын симптомдарды бастан өткерген пациенттер санының азаюы тіркелді.

Сондай-ақ, бұл зерттеуде өмір сапасына байланысты емдеуге жеке жауап зерттелгеніне назар аудару керек. Өмір сүру сапасы көрсеткіштерінің өзгеруі әрбір науқас үшін бөлек талданды (2-сурет).

Мидың метастатикалық зақымдануы бар науқастардың өмір сүру сапасы мен белгілері науқастардың осы күрделі санатын емдеу нәтижелеріне жан-жақты баға беруге мүмкіндік береді.



1 Сурет - Мидың метастатикалық зақымдануы бар науқастардың өмір сүру сапасы көрсеткіштерінің динамикасы



2 Сурет - Мидың метастатикалық зақымдануы бар науқастардың өмір сүру сапасының профильдері

Қорытынды: науқастың өмір сүру сапасын бағалау оның жалпы жағдайының маңызды және сенімді көрсеткіші болып табылады. Өмір сүру сапасын зерттеу медициналық қызметкерлерге науқастың көзімен ауруды көруге және кешенді емдеудің әсерінен болатын өзгерістерді анықтауға ерекше мүмкіндік береді. Бұл мәліметтер стандартты медициналық қорытындымен қатар науқастың жағдайының тұтас және объективті көрінісін жасауға мүмкіндік береді.

Қолданылған әдебиеттер тізімі:

1. Levitt M., Levitt R., Silbergeld D. Controversies in the management of brain metastases // Surg. Neurol. Int. – 2013. – Vol. 4 (SUPPL4). – P. S231-S235;

2. Halasz L., Rockhill J. Stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for brain metastases // Surg. Neurol. Int. – 2013. – Vol. 4 (Issue SUPPL4). – P. S185—S191;

3. Thomas S.S., Dunbar E.M. Modern multidisciplinary management of brain metastases // Curr. Oncol. Rep. – 2010. – Vol. 12. – P. 34-40;

4. Mueller H. T., Meador-Woodruff J. H. Expression of the NR3A subunit of the NMDA receptor in human fetal brain. Ann. NY Acad. Sci., 2003, vol. 1003, pp. 448–451.22. RCSB PDB: Protein Data Bank of The Research Collaboratory for Structural Bioinformatics. Available at: http://www.pdb.org. (accessed 01 June 2013).

5. Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. и др. Оценка качества жизни больного в медицине // Клин. мед. – 2000. – № 2. – С. 10-14;

6. Bampoe J., Laperriere N., Pintilie M. et al. Quality of life patients with glioblastoma multiforme participating in a randomized study of brachytherapy as a boost treatment // J. Neurosurg. – 2000. – Vol. 93. – P.917-926;

7. Hahn C.A., Dunn R.H., Logue P.E. et al. Prospective study of neuropsychologic testing and quality-of-life assessment of adults with primary malignant brain tumors // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol. 55, № 4. – P. 992-999;

8. Muacevic A., Kreth F.W. Quality-adjusted survival after tumor resection and/or radiation therapy for elderly patients with glioblastoma multiforme // J. Neurooncol. – 2003. – Vol. 250, № 5. – P.561-568;

8. Osoba D., Brada M., Prados M.D., Yung W.K. Effect of disease burden on health-related quality of life in patients with malignant gliomas // J. Neurooncol. – 2000. – Vol. 2, № 4. – P.221-228;

9. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб.: Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 321 с;

10. Орлов Ю.А. Оценка качества жизни пациентов с поражением центральной нервной системы // Украинский нейрохирургический журнал №1, 2001, С.89-94

11. Karnofsky D.A., Abelmaann W.H., Craver L.F. The use of the nitrogen mutards in the palliative treatment of carcinoma // Cancer. – 1948. – V.1. – P.634-656;

12. RAND Health Care. 36-Item Short Form Survey (SF-36) // www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html. 04.09.2020.

АННОТАЦИЯ

***А.Т. Алмабек*[1], *Д.Р. Кайдарова*[1], *В.Б. Ким*[1], *И.Р. Хусаинова*[1]**

[1]Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Республика Казахстан

Влияние лучевой терапии на оценку качества жизни больных с метастатическим поражением головного мозга

Актуальность: *Метастатическое поражение головного мозга (МГМ) является серьезным осложнением течения онкологического заболевания. Совершенствование лекарственного лечения привело к увеличению общей выживаемости пациентов, следовательно, частота МГМ будет возрастать. С другой стороны, расширяются возможности лечения пациентов с МГМ. Активно внедряются микрохирургические методики оперативного лечения и стереотаксической радиотерапии и радиохирургии. Эффективная терапия и локальный контроль МГМ имеют первостепенное значение для прогноза и качества жизни (КЖ) пациентов.*

Цель исследования: *изучить влияние лучевой терапии на оценку КЖ больных с МГМ.*

Результаты: *Анализ КЖ больных с МГМ установил, что КЖ, в первую очередь, зависит от локализации, гистобиологических свойств опухоли, выраженности дооперационного неврологического дефицита, возраста и пола. Контроль МГМ может иметь значение для сохранения КЖ пациента, но не всегда оказывает влияние на выживаемость, которая определяется активностью и распространенностью заболевания.*

Заключение: *КЖ больных с МГМ является определяющим критерием оценки их состояния и эффекта проводимой терапии, поскольку возникающие ограничения нормального существования пациента при любом хроническом заболевании часто оказываются более важными для него, чем симптомы самого заболевания.*

Ключевые слова: *онкология, качество жизни, лучевая терапия, метастазы в головной мозг.*

ABSTRACT

***A.T. Almabek*[1], *D.R. Kaidarova*[1], *V.B. Kim*[1], *I.R. Khusainova*[1]**

[1]Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan

The influence of radiation therapy on the quality of life assessment in patients with metastatic brain lesions

Relevance: *Metastatic brain lesion (MBL) is a serious complication of the course of cancer. The advances in medicinal treatment increased the overall survival of patients; however, the MBL frequency will also increase. On the other hand, opportunities for the treatment of patients with MBL are expanding. Microsurgical techniques, stereotactic radiotherapy, and radiosurgery are actively implemented. Effective therapy and local control of MBL are of paramount importance for the prognosis and the quality of life (QOL) of patients.*

This study aimed to investigate the influence of radiotherapy on the quality of life of patients with brain metastasis.

Results: *The QOL analysis of patients with MBL showed that QOL mainly depends on the localization, histo-biological properties of the tumor, the severity of preoperative neurological deficit, as well as the patient's age and gender. MBL control may be important for maintaining the patient's QOL but does not always affect survival, which is determined by the activity and prevalence of the disease.*

Conclusion: *The QOL of patients with MBL is the defining criterion for assessing the patients' condition and the treatment outcome. This is because the limitations in the patient's life due to chronic disease are often more important to the patient than the disease symptoms.*

Keywords: *oncology, quality of life (QOL), radiation therapy, brain metastases.*

УДК: 616.329-089.844-006.66+612.087 DOI: 10.52532/2521-6414-2020-3-57-25-33

***И.А. ИЛЬИН*[1], *В.Т. МАЛЬКЕВИЧ*[1]**

[1]Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

Влияние летальных осложнений на результаты хирургии с эзофагоколопластикой у онкологических пациентов

Актуальность. *Вопрос о влиянии осложнений хирургии рака пищевода на выживаемость по-прежнему остается актуальным. Серьезную проблему представляет хирургическая проблема эзофагоколопластики, а также сопряженные с ней осложнения и летальность.*

Цель исследования. *Оценить влияние летальных осложнений (некроза трансплантата и пневмонии) на результаты хирургии с эзофагоколопластикой у онкологических пациентов.*

Результаты. *У включённых в исследование 110 пациентов, перенесших хирургическое лечение с толстокишечной пластикой пищевода по поводу карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода, частота послеоперационных осложнений III-IV степени в соответствии с классификацией Clavien-Dindo составила 36,4% (40/110). Пневмонии развились у 15% (16/110), некроз трансплантата – у 5% (6/110). Из всех причин смерти (пневмония, некроз трансплантата, кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии), предикторами 90-дневной смертности стали некроз (ОШ 21,112 [95% ДИ 2,751-162,013] p=0,003) и пневмония (ОШ 15,141 [95% ДИ 3,225–71,089] p=0,001). Летальность от пневмонии составила 37,5% (6/16), от некроза – 50% (3/6). Медианы общей выживаемости без пневмонии (n=94) и при пневмонии (n=16) составили 26,6 мес. и 8,0 мес., соответственно ($p_{logrank}$=0,030; p_{cox}=0,034). Медианы общей выживаемости без некроза (n=104) и при некрозе толстокишечного трансплантата (n=6) составили 26,6 мес. и 3,7 мес., соответственно ($p_{logrank}$=0,0001; p_{cox}=0,001). В группе пациентов, где применен метод планирования толстокишечной эзофагопластики (n=55), наблюдалось снижение частоты послеоперационных осложнений с 56,4% (31/55) до 16,4% (9/55) наблюдений (p <0,0001), снижение риска их развития (ОШ 0,151 [95% ДИ 0,062–0,369] p<0,0001), повышение общей 10-летней выживаемости с 17,7% до 26,0%, медианы – с 17,4 мес. до 49,8 мес. ($p_{logrank}$=0,038, p_{cox}=0,041).*

Заключение: *Развитие в послеоперационном периоде пневмонии или некроза толстокишечного трансплантата сопровождается значимым ухудшением результатов лечения. Совершенствование хирургического метода лечения у онкологических пациентов, нуждающихся в толстокишечной эзофагопластике, обладает потенциалом улучшения отдаленной выживаемости.*

Ключевые слова: рак пищевода, рак пищеводно-желудочного перехода, хирургическое лечение, комбинированные операции, эзофагоколопластика, селективная ангиография, васкуляризация.

Введение: Хирургия злокачественных опухолей пищевода и пищеводно-желудочного перехода является одним из наиболее инвазивных методов лечения карцином верхних отделов пищеварительного тракта. Рядом авторов были обозначены позиции, в соответствии с которыми хирургические осложнения могут оказывать негативное влияние на отдаленные результаты лечения. Так, Krarup P.M. и соавторы показали, что несостоятельность анастомоза, развившаяся после лечебной резекции рака толстой кишки, может приводить к ухудшению показателей выживаемости [1]. Tokunaga M. и соавторы подобную закономерность выявили в отношении внутрибрюшных инфекционных осложнений после гастрэктомий по поводу рака желудка, которые ухудшали общую и безрецидивную выживаемость пациентов [2]. На сегодняшний день вопрос о влиянии осложнений хирургии рака пищевода на выживаемость является по-прежнему актуальным и дискутируется в немногочисленных публикациях. При этом некоторые исследования продемонстрировали значимое влияние послеоперационных осложнений на снижение показателей выживаемости [3-6], в то время как другие работы не определили данной закономерности [7, 8].

Большую сложность по-прежнему представляет хирургическая проблема эзофагопластики, а также сопряженные с ней специфические осложнения и летальность.

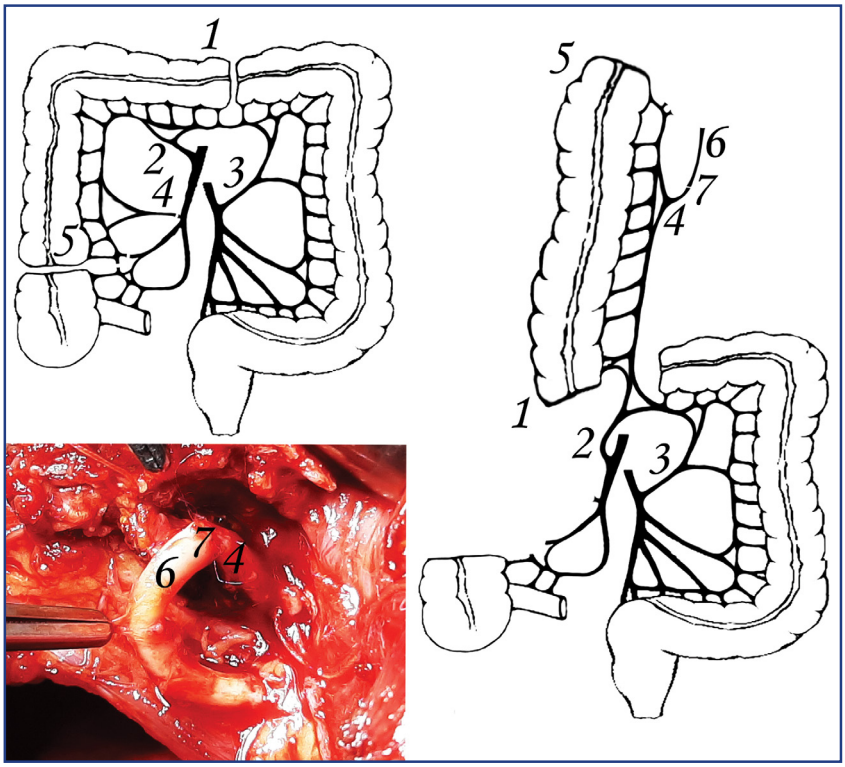
В изученных публикациях анализ влияния факторов на выживаемость проводился в группах пациентов, перенесших различные варианты эзофагэктомий. Общим для них было использование в качестве пластического материала желудочного трансплантата. При этом, не было обнаружено опубликованных наблюдений для когорт пациентов, которым в качестве трансплантата для эзофагопластики использовался сегмент собственной толстой кишки.

Целью исследования было оценить влияние летальных осложнений (некроза трансплантата и пневмонии) на результаты хирургии с эзофагоколопластикой у онкологических пациентов.

Материалы и методы: В анализ включено 110 пациентов, перенесших хирургическое лечение с толстокишечной пластикой пищевода по поводу карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода. По времени реконструкции вмешательства распределились на первичные – 39,1% (43/110), повторные – 39,1% (43/110), и отсроченные – 21,8% (24/110). Средний возраст пациентов

составил: медиана – 56,5, межквартильный размах – 49,25-62,5 лет; индекс массы тела: медиана – 20,10, межквартильный размах – 19,96-24,31. В когорте пролеченных пациентов доминировал мужской пол – 85% (93/110).

У 50% (55/110) пациентов, для повышения эффективности хирургического метода лечения, применялся метод планирования толстокишечной эзофагопластики. Суть метода заключается в проведении дооперационной селективной ангиографии (верхней и нижней мезентерикографий) для изучения сосудистых особенностей кровоснабжения толстой кишки с позиций формирования жизнеспособного и функционального трансплантата. С учетом полученных данных интраоперационно осуществляется пробное пережатие питающих сосудов и оценка жизнеспособности сформированного кишечного сегмента. При наличии признаков ишемии и неэффективного кровоснабжения трансплантата выполняется переход на иной вариант реконструкции, а при отсутствии такой возможности осуществляется васкуляризация трансплантата путем анастомозирования ободочно-кишечной и внутренней грудной артерий (рисунок 1).



1 – аборальный конец трансплантата, 2 – средняя ободочная артерия, 3 – левая ободочная артерия, 4 – пересеченная правая ободочная артерия 5 – оральный конец трансплантата, 6 – внутренняя грудная артерия, 7 – межартериальный сосудистый анастомоз.

Рисунок 1 – Схема формирования трансплантата и его васкуляризации

Показатели общей и скорректированной выживаемости рассчитывали по методу Каплана-Мейера Сравнение выживаемости в группах анализируемой когорты пациентов проводили путем теста Log rank Кокса-Манделя ($p_{logrank}$). Оценку влияния переменных на наступление изучаемых событий осуществляли методом логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ). Факторы, оказывающие влияние на относительный риск (ОР) смерти, определялись путем регрессионного анализа по Коксу (p_{cox}).

Результаты и обсуждение: Общая частота послеоперационных осложнений после эзофагэктомии варьирует в широких пределах от 20 до 80% [9, 10]. В данной работе частота осложнений III–IV степени в соответствии с классификацией Clavien-Dindo после вмешательств с эзофагоколопластикой составила 36,4% (40/110): пневмонии – 15% (16/110), несостоятельность анастомоза – 7% (8/110), некроз трансплантата – 5% (6/110), кровотечение – 4% (4/110), перитонит – 3% (3/110), кишечная непроходимость – 1% (2/110), тромбоэмболия легочной артерии – 1% (2/110).

90-дневная послеоперационная смертность составила 10% (11/110). По структуре причин смерти пневмония наблюдалась у 5,5% (6/110), некроз трансплантата – у 1,8% (2/110), кровотечение – у 1,8% (2/110), тромбоэмболия легочной артерии – у 0,9% (1/110). Предикторами (пневмония, некроз трансплантата, кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии) стали некроз (ОШ 21,112 [95% ДИ 2,751–162,013] p=0,003) и пневмония (ОШ 15,141 [95% ДИ 3,225–71,089] p=0,001).

Пневмония явилась одним из угрожающих жизни пациентов осложнений после хирургического лечения с эзофагоколопластикой. Она развилась у 14,4% (16/110) пациентов и явилась причиной смерти в 5,5% (6/110) наблюдений. При этом летальность непосредственно от пневмонии составила 37,5% (6/16). Было установлено, что факт наличия пневмонии повышает риск 90-дневной смертности (ОШ 10,68 [95% ДИ 2,755–41,401] p=0,001). Это приводит к ухудшению отдаленного прогноза в отношении выживаемости (ОР 1,953 [95% ДИ 1,052–3,625] p_{cox}=0,034). Так, общая выживаемость для пациентов без пневмонии (n=94) и с пневмонией (n=16) после

эзофагоколопластики составила: 1-летняя – 77,5% и 40,9%, 3-летняя – 44,9% и 27,3%, 5-летняя – 35,9% и 27,3%, 7-летняя – 30,5% и 13,6%, 10-летняя – 26,4% и 13,6%; медиана выживаемости – 26,6 мес. и 8,0 мес. соответственно (рисунок 2).

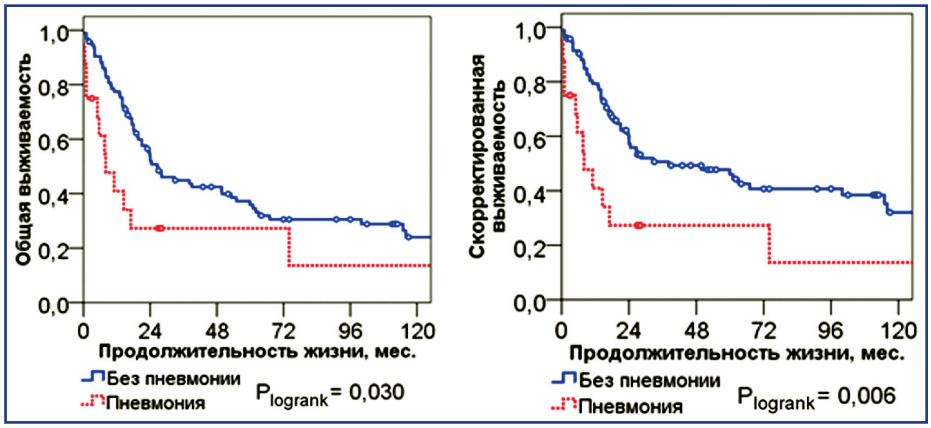


Рисунок 2 – Выживаемость в зависимости от пневмонии (n=16) на когорте из 110 пациентов, перенесших хирургическое лечение с толстокишечной пластикой пищевода по поводу карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода

Развитие пневмонии у 8 пациентов в когорте из 56 пролеченных с I-II стадиями не оказало влияния на общую выживаемость ($p_{logrank}$=0,090; p_{cox}=0,099). При этом отмечено отрицательное влияние на специфическую выживаемость за счет повышения риска смерти от рака в 2,6 раза (p_{cox}=0,039). 10-летняя выживаемость снизилась с 36,6% до 25,0%, медиана выживаемости – с 63,0 мес. до 5,0 мес. ($p_{logrank}$=0,031) (рисунок 3, таблица 1).

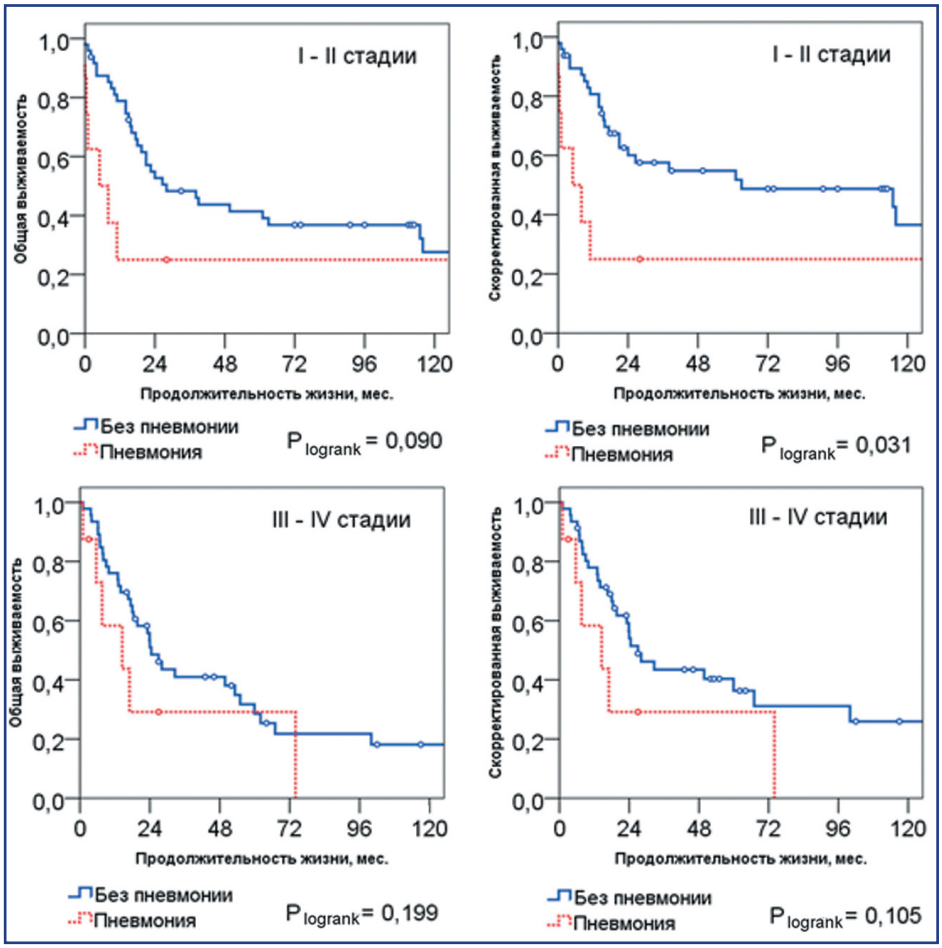


Рисунок 3 – Выживаемость в зависимости от пневмонии пациентов, перенесших хирургическое лечение с толстокишечной пластикой пищевода по поводу карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода, при I-II и III-IV стадиях онкологического заболевания

Анализ выживаемости и рисков смерти в зависимости от наличия пневмонии (n=8) у пациентов с III – IV стадиями (n=54) показал отсутствие негативного влияния на показатели общей ($p_{logrank}$=0,199; p_{cox}=0,205) и специфической выживаемости ($p_{logrank}$=0,105; p_{cox}=0,113) (рисунок 3, таблица 1).

Таблица 1 - Влияние пневмонии на выживаемость пациентов, перенесших хирургическое лечение с толстокишечной пластикой пищевода по поводу карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода, в зависимости от стадии онкологического заболевания

Стадии	Пневмония	Общая выживаемость	p_{cox}	Скорректированная выживаемость	p_{cox}
I-II	8/56	ОР 2,097 [95% ДИ 0,869–5,056]	0,099	ОР 2,584 [95% ДИ 1,050–6,362]	0,039
III-IV	8/54	ОР 1,762 [95% ДИ 0,734–4,232]	0,205	ОР 2,054 [95% ДИ 0,844–4,999]	0,113
I-IV	16/110	ОР 1,953 [95% ДИ 1,052–3,625]	0,034	ОР 2,365 [95% ДИ 1,259–4,442]	0,007

Многофакторный регрессионный анализ позволил определить независимые переменные, вошедшие в итоговое уравнение расчета риска развития послеоперационной пневмонии, с предсказательной точностью, равной 90,9%. Протективную роль продемонстрировали метод планирования (ОШ 0,037 [95% ДИ 0,003–0,394] p=0,006) и интраоперационная антибиотикопрофилактика (ОШ 0,206 [95% ДИ 0,043–0,985] p=0,048). Негативными факторами оказались неоадъювантное химиолучевое лечение (ОШ 22,794 [95% ДИ 1,053–493,418] p=0,046), наличие ранее перенесенных вмешательств с резекцией желудка или гастрэктомией (до хирургии с эзофагоколопластикой) в анамнезе (ОШ 17,387 [95% ДИ 2,673–113,1] p=0,003), а также сопутствующий сахарный диабет II типа (ОШ 19,827 [95% ДИ 1,276–308,151] p=0,003).

Успех хирургии пищевода во многом зависит от пластического этапа операции. Специфическим осложнением для хирургии карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода является некроз толстокишечного трансплантата, который диагностирован в 5,4% (6/110) случаев. На основании многовариантного анализа среди независимых предикторов, оказывающих негативное влияние на риск некроза трансплантата, в уравнении оказались следующие: кардиальные события в виде нарушений ритма (ОШ 137,213 [95% ДИ 3,313–5683,49] p=0,010), предшествующие эзофагоколопластике резекции легкого (ОШ 57,797 [95% ДИ 2,382–1402,399] p=0,013), наличие цирроза печени (ОШ 24,72 [95% ДИ 1,141–535,616] p=0,041), массивные спаечные процессы брюшной полости (ОШ 66,46 [95% ДИ 4,295–1028,483] p=0,003). При формировании трансплантата из правого фланга нередко возникает необходимость расправления печеночного изгиба ободочной кишки. При этом важно учитывать в условиях выраженного спаечного процесса, что лигирование правой ветви средней ободочной артерии для этих целей само по себе повышает риск некроза трансплантата в 10,5 раза (ОШ 10,556 [95% ДИ 1,852–60,15] p=0,008), так как происходит снижение эффективности кровенаполнения краевого сосуда, питающего кишечный сегмент. В свою очередь неэффективное кровоснабжение орального конца трансплантата из правого фланга толстой кишки может происходить из-за сужения или перерыва краевого сосуда между правой и средней ободочно-кишечными артериями, что повышает риск некроза в 6,3 раза (ОШ 6,29 [95% ДИ 1,076–44,626] p=0,039).

Общая выживаемость после эзофагоколопластики у пациентов без некроза трансплантата (n=104) составила: 1-, 3-, 5-, 7- и 10-летняя – 74,6%, 44,9%, 36,4%, 30,0%, 26,2% соответственно (рисунок 4).

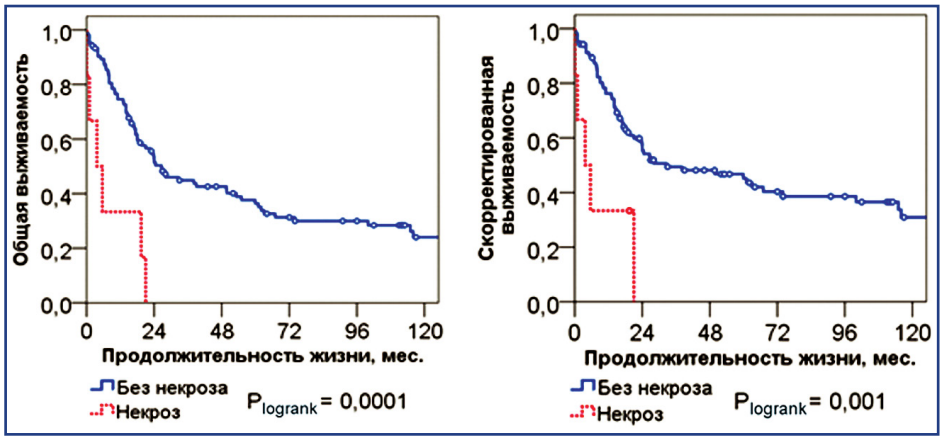


Рисунок 4 – Выживаемость в зависимости от некроза (n=6) на когорте из 110 пациентов, перенесших хирургическое лечение с толстокишечной пластикой пищевода по поводу карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода

Медиана выживаемости без некроза и с некрозом трансплантата равнялась 26,6 мес. и 3,7 мес. соответственно. При некрозе трансплантата (n=6) 1-летняя выживаемость равнялась 33,3%, 3-летняя – не достигалась. Максимальная продолжительность жизни составила 21 месяц.

Общая 1-летняя выживаемость в случае некроза трансплантата (n=4) после хирургии с эзофагоколопластикой у пациентов с карциномами I–II стадий (n=56) снизилась с 72,7% до 50,0%, медиана общей выживаемости – с 28,0 до 1,0 мес. ($p_{logrank}$=0,016) (рисунок 5).

2-летняя выживаемость при некрозе не достигалась, а максимальная продолжительность жизни составила 21 месяц. Без некроза 2-летняя общая выживаемость составила 52,6% (рисунок 5).

Некроз трансплантата повышал риск смерти от всех причин после хирургии с эзофагоколопластикой в 3,4 раза (p_{cox}=0,025). Для скорректированной выживаемости при такой ситуации существенной разницы в показателях специфической выживаемости и риска смерти от рака получено не было ($p_{logrank}$=0,077, p_{cox}=0,093) (таблица 2).

В когорте пациентов с III–IV стадиями (n=54) некроз трансплантата, развившийся в 2 наблюдениях, привел к снижению медианы общей выживаемости с 24,0 до

3,7 мес. ($p_{logrank}$=0,0001), и медианы скорректированной выживаемости — с 27,0 до 3,7 мес. ($p_{logrank}$=0,001). Максимальная продолжительность жизни составила 5,6 месяцев (рисунок 5).

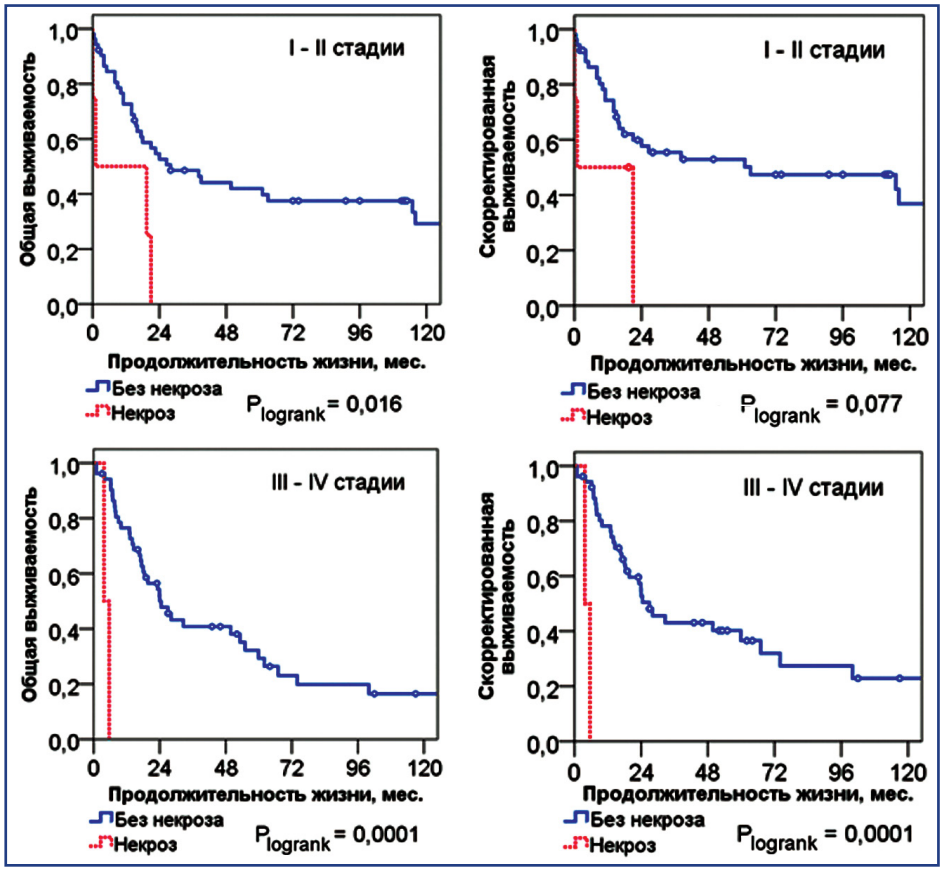


Рисунок 5 – Выживаемость в зависимости от некроза у пациентов, перенесших хирургическое лечение с толстокишечной пластикой пищевода по поводу карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода, при I-II и III-IV стадиях онкологического заболевания

Таблица 2 - Влияние некроза трансплантата на выживаемость пациентов, перенесших хирургическое лечение с толстокишечной пластикой пищевода по поводу карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода, в зависимости от стадии онкологического заболевания

Стадии	Некроз	Общая выживаемость	p_{cox}	Скорректированная выживаемость	p_{cox}
I-II	4/56	ОР 3,399 [95% ДИ 1,168–9,893]	0,025	ОР 2,839 [95% ДИ 0,841–9,581]	0,093
III-IV	2/54	ОР 21,74 [95% ДИ 3,558–132,845]	0,001	ОР 21,74 [95% ДИ 3,558–132,845]	0,001
I-IV	6/110	ОР 4,41 [95% ДИ 1,871–10,392]	0,001	ОР 4,061 [95% ДИ 1,596–10,338]	0,003

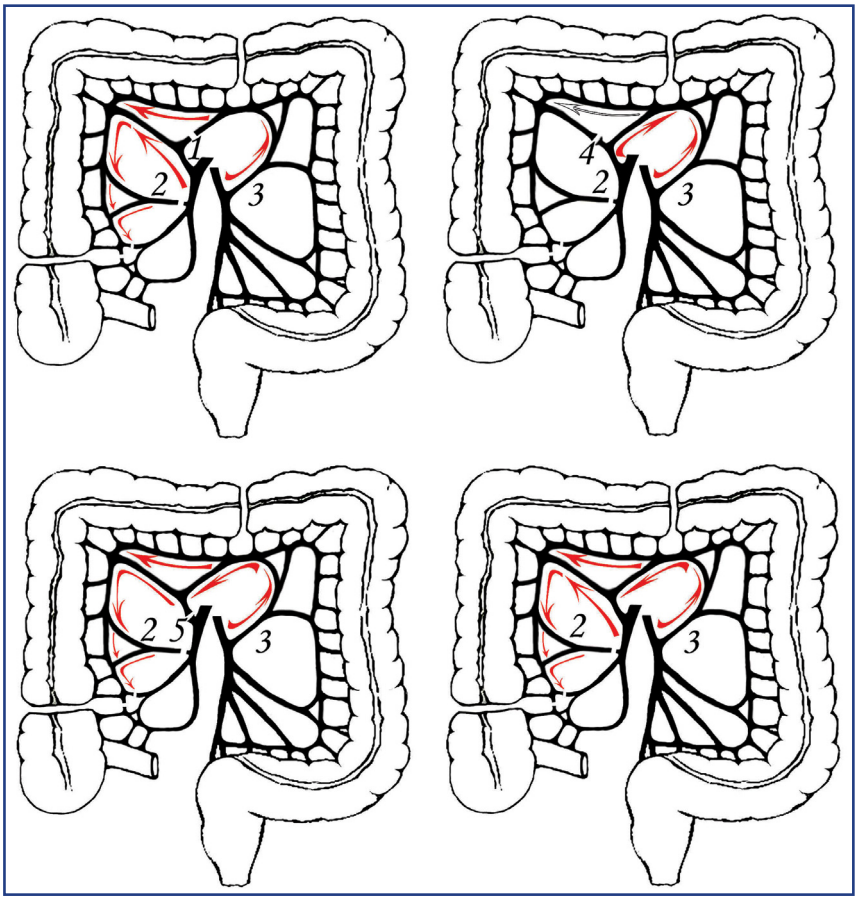
Наличие некроза толстокишечного трансплантата повышает риск смерти пациентов от данного осложнения и ухудшает прогноз, что подтверждается негативным влиянием изучаемого показателя на общую (p_{cox}=0,001) и скорректированную (p_{cox}=0,003) выживаемость на всей когорте из 110 пациентов (таблица 2).

Так, 30-дневная летальность при некрозе превышала таковую у пациентов без некроза – 33,3% (2/6) случаев против 6,7% (7/104) соответственно (p=0,015). 60- и 90-дневная летальности совпадали между собой, равняясь 50% (3/6) при некрозе, против 7,7% (8/104) без некроза (p=0,027). Причины летальных исходов также различались (p=0,028). Так, из 6 пациентов с некрозом 33,3% (2/6) умерло непосредственно от данного осложнения, и 16,7% (1/6) – от аррозивного кровотечения. Напротив, у пациентов без некроза главной причиной послеоперационной летальности была пневмония у 5,8% (6/104), реже – тромбоэмболия легочной артерии у 1,0% (1/104), и кровотечение – у 1,0% (1/104).

Так, использование метода планирования эзофагоколопластики позволило снизить частоту ишемических осложнений (некроза трансплантата и несостоятельности пищеводного анастомоза) с 30,9% (17/55) до 7,3% (4/55) (p=0,002), а также риск их развития (ОШ 0,175 [95% ДИ 0,055–0,563] p=0,003). При этом частота несостоятельности пищеводно-толстокишечного анастомоза снизилась с 21,8% (12/55) до 5,5% (3/55) случаев (p=0,013). Ценность метода планирования определяется возможностью учета анатомических особенностей при формировании трансплантата, позволяющих выбирать оптимальный вариант эзофагоколопластики. При формировании трансплантата лигирование правой ободочной артерии необходимо осуществлять у места отхождения от верхней брыжеечной артерии (рисунок 6). Это позволяет в 2,9 раза снизить риск ишемических осложнений (ОШ 0,342 [95% ДИ 0,121–0,961] p=0,042).

При расправлении печеночного изгиба толстой кишки, в ходе выделения средних ободочно-кишечных сосудов необходимо избегать лигирования правой ветви

средней ободочной артерии (рисунок 6), так как это повышает риск ишемических осложнений в 3,6 раза (ОШ 3,661 [95% ДИ 1,032–12,99] p=0,045). Ишемия развивается из-за формирования встречных направлений тока крови по восходящей ветви левой ободочной артерии и по левой ветви средней ободочной артерии, что приводит к снижению эффективности кровенаполнения краевого сосуда. Напротив, лигирование левой ветви средней ободочной артерии (рисунок 6) имеет положительное влияние, так как достигается эффект двойного кровоснабжения трансплантата за счет восходящей ветви левой ободочной артерии и правой ветви средней ободочной артерии, что приводит к снижению риска ишемических осложнений (некроза и несостоятельности) в 5,6 раза (ОШ 0,179 [95% ДИ 0,039–0,816] p=0,026). При невозможности использовать вышеуказанный вариант формирования трансплантата, средняя ободочная артерия должна пересекаться на уровне отхождения основного ствола от верхней брыжеечной артерии (рисунок 6), что позволяет создать дополнительную артериальную дугу, состоящую из правой и левой ветвей средней ободочной артерии.

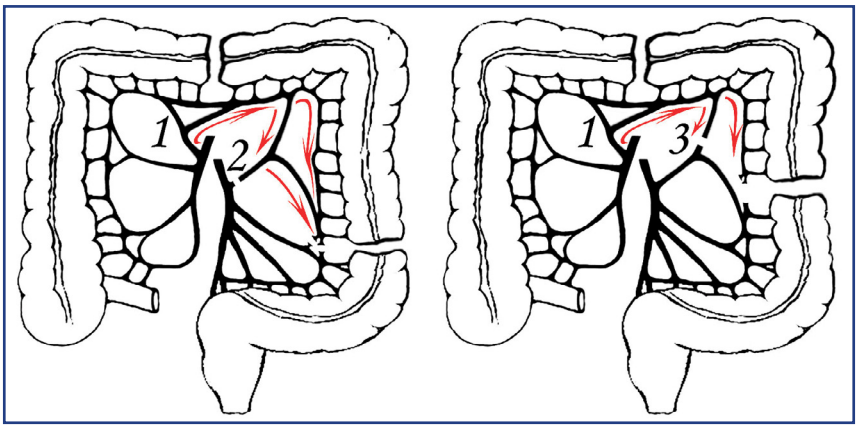


1 – пересечение левой ветви средней ободочной артерии, 2 – пересечение правой ободочной артерии, 3 – левая ободочная артерия, 4 – пересечение правой ветви средней ободочной артерии (следует избегать), 5 – пересечение основного ствола средней ободочной артерии.
Рисунок 6 – Схема пересечения средних ободочно-кишечных сосудов

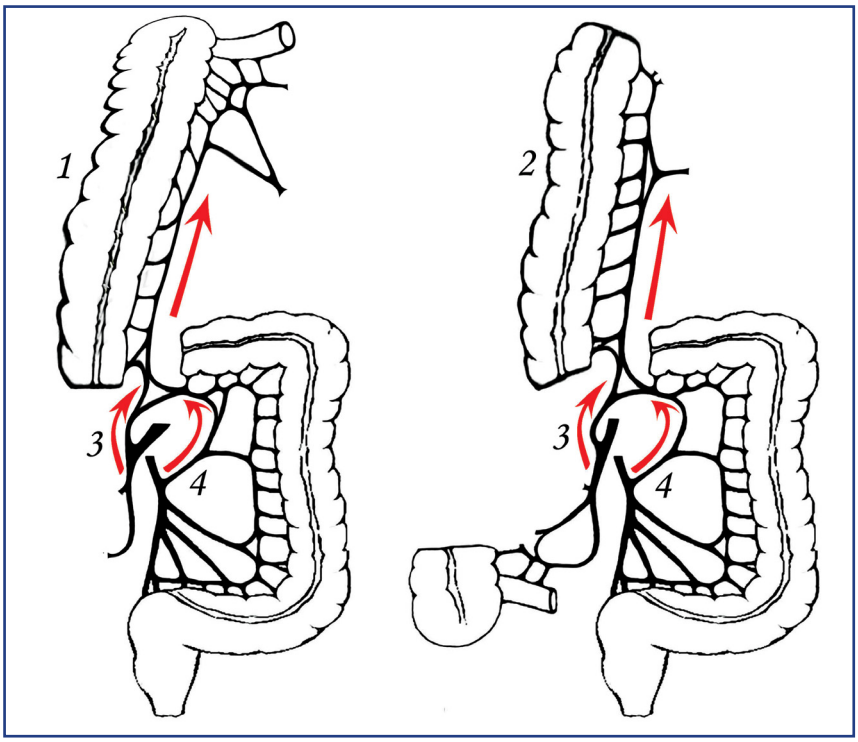
При формировании трансплантата из левого фланга важное значение имеет уровень пересечения левой ободочной артерии. Пересечение на уровне восходящей ее ветви (рисунок 7) повышало риск ишемических осложнений в 13,6 раза (ОШ 13,594 [95% ДИ 2,424–76,243] p=0,003). По этой причине пересечение артерии должно осуществляться на безопасном уровне основного ствола левой ободочной артерии для создания дополнительной артериальной дуги, состоящей из восходящей и нисходящей ветвей левой ободочной артерии (ОШ 1,324 [95% ДИ 0,426–4,117] p=0,628) (рисунок 7).

В 9 наблюдениях толстокишечный сегмент из правого фланга был сформирован без пересечения средних ободочно-кишечных сосудов (рисунок 8), что создало взаимное усиление кровоснабжения трансплантата за счет левых и средних ободочно-кишечных сосудов (рисунок 8).

Использование метода планирования толстокишечной эзофагопластики сопровождалось снижением частоты послеоперационных осложнений III–IV степени с 56,4% (31/55) до 16,4% (9/55) наблюдений (p <0,0001), а также риска их развития (ОШ 0,151 [95% ДИ 0,062–0,369] p<0,0001). Реализация метода позволяет учитывать возможность лигирования только левой ветви средней ободочной артерии (без перевязки ее главного ствола), что позволяет выпрямлять печеночный изгиб и обеспечивать трансплантат дополнительным кровоснабжением из бассейна верхней брыжеечной артерии по основному стволу средней ободочной артерии и ее правой ветви, что закономерно снижает риск послеоперационных осложнений (ОШ 0,434 [95% ДИ 0,202–0,933] p=0,033).



1 – средняя ободочная артерия, 2 – пересечение основного ствола левой ободочной артерии (правильно), 3 – пересечение восходящей ветви левой ободочной артерии (следует избегать).
Рисунок 7 – Схема пересечения левых ободочно-кишечных артерий



1 – комбинированный тонко-толстокишечный трансплантат, 2 – трансплантат из правого фланга толстой кишки, 3 – средняя ободочная артерия, 4 – левая ободочная артерия
Рисунок 8 – Схема формирования трансплантатов с двойным источником кровоснабжения

При анализе выживаемости в зависимости от стадии злокачественной опухоли (I-II стадии против III-IV) установлено, что выбор оптимального варианта реконструкции пищевода с учетом изучения особенностей ангиоархитектоники в соответствии с разработанным методом планирования наилучшим образом демонстрирует свою эффективность на когорте пациентов с III–IV стадиями (n=54) (рисунок 9).

Использование метода у 29 из 54 пациентов при III–IV стадиях позволило снизить риски смерти пациентов от всех причин в 2,4 раза (p_{cox}=0,007) и от рака – в 3,1 раза (p_{cox}=0,007), повысить общую 10-летнюю выживаемость с 5,2% до 25,7% и ее медиану – с 17,0 до 53,2 мес., а также скорректированную 10-летнюю выживаемость – с 5,5% до 38,6% и ее медиану – с 17,0 до 67,0 мес.

Это привело к положительному влиянию использования метода (n=55) на когорте из 110 пациентов со всеми стадиями заболевания (I–IV) (рисунок 10).

Так, общая 10-летняя выживаемость повысилась с 17,7% до 26,0% ($p_{logrank}$=0,038), скорректированная 10-летняя выживаемость – с 21,3% до 36,1% ($p_{logrank}$=0,007). При этом у пациентов с заведомо неблагоприятным прогнозом (III – IV стадии) риск смерти от всех причин снизился в 1,6 раза (p_{cox}=0,041), риск смерти от рака — в 2 раза (p_{cox}=0,009) (таблица 3).

Положительный эффект в показателях выживаемости достигнут за счет использования метода планирования толстокишечной эзофагопластики. Данный метод позволил снизить 30-дневную смертность с 14,5% (8/55) до 1,8% (1/55) (p=0,015), 60- и 90-дневную – с

16,4% (9/55) до 3,6% (2/55) (p=0,027), изменить структуру и снизить частоту летальных случаев по поводу пневмонии с 7,3% (4/55) до 3,6% (2/55), по поводу некроза с 3,6% (2/55) до 0%, по поводу кровотечения с 3,6% (2/55) до 0%, по поводу тромбоэмболии легочной артерии с 1,8% (1/55) до 0% (p=0,028).

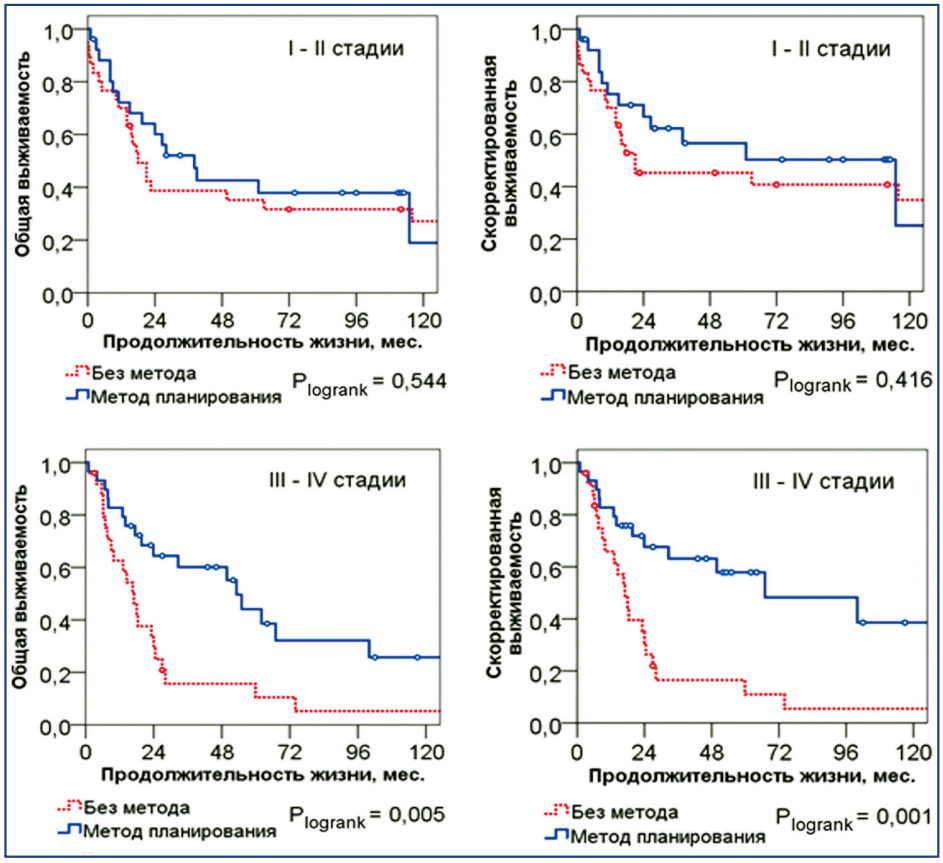


Рисунок 9 – Выживаемость пациентов, перенесших хирургическое лечение с толстокишечной пластикой пищевода по поводу карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода, в зависимости от использованного метода планирования при I-II и III-IV стадиях онкологического заболевания

Таблица 3 – Влияние метода планирования на выживаемость пациентов, перенесших хирургическое лечение с толстокишечной пластикой пищевода по поводу карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода

Стадии	Метод применен	Общая выживаемость	p_{cox}	Скорректированная выживаемость	p_{cox}
I-II	26/56	ОР 0,817 [95% ДИ 0,425–1,574]	0,547	ОР 0,739 [95% ДИ 0,354–1,542]	0,420
III-IV	29/54	ОР 0,417 [95% ДИ 0,221–0,786]	0,007	ОР 0,324 [95% ДИ 0,160–0,656]	0,002
I-IV	55/110	ОР 0,624 [95% ДИ 0,397–0,980]	0,041	ОР 0,510 [95% ДИ 0,308–0,844]	0,009

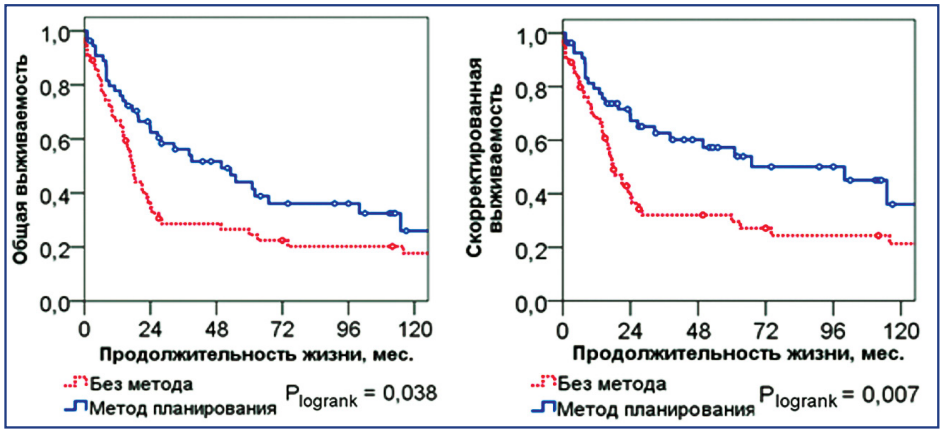


Рисунок 10 – Выживаемость в зависимости от использования метода планирования на всей когорте пациентов, перенесших хирургическое лечение с толстокишечной пластикой пищевода по поводу карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода

Выводы: Развитие пневмонии или некроза толстокишечного трансплантата после хирургии с эзофагокопластикой существенным образом ухудшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Совершенствование хирургического метода лечения путем планирования оптимального варианта реконструкции пищевода у пациентов с карциномами пищевода и пищеводно-желудочного перехода, нуждающихся в эзофагоколопластике, обладает потенциалом улучшения отдаленных результатов лечения в когорте пациентов с заведомо неблагоприятным прогнозом (III-IV стадии злокачественных опухолей).

Список использованных источников:

1. Bashir Mohamed K., Hansen C.H., Krarup P.M., Fransgård T., Madsen M.T., Gögenur I. The impact of anastomotic leakage on recurrence and long-term survival in patients with colonic cancer: a systematic review and meta-analysis // Eur J Surg Oncol. – 2020. – Vol. 46, №3. – P. 439-447.

2. Tokunaga M., Tanizawa Y., Bando E., Kawamura T., Terashima M. Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer // Ann Surg Oncol. – 2013. – Vol. 20, №5. – P. 1575-83.

3. Hayami M., Watanabe M., Ishizuka N., Mine S., Imamura Y., Okamura A., Kurogochi T., Yamashita K. Prognostic impact of postoperative pulmonary complications following salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy // J Surg Oncol. – 2018. – Vol. 117, №6. – P. 1251-1259.

4. Fransen L., Berkelmans G., Asti E., Van Berge Henegouwen M., Berlth F., Bonavina L. [et al.] FA01.02: the effect of postoperative complications after MIE on long-term survival: a retrospective, multicenter cohort study // Dis Esophagus. – 2018. – Vol. 31, №13. – P. 1.

5. Rasmussen S.R., Nielsen R.V., Fenger A.S., Siemsen M., Ravn H.B. Postoperative complications and survival after surgical resection of esophageal squamous cell carcinoma // J Thorac Dis. – 2018. – Vol. 10, №7. – P. 4052-4060.

6. Takeuchi M., Kawakubo H., Mayanagi S., Yoshida K., Fukuda K., Nakamura R., Suda K., Wada N., Takeuchi H., Kitagawa Y. Postoperative pneumonia is associated with long-term oncologic outcomes of definitive chemoradiotherapy followed by salvage esophagectomy for esophageal cancer // J Gastrointest Surg. – 2018. – Vol. 22, №11. – P. 1881-1889.

7. Li K.K., Wang Y.J., Liu X.H., Tan Q.Y., Jiang Y.G., Guo W. The effect of postoperative complications on survival of patients after minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer // Surg Endosc. – 2017. – Vol. 31, №9. – P. 3475-3482.

8. Xia B.T., Rosato E.L., Chojnacki K.A., Crawford A.G., Weksler B., Berger A.C. Major perioperative morbidity does not affect long-term survival in patients undergoing esophagectomy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction // World J Surg. – 2013. – Vol. 37, №2. – P. 408-415.

9. Ott K., Sisic L., Büchler M. Squamous cell carcinoma of the esophagus // Chirurg. – 2011. – Vol. 82, № 11. – P. 974-980.

10. Мирошников Б.И., Горбунов Г.Н., Иванов А.П. Пластика пищевода. – СПб : ЭЛБИ-СПб, 2012. – 368 с.

ТҰЖЫРЫМ

И.А. Ильин[1], В.Т. Малькевич[1]

[1]«Н.Н. Александров атындағы Республикалық онкология және медициналық радиология ғылыми-практикалық орталығы» мемлекеттік мекемесі, Минск, Беларусь Республикасы

Эзофагоколопластикасы бар онкологиялық пациенттердің хирургиялық нәтижелеріне өлім асқынуларының әсері

Өзектілігі: *Өңеш обыры хирургиясы асқынуларының өмір сүруге әсері туралы мәселе әлі де өзекті болып отыр. Эзофагоколопластиканың хирургиялық проблемасы, сондай-ақ онымен байланысты асқынулар мен өлім-жітім маңызды проблема болып табылады.*

Зерттеудің мақсаты: *Эзофагоколопластикасы бар онкологиялық емделушілердің хирургия нәтижелеріне өлім асқынуларының (трансплантат некрозы және пневмония) әсерін бағалау.*

Нәтижелері: *Зерттеуге енгізілген өңеш карцині және өңеш-асқазан өткелі бойынша өңештің қалың-бұлшық ет пластикасымен хирургиялық емделген 110 пациентте Clavien-Dindo жіктемесіне сәйкес III-IV дәрежелі операциядан кейінгі асқынулардың жиілігі 36,4% (40/110) құрады. 15% (16/110) науқаста пневмония, 5% (6/110) науқаста трансплантат некрозы дамыды. Өлімнің барлық себептерінің (пневмония, трансплантат некрозы, қан кету, өкпе артериясының тромбоэмболиясы) ішінде 90 күндік өлімнің болжаушылары некроз (ОШ 21,112 [95% ДИ 2,751-162,013] p=0,003) және пневмония (ОШ 15,141 [95% ДИ 3,225-71,089] p=0,001) болды. Пневмониядан болған өлім-жітім 37,5% (6/16)-ды, некроздан-50% (3/6)-ды құрады. Пневмониясыз жалпы өмір сүрудің медианалары (N=94) және пневмония кезінде өмір сүру (N=16) 26,6 ай және 8,0 айды құрады, сәйкесінше ($p_{logrank}$=0,030; p_{cox}=0,034). Некрозсыз жалпы өмір сүрудің медианалары (n=104) және тоқ ішектің трансплантаттың некрозы кезінде (N=6) 26,6 ай және 3,7 айды құрады, сәйкесінше ($p_{logrank}$=0,0001; p_{cox}=0,001).*

Тоқ ішекті эзофагопластиканы жоспарлау әдісі қолданылған пациенттер тобында операциядан кейінгі асқынулар жиілігінің 56,4%–дан (31/55) 16,4%-ға (9/55) дейін (p<0,0001) төмендеуі, олардың даму қаупінің (ОШ 0,151 [95% ДИ 0,062-0,369] p<0,0001) төмендеуі және жалпы 10 жылдық өміршеңдіктің 17,7%-дан 26,0%-ға дейін жоғарлауы, медиандар-17,4 айдан 49,8 айға дейін ($p_{logrank}$=0,038, p_{cox}=0,041) байқалады.

Қорытынды: *операциядан кейінгі кезеңде пневмонияның немесе тоқ ішекті трансплантат некрозының дамуы емдеу нәтижелерінің елеулі нашарлауымен сүйемелденеді. Қатерлі ісік эзофагопластикасына мұқтаж онкологиялық науқастарда емдеудің хирургиялық әдісін жетілдіру ұзақ өмір сүруді жақсарту әлеуетіне ие.*

Түйін сөздер: *өңеш обыры, өңеш-асқазан обыры, хирургиялық емдеу, аралас операциялар, эзофагоколопластика, селективті ангиография, васкуляризация.*

ABSTRACT

I.A. Ilyin[1], V.T. Malkevich[1]

[1]N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, the Republic of Belarus

The impact of lethal complications on surgical esophagocoloplasty outcome in cancer patients

Relevance: *The impact of esophageal cancer surgery complications on survival rate remains a challenge due to the complications and mortality associated with surgical esophagocoloplasty.*

The purpose of this study *was to assess the impact of lethal complications (colonic graft necrosis and pneumonia) on surgical esophagocoloplasty outcomes in cancer patients.*

Results: *The analysis included 110 patients treated by colonic esophagoplasty for esophageal carcinomas and gastroesophageal junction carcinomas. The frequency of postoperative complications of degree III-IV according to Clavien-Dindo was 36.4% (40/110). Pneumonia developed in 15% (16/110), colonic graft necrosis – in 5% (6/110). Out of all causes of death which included pneumonia, transplant necrosis, bleeding, and pulmonary throm-boembolism, only graft necrosis (odds ratio (OR) 21.112 [95% CI 2.751-162.013] p=0.003) and pneumonia (OR 15.141 [95% CI 3.225-71.089] p=0.001) were the predictors for 90-days' mortality. Mortality from pneumonia amounted to 37.5% (6/16), from necrosis – 50% (3/6). Median overall survival without pneumonia (n=94) and with pneumonia (n=16) was 26.6 and 8.0 months, respectively ($p_{logrank}$=0.030; p_{cox}=0.034). Median overall survival without graft necrosis (n=104) and with necrosis (n=6) was 26.6 and 3.7 months, respectively ($p_{logrank}$=0.0001; p_{cox}=0.001). The patients subjected to colonic esophagoplasty with planning (n=55) had fewer postoperative complications (56.4% [31/55] vs. 16.4% [9/55], p<0.0001), lower risk of their development (OR 0.151, 95% CI 0.062-0.369, p<0.0001), higher overall 10-year survival (26.0% vs. 17.7%) and median survival (49.8 vs. 17.4 months, $p_{logrank}$=0.038, p_{cox}=0.041).*

Conclusions: *Post-operative development of pneumonia or colonic graft necrosis is associated with a significant deterioration in treatment outcomes. Improvement of surgical management of cancer patients who require esophagocoloplasty has the potential to improve their long-term survival.*

Keywords: *esophageal cancer, esophagogastric junction cancer, surgical treatment, combined surgical procedures, esophagocoloplasty, selective angiography, vascularization.*

ОӘЖ: 615.5-006:616-08-039.76 DOI: 10.52532/2521-6414-2020-3-57-34-38

Ғ. ӘДІЛБАЕВ[1], Д. ӘДІЛБАЙ[1], Ф. ХОЖАМҚҰЛ[1], С. ТОЙЫНБЕКОВА[1], Д. АХМЕТОВ[1]

[1]Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы, Қазақстан Республикасы

Паротит безінде пайда болатын агрессивті дерматофибросаркома (клиникалық жағдай)

Өзектілігі: *Дерматофибросаркома протуберанс (ДФСП) - бұл дермадан пайда болатын және терең тіндерге енетін қатерлі ісік. ДФСП-тің жасушалық шығу тегі әлі анық емес. Дәлелді медицина түпнұсқасы фибробластикалық, гистиоцитарлық немесе нейроэктодермиялық жасушалар болып көрінетінін көрсетеді. Бұл тақырыптың өзектілігі, бұл клиникалық жағдай практикада өте сирек кездеседі және маман иелеріне бұл жағдайда емдеу тәсілін шешуде қиындықтар тап болуы мүмкін.*

Зерттеудің мақсаты – *бұл клиникалық тәжірибеден әйелде пайда болған клиникалық жағдайды, сілекей безінің агрессивті дерматофибросаркома диагнозымен, емдеудің кезектілігін, сондай-ақ емдеу нәтижелерін көрсету болды.*

Нәтижелері: *Паротидэктомия, аурикулэктомиямен және бірмезеттік бос антерофеморальды қақпақ арқылы қалпына келтіру қолдану арқылы жасалды. Ісік 10 айдан кейін қайталанып, екінші ота жасалды, содан кейін химорадиациялық терапия жүргізілді. Бірінші кезеңде науқасқа операция жасалды – ісіктің кең резекциясы, содан кейін 4 айлық химиялық терапия және 40 Гр сәулелік терапия, 10 айдан кейін рецидив анықталды. Оған екінші ота жасалды, содан кейін сәулелік терапия жасалды. Екі жылдан астам уақыт бойы аурудың қайталануы байқалмады.*

Қорытынды: *Сипатталған жағдайда паротидті сілекей безінде орналасқан гиганттық ісік алғашқы хирургиялық араласудан және адъювантты емдеуден кейін қайталанды. Кең резекция және химиорадиотерапиямен агрессивті алғашқы емдеуге қарамастан, паротидті ісіктің қайталануы мүмкін.*

Түйінді сөздер: *дерматофибросаркома протуберанс, сілекей безінің қатерлі ісігі, CD 34, клиникалық жағдай.*

Кіріспе.

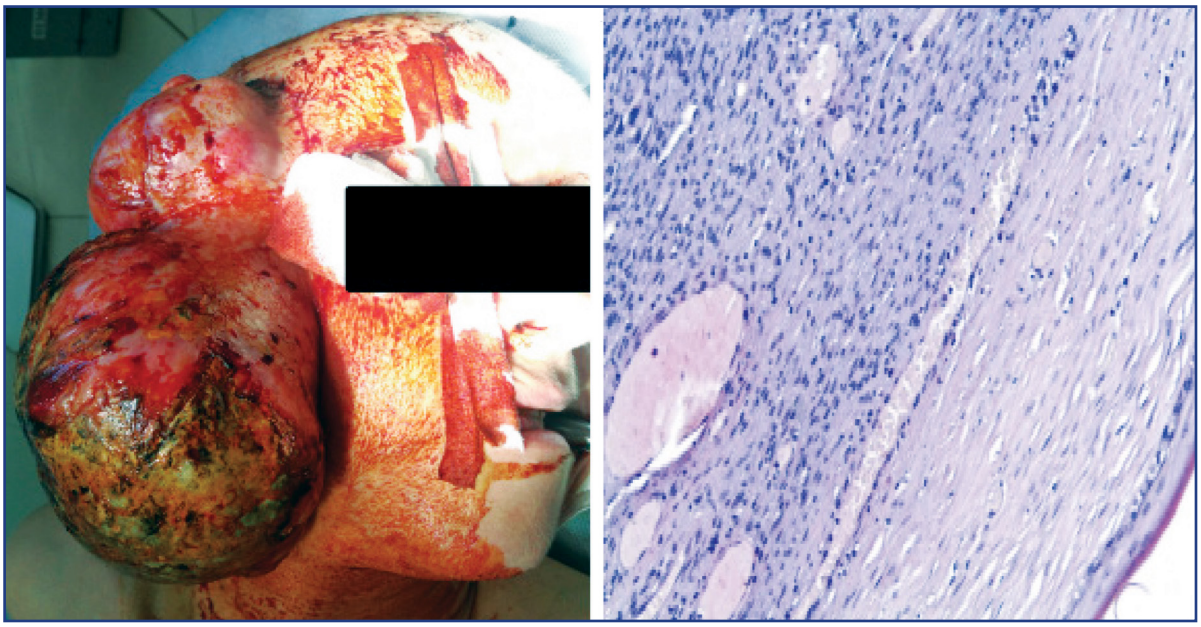
ДФС туралы әдебиетте 1890 жылдың басында Дариер мен Ферран оны 1924 жылы бірінші рет прогрессивті жеке кесек ауруы ретінде дерматофиброма баяндаған.

Хоффман «дерматофибросаркоманың протуберандары» деген терминді ресми түрде 1925 жылы қолданды [1]. Дерматофибросаркомапротуберандар (ДФС) – салыстырмалы түрде сирек кездесетін, жұмсақ тіндердің неоплазмасы аралықтан төмен деңгейге дейінгі қатерлі ісік болып табылады. Ірі сілекей безінің саркомалары аурудың оннан бір бөлігін құрайтын мезенхималық қатерлі ісіктер [2, 3]. Метастаз сирек кездеседі. ДФС – бұл қайталану жылдамдығы жоғары жергілікті агрессивті ісік [1]. Емдеудің таңдау әдісі – теріс шеттері бар хирургиялық резекция Мохрографиялық хирургия [4, 5]. Үлкен, қалпына келтірілмеген жағдайда, метастатикалық ісіктер, адъювантты сәулелік терапия немесе химиотерапия бірнеше қағаздарда сипатталғандай орындалды [6]. Тирозин-киназ Иматиниб немесе Сорафениб қолдану сияқты ингибиторлар басқа классикалық препараттарға қарағанда тиімдірек болады [6]. Біз өте сирек кездесетін паротид аймағында орналасқан үлкен ДФС жағдайы туралы хабарлаймыз. Паротит сілекей безі, үлкен резекцияны қажет етті және сыртқы құлақбос ALT лоскутты қолданып, жедел қалпына келтірілді. Жұмыс SCARE өлшемдеріне сәйкес хабарланды [7].

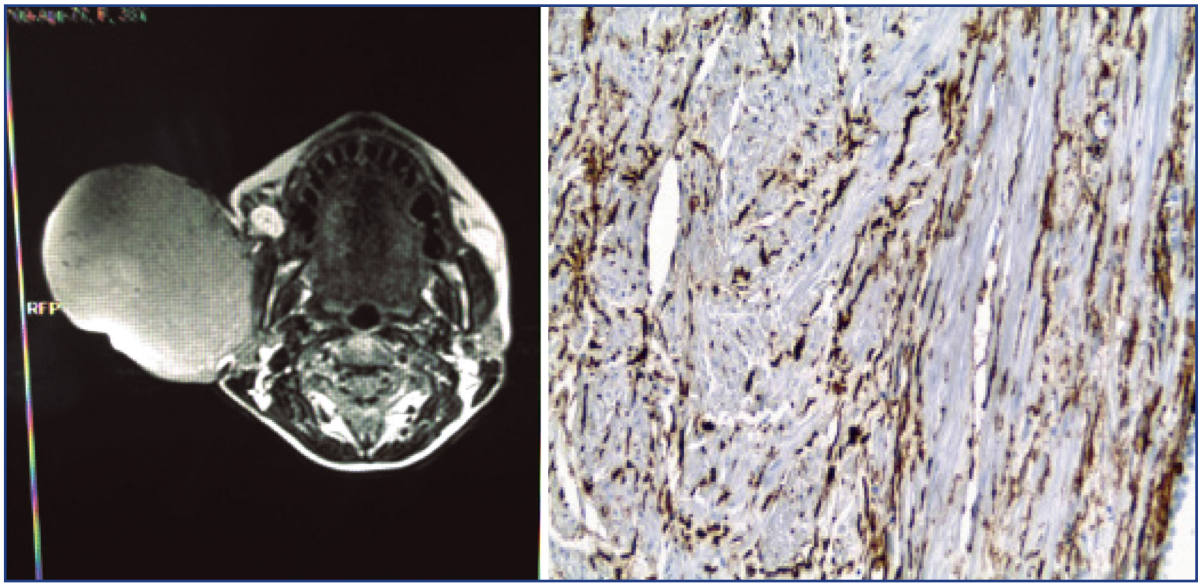
Істі таныстыру.

38 жастағы ресейлік әйел баяу өсіп келе жатқан, сегіз жылдық ұзаққа созылған ісінуге шағымданды. Науқасқа сегіз жыл бұрын жергілікті облыстық ауруханада жергілікті анестезиямен паротит безінің резекциясы жасалды. Микроскопиялық зерттеу кезінде ангиофиброздың белгілері байқалды. 1 жылда қайталану болды, ісік және гистологиялық зерттеу кезінде біркелкі жасушалар анықталмайды. Жеті жылдан кейін пациент жылдам өсетін ісікті байқайды. Жалпы тәжірибелік дәрігер науқасты біздің Онкологиялық Ғылыми Зерттеу Институтына жібереді. Клиникалық тексеру барысында оң, паротит аймағында тығыз, аздап ауырсыну, уақытша, мастоидтық аймаққа таралған және жүрекше шеміршегін өлшейтін кең негізде өсуі 18,0×8,0×9,0 см. Бет параличі және мойны лимфа түйіндерінің өсуі болған жоқ (1-сурет).

МРТ-сканерлеу оң паротитте біртекті массаны анықтады, жақсы шекарасы бар, жұмсақ тіндердің массасы жоқ, нерулаланбаған аймақ терінің және тері астындағы май тіндерінің қатысуымен. Ерекшеліктері саркоманы болжады (2-сурет).



1 Сурет – Пациентте алғаш оң жақ паротид аймағында ісіктің пайда болуы3 сурет. Ісіктің микроскопиялық суреті

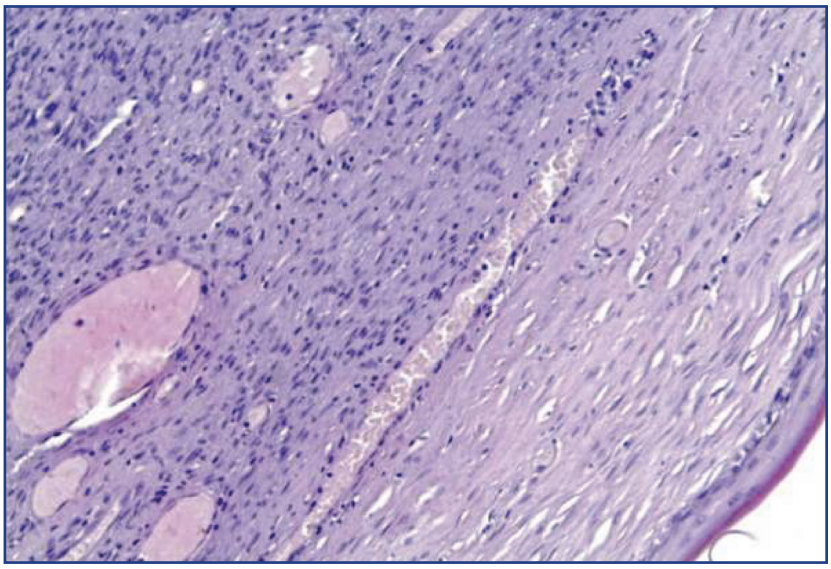


2 Сурет – МРТ суреті бойынша ДФС массасы4 сурет. CD 34 иммуногистохимиялық көрінісі

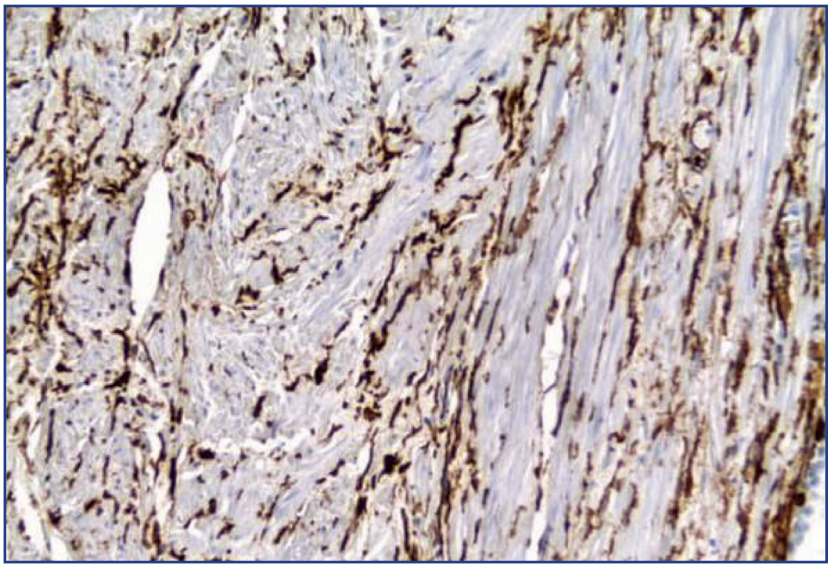
Мультидисциплинарлы топтың шешімі бойынша, оң жақ паротидэктомия, кейінгі ақауды микроваскулярлық анастомоз жамбас маңы лоскутымен қалпына келтіру.

Гистопатологиялық зерттеу барысында қысқа шыбық жасушалары анықталды, гиперцеллюлярлық, орташа атипия, ядролық плеоморфизм және қатты сториформалық үлгісімен жоғары митоздық белсенділік (Сурет 3). Иммуногистохимия ісіктері бойынша CD34 оң (Сурет 4). Соңғы гистопатологиялық диагноз дерматофибросаркоманың өсуі ретінде расталды. Операциядан кейінгі кезеңде ол емдеуді облыстық онкологиялық ауруханасында деп шешті. Оның аймақтық онкологиялық ауруханасында Дакарбазиннің төрт циклі 1–5 аралығында 400 мг, доксорубицин 100 мг және 40 гр сәулелік терапиясы жеткізілді. Ісік қайталанды.

ПЭТ КТ сараптамасынан оң паротит аймағында 4 см масса табылады. Қайталанатын ісіктің резекциясы асқынусыз жасалады (Сурет 5). Микроскопиялық суретте дерматофибросаркоманың белгілері көрсетілген. Екінші резекциядан кейін, 80 Гр дейін адъювантты сәулелік терапия жүргізілді Икатиниб немесе Сорафениб сияқты тирозин киназа ингибиторлары қолданылмаған, себебі олар облыстық онкологиялық ауруханада жоқ болды. Науқас емді, өз себептері бойынша, Алматыда емделу жалғастырудан бас тартты. Науқас соңғы емдеуден кейін 28 ай ішінде бақылаусыз болды.



3 Сурет – Ісіктің микроскопиялық көрінісі



4 Сурет – CD200 иммуногистохимиясы х200 он айлық бақылаудан кейін

5 Сурет – Операциядан кейін 10 айдан кейінгі көрініс

Талқылау.

ДФС – жоғары жергілікті қайталануы бар инфильтративті шеттері бар, төменгі деңгейден орташа аралықтағы фиброхимистозды ісік. 50% және сирек кездесетін метастаздар [8]. Бұл ісіктер негізінен магистральды және проксимальды аяқтардың үстінде пайда болады және одан кейін қайталануға бейім. Паротит безі немесе паротитті аймақ өте сирек кездеседі. Күнделікті жұмыс МРТ (жақсырақ) немесе КТ және биопсиядан гистологиялық зерттеуден тұрады. Компьютерлік томографияда ісіктің гипотензияға жататын жақсы анықталған массалар және бұлшықет пен біртекті контраст күшейтуді көрсетеді. Қосулымагнитті-резонанстық бейнелеу бойынша ДФС біртекті және изо немесе бұлшықетке гипо-интенсивті. Олар контрасттан кейінгі күшейтілген Т2 өлшемді суреттерде [9]. Ісіктің макроскопиялық сипаттамаларына жақсартылған және капсулаланған масса кіреді. Қатерлі ісікке әкелетін гистологиялық ерекшеліктерге жоғары митоздық жылдамдық (жоғары қуаттылықтың 10 саласында төрт немесе одан көп митоз), гипертеллярлық, орташа атипия мен ядролық плеоморфизм; ісік некрозы және инфильтративті шекаралар жатады. Гистологиялық тұрғыдан, ДФС диагнозын қою қиын, себебі көптеген ісіктерге ұқсас тұжырымдар бар. ДФС жалғыз фиброзды ісіктен айырмашылығы – біркелкілік, гемангиоперетикалық үлгінің болмауы және ерекше айқын емес тамыр айналасындағы сторифомалық белгісі. Себебі, ДФС иммуногистохимиялық нәтижелердің сәйкес келетін талшықты ісік, дифференциалды диагноз кезінде сақ болу керек. Тиімді талшықты гистиоцитома ДФС-ке ұқсауы мүмкін, бірақ ол әдетте теріс болады. CD34 және Bcl-2 үшін Шванномада Антони және В, жәнеitis S-100 ақуызы оң, ол ДФС-де байқалмайды [10]. ДФС нақты t (17; 22) (q22; q13) аударуымен сипатталады.

COL1A1-PDGFB синтездік транскриптінің қалыптасуымен байқалады [10].

ДФС негізгі емі – теріс шеттері бар хирургиялық резекция. Біздің жағдайда ісіктің үлкен мөлшеріне байланысты, біз операциядан кейін ақауды біртіндеп қалпына келтіру туралы шешім анатомоз құруды қабылдадық. Мох техникасы бірнеше басылымдар бойынша оң шеттердің пайда болуына әкелетін мәліметтер бар [11].

Бас және мойын саркомаларынан 5 жылдық өмір сүру деңгейі шамамен 50% құрайды. Авторлардың көпшілігі бірдей болжамды факторлармен келіседі – дәрежесі, мөлшері және тереңдігі саркомаларға қай жерде болмасын. Бас және мойын аймағында жергілікті қайталанулар көп. Жалпы, сілекей безінің саркомалары – бұл агрессивті ісіктер, олардың қайталануы шамамен 40-64%, гематогенді метастаздар мен өлім-жітім 36-дан 64%-ға дейін. Паротит ДФС туралы болжам мәлімделген жағдайлардың аздығына байланысты әдебиеттер анық емес [2]. Біздің жағдайда қайталану 11 айдан кейін байқалды, операциядан кейінгі агрессивті емге қарамастан, емдеу 4 циклді химиотерапия және 40 Гр радиотерапиядан тұрды. Екіншіден, кейін хирургия тек адъювантты терапия ретінде орындалады [12]. Кейбір зерттеулер бойынша, сонымен қатар, адъювантты тирозин-киназ ингибиторларын ұсынады [5, 6]. Қайталану мен метастаз бірнеше уақыттан кейін болуы мүмкіншілігі бар.

Қорытынды.

Дерматофибросаркома протуберанс – бұл сирек кездесетін ісік, шеттері инфильтративті, жергілікті қайталану жиілігі жоғары және алыс метастаздар сирек кездеседі.

Паротит безі немесе паротидті аймақта сирек кездеседі, ДФС магистральдық және аяқ-қолдардың ортақ белгілерін айтады. Толық резекция – бұл маңызды және негізгі ем болып табылады, басқа терапияның тиімділік болжамы дәлелденбеді.

Радиотерапия немесе химиорадиотерапия үлкен және қайталанатын істерге қолдануға болады. Жиі қайталану жағдайына орай, ұзақ мерзімді бақылау астында болу кепілденді болу керек.

Пайдаланылған әдебиеттер:

1. Lemm D., Muegge L.O., Mentzel T., Hoeffen K. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 135 (5). – P. 653–665;

2. Siddaraju N., Singh N., Murugan P., Wilfred C.D., Chahwala Q., Soundararaghavan J. Cytologic diagnostic pitfall of dermatofibrosarcoma protuberans masquerading as primary parotid tumor: a case report // Diagn. Cytopathol. – 2009. – Vol. 37 (4). – P. 277–280;

3. Cho K.J., Ro J.Y., Choi J., Choi S.H., Nam S.Y., Kim S.Y. Mesenchymal neoplasms of the major salivary glands: clinicopathological features of 18 cases // Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. – 2008. – Vol. 265. – P. S47–S56;

4. Farma J.M., Ammori J.B., Zager J.S., et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: how wide should we resect? // Ann. Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 17 (8). – P. 2112–2118;

5. Fields R.C., Hameed M., Qin L.X., et al. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): predictors of recurrence and the use of systemic therapy // Ann. Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 18 (2). – P. 328–336;

6. Wang C.M., Luo Z.G., Chen J., et al. Target therapy of unresectable or metastatic dermatofibrosarcoma protuberans with imatinibmesylate an analysis on 22 chinese patients // Medicine. – 2015. – Vol. 94 (17). – P. 6;

7. Agha R.A., Fowler A.J., Saeta A., et al. The SCARE statement: consensus-based surgical case report guidelines // Int. J. Surg. – 2016. – Vol. 34. – P. 180–186;

8. Dimitropoulos V.A. Dermatofibrosarcoma protuberans // Dermatol. Ther. – 2008. – Vol. 21 (6). – P. 428–432;

9. Millare G.G., Guha-Thakurta N., Sturgis E.M., El-Naggar A.K., Debnam J.M. Imaging findings of head and neck dermatofibrosarcoma protuberans // Am. J. Neuroradiol. – 2014. Vol. 35 (2). – P. 373–378;

10. Thway K., Noujaim J., Jones R.L., Fisher C. Dermatofibrosarcoma protuberans: pathology, genetics, and

potential therapeutic strategies // Ann. Diagn. Pathol. – 2016. – Vol. 25. – P. 64–71;

11. Veronese F., Boggio P., Tiberio R., et al. Wide local excision vs. Mohs Tubingen technique in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: a two-centre retrospective study and literature review // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 2017. – Vol. 31 (12). – P. 2069–2076;

12. Dagan R., Morris C.G., Zlotecki R.A., Scarborough M.T., Mendenhall W.M. Radiotherapy in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans // Am. J. Clin. Oncol.-Cancer Clin. Trials. – 2005. – Vol. 31 (12). – P. 537–539.

АННОТАЦИЯ

***Г. Адильбаев*[1], *Д. Адильбай*[1], *Ф. Хожамкул*[1], *С. Тойынбекова*[1], *Д. Ахметов*[1]**

[1]Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Республика Казахстан

Агрессивная гигантская дерматофибросаркома околоушной слюнной железы (клинический случай)

Актуальность: *Дерматофибросаркома протуберанс (ДФСП) – это злокачественная опухоль, которая возникает из дермы и проникает в более глубокие ткани. Клеточное происхождение ДФСП до сих пор неясно. Как показывает доказательная медицина, происхождение представляется фибробластическими, гистиоцитарными или нейроэктодермальными клетками. Актуальность данной статьи заключается в том, что случай редко встречается в практике и у специалистов в этом случае могут возникнуть трудности с выбором проводимого лечения.*

Целью *данной статьи являлась демонстрация клинического случая лечения агрессивной дерматофибросаркомы околоушной слюнной железы. В статье показана последовательность и результаты проведенного лечения.*

Результаты: *Женщине 38 лет с медленно растущим большим образованием в правой околоушной железе была произведена тотальная паротидэктомия с аурикулэктомией и реконструкцией с использованием свободного передне-бедренного лоскута. Первым этапом пациентке произвели широкую резекцию опухоли, с последующими 4 курсами химиотерапии и лучевой терапией 40 Гр. Опухоль рецидивировала через 10 месяцев. Была проведена повторная операция с последующей химиолучевой терапией. В течении более двух лет рецидива заболевания не наблюдалось.*

Заключение: *В описанном случае гигантская опухоль, расположенная в околоушной слюнной железе, рецидивировала после первичной операции и адъювантного лечения. Несмотря на агрессивное первоначальное лечение с применением широкой резекции и химиолучевой терапии, может возникнуть рецидив опухоли околоушной слюнной железы.*

Ключевые слова: *дерматофибросаркома протуберанс, околоушная слюнная железа, CD 34, клинический случай.*

ABSTRACT

***G. Adilbaev*[1], *D. Adilbay*[1], *F. Khozhamkul*[1], *S. Toiynbekova*[1], *D. Akhmetov*[1]**

[1]Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Aggressive giant dermatofibrosarcoma of the parotid gland: Clinical case

Relevance: *Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is malignant cutaneous sarcoma that develops in the dermis and invades deeper tissue. DFSP cellular origin is not clear. Evidence supports a fibroblastic, histiocytic, or neuroectodermal cellular origin.*

The article *shares a clinical case of the treatment of aggressive dermatofibrosarcoma of the parotid gland and describes the sequence of treatment and the treatment outcome.*

Results: *A 38 year-old woman with a slow-growing large parotid mass underwent a total parotidectomy with auriculectomy and reconstruction using ALT flap. The surgery in the scope of a wide resection was followed by 4 cycles of chemotherapy and postoperative radiotherapy 40 Gy.*

The tumor recurrence after 10 months was treated by the second surgery followed by chemoradiotherapy. No new recurrence was observed in the following two years.

Conclusion: *In the observed case, the giant tumor in the parotid gland recurred after the initial surgery and adjuvant treatment. A tumor in the parotid region can recur despite aggressive initial treatment with wide resection and chemoradiotherapy.*

Keywords: *dermatofibrosarcoma protuberance (DFSP), parotid gland, CD 34, clinical case.*

УДК: 616-006.4:616-006.8 DOI: 10.52532/2521-6414-2020-3-57-39-43

А.Г. ДЁ[1], Г.Р. АХМЕТОВА[1], Ж.Ж. ЖОЛДЫБАЙ[2], Ж.М. АМАНКУЛОВ[1,3], Ғ.Т. ӘЛШЕРОВ[1], А.Д. АКЫЖАНОВА[1], М. ТОҚТАСЫНҚЫЗЫ [3]

[1]Центр ПЭТ/КТ «Orhun Medical», Алматы, Республика Казахстан;
[2]Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан;
[3]Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Республика Казахстан

Клиническое применение 18F-ФДГ ПЭТ/КТ в онкологии: Редко встречающиеся опухоли желудочно-кишечного тракта (обзор литературы)

Актуальность: *ПЭТ/КТ в настоящее время становится неотъемлемой частью протоколов ведения больных со злокачественными опухолями. 18F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ) является наиболее часто используемым радиофармпрепаратом (РФП) для ПЭТ, однако чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ широко варьирует при опухолях различного гистологического строения и степени атипии клеток.*

К настоящему моменту изучена роль ПЭТ/КТ в комплексной диагностике лимфом, однако специфика применения метода при новообразованиях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно на первичном этапе обследования и в дифференциальной диагностике, однозначно не определена, так как лимфомы составляют всего 1-5% опухолей данной локализации.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу опухолей, которые возникают из энтерохромаффинных клеток диффузной нейроэндокринной системы и встречаются в 0,5% случаев всех новообразований. За последние годы отмечается значительный рост заболеваемости НЭО, что, безусловно, связано с усовершенствованием методов их диагностики. Однако, несмотря на значительные успехи в изучении биологических и молекулярных механизмов поведения данной группы заболеваний, формирование единого алгоритма диагностики и лечения НЭО остается затруднительным и по сей день.

Цель исследования: *провести обзор опыта применения 18F-ФДГ ПЭТ/КТ в диагностике лимфом и нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, как редко встречающихся опухолей данной локализации, с целью совершенствования критериев рационального применения данного метода в диагностике и мониторинге.*

Результаты: *Применение 18F-ФДГ ПЭТ/КТ целесообразно при любой стадии неходжкинских лимфом, наиболее часто поражающих ЖКТ, как для дифференциальной диагностики и первичного стадирования гастроинтестинальных лимфом, так и для контроля эффективности лечения. Наибольшая ценность 18F-ФДГ ПЭТ/КТ доказана для агрессивных форм неходжкинских лимфом. Несмотря на большое значение функциональной визуализации при НЭО, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ играет вспомогательную роль в мониторинге данной группы опухолей ЖКТ. Имеются данные о прогностической ценности 18F-ФДГ ПЭТ/КТ у пациентов с низкодифференцированными НЭО и прогрессирующими метастатическими НЭО, получавшими радионуклидную терапию с использованием пептидных рецепторов.*

Заключение: *18F-ФДГ ПЭТ/КТ полезен как для первичного стадирования, так и оценки раннего ответа на терапию и рестадирования при лимфомах. 18F-ФДГ ПЭТ/КТ играет ограниченную роль при хорошо дифференцированной НЭО ЖКТ, но имеет диагностическое значение при недифференцированных НЭО ЖКТ.*

Ключевые слова: *позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ), 18F-ФДГ, лимфома желудочно-кишечного тракта, нейроэндокринные опухоли (НЭО).*

Введение: ПЭТ/КТ является одновременно функциональным и структурным методом исследования. Применение его в комплексной диагностике онкологических заболеваний различного генеза с целью первичной диагностики и оценки эффективности терапии в настоящее время становится неотъемлемой частью протоколов ведения больных со злокачественными опухолями [1, 2]. 18F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ) является наиболее часто используемым радиофармпрепаратом (РФП) для ПЭТ, применение которой основано на высокой гликолитической активности опухолевых клеток. Данное преимущество ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ перед традиционными методами лучевой диагностики во многих случаях позволяет обнаружить патологические изменения при отсутствии признаков нарушения структуры органов и тканей по данным КТ и/или МРТ. Кроме того, с помощью ПЭТ/КТ возможно уже на ранних этапах химиотерапевтического лечения оценить метаболическую активность опухоли в еще морфологически неизмененной опухолевой ткани [3-5].

Однако чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ широко варьирует при опухолях различного гистологического строения и степени ати-

пии клеток. Изучена роль ПЭТ/КТ в комплексной диагностике лимфом, однако специфика применения метода при новообразованиях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) однозначно не определена, так как лимфомы составляют всего 1-5% опухолей данной локализации.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу опухолей, которые возникают из энтерохромаффинных клеток диффузной нейроэндокринной системы и встречаются в 0,5% случаев всех новообразований. За последние годы отмечается значительный рост заболеваемости НЭО, что, безусловно, связано с усовершенствованием методов их диагностики. Однако, несмотря на значительные успехи в изучении биологических и молекулярных механизмов поведения данной группы заболеваний, формирование единого алгоритма диагностики и лечения НЭО остается затруднительным и по сей день.

Цель исследования: провести обзор опыта применения 18F-ФДГ ПЭТ/КТ в диагностике лимфом и нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, как редко встречающихся опухолей данной локализации, с целью совершенствования критериев рационального применения данного метода в диагностике и мониторинге.

Материалы и методы. Литературный поиск проводился в библиотеках PubMed и Cochrane среди первичных исследований, проведенных за период с 2012 года до января 2020 года. Для поиска статей, имеющих отношение к данной тематике, были использованы ключевые слова «ПЭТ/КТ», «18F-ФДГ» в сочетании с терминами «лимфома ЖКТ», «нейроэндокринные опухоли». Из найденных 117 ссылок были проанализированы и вручную отобраны 22 наиболее подходящие статьи, которые соответствовали указанным выше критериям отбора и рассматривали роль 18F-ФДГ при данных патологиях.

Результаты и обсуждение:

Лимфома ЖКТ. До 50% первичной лимфомы или лимфоматозного поражения ЖКТ приходится на поражение желудка. Лимфомы составляют 3-5% злокачественных поражений желудка. В большинстве случаев (до 95%), это НХЛ гистиоцитарного и лимфоцитарного типа, в том числе MALT-лимфомы (mucosa associated lymphoid tissue lymphoma) [1, 4, 5]. Далее по частоте поражения следует тонкий кишечник, с преимущественным поражением дистальных его отделов: до 70% случаев составляют поражения подвздошной кишки, где преимущественно диагностируют В-клеточные НХЛ, 30% случаев составляют лимфомы Т-клеточного типа, поражающие преимущественно двенадцатиперстную и тощую кишку. Лимфомы толстой кишки встречаются редко (до 1,5% абдоминальных лимфом), чаще встречаются поражения слепой и восходящего отдела ободочной кишки. Лимфомы пищевода чрезвычайно редки (менее 1% всех пациентов с лимфомой имеют вовлечение пищевода), при этом в данной локализации встречаются неходжкинские лимфомы (НХЛ), так и лимфома Ходжкина (ЛХ), чаще в виде вторичной инфильтрации от прилежащих лимфоузлов [4, 5].

18F-ФДГ ПЭТ/КТ является стандартным методом визуализации для стадирования как ЛХ, так и НХЛ. При НХЛ, наиболее часто поражающей ЖКТ, применение 18F-ФДГ ПЭТ/КТ целесообразно при любой стадии процесса, как для дифференциальной диагностики и первичного стадирования гастроинтестинальных лимфом, так и для контроля эффективности лечения [4]. Наибольшая ценность 18F-ФДГ ПЭТ/КТ доказана для агрессивных форм НХЛ. Чувствительность и специфичность 18F-ФДГ ПЭТ/КТ в диагностике экстранодальных форм лимфом составила соответственно 88% и 100%, тогда как для МСКТ эти показатели составляют 50% и 90%. Фактором, снижающим специфичность ПЭТ/КТ, является физиологически высокая активность желудка и кишечника, что может маскировать проявления лимфом с низкой и средней авидностью с 18F-ФДГ.

18F-ФДГ ПЭТ/КТ обеспечивает более точное стадирование лимфом желудка, повышая стадию заболевания в 22% случаев, и понижая в 14% случаев у пациентов с экстранодальным поражением. SUV_{max} также хорошо коррелирует с агрессивностью течения заболевания, и более высокий захват радиофармпрепарата (РФП) ассоциируется с более высокой стадией болезни по Лугано [5, 6].

Однако интенсивность поглощения РФП (так называемая степень авидности) отличается у лимфом различного гистологического типа. В целом, доказана высокая чувствительность 18F-ФДГ ПЭТ/КТ для трех основных групп лимфом – диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, фолликулярных лимфомах, и при ЛХ. Чувствительность ПЭТ/КТ при низкодифференцированных формах лимфом также зависит от гистологического подтипа: высокая – при фолликулярной лимфоме, умеренная – при лимфоме маргинальной зоны и низкая – при мелкоклеточной лимфоцитарной лимфоме. Высокодифференцированные лимфомы, как правило, показывают высокую авидность к 18F-ФДГ, при этом показатель поглощения $SUV_{max}>10$ указывает на высокую вероятность агрессивного течения болезни [4, 5].

При лимфомах маргинальной зоны (мантийно-клеточные лимфомы) эффективность ПЭТ/КТ остается предметом дискуссий. Показана высокая чувствительность для узловых форм и низкая – для экстранодальных форм данного типа лимфом [6-8].

Данный агрессивный тип В-клеточной НХЛ отличается быстрым ростом и высокой частотой рецидивов; и преимущественным экстранодальным поражением ЖКТ и костного мозга. В имеющихся публикациях упоминается высокая специфичность, но субоптимальная (60%) чувствительность 18F-ФДГ ПЭТ/КТ в диагностике мантийно-клеточных лимфом ЖКТ.

В представленных в литературе данных авидность к 18F-ФДГ при MALT-лимфомах варьировала в широких пределах, и коррелировала с типом роста, стадией процесса и индексом Ki-67. Индекс накопления 18F-ФДГ – SUV_{max} достоверно коррелировал с индексом Ki-67 [8, 9]. MALT-лимфомы ЖКТ обычно отличаются низкой авидностью к 18F-ФДГ, особенно на ранних стадиях процесса, однако чувствительность значительно выше при распространенных формах и при MALT-лимфомах с плазмацитарным компонентом [4, 10].

Ранняя оценка эффективности терапии лимфом при помощи ПЭТ/КТ имеет чувствительность и специфичность 79% и 92%, соответственно, и проводится после 1-2 курсов химиотерапии или в середине курса; помогает предсказать эффективность терапии, длительность ремиссии, общую выживаемость [11].

В оценке эффективности лечения после окончания полного курса терапии, чувствительность и специфичность 18F-ФДГ ПЭТ/КТ для НХЛ составляет 72% и 100%, соответственно.

Отсутствие ответа на первые курсы терапии служит показанием к смене линии химиотерапии, а полный или частичный метаболический ответ после первого курса терапии при агрессивных формах лимфом прогнозирует длительную ремиссию лучше, чем негативный ПЭТ-скан после полного завершения курса химиотерапии [4, 11, 12].

Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (НЭО ЖКТ). НЭО встречаются во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки. Наиболее частая локализация НЭО – органы ЖКТ и поджелудочная железа. Из-за небольшого размера поражения, различных анатомических локализаций и низкой скорости метаболизма, обычная визуализация таких опухолей часто затруднена. Поэтому функциональная визуализация играет решающую роль в диагностике НЭО.

В НЭО отмечается гиперэкспрессия рецепторов соматостатина (SSTR), и визуализация ПЭТ на основе SSTR в настоящее время становится стандартом медицинской диагностики. Три основных ^{68}Ga-DOTA-пептида в настоящее время доступны для ПЭТ/КТ-визуализации НЭО ЖКТ – ^{68}Ga-DOTA-Phe1-Tyr3-октреотида (TOC), ^{68}Ga-DOTA-NaI3-октреотида (NOC) и 68Ga-DOTA на основе SSTR и ^{68}Ga-DOTA-Tyr3-октреотат (TATE) [13]. Однако имеются данные о сочетанной комбинированной ПЭТ/КТ-визуализации с двумя трейсерами при НЭО, дающей дополнительные возможности мониторинга больных с НЭО.

В своём исследовании, Zhang et al. оценили клиническую и прогностическую ценность ПЭТ/КТ-визуализации с комбинацией ^{68}Ga-DOTATATE и 18F-ФДГ при гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных новообразованиях (ГПНЭО) у 83 пациентов [14]. Чувствительность двойных трассеров коррелирует с клеточной дифференцировкой, а также коррелирует с индексом Ki-67. ^{68}Ga-DOTATATE рекомендуется для диагностики высокодифференцированных НЭО, а 18F-ФДГ, вероятно, подходит для НОЭ с индексом Ki-67≥10%.

Yu et al. оценили значение 18FDG и ^{68}Ga-DOTATATE ПЭТ/КТ у пациентов с НЭО ЖКТ и корреляцию между метаболизмом глюкозы, экспрессией SSTR и степенью дифференцировки опухоли. 18F-SUV_{max} показал положительную корреляцию с Ki-67 (r=0,693, P=0,000), напротив, была отрицательная корреляция между ^{68}Ga-SUV_{max}, G/F и Ki-67 (r=0,544, p=0,002; r=0,679, p=0,001). Таким образом, метаболизм глюкозы и экспрессия SSTR коррелировали со степенью дифференцировки НЭО ЖКТ. Эти два функциональных исследования показали различные биологические характеристики для клинической диагностики и сыграли дополняющую роль для значения индекса Ki-67 [15].

Zhang et al. оценили прогностическую ценность 18F-ФДГ ПЭТ/КТ у пациентов с прогрессирующими метастатическими нейроэндокринными новообразованиями, получавшими радионуклидную терапию с использованием пептидных рецепторов (PRRT). 495 пациентов лечились ^{177}Lu- и/или ^{90}Y-DOTATOC/DOTATATE PRRT. Все испытуемые получили ^{68}Ga-DOTATOC/TATE/NOC и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ до лечения и наблюдались 3-18,9 месяцев. Высокая экспрессия SSTR в сочетании с отрицательным 18F-ФДГ ПЭТ/КТ визуализации связана с наиболее благоприятным долгосрочным прогнозом. 18F-ФДГ ПЭТ/КТ был положительным у 77,2% пациентов и 22,8% были 18F-ФДГ отрицательными до PRRT, в то время как 100% были ^{68}Ga-DOTATOC/TATE/NOC положительными [16].

Схемы лечения НЭО ЖКТ основаны главным образом на гистологической оценке биопсии, однако гетерогенность опухоли не может быть полностью оценена с помощью биопсии [17]. Хотя было показано, что индекс Ki-67 имеет прогностическое значение при НЭО ЖКТ, нынешний метод лабораторной диагностики, в котором подсчитывается 2000 клеток, зависит от квалификации и опыта патоморфолога [18]. Также, небольшое количество ткани при биопсии в некоторых случаях может препятствовать

точной оценке индекса Ki-67, учитывая потенциал гетерогенности экспрессии Ki-67 в опухолях. И наконец, индекс Ki-67 может изменяться с течением времени у одного и того же пациента с возможными изменениями как в ответ на лечение [19], так и по мере прогрессирования заболевания [20].

Kashyap et al. оценили результаты терапии рецептором ^{177}Lu-октреотатного пептида у пациентов с 18F-ФДГ-активными НЭО [20]. Повышенная гликолитическая активность на 18F-ФДГ ПЭТ/КТ определило подгруппу пациентов с метастатической ГП-НЭО с плохим прогнозом. На 18F-ФДГ ПЭТ/КТ 27% достигли полного метаболического ответа в течение периода наблюдения. Биохимический ответ (снижение уровня хромогранина-А >25%) наблюдался у 45% [21-22].

Заключение: Компьютерная томография по-прежнему является стандартным методом оценки ответа на терапию, несмотря на некоторые ограничения. 18F-ФДГ ПЭТ/КТ полезен как для первичного стадирования, так и оценки раннего ответа на терапию и рестадирования при лимфомах. Чувствительность и специфичность 18F-ФДГ ПЭТ/КТ зависят от гистологической формы лимфомы. Тем не менее, необходимы более перспективные данные, чтобы определить его роль, а также соответствующие интервалы времени для мониторинга терапии.

18F-ФДГ ПЭТ/КТ играет ограниченную роль у пациентов с хорошо дифференцированной НЭО ЖКТ, но является наиболее информативной при недифференцированных НЭО ЖКТ. 18F-ФДГ ПЭТ/КТ может использоваться для диагностики недифференцированных опухолей, для контроля эффективности лечения на радионуклидную терапию пептидными рецепторами и для прогнозирования.

Список использованных источников:

1. Бойков И.В., Труфанов Г.Е., Ипатов В.В. Определение стадии лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом по данным совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии // Бюлл. Сиб. Мед. – 2011. – № 6. – С. 100-109;

2. Важенин А.В., Афанасьева Н.Г., Субботин А.С. Диагностика экстранодальных поражений при лимфомах с помощью совмещенной ПЭТ-КТ // Сиб. Онкол. Журн. – 2014. – № 2. – С. 36-40;

3. Even-Sapir E., Lievshitz G., Perry C. et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT patterns of extranodal involvement in patients with Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's disease // Radiol. Clin. North. Am. – 2007. – Vol. 45, № 4. – P. 697-709;

4. Farwell M.D., Pryma D.A., Mankoff D.A. PET/CT imaging in cancer: current applications and future directions // Cancer. – 2014. – Vol. 120, № 22. – P. 3433-3445;

5. Гафтон Г.А., Семиглазов В.В. и др. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта – современное состояние проблемы // Вестник ФГБУ им. Блохина. – 2016. – Т. 27, вып. 2. – С.17-27;

6. Anderson T., Elman S., Matesan M., Carnell J., Mittra E., Behnia F. Pictorial Review of NCCN Guidelines for Use of FDG PET in Oncology // J. Nucl. Med. – 2017. – Vol. 58. – P. 974;

7. Boellaard R., Delgado-Bolton R., Oyen W.J., Giammarile F., Tatsch K., Eschner W. et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2015. – Vol. 42(2). – P. 328–354;

8. Computed body tomography with MRI correlation / eds. Lee J.K.T., Sagel S.S., Stanley R.J., Heiken J.P. – 4th ed. – Philadelphia, PA: Lippincott Wiliams & Wilkins, 2006. – Vol. I. – P. 776-784;

9. Lin E., Alavi A. Lymphoma. In: PET and PET/CT: a clinical guide. – 2nd ed. – New York: Thieme, 2009. – Vol. 1. – P. 173-180;

10. Le Dortz L., De Guibert S., Bayat S. et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma // Eur. J. Nucl. Med. Mol Imaging. – 2010. – Vol. 37(12). – P. 2307-2314;

11. Albano, D., Laudicella, R., Ferro, P., Allocca, M., Abenavoli, E., Buschiazzo, A., Castellino, A., Chiaravalloti, A., Cuccaro, A., Cuppari, L., Durmo, R., Evangelista, L., Frantellizzi, V., Kovalchuk, S., Linguanti, F., Santo, G., Bauckneht, M., & Annunziata, S. The role of 18f-fdg pet/ct in staging and prognostication of mantle cell lymphoma: An italian multicentric study // Cancers. – 2019. – Vol. 11(12). – P. 1831;

12. Schöder H., Noy A., Gönen M. et al. Intensity of 18-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23(21). – P. 4643-4651;

13. Geijer H., Breimer L.H. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: Update on systematic review and meta-analysis // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2013. – Vol. 40(11). – P. 1770-1780;

14. Zhang, P., Yu, J., Li, J., Shen, L., Li, N., Zhu, H., Zhai, S., Zhang, Y., Yang, Z., Lu, M. Clinical and Prognostic Value of PET/CT Imaging with Combination of ^{68}Ga-DOTATATE and ^{18}F-FDG in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms // Contr. Media Mol. Imaging. – 2018. – eCollection 2018. – № 2340389;

15. Yu J., Li N., Yang Z. An intrapatient comparison of 18FDG and 68Ga-DOTA-TATE PET/CT imaging in Patients with Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasm // J. Nucl. Med. – 2017. – Vol. 58, № 1. – P. 171;

16. Zhang, J., Liu, Q., Singh, A., Schuchardt, C., Kulkarni, H. R., Baum, R. P. Prognostic Value of ^{18}F-FDG PET/CT in a Large Cohort of 495 Patients with Advanced Metastatic Neuroendocrine Neoplasms (NEN) Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) // J. Nucl. Med. – 2020. – № 119.241414;

17. Klimstra D.S., Modlin I.R., Adsay N.V. et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: Application of the delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set // Am. J. Surg. Pathol. – 2010. – Vol. 34(3). – P. 300–313;

18. Rindi G., Klöppel G., Couvelard A. et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system // Virchows Archiv. –2007. – Vol. 451(4). – P. 757–762;

19. Yao J. C., Phan A. T., Chang D. Z., et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26(26). – P. 4311–4318;

20. Singh S., Hallet J., Rowsell C., Law C.H.L. Variability of Ki67 labeling index in multiple neuroendocrine tumors specimens over the course of the disease // Eur. J. Surg. Oncol. –2014. – Vol. 40(11). – P. 1517–1522;

21. Kashyap R., Hofman M.S., Michael M., Kong G., Akhurst T., Eu P., Zannino D., Hicks R.J. Favourable outcomes of (177) Lu-octreotate peptide receptor chemoradionuclide therapy in

patients with FDG-avid neuroendocrine tumours // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2015. – Vol. 42(2). – P. 176-185;

22. Garcia-Carbonero R., Capdevila J., Crespo-Herrero G., et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the national cancer registry of Spain (RGETNE) // Annals Oncol. –2010. – Vol. 21(9). – P. 1794–1803.

ТҰЖЫРЫМ

А.Г. Дё[1], Г.Р. Ахметова[1], Ж.Ж. Жолдыбай[2], Ж.М. Аманқұлов[1,3], Ғ.Т. Әлішеров[1], А.Д. Ақыжанова[1], М. Тоқтасынқызы[3]

[1]«Orhun Medical» ПЭТ/КТ орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;
[2]С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;
[3]Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Онкологияда 18F-ФДГ ПЭТ / КТ-ны клиникалық қолдану: асқазан-ішек жолдарының сирек кездесетін ісіктері (әдебиетке шолу)

Өзектілігі: *Қазіргі уақытта ПЭТ/КТ қатерлі ісіктері бар науқастарды жүргізу хаттамаларының ажырамас бөлігі болып табылады. 18F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ) ПЭТ үшін ең көп қолданылатын радиофармпрепарат (РФД3) болып табылады, алайда 18F-ФДГ бар ПЭТ/КТ сезімталдығы мен ерекшелігі әртүрлі гистологиялық құрылымдағы ісіктерде және жасуша атипиясының дәрежесінде кеңінен өзгереді.*

Қазіргі уақытта ПЭТ/КТ-ның лимфомаларды кешенді диагностикалаудағы рөлі зерттелді, алайда әдісті асқазан-ішек жолдарының ісіктерінде, әсіресе тексерудің бастапқы кезеңінде және дифференциалды диагностикада қолдану ерекшелігі нақты анықталған жоқ, өйткені лимфомалар осы локализациядағы ісіктердің тек 1-5% құрайды.

Нейроэндокриндік ісіктер (НЭІ) - бұл диффузды нейроэндокриндік жүйенің энтерохромаффинді жасушаларынан пайда болатын және барлық ісіктердің 0,5% - ында кездесетін гетерогенді ісік тобы. Соңғы жылдары нейроэндокринді ісіктер аурушаңдығының айтарлықтай өсуі байқалады, бұл, әрине, оларды диагностикалау әдістерінің жетілдірілуімен байланысты. Алайда, осы аурулар тобының мінез-құлқының биологиялық және молекулалық механизмдерін зерттеуде айтарлықтай жетістіктерге қарамастан, нейроэндокриндік ісіктерді диагностикалау мен емдеудің бірыңғай алгоритмін қалыптастыру бүгінгі күнге дейін қиын болып келеді.

Зерттеу мақсаты: *Диагностика мен мониторингте осы әдісті ұтымды қолдану критерийлерін жетілдіру мақсатында осы локализацияның сирек кездесетін ісіктері ретінде асқазан-ішек жолдарының лимфомалары мен нейроэкриндік ісіктерін диагностикалауда 18F-ФДГ ПЭТ/КТ қолдану тәжірибесіне шолу жасау.*

Нәтижелері: *18F-ФДГ ПЭТ/КТ-ны қолдану асқазан-ішек жолдарына жиі әсер ететін Ходжкинді емес лимфомалардың кез-келген сатысында дифференциалды диагноз қою және гастроинтестинальды лимфомалардың бастапқы сатысы үшін де, емдеу тиімділігін бақылау үшін де ұсынылады. 18F-FDG ПЭТ/КТ ең үлкен мәні Ходжкинді емес лимфомалардың агрессивті формалары үшін дәлелденді.*

Нейроэндокринді ісіктер кезіндегі функционалдық визуализацияның үлкен маңыздылығына қарамастан, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ-ны асқазан-ішек жолдары ісіктерінің осы тобын бақылауда көмекші рөл атқарады. Төмен сараланған нейроэндокринді ісіктері және үдемелі метастатикалық нейроэндокринді ісіктері бар, пептидті рецепторларды пайдалана отырып радионуклидтік ем алған пациенттерде 18F-ФДГ ПЭТ/КТ болжамды құндылығы туралы деректер бар.

Қорытынды: *18F-FDG ПЭТ/КТ бастапқы сатыға да, лимфомалардағы терапия мен қалпына келтірудің ерте реакциясын бағалауға да пайдалы. 18F-ФДГ ПЭТ/КТ асқазан-ішек жолдарының нейроэндокринді ісіктері жақсы сараланған кезде шектеулі рөл атқарады, бірақ бөлінбеген асқазан-ішек жолдарының нейроэндокринді ісіктері үшін диагностикалық маңызы бар.*

Түйінді сөздер: *позитронды-эмиссиялық компьютерлік томография, 18F-ФДГ, асқазан-ішек жолдарының лимфомасы, нейроэндокринді ісіктер.*

ABSTRACT

A.G. Dyo[1], G.R. Akhmetova[1], Zh.Zh. Zholdybay[2], J.M. Amankulov[1,3], G.T. Alisherov[1], A.D. Akyzhanova[1], M. Toktassynkyzy[3]

[1]Orhun Medical PET/CT center, Almaty, the Republic of Kazakhstan;
[2]S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan
[3]Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Clinical application of 18F-FDG PET/CT in oncology: Rare gastrointestinal malignant tumors (literature review)

Relevance: *PET/CT is now becoming an integral part of cancer management protocols. 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) is the most common radiopharmaceutical for PET. However, the 18F-FDG PET/CT sensitivity and specificity vary widely in tumors of different histological structures and cell atypia degrees.*

The role of PET/CT in complex diagnostics of lymphomas is known. However, the specific use of this method in gastrointestinal neoplasms, especially at the initial stage of examination and in differential diagnostics, is not clearly defined, since lymphomas account for only 1-5% of GI tumors.

Neuroendocrine tumors (NETs) are a heterogeneous group of tumors that arise from the diffuse neuroendocrine system enterochromaffin cells. NETs account for 0.5% of all neoplasms but become more common recently due to the advances in diagnostics. However, the significant achievements in the study of biological and molecular mechanisms of NETs' behavior have not yet resulted in a common algorithm for their diagnostics and treatment.

The purpose of this study *was to review the experience of using 18F-FDG PET/CT in diagnostics of lymphomas and gastrointestinal neuroendocrine tumors as rare tumors to improve the criteria for the rational use of 18F-FDG PET/CT method in their diagnostics and monitoring.*

Results: *The use of 18F-FDG PET/CT is advisable at any stage of non-Hodgkin lymphomas, which are most common in the gastrointestinal tract, and for differential diagnostics, primary staging, and treatment efficiency monitoring in gastrointestinal lymphomas. 18F-FDG PET CT is also most valuable in aggressive non-Hodgkin lymphomas.*

Despite the importance of functional imaging in NETs, 18F-FDG PET/CT plays a supporting role in monitoring gastrointestinal NETs. 18F-FDG PET/CT is known to be efficient in prognosing the outcome of radionuclide therapy with peptide receptors in low-grade and progressive metastatic NETs.

Conclusion: *In lymphomas, 18F-FDG PET/CT is useful for primary staging, assessing early response to therapy, and re-staging. 18F-FDG PET/CT has a diagnostic value in undifferentiated gastrointestinal NETs, while its usefulness in well-differentiated gastrointestinal NETs is limited.*

Keywords: *positron emission computed tomography (PET/CT), 18F-FDG, gastrointestinal lymphoma, neuroendocrine tumors (NETs).*

UDC: 616-006.6-07-08+577.21 DOI: 10.52532/2521-6414-2020-3-57-44-47

R. KADYRBAYEVA[1], *A. ASKANDIROVA*[1], *N. OMARBAYEVA*[1], *D. ADYLBAI*[1], *T. GONCHAROVA*[1], *M. ORAZGALIEVA*[1]

[1]Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Epigenetic research in lung cancer diagnostics: A literature review

Relevance: *According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), lung cancer (LC) currently ranks first in cancer incidence and mortality worldwide. The gold standard of LC diagnostics is the histological verification, the determination of the degree of invasion and tumor phenotype. At first glance, epigenetic methods seem to be secondary after determining the patient's genetic profile. However, standard genetic analysis reveals only the DNA nucleotide sequence. Thus, epigenetic analysis is the only method that allows detecting potential abnormalities in cells. An important difference between genetic and epigenetic changes is that drugs are efficient against epigenetic changes but absolutely powerless against genetic mutations.*

The purpose of the study *was to review and analyze the available molecular genetic methods for DNA methylation profiling in lung cancer.*

Results: *All these observations support the hypothesis that methylation profiling in body fluids can help determine the people predisposed to or affected by LC. Circulating acellular DNA in the blood plasma contains tumor-specific mutations and disease-related DNA methylation patterns. Identifying new biomarkers-precursors of a potential cancer susceptibility or aggressiveness in such DNA would be a considerable advancement in prognostic medicine for patients at high risk of developing LC.*

Conclusion: *A low level of LC detection might limit the number of DNA samples of patients with LC included in the studies. This is also the reason why specific methylation biomarkers have not yet been confirmed for clinical use. Future research on a larger number of blood samples, combined with the entire epigenome studies, may contribute to finding a group of LC biomarkers to improve LC detection.*

Keywords: *molecular genetic methods, epigenetics, DNA methylation, lung cancer (LC), biomarker.*

Introduction: Despite the recent achievement in prevention, diagnosis, and treatment, lung cancer (LC) remains the main cause of deaths from cancer. According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), LC currently ranks first in incidence and mortality worldwide. In 2018, 2.094 million new cases of LC (11.6% of all malignant neoplasms) were registered; the mortality amounted to 1.8 million cases (18.4% of all deaths from cancer)[1]. 5-years survival amounts to 23% in non-small cell lung cancer (NSCLC) vs. only 6% in small-cell lung cancer [2]. In the Republic of Kazakhstan, in 2018, LC ranked second in the structure of cancer incidence and first place in cancer mortality (20.5 per 100,000 population). At that, the mortality from LC has increased significantly compared to 2017 (13.7). One-year mortality in LC is the highest among other cancers and has reached 49.4% in 2017[3].

The development of molecular biology and high-tech molecular genetics made possible a one-stage evaluation of the expression of thousands of genes that control cell growth, differentiation, and apoptosis to create a tumor's molecular profile. Progressive accumulation of genetic and epigenetic changes, including point mutations, amplifications, recombination of chromosome regions, and changes in their methylation, is one of the main known causes for LC development [4, 5].

Histological verification and the determination of the tumor phenotype and degree of invasion is the gold standard in LC diagnostics. These diagnostic methods utilize a biopsy sample of the tumor tissue.

At first glance, epigenetic methods seem to be secondary to the genetic profiling of the patient. However, standard genetic analysis reveals only the nucleotide sequence of DNA, which is never violated. In turn, if a cancer-protective gene is not methylated correctly, such a violation can cause gene malfunction. The gene may not "turn on" and fails to fulfill its protective function. In this view, epigenetic analysis is the only method of choice that allows detecting potential cell abnormalities. An important difference between genetic and epigenetic changes is that epigenetic changes are susceptible to drugs that are absolutely powerless against genetic mutations.

The purpose of the study was to review and analyze the available molecular genetic methods for DNA methylation profiling in lung cancer.

Materials and methods: A search for the available literary sources was conducted in the PubMed database for 2002-2019. The keywords included "molecular genetic methods," "epigenetics," "lung cancer." Out of 56 sources found, we selected 22 literature sources, which were original scientific articles or monographs, and contained an analysis of epigenetic studies in LC. 34 out of 56 sources found were excluded as not meeting the selection criteria.

Results and Discussion:

Immune checkpoint blockade immunotherapies have turned efficient in some types of cancer, including melanoma, NSCLC, renal cell carcinoma, bladder cancer, and Hodgkin's lymphoma. Correlative data from these clinical trials clearly point to CD8 + T-cell infiltration's role in therapeutic efficacy in tumors. $CD8^+$ T cells can exert effector function through their capacity to recognize and kill tumor targets [6]. Lately, there have been many studies on circulating biomarkers as minimally invasive diagnostics. Early last century,

the Nobel Prize Winner Paul Ehrlich, one of the founders of immunology, suggested an important role of the immune system in carcinogenesis. In colorectal cancer, melanoma, esophageal, and ovarian cancer, the presence of CD8+T cells correlates with a better prognosis [7]. The tumor subtype is associated with a specific immune signature in DNA methylation profiling and transcripts of tumors [8].

Circulating cell-free microRNAs. Circulating cell-free microRNAs (cf-miRNAs) represent the most promising and valuable class of non-invasive molecular biomarkers for detecting several cancers, including LC. MicroRNA are the most abundant cf-RNA molecules in the blood and showed remarkable long-term stability in plasma and serum samples, making them useful biomarkers for cancer detection. A single miRNA can target hundreds of mRNAs, thus regulating the expression of many genes. miRNAs are frequently altered in cancer and were shown to regulate cancer phenotypes, including proliferation, cell migration, and apoptosis [9].

In a large meta-analysis study by Yang, which involved 6919 patients with LC and 7064 controls, cf-miRNA profiles were studied in serum, plasma, and peripheral blood. The authors concluded that circulating miRNAs could serve as non-invasive diagnostic biomarkers for all stages of LC. miRNA combinations were found to be better indicators than individual miRNAs. Further subgroup analysis showed that serum might serve as an ideal specimen for miRNAs detection in LC. The authors identified a panel of miRNAs such as miR-21-5p, miR-223-3p, miR-155-5p, and miR-126-3p that might serve as potential biomarkers for LC. However, the clinical application of miRNA profiling for LC detection still needs further validation [10].

Plasma microRNAs hold the most promise in this regard. A retrospective study has suggested a fivefold reduction in false-positive rates when using plasma microRNAs in conjunction with low-dose CT scanning (LDCT).In contrast to antibody assays, plasma microRNAs also appear to have a reasonable sensitivity, but they were not tested in diagnosing aggressive cancers missed by LDCT. Thus, there is still a need for further tests, particularly aimed at the early detection of aggressive cancers. Given that the amount of circulating tumor cells correlates with a worse prognosis, this number could be used as a biomarker for the early detection of aggressive diseases [11].

DNA methylation in T-lymphocytes. Cancer-associated immunological changes lead to epigenetic alterations of DNA in peripheral T-lymphocytes [12, 13]. In the study of DNA methylation in T-lymphocytes of peripheral blood, their role as a prognostic marker for minimally invasive LC diagnostics was determined[14].

The presence of highly sensitive and specific biomarkers in the accessible body tissues or fluids makes the test more objective. Since changes in the DNA methylation pattern are one of the earliest modifications occurring during cancer development, DNA methylation profile as a biomarker may be useful for early detection of cancer [15].

The results of similar research in breast cancer (BC) can be of interest. A genomic analysis of peripheral blood in patients with BC and the control group revealed several promising epigenetic markers for early detection of BC. For example, Jan et al. found that the CpG islands of hyaluronoglucosaminidase 2 (HYAL2) were significantly hypomethylated in the peripheral blood in patients with BC compared to the control group [15]. This data convincingly indicated that HYAL2 hypomethylation in the blood could be an early non-invasive peripheral biomarker not originating from circulating tumor DNA. They concluded that the level of HYAL2 methylation in the blood acted as an early predictor of BC compared to the control group, with a sensitivity of 64% and a specificity of 90%. Another similar study conducted on the plasma of BC patients and healthy women demonstrated the status of hypermethylation of the promoter of a member of the kinesin family 1A (KIF1A) in BC cases. Thus, they concluded that an assessment of the methylation level of the KIF1A promoter in plasma could also be an early biomarker of BC [16].

Besides, the studies of DNA methylation in twins showed that the dock protein 7 (DOK7) promoter was hypermethylated in patients' blood compared to their twins. This hypermethylation was evident several years before the diagnosis was made, so the change in DOK7 is an early change in oncogenesis. Therefore, the methylation level of the DOK7 promoter could potentially be a biomarker for the early detection of BC [17].DNA methylation status was studied inside and outside the CpG islets of a certain number of genes, and some of them were associated with a risk of developing BC. In a study by Kloten et al., the methylation status of the TSG group (secreted protein-bound protein (SFRP1, SFRP2, SFRP5), alpha-trypsin inhibitor heavy chain family, member 5 (ITIH5), WNT factor 1 inhibitor (WIF1), inhibitor Dickkopf WNT signaling pathway 3 (DKK3) and RASSF1A) were evaluated in circulating acellular DNA[18]. CpG islets DKK3 and ITIH5 were found unmethylated in women with benign breast pathologies and significantly hypermethylated in women with BC. They hypothesized that promoter methylation of DKK3 and ITIH5 in the blood could be used as a biomarker, mainly in patients with dense breast tissue. In contrast, methylation of RASSF1A CpG islets is not a good biomarker, given its low detection rate in healthy women. Brennan et al. studied the status of DNA methylation, localized outside the CpG island clusters of ATM serine/threonine kinase (ATM) and repeating elements of the long disseminated nuclear element 1 (LINE1) in a large group of women with BC and without it using leukocytes [19]. They observed higher methylation of the ATMmvp2a locus in patients with BC compared to the control group and concluded that this locus could be used as a biomarker for BC risk. They also found that the association of ATM methylation with the risk of developing BC was more reliable in young women and that this biomarker remained stable for at least six years [20].

Kuchiba et al., who also evaluated the global profile of leukocyte DNA methylation, found that the global level of peripheral blood leukocyte DNA methylation was low in BC patients. It could be a potential biomarker for the risk of BC [20].

Another large study conducted by Ponamareva showed a significant increase in the level of methylation of the RARB2 gene in blood cirDNA of patients with LC was detected compared to healthy donors ($p < 0.05$). In cirDNA associated with the cell surface, the level of methylation of the RARB2 gene increased in the series of healthy donors

(1057±211 copies/ml) – patients with chronic obstructive pulmonary disease (4853±606 copies/ml) – patients with LC*(7524±939 copies/ml) (p<0.05)*. The methylation index of RARB2 and RASSF1A genes in blood cirDNA increased significantly in patients with LC compared to patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy donors (p <0.05). In patients with stage III LC, the content and methylation of the RARB2 gene in blood cirDNA was statistically significantly higher than in patients with stage I-II LC (p<0.05). The author also noticed that the RARB2 gene methylation index in the blood cirDNA was statistically significantly lower after the tumor removal than before treatment. In patients with LC, an increase in the concentration of methylated alleles of one or two genes during follow-up monitoring was associated with the clinical signs of disease progression [21].

In a big meta-analysis, the Turkish colleagues proposed using the long noncoding RNAs as another a potential biomarker of NSCLC since their content is particularly increased in NSCLC. Since such RNAs arise mainly due to methylation at the DNA gene level, long noncoding RNAs seem to be good markers and targets for new approaches to the treatment of NSCLC, taking into account epigenetic mechanisms. Among all types of LC, the metastatic risk is high in adenocarcinomas. Budak et al. concluded that methylated PTPRF, HOXD3, HOXD13, and CACNA1A genes could be potential biomarkers for diagnosing and treating lung adenocarcinoma [22].

In the last decade, several gene expression signatures have been established to characterize and subtype lung tumors. However, methylation is currently considered the main "player" involved in gene expression regulation. Unlike RNA transcription profiles, which are snapshots of transcriptional activity at a specific time, the DNA methylation signature is a more stable and "long-term" marker of cell molecular state and predisposition for cancer.

Consequently, all these observations support the hypothesis that methylation profiling in body fluids can help determine the predisposition to or affection by LC. Circulating acellular DNA in the blood plasma contains tumor-specific mutations and disease-related DNA methylation patterns. The identification in such DNA of new biomarkers being the precursors of potential susceptibility to or aggressive course of cancer would improve the diagnostics of patients at high risk of lung cancer development. Minimally invasive test methods such as blood screening are more convenient and objective compared to invasive research methods.

Conclusion: A low level of LC detection might limit the number of DNA samples of patients with LC included in the studies. This is also the reason why specific methylation biomarkers have not yet been confirmed for clinical use. Future research on a larger number of blood samples, combined with the entire epigenome studies, may contribute to finding a group of LC biomarkers to improve LC detection.

References

1. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018 // www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018. 19.06.2019;

2. Luo Y.-H., Luo L., Wampfler J.A., Wang Y., Liu D., Chen Y.-M., Adjei A.A., Midthum D.E., Yang P. 5-year overall survival in patients with lung cancer eligible or ineligible for screening according to US Preventive Services Task Force criteria: a prospective, observational cohort study // Lancet Oncol. – 2019. – Vol. 20(8). P. 1098–1108. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30329-8;

3. Kaidarova D., Shatkovskaya O., Zholdybay Zh., Panina A. Lung cancer epidemiology in the Republic of Kazakhstan // Oncol. Radiol. Kazakhstan. – 2019. – Vol. 52. – P. 10–16. oncojournal.kz/docs/2019-god-vypusk-52-nomer-2_12-18.pdf ;

4. van 't Veer L.J., Dai H., van de Vijver M.J., He Y.D., Hart A.A., Mao M., Peterse H.L., van der Kooy K., Marton M.J., Witteveen A.T., Schreiber G.J., Kerkhoven R.M., Roberts C., Linsley P.S., Bernards R., Friend S.H. Gene-expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer // Nature. – 2002. – 415. – P. 530–536. doi: 10.1038/415530a;

5. Van de Vijver M.J., He Y.D., van't Veer L.J., Dai H., Hart A.A.M., Voskuil D.W., Schreiber G.J., Peterse J.L., Roberts C., Marton M.J., Parrish M., Astma D., Witteveen A., Glas A., Delahaye L., van der Velde T., Bartelink H., Rodenhuis S., Rutgers E.T., Friend S.H., Bernards R. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer // New Engl. J. Med.– 2002. – Vol. 347. – P. 1999–2009. DOI: 10.1056/NEJMoa021967;

6. Egelston C.A., Avalos C., Tu T.Y., Simons D.L., Jimenez G., Jung J.Y., Melstrom L., Margolin K., Yim J.H., Kruper L., Mortimer J., Lee P.P. Human breast tumor-infiltrating CD8+T cells retain polyfunctionality despite PD-1 expression // Nature Commun. – 2018. – Vol. 9(1). – № 4297. doi: 10.1038/s41467-018-06653-9;

7. Evangelista L., Baretta Z., Vinante L., Cervino A., Gregianin M., Ghiotto C., Saladini G., Sotti G. Tumour markers and FDG PET/CT for prediction of disease relapse in patients with breast cancer // Eur. J. Nucl. Med. Molecular. Imaging. – 2011. – Vol. 38. – P. 293-301. doi:10.1007/s00259-010-1626-7;

8. Birse C.E., Lagier R.J., Fitz H.W., Pass H.I., Rom W.N., Edell E.S., Bungum A.O., Maldonado F., Jett J.R., Mesri M., Sult E., Joseloff E., Li A., Heidbrink J., Dhariwal G., Danis C., Tomic J.L., Bruce R.J., Moore P.A., He T., Lewis M.E., Ruben S.M. Blood-based lung cancer biomarkers identified through proteomic discovery in cancer tissues, cell lines and conditioned medium // Clin. Proteomics. – 2015. – Vol. 12. – № 18. doi:10.1186/s12014-015-9090-9;

9. Dama E., Melocchi V., Colangelo T., Cuttano R., Bianchi F. Deciphering the Molecular Profile of Lung Cancer: New Strategies for the Early Detection and Prognostic Stratification //J. Clin. Med. – 2019. – Vol. 8(1). – P. 108. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6352200;

10. Yang Y., Hu Z., Zhou Y., Zhao G., Lei Y., Li G., Chen S., Chen K., Shen Z., Chen X. The clinical use of circulating microRNAs as non-invasive diagnostic biomarkers for lung cancers // Oncotarget. – 2017. – Vol 8. – P. 90197–90214. doi: 10.18632/oncotarget.21644;

11. Knight S.B., Crosbie P.A., Balata H., Chudziak J., Hussel T., Dive C. Progress and prospects of early detection in lung cancer // Open Biol. –2017. – Vol. 7(9). – № 170070;

12. Szyf M. DNA methylation signatures for breast cancer classification and prognosis // Genome Med.– 2012. – Vol. 4. – P. 26. doi:10.1186/gm325;

13. Bjaanæs M.M., Fleischer T., Halvorsen A.R., Daunay A., Busato F., Solberg S., Jørgensen L., Kure E., Edvardsen H., Børresen-Dale A.L., Brustugun O.T., Tost J., Kristensen V., Helland Å. Genome-wide DNA methylation analyses in lung adenocarcinomas: Association with EGFR, KRAS and TP53 mutation status, gene expression, and prognosis // Molecule. Oncol. – 2016. – Vol. 10. – P. 330–343. doi: 10.1016/j.molonc.2015.10.021;

14. Vesely M.D., Kershaw M.H., Schreiber R.D., Smyth M.J. Natural innate and adaptive immunity to cancer // Annu. Rev. Immunol. – 2011. – Vol. 29. – P. 235–271. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324;

15. Yang R., Pfütze K., Zucknick M., Sutter C., Wappenschmidt B., Marme F., Qu B., Cuk K., Engel C., Schott S., Schneeweiss A., Brenner H., Claus R., Plass C., Bugert P., Hoth M., Sohn C., Schmutzler R., Bartram C.R., Burwinkel B. DNA methylation array analyses identified breast cancer associated HYAL2 methylation in peripheral blood // Int. J. Cancer. – 2015. – Vol. 136. – P. 1845–1855. Doi: 10.1002/ijc.29205;

16. Guerrero-Preston R., Hadar T., Ostrow K.L., Soudry E., Echenique M., Ili-Gangas C., Pérez G., Perez J., Brebi-Mieville P., Deschamps J., Morales L., Bayona M., Sidransky D., Matta J. Differential promoter methylation of kinesin family member 1a in plasma is associated with breast cancer and DNA repair capacity // Oncol. Rep. – 2014. – Vol 32. – P. 505–512. doi: 10.3892/or.2014.3262;

17. Heyn H., Carmona F.J., Gomez A., Ferreira H.J., Bell J.T., Sayols S., Ward K., Stefansson O.A., Moran S., Sandoval J., Eyfjord J.E., Spector T.D., Esteller M. DNA methylation profiling in breast cancer discordant identical twins identifies DOK7 as novel epigenetic biomarker //Carcinogenesis. – 2013. – Vol. 34. – P. 102–108. doi: 10.1093/carcin/bgs321.;

18. Kloten V., Schlensog M., Magnus L., Heide T., Eschenbruch J., Steib F., Tator M., Rose M., Noetzel E. Epigenetic loss of putative tumor suppressor SFRP3 correlates with poor prognosis of lung adenocarcinom a patients // J. Epigenetics. – 2018. – Vol. 13(3). – P. 217–227. doi: 10.1080/15592294.2016.1229730;y

19. Brennan K., Flanagan J.M. Is There a Link Between Genome-Wide Hypomethylation in Blood and Cancer Risk? // Cancer Prev. Res. – 2012. – Vol. 5(12). – P. 1345–1357. doi: *10.1158/1940-6207.CAPR-12-0316;*

20. Kuchiba A., Iwasaki M., Ono H., Kasuga Y., Yokoyama S., Onuma H., Nishimura H., Kusama R., Tsugane S., Yoshida T. Global methylation levels in peripheral blood leukocyte DNA by LUMA and breast cancer: a case-control study in Japanese women // Br. J. Cancer. –2014. – Vol. 110(11). – P. 2765–2771. doi: 10.1038/bjc.2014.223;

21. Ponamareva A. Epigenetic status of tumor suppression genes and quantitative characteristics of circulating DNA in blood in lung cancer: Abstr. Thesis … Cand. Biol. Sci.: 14.01.12 – Tomsk, 2012. – 127 p.;

22. Budak M., Yildiz M. Epigenetic Modifications and Potential Treatment Approaches in Lung Cancers // In: Lung Cancer – Strategies for Diagnosis and Treatment / ed. Alba Fabiola Costa Torres. – Intechopen, 2018. DOI: 10.5772/intechopen.78367.

ТҰЖЫРЫМ

Р. Қадырбаева[1], А. Аскандирова[1], Н. Омарбаева[1], Д. Әділбай[1], Т. Гончарова[1], М. Оразғалиева[1]

[1]Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өкпенің қатерлі ісігін диагностикалау мен емдеудегі эпигенетикалық зерттеулердің рөлі: Әдебиетке шолу

Өзектілігі: *Халықаралық қатерлі ісікті зерттеу ұйымының мәліметіне сүйенсек, өкпенің қатерлі ісігі әлем бойынша аурушаңдық және өлім – жітім көрсеткіші бойынша алғашқы орында тұр. Өкпенің қатерлі ісігі диагностикасының алтын стандарты гистологиялық верификация, ісіктің инвазия деңгейі мен фенотипін анықтау болып табылады. Эпигенетикалық зерттеу әдістерін қолдану бір қарағанда науқастың генетикалық профилін анықтаудан кейін қажетсіз секілді көрінуі мүмкін. Дегенмен қарапайым генетикалық талдау тек ДНҚ-ы нукеотидтердің ретін ғана анықтайды. Осы жағдай эпигенетикалық зерттеулер жасушалардағы кездесуі мүмкін аномалияларды анықтайтын жалғыз әдіс ретінде қарастырылады. Ең маңызды айырмашылық, эпигенетикалық өзгерістерді дәрі – дәрмектің көмегімен қайта қалпына келтіруге болады.*

Зерттеу мақсаты: *Өкпенің қатерлі ісігі кезінде ДНҚ – метилденуін зерттеу үшін қолданылатын молекулалық-генетикалық әдістерге әдеби шолу және талдау жасау.*

Қорытынды: *Мақалада талданған зерттеулердің барлығы осы бақылаулар дене сұйықтықтарындағы метилизация профилін бағалау өкпенің қатерлі ісігіне бейім немесе зардап шеккен адамдардың қаупін дәл анықтайтын перспективті технология болуы мүмкін деген пікірді қолдайды. Қан плазмасындағы ацеллюларлы ДНҚ құрамында арнайы мутациялар мен ДНҚ метилденуінің паттерндері болуы мүмкін екендігін ескерсек, осындай жаңа эпигенетикалық биомаркерлердің пайда боулы өкпенің қатерлі ісігіне бейімділік пен аурудың агрессивті ағымына болжау жасауға мүмкіндік береді. Дегенмен, зерттеуге алынған науқастардың саны аздығына байланысты осы күнге дейін бірде бір диагностикалық арнайы метилдену биомаркерлері клиникалық қолдануға жіберілген жоқ. Болашақта қан үлгілері талданатын науқастардың саны арта түссе, өкпенің қатерлі ісігін ерте дианостикалауға мүмкіндік беретін арнайы эпигенетикалық биомаркерлердің пайда боулына жағдай жасайтыны сөзсіз.*

Түйінді сөздер: *молекулярлы-генетикалық әдістер, эпигенетика, ДНҚ метилденуі, өкпенің қатерлі ісігі, биомаркер.*

АННОТАЦИЯ

Р. Кадырбаева[1], А. Аскандирова[1], Н. Омарбаева[1], Д. Адилбай[1], Т. Гончарова[1], М. Оразгалиева[1]

[1]Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии, Алматы, Республика Казахстан

Эпигенетические исследования в диагностике рака легких: Обзор литературы

Актуальность: *По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), рак легких в настоящее время занимает первое место по уровню заболеваемости и смертности от рака во всем мире. Золотым стандартом диагностики рака легкого является гистологическая верификация, определение степени инвазии и фенотипа опухоли. Использование эпигенетических методов на первый взгляд кажется вторичным после определения генетического профиля пациента. Однако стандартный генетический анализ выявляет только нуклеотидную последовательность ДНК. Эпигенетический анализ в этой ситуации является единственным методом выбора, позволяющим выявить потенциальные аномалии в клетках. Важное различие между генетическими и эпигенетическими изменениями заключается в том, что эпигенетические изменения могут быть скорректированы с помощью лекарств, которые абсолютно бессильны в случае генетических мутаций.*

Цель исследования: *обзор и анализ имеющихся молекулярно-генетических методов изучения метилирования ДНК при раке легкого.*

Результаты: *Все эти наблюдения подтверждают мнение о том, что оценка профиля метилирования в жидкостях организма может быть многообещающей технологией для точного определения риска у людей, предрасположенных к раку легких или пораженных им. Учитывая, что циркулирующая в плазме крови ацеллюлярная ДНК содержит опухолеспецифические мутации и паттерны метилирования ДНК, связанные с заболеванием, идентификация новых биомаркеров-предшественников потенциальной предрасположенности к раку или агрессивности в такой ДНК стала бы огромным прогрессом в прогностической медицине для пациентов с высоким риском развития рака легких.*

Заключение: *Низкий уровень выявления РЛ ограничивает количество образцов ДНК больных с РЛ, включенных в исследуемые когорты, поэтому никакие специфические биомаркеры метилирования еще не были подтверждены для клинического использования. Будущие исследования большего количества образцов крови в сочетании с исследованиями всего эпигенома могут способствовать поиску группы биомаркеров рака легких для улучшения выявления рака легких.*

Ключевые слова: *молекулярно-генетические методы, эпигенетика, метилирование ДНК, рак легкого, биомаркер.*

УДК: 616-006:57.052 DOI: 10.52532/2521-6414-2020-3-57-48-53

А.М. ТАТЕНОВ[1], Т.Р. МЫРЗАҚҰЛ[1], Т.Г. ГОНЧАРОВА[2], Б.С. БУГУБАЕВ[1], Н.Н. ШЫНЫКУЛОВА[1]

[1]Физико-математический факультет, Казахский Национальный Женский Педагогический Университет, г. Алматы, Республика Казахстан;
[2]Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, г. Алматы, Республика Казахстан

Исследование молекулярных сигналов и поведения иммунной системы при развитии метастазирования раковых клеток: Обзор литературы

Актуальность: *Актуальность исследований определяется отсутствием в научной среде целостной картины процессов, происходящих в организме при метастазировании раковых клеток. В частности, возникает много вопросов о механизме прохождения молекулярных сигналов и организации ответных реакций иммунной системы с физической точки зрения, а также регистрации частоты и амплитуды сверхслабых электромагнитных сигналов при развитии опухолевого процесса в организме.*

Цель: *Провести обзор литературных данных о физико-химических механизмах процессов, происходящих в организме при метастазировании раковых клеток.*

Результаты: *Анализ отобранных работ дает основание полагать, что процесс метастазирования раковой опухоли не может быть объяснен только с медико-биологической точки зрения. В указанных трудах освещены вопросы, связанные с физической и химической составляющими этого процесса. В публикациях констатированы факты реорганизации раковых клеток при получении молекулярных сигналов, но авторы не объясняют, какие структуры формируют молекулярные сигналы строго определенной частоты, и как физически раковая клетка принимает эти сигналы и реализует в практические ответные действия. Не оставляет сомнения тот факт, что, по своей природе, эти молекулярные сигналы представляют собой очень слабые электромагнитные волны. Приводятся методы количественного измерения некоторых параметров процесса метастазирования. Предложены возможности регистрации сверхслабых электромагнитных сигналов.*

Заключение: *Данные о физико-химических механизмах различных этапов метастазирования злокачественных опухолей, отраженные в обзоре, дополняют картину процесса метастазирования раковой опухоли в организме человека, определяя ряд вопросов, требующих междисциплинарных исследований, в которых должны участвовать не только медики и биологи, но и специалисты в области квантовой физики, электроники и химии. Механизм преобразований цитоскелета клетки (из здоровой клетки в опухолевую) под воздействием слабых электромагнитных сигналов может быть объяснен только законами квантовой электродинамики. Выявлены приоритетные направления междисциплинарных исследований биоэнергетических процессов, происходящих в организме при метастазировании опухолевых клеток.*

Ключевые слова: *рак, метастазирование, ИМБ-рецептор, ИМБ-эффектор, интегральные мембранные белки, клеточная мембрана, электромагнитное излучение.*

Введение: Отдельные клетки тела перерождаются в опухолевые из-за повреждения ДНК, которая несет в себе наследственную информацию. Обычно, если ДНК повреждается, то особые структуры клетки исправляют данное повреждение, или же клетка погибает. Но в раковых клетках ДНК остается поврежденной, а клетка при этом продолжает жить, активно делиться и производить новые клетки с подобной поврежденной ДНК. Раковая опухоль вырабатывает токсины, отравляющие организм, приводит к физическому истощению организма и нарушению работы иммунной системы. К тому же, такие мутировавшие клетки организму не нужны, поскольку они не способны выполнять изначально заложенные в них функции. При дальнейшем росте опухоли раковые клетки диссеминируют по всему организму лимфатическим, гематогенным, имплантационным или интраканаликулярным путем, образуя вторичные колонии опухолевых клеток – метастазы. При этом современные представления об интравазации раковых клеток через стенку сосудов основываются на сравнениях с прототипом интравазации при выходе зрелых тимоцитов и дендритных клеток в регионарные лимфатические узлы [1]. Обмен информацией и энергией для реализации этих действий – «общения» между клетками и центральной нервной системой (мозг) – осуществляется при помощи сверхслабых электромагнитных волн. Известно, что в процессе эволюции живая клетка использовала естественные электромагнитные поля внешней среды как источники информации, обеспечивающие непрерывное приспособление (синхронизацию) организмов к изменениям различных факторов внешней среды. Во всех включённых в обзор исследованиях нераскрытыми остаются вопросы о механизмах взаимодействия сверхслабого электромагнитного сигнала со структурой клеток, а также проблемы частотно-резонансного энергообеспечения регуляции процессов в клетке. Отсюда вытекают основные направления исследования – обзор исследовательских

работ, описывающих различные стороны процесса метастазирования раковых клеток и выявление проблем исследования с позиции физики.

Цель: Провести обзор литературных данных о физико-химических механизмах процессов, происходящих в организме при метастазировании раковых клеток.

Материалы и методы: Данный обзор в основном базируется на изложении и анализе опубликованных источников, описывающих физико-химические механизмы различных этапов метастазирования злокачественных опухолей, а также на публикациях авторов настоящего обзора [1-27], в которых изложены ранее полученные результаты, относящиеся к теме обзора. В качестве источников выступают фундаментальные труды ученых, статьи в научной периодике. Поиск литературы в электронных базах данных проводился по следующим ключевым словам: «метастазирование злокачественных опухолей», «ИМБ-рецептор», «ИМБ-эффектор», «клеточная мембрана», «интегральные мембранные белки», «электромагнитное излучение». В данный литературный обзор включены 27 литературных источников, соответствующих критериям отбора.

Результаты: Анализ опубликованных данных проведен с точки зрения поиска физико-химической составляющей процесса метастазирования опухолевых клеток в организме. В результате было обозначено 7 тезисов, в которых присутствует физико-химический механизм процесса:

Тезис 1. Метастазирование – это сложный процесс, в который вовлечены не только клетки первичной опухоли, но и здоровые клетки иммунной системы и других тканей организма [2, 3]. Согласно изученным работам, вторичная раковая опухоль, *с помощью системных молекулярных сигналов*, готовит подходящее окружение в здоровой ткани еще до того, как первичная опухолевая клетка диссеминируют в соответствующее место, отвечающее ее требованиям к существованию [3, 4].

Физико-химическая составляющая процесса. Что означает *система молекулярных сигналов*? Сигналы молекул – это слабые электромагнитные волны, которые заставляют раковые клетки, за счет обмена энергией и информацией, готовить подходящее окружение в здоровой ткани.

Активация системы молекулярных сигналов соответствующих участков вегетативной нервной системы, например, через поверхность кожи организма, должна вызвать ответ со стороны генома клеточных групп, сопряженных с данным участком вегетативной нервной системы [5]. Отсюда возникает задача: как измерить слабые электромагнитные молекулярные сигналы и дифференцировать их ролевое назначение. Для решения задачи могут использоваться методы исследования электропроводности в точках акупунктуры [6] и другие измерительные технологии [7]. Такие исследования позволят разработать новые методы лечения злокачественных опухолей, лишенные побочных эффектов, характерных для химио- и лучевой терапии [8].

Тезис 2. Дометастатическая (преметастатическая) и метастатическая ниши содействуют инфильтрации, выживанию и образованию колоний раковых клеток на целевых участках и являются узловыми ступенями метастазирования рака [9]. Известно, что, в зависимости от вида опухоли, экзосомы могут изнутри состоять из различных белков и РНК и, соответственно, выделять различные вещества, а также *запускать разные молекулярные программы для создания преметастатической ниши* [10-12], то есть окружения, благоприятного для роста метастазов. Как только метастатическая ниша готова, некоторые клетки опухоли меняют свою форму и проникают в окружающие ткани [4, 10, 13].

Физико-химическая составляющая процесса. Раскрытие деталей о конкретных механизмах, связанных с трансформацией среды, способствующей метастазированию диссеминирующих раковых клеток, невозможно без исследований роли в этих изменениях внеклеточного матрикса, дометастатической и метастатической ниш. При объяснении органной специфичности возникает очень много вопросов о влиянии гипоксии и воспаления на строительство преметастатической ниши, а также взаимодействие между клетками рака и окружающей средой [9].

Все молекулярные программы заложены в клеточных белках и РНК. Глубокий анализ этих исследований приведен в работе Брюса Липтона [14]. Клеточная мембрана содержит интегральные мембранные белки (ИМБ), которые позволяют питательным веществам проходить через мембрану внутрь клетки, а метаболитам выходить из клетки. ИМБ подразделены на 2 функциональные группы: ИБМ-эффекторы и ИБМ-рецепторы. Белки-рецепторы эквивалентны нашим органам чувств. Действие их подобно молекулярным «наноантеннам», настроенным на восприятие определенных сигналов внутренней и внешней среды. ИМБ-рецепторы активизируются, когда меняется их электрический заряд. Перераспределение электрического заряда после связывания ИМБ-рецептора с воздействующим агентом (сигналом) внешней среды «заставляет» белковую цепочку свернуться по-другому, и она принимает активную конформацию [14].

Различные ИМБ-рецепторы по-разному, но строго специфично, реагируют на сигналы химического или физического характера. Так, например, гистаминный рецептор соответствуют заряду и конфигурации молекулы гистамина, инсулиновый рецептор – молекулам инсулина, рецептор эстрогена – молекулам белка эстрогена, что обеспечивает им стопроцентное «узнавание» и сцепление между собой. ИМБ-рецепторы способны также распознавать сигналы физического характера: звук, свет, электромагнитные колебания, колебания энергетических полей, радиоволны, и прочие. При этом, если волновые колебания энергии попадают в резонанс с колебаниями антенны ИМБ-рецептора, «антенны» вибрируют подобно камертону, заряд перераспределяется, и ИМБ-рецептор меняет свою конфигурацию [15].

Особый интерес заслуживает белок-эффектор – натрий-калиевая АТФ-аза, которая имеется в мембране каждой клетки в большом количестве и является самым существенным потребителем энергии и главным источником энергии в организме. В каждом цикле натрий-калиевая АТФ-аза впускает в клетку 2 положительно заряженных иона калия и выпускает наружу из цитоплазмы 3 положительно заряженных иона натрия.

Ферменты, будучи одной из разновидностей ИМБ-эффекторов, содействуют расщеплению и синтезу разнообразных молекул. Отдельные ИМБ-эффекторы (ферменты и их производные, цитоскелетные и канальные белки) после активации, в свой черед, могут активировать гены.

Смысл мембранных интегральных белков стал ясен только в последние десятилетия, после обобщения результатов исследований трансдукции сигналов в клетке. Все усилия ученых в этом направлении обращены, в первую очередь, на классификацию множества сложных информационных путей между восприятием сигналов мембраной клетки и активацией белков, отвечающих за ответную реакцию клетки.

Таким образом, сами по себе гены не могут управлять собственной активностью; они только несут информацию, остальное делают ИМБ-рецепторы и ИМБ-эффекторы и их производные, от которых зависит деятельность хромосомных регуляторных белков.

Способность мембраны «осмысленно» взаимодействовать с окружающей средой делает ее самым настоящим клеточным «мозгом» [14]. Демонстрировать «осмысленное» поведение клеточного «разума» клетка может только при наличии функционирующей мембраны, имеющей как ИМБ-рецепторы (обеспечивающие восприятие информации), так и ИМБ-эффекторы (обеспечивающие действие). Все вышеприведенные механизмы действия клеток на основе полученных сигналов и дают ответ на вопрос о том, как запускается молекулярная программа для создания преметастатической ниши.

Тезис 3. *Во время процесса инвазии раковые клетки меняют свое направление, начиная с цитоскелета. Все начинается с реорганизации цитоскелета, клетка начинает изменять свою форму, внутри клетки активизируется белок меазин-2, обеспечивающий ее движение [10]. После этого задний конец клетки отрывается от своего окружения и подтягивается к переднему концу, клетка покидает опухоль и начинает путешествовать в кровотоке. Неизвестно, является ли этот процесс случайным или направленным.*

Физико-химическая составляющая процесса. Известно, что цитоскелетные белки (разновидность белков-эффекторов) выполняют роль управления формой и мобильностью клетки за счёт механизма включения межклеточного энерго-информационного обмена. Измерение и изучение параметров электромагнитных сигналов белков-эффекторов и, как следствие, цитоскелетных белков является очень важной задачей на сегодняшний день. Для исследований трансдукции сигналов требуются рутинные нанотехнологические измерения.

Тезис 4. Для успешного завершения метастазирования, опухолевой клетке надо выжить в кровотоке, так как клетка подвергается воздействиям неблагоприятных физических условий, а также атакам со стороны иммунной системы. Например, крупные раковые клетки могут закупорить сосуды и привести к запуску локальной воспалительной реакции. В таком случае, *запускается механизм действия апфактозы, после которого раковую клетку атакуют клетки иммунной системы, что в большинстве случаев приводит к прекращению развития метастаз.* В работе Larue и Bellacosa [16] указано, что, чтобы выжить в кровотоке, опухолевые клетки запускают программу «коагуляционного каскада», формируя вокруг себя защитную оболочку из тромбоцитов. Этот процесс является универсальным для очень многих опухолей, так как более 90% больных раком имеют изменения в свертываемости крови.

Физико-химическая составляющая процесса. Многими учёными продемонстрирован процесс распознавания и уничтожения раковой клетки Т-лимфоцитами при использовании поляризованной секреции. Причем, Т-лимфоциты практически не ошибаются в распознавании раковых клеток, безостановочно обследуя окружающую среду [5, 7, 17-18, 21]. Однако возникает следующий вопрос: на чем основаны механизмы получения информации Т-киллерами об окружающей среде и раковых клетках?

Т-лимфоциты анализируют полученную информацию и «принимают решение» атаковать раковые клетки. Если Т-киллеры не имеют «думающую систему», то за них функцию анализа и принятия решений, наверное, выполняет центральная нервная система (ЦНС) – мозг человека. В этом случае снова возникает ряд вопросов:

- как происходит мгновенный обмен информацией между ЦНС и Т-лимфоцитами?
- какова роль «мозга клетки» - мембраны клетки?
- как управляются действия Т-лимфоцитов через ЦНС?

Тезис 5. Эпителиально-мезенхимальный переход, при котором клетки эпителия приобретают фибробластоподобные и мезенхимальные свойства со снижением межклеточной адгезии, во время злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии наделяют появляющуюся раковую клетку инвазивными и метастатическими свойствами. Критическим молекулярным событием при этом может быть подавление молекулы клеточной адгезии Е-кадгерина [16]. Ключевыми молекулами считаются фактор свертываемости крови, а также мембранные фосфолипид и фосфодилсерин. Фосфодилсерин создает благоприятную поверхность для прилипания тромбоцитов, а *фактор свертываемости активирует тромбоциты и создает коагуляционный сигнальный каскад. В результате раковая клетка оказывается окруженной защитной оболочкой из тромбоцитов*, что и помогает ей путешествовать по кровотоку и формировать новые опухоли. Возникает вопрос: почему защитная оболочка из тромбоцитов защищает раковую клетку от атаки Т-лимфоцитов? Видимо, Т-лимфоциты принимают раковую клетку с тромбоцитной оболочкой за «свою», то есть распознавательная функция Т-лимфоцитов оказывается «обманутой».

Физико-химическая составляющая процесса. Однако в этом процессе не ясно: как происходит информационный и энергообмен опухолевых клеток и лимфоцитов? Симптомы тромбоза прямо соотносятся с прогрессированием опухоли и метастазированием, ухудшая терапию рака и уменьшая шансы на выздоровление пациента [11]. Из-за формирования защитной оболочки у метастатических клеток, 20-30% онкобольных умирают непосредственно от тромбоза. Однако известно, что уменьшение ДВС-синдрома (синдром диссеминированного внутрисосудистого

свёртывания крови) и ингибирование фактора свертываемости крови снижают метастатический потенциал раковых клеток и могут помочь в борьбе с метастазированием [22, 23]. Считается, что в кровотоке раковая клетка ведет себя подобно лейкоциту, проникая сквозь стенки сосуда. Анализ поведения раковых клеток показал, что на 3-ий день 82% клеток успешно экстравазировались, 2% клеток начали репликацию; на 13-ый день 36% клеток были живы, а 0,07% сформировали микрометастазы [11, 24].

Клетка, проинформированная ИМБ-рецепторами о внешних сигналах, должна «предпринимать адекватные ответные акты», обращенные на поддержание своей жизнедеятельности. После этого подключаются в работу ИМБ-эффекторы. Тандем ИМБ-рецепторов и ИМБ-эффекторов подобен работе коммутатора, который функционирует по образу «раздражение-ответ на раздражение». Функционально ИМБ-рецепторы клеточной мембраны действуют подобно сенсорному нерву, а ИМБ-эффекторы – моторному нерву, вызывающему ответное действие. Отсюда появляется необходимость не только наблюдать за обменными процессами информации и энергии белков-рецепторов и белков-эффекторов, но и научиться измерять параметры их деятельности.

Было проведено достаточное количество биологических исследований с современной тенденцией моделирования костных метастазов in vitro и ex vivo с целью понять тропность раковых клеток при метастазировании в определенные органы и разработать эффективные методы лечения при метастазировании [25]. Однако не представляется возможным получить ответ о целевом выборе опухолевыми клетками предпочитаемых тканей для своего метастазирования при проведении исследований на культурах костных органов без анализа физико-химической составляющей процессов, происходящих в различных задействованных путях организма, обеспечивающих множество мишеней для метастазов.

В здоровом организме гомеостаз костного микроокружения поддерживают совместно костный матрикс, остеобласты, остеокласты, капилляры. При развитии рака факторы опухолевого происхождения действуют на компоненты кости, приводя к последующей резорбции кости или безмерному формированию костной ткани. При этом понимание путей метастазирования обеспечивает возможность выявления мишеней для терапевтических воздействий против метастазов в кости [26].

Тезис 6. При скоплении метастатических клеток опухоль не формируется до тех пор, пока не начнется рост кровеносных сосудов. Для этого *клетки выделяют фактор роста кровеносных сосудов «альфа» и формируют предшественников эндотелиальных клеток* [10, 11, 16].

Физико-химическая составляющая процесса. Клетка имеет необходимым образом настроенные ИМБ-рецепторы для улавливания воздействующих сигналов. Однако кровеносные сосуды, образовавшиеся под воздействием опухоли, часто оказываются неполноценными, они ветвятся и имеют неправильную связанность. Встречаются также тупиковые капилляры, по которым не циркулирует кровь, поэтому раковые опухоли испытывают дефицит питательных веществ и кислородное голодание, что вызывает стресс и часто способствует последующему многократному метастазированию и генерализации процесса. Вопрос требует тщательного исследования химической и физической стороны процесса выделения раковыми клетками фактора роста кровеносных сосудов «альфа» и изучение роли в этом процессе ИМБ-рецепторов и ИМБ-эффекторов. А также необходим поиск возможности подбора частотных воздействий извне для создания сбоя в процессе образования дополнительных капилляров, снабжающих опухоль питательными веществами.

Тезис 7. Обычно процесс метастазирования является агрессивным и, с высокой долей вероятности, за короткое время приводит к гибели пациента. Но иногда *организм приходит к равновесию с опухолевым процессом, не подавляя его полностью, но и не давая в полной мере прогрессировать и разрушить организм.*

Физико-химическая составляющая процесса. Среди огромного количества вероятностей, существует возможность установления равновесия между метастазом раковых клеток и уничтожением раковых клеток иммунной системой Т-лимфоцитами. Но это временное равновесие. Обнадеживающим результатом этого явления является то, что, в целях обеспечения достаточного уровня энергетических ресурсов, в большинстве случаев организм адекватно реагирует на разрушительное действие развивающейся опухоли в пределах своих ресурсов, с одной стороны, подвергая дальнейшему риску распространения опухоли по всему организму, с другой – сохраняя свой контроль до изменения приоритетности направленности действия в отношении метастазирования.

Выводы: Все семь тезисов, требующих рассмотрения различных этапов метастазировании злокачественной опухоли с учетом физико-химической составляющей процесса, нацеливают на перечень исследований в этом направлении. В частности, необходимо:

- изучить и количественно измерить обменные процессы информации и энергии белков-рецепторов и эффекторов по созидательной деятельности;

- исследовать трансдукцию сигналов в нормальных клетках и клетках опухоли, измерить параметры слабых электромагнитных сигналов молекул (ДНК, РНК, клеток, геномов, лимфоцитов, цитоскелетных белков, интегральных мембранных белков и прочих белковых комплексов);

- провести исследования роли белков-рецепторов и эффекторов в выделении раковыми клетками фактора роста кровеносных сосудов - «альфа» и механизма появления сбоев при образовании новых кровеносных сосудов - создания тупиковых капилляров;

- исследовать равновесие между метастазами раковых клеток и уничтожением раковых клеток иммунной системой Т-лимфоцитами с учетом энергоснабжения геномов, лимфоцитов, белковых комплексов;

- произвести подбор нужной частоты энергетических колебаний, для возможного воздействия на физико-биохимические процессы при метастазировании;

В этой связи необходим поиск путей регистрации некоторых параметров информационно-энергетического обмена клеток. Авторы планируют использовать сверхчувствительные детекторы на базе современных фото-электро-умножителей (ФЭУ) [5, 19], а также

прибор собственной разработки для высокочастотного зондирования иммунологических реакций [21]. Также предлагается применить приборы «АИС ЛИДО» и «ЕМИГРАФ», разработанные специалистами Киевского национального технического университета для анализа и скрининга в диапазоне мм-волн, излучаемых биологически активными точками человека, функциональный магнитно-резонансный томограф, портативный МРТ-аппарат Бернхарда Блюмиха – MOUSE (Mobile Universal Surface Explorer) [27].

Заключение: Выявлены приоритетные направления междисциплинарных исследований биоэнергетических процессов, происходящих в организме при метастазировании опухолевых клеток, такие как: разработка оборудования и алгоритмов программ для регистрации частоты и амплитуды сверхслабых электромагнитных сигналов мембраны клеток, геномов, лимфоцитов и др.; разработка методов по обеспечению энергоснабжения иммунных систем, в частности Т-лимфоцитов для увеличения их способности бороться с различными болезнями, согласно резонансной частоте электромагнитных сигналов мембран клеток, геномов, лимфоцитов и др.; разработка новых методов лечения, основанных на способности организменных структур оценивать свое окружение и взаимодействовать с ним посредством энергетических (электромагнитных, тепловых и других) полей.

Успешное решение поставленных в данной работе задач позволит разработать новые методы профилактики образования злокачественных опухолей и лечения онкобольных путем воздействия на механизмы клеточного обмена на основе применения достижений квантовой физики.

Список использованных источников:

1. Завьялова М.В., Денисов Е.В., Таширева Л.А., Савельева О.Е., Кайгородова Е.В., Крахмаль Н.В., Перельмутер В.М. Интравазация опухолевых клеток – важнейшее звено метастазирования // Биохимия. – 2019. – Т. 84, № 7. – С. 972-984. doi: 10.1134/S0320972519070078;

2. Chambers A.F., Groom A.C., MacDonald I.C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites // Nat. Rev. Cancer. – 2002. – Vol. 2(8). – P. 563-572. doi: 10.1038/nrc865;

3. Weber G.F. Why does cancer therapy lack effective antimetastasis drugs? // Cancer Letters. – 2013. – V. 328(2). – P. 207-211. doi: 10.1016/j.canlet.2012.09.025;

4. Friedl P.G., Alexander. S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity // Genitourin. Med. Oncol. Cell. – 2011. – V.147(5). – P. 992-1009. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.016;

5. Блохин И.С., Касымбаев М.И., Татенов А., Тулеуханов С. Биофотоника в нейронных сетях // Лаб. Мед. – 2016. – №1(16). – С. 59-60;

6. Предв. Пат. 16134 РК. Способ оценки десинхронозных нарушений организма больных злокачественными новообразованиями до и после противоопухолевой терапии / Т.Г. Гончарова, Г.С. Васильева; опубл. 15.09.2005. kzpatents.com/0-pp16134-sposob-ocenki-desinhronoznyh-narushenijj-organizma-bolnyh-zlokachestvennymi-novoobrazovaniyami-do-i-posle-protivoopuholevojj-terapii.html;

7. Татенов А., Блохин И., Касымбаев М., Цесарский Г. Исследование генерации электромагнитного излучения нейронами центральной нервной системы // Вестник НАН РК. – 2015. – №4. – С.172–175. ISSN 1991-3494. nauka-nanrk.kz/assets/assets/ журнал%202015%204/Вестник_04_2015.pdf;

8. Гончарова Т.Г., Радченко А.С., Васильева Г.С., Аюпов Ф.Т. Хронобиологический подход как метод планирования и оценки лучевой терапии больных раком шейки матки/ Новые технологии в рекреации здоровья населения // Матер. VI Науч.-Практ. Конф. с межд. участием. – Владикавказ, 2018 – С. 27-37. ISBN 978-5-00081-203-7;

9. Zhuyan J., Chen M., Zhu T., Bao X., Zhen T., Xing K., Wang Q., Zhu S. Critical steps to tumor metastasis: alterations of tumor microenvironment and extracellular matrix in the formation of pre-metastatic and metastatic niche // Cell Biosci. – 2020. – Vol. 10. – P. 89. doi: 10.1186/s13578-020-00453-9;

10. Catalano V., Turdo A., Di Franco S., Dieli F., Todaro M., Stassi G. Tumor and its microenvironment: a synergistic interplay // Seminars Cancer Biol. – 2013. – Vol. 23 (6). – P.522-532. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.08.00;

11. Psaila B., Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil // Nat. Rev. Cancer. – 2009. – Vol. 9(4). – P. 285-293. doi: 10.1038/nrc2621;

12. Yunusova N.V., Tamkovich S.N., Stakheeva M.N., Grigor'eva A.A., Somov A.K., Tugutova E. A., Kolomiets L.A., Molchanov S.V., Afanas'ev S.G., Kakurina G. V., Choinzonov E. L., Kondakova I.V. The characterization of exosome from biological fluids of patients with different types of cancer / Proc. Int. Conf. Phys. Cancer "Interdisciplinary Problems and Clinical Applications", PC IPCA 2017, Томск, 23-26 мая 2017 // AIP Conf. Proc. – Vol. 1882. – № 020080. DOI: 10.1063/1.5001659;

13. Замбалова Е.А., Димча А.А., Патышева М.Р. Субпопуляционный состав экзосом при метастатическом и неметастатическом колоректальном раке // Росс. Науч.-Практ. Конф., посв. 40-летию НИИ онкологии Томского НИМЦ «Фундаментальная и клиническая онкология: достижения и перспективы развития», 22–24 мая 2019 года: сб. матер. секции мол. уч. / под ред. Е.Л. Чойнзонова, Н.В. Чердынцевой, В.И. Чернова. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2019. – С. 100-102 tnimc.ru/upload/publications/proceedings/2019_young.pdf;

14. Липтон Б. Умные клетки: Биология убеждений. Как мышление влияет на гены, клетки и ДНК / пер. Д. Палец; под ред. А. Мышкина. – Киев: Изд-во София, 2016. – 224 с. ISBN: 978-5-399-00357-3;

15. Tsong T.Y. Deciphering the language of cells // Trends Biochem Sci. – 1989. – Vol. 14(3). – P. 89-92. doi: 10.1016/0968-0004(89)90127-8;

16. Larue L., Bellacosa A. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer: role of phosphatidylinositol 3' kinase/AKT pathways // Oncogene. – 2005. – Vol. 24(50). – P. 7443-7454. doi: 10.1038/sj.onc.1209091;

17. Ritter A.T., Asano Y., Stinchcombe J.C., Dieckmann N.M., Chen B.C., Gawden-Bone C., van Engelenburg S., Legant W., Gao L., Davidson M.W., Betzig E., Lippincott-Schwartz J., Griffiths G.M. Action Depletion Initiates Events Leading to Granule Secretion at the Immunologucal Synapse // Immunity. – 2015. – Vol. 42(5). – P. 864–876. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.013;

18. Татенов А.М., Толеуханов С.Т. Исследование механизма распознавания раковых клеток Т-лимфоцитами иммунной системы. Физика и химия данного механизма // Известия НАН РК. – 2015. – Серия биологическая и медицинская, №6. – С. 65-68. nauka-nanrk.kz/assets/assets/ журнал%202015%206/0_Биология_06_2015_ %20В%20ПЕЧАТЬ..pdf;

19. Блохин И., Касымбаев М., Татенов А., Цесарский Г. Роль оптических процессов в живой клетке // Вестник НАН РК. – 2015. – №4. – С. 77-80. ISSN 1991-3494. nauka-nanrk.kz/assets/assets/ журнал%202015%204/Вестник_04_2015.pdf;

20. Блохин И., Касымбаев М., Татенов А.М., Цесарский Г. Исследование воздействия электромагнитных резонансов Шумана на ритмы мозга во время сна // Вестник НАН РК. – 2015. – №3. – С. 39-43. ISSN 1991-3494. nauka-nanrk.kz/assets/assets/журнал%202015%204/Вестник_04_2015.pdf;

21. Tatenov A., Tuleuhanov S. Research of the Mehanism of Recognition of Cancer Cells by T-lymphocytes of Immune System. Physics and Chemistry of this Mechanism // Res. J. Med. Sci. – 2015. – Vol. 9 (4). – P. 237-239. doi: 10.36478/rjmsci.2015.237.239;

22. Алексеева Л.А., Рагимов А.А. ДВС-синдром. – 2020. – 102с. centrkrovi.ru/wp-content/uploads/2020/05/article-DVS.pdf. 27.09.2020;

23. Воробьев А.В., Макацария А.Д. Тромбофилия, тромбозы и антитромботическая терапия у онкологических больных // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – №2. – С. 139-148. www.gyn.su/article.php?what=211;

24. Бузенкова А.В., Таширева Л.А., Савельева О.Е., Завьялова М.В. Состав опухолевой ниши, способствующей гематогенному метастазированию инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа // Росс. Науч.-Практ. Конф., посв. 40-летию НИИ онкологии Томского НИМЦ «Фундаментальная и клиническая онкология: достижения и перспективы развития», 22–24 мая 2019 года: сб. матер. секции мол. уч. / под ред. Е.Л. Чойнзонова, Н.В. Чердынцевой, В.И. Чернова. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2019. – С. 39-42. tnimc.ru/upload/publications/proceedings/2019_young.pdf;

25. Laranga R., Duchi S., Ibrahim T., Guerrieri A.N., Donati D.M., Lucarelli E. Trends in Bone Metastasis Modeling // Cancers (Basel). – 2020. – Vol. 12(8). – № 2315. doi: 10.3390/cancers12082315;

26. Wang M., Xia F., Wei Y., Wei X. Molecular mechanisms and clinical management of cancer bone metastasis // Bone Res. – 2020. – Vol. 8. – P. 30. doi: 10.1038/s41413-020-00105-1;

27. Каку М. Физика будущего. – Москва: Изд-во Альпина нон фикшн, 2016. – 584 с. ISBN: 978-5-91671-164-6.

ТҰЖЫРЫМ

А.М. Татенов[1], Т.Р. Мырзақұл[1], Т.Г. Гончарова[2], Б.С. Бұғыбаев[1], Н.Н. Шыныкулова[1]

[1]Физико-математика факультеті, Қазақ Ұлттық педагогикалық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;
[2]Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы, Қазақстан Республикасы

Қатерлі ісік жасушаларының метастазын жасау кезіндегі иммундық жүйенің молекулалық сигналдары мен өзгерісін зерттеу: Әдебиетке шолу

Өзектілігі: *Зерттеудің өзектілігі ғылыми ортада қатерлі ісік жасушаларының метастазденуы кезінде ағзада болатын процестердің тұтас көрінісінің болмауымен анықталады. Атап айтқанда, молекулалық сигналдардың өту механизмі және иммундық жүйенің реакциясын физикалық тұрғыдан ұйымдастыру, сондай-ақ ағзадағы ісік процесінің дамуы кезінде өте әлсіз электромагниттік сигналдардың жиілігі мен амплитудасын тіркеу туралы көптеген сұрақтар туындайды.*

Мақсаты: *қатерлі ісік жасушаларының метастазденуы кезінде ағзада болатын процестердің физика-химиялық механизмдері туралы әдеби мәліметтерге шолу жасау.*

Нәтижелері: *Таңдалған жұмыстарды талдау қатерлі ісік метастазының процесін тек медициналық және биологиялық тұрғыдан түсіндіруге болмайды деп болжауға негіз береді. Бұл еңбектерде осы процестің физикалық және химиялық компоненттеріне қатысты мәселелер қарастырылған. Жарияланымдарда молекулалық сигналдарды қабылдау кезінде қатерлі ісік жасушаларын қайта құру фактілері көрсетілген, бірақ авторлар қатаң анықталған жиіліктегі молекулалық сигналдарды қандай құрылымдар құрайтынын және қатерлі ісік жасушасы бұл сигналдарды физикалық түрде қалай қабылдап, практикалық жауап ретінде жүзеге асыратынын түсіндірмейді. Бұл молекулалық сигналдар табиғаты бойынша өте әлсіз электромагниттік толқындар екендігіне күмән жоқ. Метастаз процесінің кейбір параметрлерін сандық өлшеу әдістері келтірілген. Өте әлсіз электромагниттік сигналдарды тіркеу мүмкіндігі ұсынылған.*

Қорытынды: *Шолуда көрсетілген қатерлі ісіктерді метастаздаудың әртүрлі кезеңдерінің физика-химиялық механизмдері туралы мәліметтер адам ағзасындағы қатерлі ісіктің метастаздану процесінің көрінісін толықтырады және пәнаралық зерттеулерді қажет ететін бірқатар мәселелерді анықтайды, оған тек дәрігерлер мен биологтар ғана емес, сонымен қатар кванттық физика, электроника және химия саласының мамандары да қатысуы керек. Әлсіз электромагниттік сигналдардың әсерінен болатын жасуша цито қаңқаларын (сау жасушадан ісікке дейін) түрлендіру механизмін тек кванттық электродинамика заңдарымен түсіндіруге болады. Ісік жасушаларының метастазденуы кезінде ағзада болатын биоэнергетикалық процестерді пәнаралық зерттеудің басым бағыттары анықталды.*

Түйінді сөздер: *қатерлі ісік жасушалары, метастаз, ИМБ-рецепторлары, ИМБ-эффекторлары, интегралды мембраналық ақуыздар, жасуша мембранасы, электромагниттік сәулелену.*

ABSTRACT

A.M. Tatenov[1], T.R. Myrzakul[1], T.G. Goncharova[2], B.S. Bugubaev[1], N.N. Shynykulova[1]

[1]Kazakh National Women Teacher Training University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;
[2]Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan

The study of molecular signals and the immune system behavior in cancer cell metastasis: A literature review

Relevance: *This study is relevant due to the lack among academia of a holistic picture of the processes that occur in the body in cancer cell metastasis. Particularly, a lot is unclear about the physical mechanism of molecular signaling and organizing immune responses, as well as registering the frequency and amplitude of ultra-weak electromagnetic signals with the development of a tumor process in the body.*

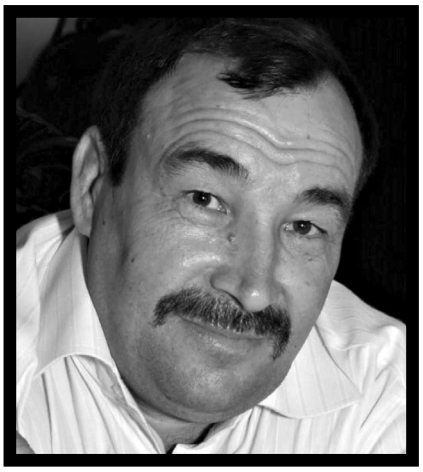
The purpose of this study *was to review the literature sources regarding the physicochemical mechanisms of processes that occur in the body in cancer cell metastasis.*

Results: *The analysis of the selected sources gives reason to believe that a medico-biological point of view is not enough to explain tumor metastasis. The mentioned sources highlight the issues related to the physical and chemical components of this process. The publications state the facts of the reorganization of cancer cells at receiving molecular signals. Hence, the authors do not explain what structures form molecular signals of a strictly defined frequency, and how physically the cancer cell receives these signals and implements them into practical responses. It is evident that these molecular signals are ultra-weak electromagnetic waves. Methods of quantification of some parameters of the metastasis process are proposed, as well as the ways to register ultra-weak electromagnetic signals.*

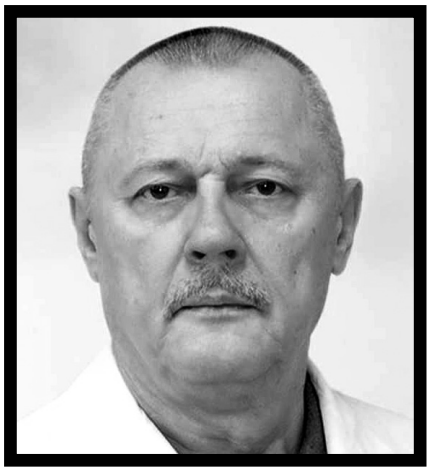
Conclusion: *Data on the physicochemical mechanisms of various stages of metastasis of malignant tumors included in this review complements the picture of the process of cancer metastasis in the human body and defines a range of issues that require interdisciplinary research involving both physicians and biologists, and specialists in quantum physics, electronics, and chemistry. Only quantum electrodynamics can explain the mechanism of a cell cytoskeleton transformation (from a healthy to a tumor cell) under the influence of weak electromagnetic signals. The authors reveal priority directions for an interdisciplinary study of bioenergetic processes that occur in the body in cancer cell metastasis.*

Keywords: *cancer, metastasis, MPI receptor, MPI effector, integral membrane proteins, cell membrane, electromagnetic radiation.*

Минута молчания в память о безвременно погибших от коронавируса пациентах и врачах



Меркуленко Владимир Павлович



Лашкул Сергей Владимирович

Кожагалиев Олжабай Мусаипович

13 июля 2020 года был объявлен Президентом Казахстана Днём общенационального траура по погибшим от коронавирусной инфекции.

В соответствии с Конституционным законом РК «О государственных символах» 13 июля 2020 года в 00.01 часов по всей стране на зданиях государственных органов, а также на зданиях дипломатических представительств приспустили государственные флаги.

13 июля в 12.00 часов (по времени Нур-Султана) состоялась минута молчания по всей стране.

В истории страны общенациональный траур объявлялся восемь раз по различным причинам (в основном, локального техногенного характера), но впервые он был объявлен вследствие мировой пандемии коронавируса и гибели значительного числа казахстанских граждан.

Из-за пандемии мы потеряли наших дорогих коллег. В их числе оказались сотрудники Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии – санитар Центра морфологических исследований Меркуленко Владимир Павлович, 1959 г.р. и врач-онколог Лашкул Сергей Владимирович, 1956 г.р., а также врач-онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г. Нур-Султан Кожагалиев Олжабай Мусаипович, 1959 г.р.

Владимир Меркуленко был посмертно удостоен ордена «Курмет» от имени Президента РК. 17 июля председатель правления КазНИИОиР Д.Р. Кайдарова вручила родным и близким Владимира Меркуленко награду от Президента.

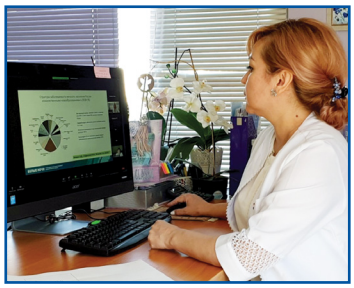
Пресс-служба КазНИИОИР

VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи»

25-28 июня состоялся международный Петербургский онкологический форум «Белые ночи». В этом году он проходил в онлайн-режиме. В форуме приняли участие казахстанские онкологи.

Форум «Белые Ночи» – одно из крупнейших мероприятий в области онкологии, объединяющее широкий круг специалистов из России, ближнего и дальнего зарубежья. Его основная цель – консолидация сил медицинского сообщества для обмена актуальной профессиональной информацией с целью повышения качества оказания медицинской помощи, снижения заболеваемости и смертности населения от онкологических заболеваний.

26 июня 2020 года в рамках Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» состоялась секция «Совместное заседание ESGO, RSGO: инновации в онкогинекологии», модератором которой была д.м.н., проф. Урманчеева Аддилия Феттеховна. Председателями секции были директор Казахского НИИ онкологии и радиологии, д.м.н., Академик НАН РК Кайдарова Диляра Радиковна, д.м.н., профессор Берлев Игорь Викторович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор Jalid Sehouli, Charite - Universitätsmedizin Berlin; профессор Nadeem Abu-Rustum, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA; д.м.н., профессор, Ашрафян Лев Андреевич, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава Росси; д.м.н. Ульрих Елена Александровна, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.



Темы секций были посвящены лечению и диагностике рака яичников, шейки матки и эндометрия. Были освещены результаты клинических исследований в области диагностики, мониторинга и хирургического лечения гинекологического рака, проводимого с соблюдением принципов органосохраняющих операций при лечении злокачественных новообразований шейки матки. Особенное внимание уделено инновационным методам лечения рака шейки матки и рака эндометрия.

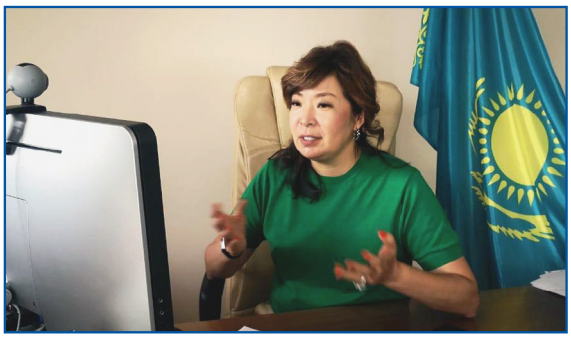
Одной из важных психологических проблем в онкологической практике является проблема реакции человека на болезнь. От учета этих реакций во многом зависят адаптационные процессы и общий успех лечения, а также качество жизни пациента, как показатель, основанный на его субъективном восприятии своего физического, психологического, эмоционального и социального функционирования.

Научно-практическая конференция АДИОР СНГ и Евразии «Онкореабилитация. Современные тенденции и перспективы»

28 августа в режиме онлайн состоялась Научно-практическая конференция Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенорадиологии стран СНГ и Евразии «Онкореабилитация. Современные тенденции и перспективы».

В мероприятии приняли участие специалисты из 12 стран, включая Алжир, Азербайджан, Белоруссию, Израиль, Киргизию, Молдову, Россию, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан, Украину. На конференции выступили 79 международных докладчиков из России и стран СНГ. У участников была возможность получить актуальные данные по вопросам эффективных стратегий сопровождения больных на этапах хирургического и комбинированного лечения, обсудить организационные вопросы медицинской реабилитации в онкологии, заслушать доклады о ситуации в реабилитации больных раком женских репродуктивных органов, в детской онкологии.

Председателями секций от Казахстана выступили: Д.Р. Кайдарова, З.Д. Душимова.



Директор департамента стратегического развития О.В. Шатковская рассказала о медицинской реабилитации онкологических больных в Республике Казахстан, проблемах и перспективах.

Запись трансляции докладов, а также сборник тезисов в электронном виде можно найти на сайте: https://adior-academy.ru/reabilitation. Материалы доступны всем зарегистрированным участникам.

Выпуск резидентов 2020

30 июля 2020 в КазНИИ онкологии и радиологии прошел второй этап итоговой государственной аттестации (ИГА) по трем специальностям: Онкология – 23 выпускника, Лучевая диагностика – 20, Лучевая терапия – 5. Учитывая эпидемиологическую ситуацию, аттестация прошла в дистанционном формате. Экзамен проводился с использованием клинических задач, с оценкой по специально разработанным оценочным формам. Аттестацию провели ведущие специалисты института.

В этом году резидентуру КАЗНИИОиР окончили 49 выпускников. Молодые специалисты отправятся в регионы, где так нужны кадры. Это онкологи, лучевые диагносты и лучевые терапевты.

Желаем успехов в выбранном направлении нашим молодым коллегам!

Онкогинекологи КАЗНИИОиР провели операцию с использованием новой технологии

21 августа 2020 года была проведена операция с использованием новой технологии формирования изображений IMAGE1 S™ RUBINA от KARL STORZ. Она объединяет в себе технологии 3D и 4K с флуоресцентной визуализацией NIR/ICG. Таким образом, хирургу предоставляется информация в самом высоком качестве.

Пациентке с диагнозом «рак тела матки» выполнена операция «Лапароскопия. Детекция «сигнальных» лимфатических узлов. Парааортальная, тазовая лимфодиссекция. Гистерэктомия».

Отклик на Послание Президента Касым-Жомарта Токаева от 1 сентября 2020 года «Казахстан в новой реальности: Время действий»

В ежегодном Послании народу Казахстана Президент Касым-Жомарт Токаев озвучил задачи по развитию системы здравоохранения. Медицинская общественность с огромным воодушевлением восприняла поручение Главы государства о выплате стимулирующих надбавок медицинским работникам. На эти цели из госбюджета будет выделено 150 миллиардов тенге. Президент отметил, что в 2023 году заработная плата медработников будет повышена почти в 2 раза от средней заработной платы по стране.

В КазНИИОиР проводится большая работа по повышению квалификации наших специалистов, регулярно проходят обучающие конференции, мастер-классы, туморборды с участием зарубежных специалистов. Мы заинтересованы в подготовке высококвалифицированных кадров. За последние несколько лет в резидентуре КазНИИОиР обучились десятки молодых специалистов, которые после учебы были распределены по региональным онкоцентрам.

Борьба с онкологическими заболеваниями – ранняя диагностика, лечение рака, повышение качества жизни онкопациентов – являются приоритетными задачами социальной политики и здравоохранения Казахстана.

Коллектив КазНИИОиР поддерживает все озвученные инициативы Главы государства. Мы работаем во благо нашего государства и здоровья казахстанцев!

Главный онколог МЗ РК, председатель правления КазНИИ онкологии и радиологии, Академик НАН РК, д.м.н. Диляра Радиковна Кайдарова.

Впервые в Казахстане женщина родила после перенесенного рака шейки матки

02.09.2020 г. впервые в Казахстане женщина родила ребенка после перенесённого рака шейки матки. Диагноз был поставлен пациентке N 10 лет назад. Тогда специалисты Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии МЗ РК провели данной пациентке органосохранную операцию, тем самым сохранив женщине шанс на материнство.

«Сейчас в КазНИИ онкологии и радиологии созданы все условия для внедрения новых технологий, в том числе проведения органосохранных операций при гинекологическом раке», - рассказал руководитель Центра онкогинекологии КазНИИОиР Ерлан Кукубасов.

Ребёнок родился весом 2430 грамм и ростом 46 сантиметров. Мама и малыш чувствуют себя хорошо и уже выписаны домой.

В Казахстане возобновили плановые скрининги и профосмотры

С 25.08.2020 В Казахстане возобновлено проведение плановых скринингов и профилактических осмотров. Отменённая норма действовала с 27 июля 2020 года.

Главный государственный санитарный врач Казахстана Айжан Есмагамбетова подписала поправки в предыдущие постановления, исключив ранее введённый подпункт о приостановлении всех плановых скринингов и профилактических смотров в организациях ПМСП, кроме профилактических прививок, который действовал с 27 июля 2020 года.

Источник: Informburo.kz

10 сентября 2020 г. прошел семинар по лучевой диагностике рака лёгкого

Рак легкого занимает 2 место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Казахстане.

Раком легкого заболевают преимущественно мужчины (2934 случаев в 2018 году), меньше – женщины (423 случаев в 2018 году).

Больше всего больных раком легкого на севере страны и в Центральном Казахстане: СКО, Костанайской, Акмолинской, Павлодарской областях, Карагандинской и Восточно-Казахстанской области.

Выезд специалистов КазНИИОиР в Мангистауский онкоцентр

07 сентября 2020 г. в Актау с рабочей поездкой побывала группа специалистов Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (КазНИИОР) во главе с председателем правления Дилярой Кайдаровой. Недавно в Актау достроили новый современный Мангистауский региональный онкоцентр, который скоро заработает в полную силу. Он уже частично принимает пациентов на химиотерапию и на паллиативную помощь.

«Сегодня здесь уже действуют два отделения – химиотерапии и паллиативной помощи, отделение лучевой терапии до запуска нового оборудования находится в старом здании. Приобретен линейный ускоритель нового поколения, который уже доставлен в центр и ждет установки. Мангистауские пациенты смогут получать сеансы лучевой терапии на месте. Кадровый вопрос решается, до конца года здесь будут работать специалисты нашего института. Мы осмотрели новое здание, и я могу сказать, что вся онкологическая служба Казахстана гордится таким центром», – отметила главный онколог Республики Диляра Кайдарова.

Кроме того, главным онкологом Казахстана в онлайн-режиме проведен Координационный совет по итогам работы онкослужбы Мангистауской области за 7 месяцев 2020 г. Эта область по заболеваемости находится на предпоследнем месте по республике.

Психологические консультации и поддержка для онкопациентов в режиме онлайн

В связи со сложившейся ситуацией и пандемией коронавируса, усилилась волна тревожных и депрессивных расстройств. Специалисты отдела психологической и социальной помощи КазНИИОиР оказывают психологическую и социальную помощь онкобольным дистанционно в режиме онлайн. Чтобы получить консультацию, нужно оставить заявку по телефону +7 (727) 292 00 61 (вн. 147) и назначить удобное время для проведения консультации в режиме ZOOM-конференции или WhatsAPP-видео. Телефон call-центра +7 (727) 349 61 16.

Интервью с главным онкологом МЗ РК, председателем правления КазНИИ онкологии и радиологии, Академиком НАН РК, д.м.н. Д.Р. Кайдаровой

30 июля 2020 года в онлайн-режиме проведен Прямой эфир с главным онкологом МЗ РК, председателем правления КазНИИ онкологии и радиологии Д.Р. Кайдаровой. В ходе прямого эфира спикер разъяснила вопросы оказания онкологической помощи населению в условиях пандемии, новые алгоритмы и рекомендации международных организаций и онкологических научных сообществ по лечению онкобольных. Полный текст интервью можно прочитать по ссылке: *https://www.zakon.kz/5035807-kak-lechat-zabolevshih-koronavirusom.html*

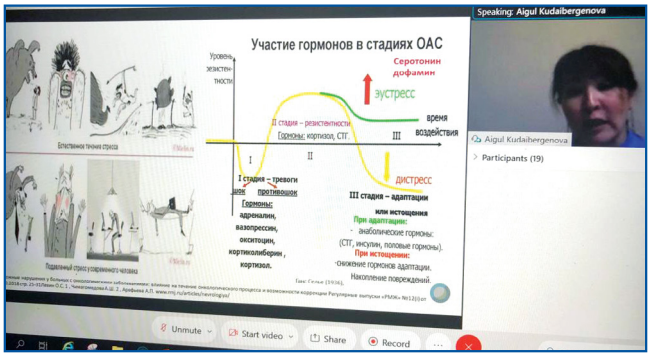
15 сентября — Всемирный день борьбы с лимфомой

Мировая статистика показывает рост заболеваемости лимфомой. В 2018 году уровень заболеваемости составил 2.8 на 100 тысяч населения в мире (по данным Globocan) и 4.4 на 100 тысяч населения в Республике Казахстан. Злокачественные новообразования лимфоидной и кроветворной ткани диагностируют у 4% от общего числа состоящих на учете онкологических пациентов.

25 сентября состоялась первая онлайн-школа пациента по лимфоме Ходжкина на тему «Что нужно знать пациенту о Лимфоме Ходжкина?» организованная ОФ «Вместе против рака» при поддержке компании Takeda в Казахстане.

В первом докладе врача центра гематологии и ТКМ АО «КазНИИОиР» Джазылтаевой А.С. рассматривались вопросы побочных реакций организма на химиотерапию (такие как нейтропения, рвота, тошнота, диарея), а также механизмы их проявления, клиническая картина и какие необходимы действия со стороны пациента для купирования данных побочных реакций. Также были освещены вопросы беременности после химиотерапии и сроках вакцинации после лечения.

Во втором докладе врача-невролога Кудайбергеновой А.С. была освещена тема невропатии при лечении Лимфомы Ходжкина. Кроме того казахстанские онкологи приняли участие в работе конференции, посвященной Всемирному дню борьбы с лимфомой, организованной Ассоциацией онкологов Узбекистана. Даны общие рекомендации по проведению гимнастики, самомассажа и применению препаратов для лечения невропатии.



III Международный форум онкологии и радиологии

21-25 сентября 2020 г. прошел III Международный форум онкологии и радиологии, организованный Национальным медицинским исследовательским центром радиологии при поддержке Министерства здравоохранения РФ.

Форум, проводимый в режиме on-line, является интерактивной площадкой для врачей-онкологов, организаторов здравоохранения, хирургов, молодых специалистов-онкологов, всего медицинского сообщества для обмена опытом, получения новых знаний в профилактике, ранней диагностике, специализированном лечении онкологических заболеваний, а также повышения эффективности системы оказания онкологической помощи в условиях пандемии и улучшения качества жизни пациентов.

В Форуме приняли участие онкологи России, Казахстана, стран ближнего и дальнего зарубежья.

В рамках Форума состоялись: Конференция радиационных онкологов, школа ESTRO, Конгресс ENDOONCO 2020-эндоскопическая диагностика и лечение в онкологии, IV Конгресс PATPO, мастер-класс по торако-абдоминальной онкологии («живая» хирургия), Колоректальный рак, Онкогинекология, День молодого онколога, Конгресс ассоциации организаторов здравоохранения, Секция по оказанию помощи в условиях SASRS COV-19, Конгресс по лучевой диагностике многие другие мероприятия.

22 сентября состоялась секция Ассоциации директоров институтов онкологии и радиологии (АДИОР), посвященная юбилейным датам со дня основания онкологических институтов стран СНГ, участников АДИОР, в том числе и АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», которому 2020 в году исполняется 60 лет со дня основания!

С докладом об оказании онкопомощи в условиях пандемии, а также о становлении онкологической службы в Казахстане выступила Председатель правления Казахского НИИ онкологии и радиологии, академик Диляра Кайдарова.

V-й Международный и I-й Виртуальный конгресс по эндоскопической гинекологии

25 сентября 2020 г. состоялся V-й Международный и I-й Виртуальный конгресс по эндоскопической гинекологии.

На онлайн-площадке собрались ведущие гинекологи-эндоскописты из Казахстана, Франции, Италии, Индии, России, Украины, Азербайджана для обмена накопленным опытом. Они показали «живую» хирургию из операционных разных городов и стран.

Конгресс охватывал следующие темы: Гистероскопия/гистерорезектоскопия; Репродуктивная гинекология; Эндометриоз; Пролапс; Малоинвазивная хирургия в онкогинекологии; Реконструктивная хирургия органов малого таза.

55 лет

Алиева Сахадат Турсыновна

Врач-лаборант Центра молекулярно-генетических исследований

14.08.1965 г.

Канаев Али Муладилович

Врач-онколог Отделения дневного стационара химиотерапии

23.08.1965 г.

75 лет

Амирова Алия Кайлашевна

Инспектор Отдела управления персоналом и делопроизводства

04.09.1945 г.

Руководство для авторов по оформлению рукописи

Редакция принимает для публикации статьи, литературные обзоры, случаи из практики на казахском, русском и английском языках, посвященные организации онкологической службы, эпидемиологии онкологических заболеваний, профилактике опухолевых заболеваний, диагностике предопухолевых и опухолевых заболеваний, вопросам клинической онкологии, радиологии, экспериментальной онкологии и радиобиологии, психосоциальной помощи в онкологической службе, а так же подготовке кадров.

Подача статьи

Статья со всеми приложениями (титульный лист, иллюстрации) присылается в электронном варианте одним письмом по адресу: *submit@oncojournal.kz.*

1. Название и текст статьи на русском, казахском или английском языках, на последней странице – аннотации и ключевые слова на трёх языках. Аннотация (включает: актуальность, цель исследования, результаты, заключение) - 200-300 слов на языке оригинала. Ключевые слова: 5-7 одиночных слов, не более 2-3 словосочетаний.

2. Титульный лист: название статьи, ФИО авторов, место работы, город, страна. Вся информация предоставляется на русском, казахском и английском языках. Телефоны и электронные адреса всех авторов с указанием автора для корреспонденции.

3. Иллюстрации подаются отдельными файлами (см. требования к иллюстрациям в разделе «Оформление статьи»).

Для иностранных авторов перевод выходных данных и аннотации на казахский язык предоставляет редакция журнала.

Объем статьи

Оригинальные исследования – не более 8 стандартных страниц (1800 знаков без пробелов); казуистические сообщения – не более 4 страниц; обзоры литературы и лекции – не более 12 страниц.

Оформление статьи

1. Шрифт — Times New Roman Cyr №14, межстрочное расстояние – 1,5 интервала. Формат файла – MS Word, текст оформляется в одну колонку;

2. Страницы должны быть пронумерованы внизу, по центру;

3. Оформление первой страницы: УДК — в левом верхнем углу, на следующей строке по центру – название статьи;

4. Структура Аннотации: актуальность, цель исследования, результаты, заключение;

5. Структура Статьи (должны быть выделены разделы):

• ***Введение*** – краткое отражение актуальности проблемы, цель и задачи исследования, ссылки на наиболее важные работы.

• ***Материалы и методы*** — принципы подбора и характеристика материала, объем исследования, использованные методы, включая статистические. Методы исследования следует излагать кратко, но достаточно четко для их воспроизведения. Новые методы описывать детально; на ранее опубликованные и общеизвестные методы — указать в тексте статьи автора и/или название метода и ссылка в списке использованных источников.

• ***Результаты и обсуждение*** — основные результаты исследования, обнаруженные закономерности. Сопоставление полученных результатов с данными в сообщениях в отечественной и зарубежной литературе.

• ***Выводы*** — подведение итогов работы и рекомендации по применению полученных результатов.

• Название раздела указывается в тексте с красной строки и выделяется жирным шрифтом. Между разделами добавляется пустая строка. Названия подразделов могут выделяться курсивом. Пустая строка между подразделами не добавляется.

6. Сокращения расшифровываются при первом использовании и далее в тексте используется в сокращенной форме. Пример: «рак шейки матки (РШМ)»;

7. Математические формулы нумеруются арабскими цифрами в круглых скобках в крайнем правом положении в той же строке. В формулах четко размечены все элементы: надстрочные и подстрочные индексы, прописные скобки и строчные буквы, сходные по написанию буквы и цифры (пример: О — буква и 0 — цифра);

8. Иллюстрации:

• ссылки в тексте на иллюстрации — полностью словом с номером в круглых скобках (рисунок 1);

• название иллюстрации отделяется от текста дополнительными отступами до и после. Пример: Рисунок 1 – Динамика …;
• Иллюстрации подаются так же отдельными файлами: в форматах ***.xls, *.xlsx (Excel), *.eps, *.al,*.pdf (Adobe), *.cdr (CorelDraw), *.png, *.jpg, *.jpeg** или ***.tiff**. Названия файлов с иллюстрациями должны соответствовать нумерации иллюстраций в статье (пример: Рис1.eps), минимальное разрешение иллюстраций – 300 dpi. Максимальный размер изображений – 120×210 мм.

9. Таблицы:
• таблицы нумеруются последовательно арабскими цифрами, заголовок таблицы выравнивается по левому краю (пример: Таблица 1 - …);
• тексте приводится ссылка на таблицу (пример: «Данные приведены в таблице 1»).
• содержание таблицы печатается через 1 интервал;
• данные в столбцах центрируются.

10. Список использованных источников:
• библиографические сведения о публикации оформляются согласно ГОСТ 7.1-2003 (*http://ksu.edu.kz/files/13/gost_7_1-2003.pdf.*);
• библиографические ссылки – нумеруются в порядке упоминания в тексте, ссылки в тексте в квадратных скобках: [1, 3, 5-7];
• источники — работы отечественных и зарубежных авторов за последние 5-7 лет, для обзорных статей – за последние 10 лет;
• цитировать не более 10-20 источников, в обзорных статьях – до 30;
• самоцитирование – не более 30% от общего списка;
• все ссылки оформляются с полным списком авторов;
• приветствуются ссылки на статьи, опубликованные ранее в журнале «Онкология и радиология Казахстана»;
• ссылки на интернет-сайты, за исключением научных Интернет-ресурсов и нормативных документов, недопустимы;
• ссылки на источники на иностранных языках приводятся на языке оригинала и оформляются по аналогичным правилам.

Правила оформления ссылок:

• для книг: фамилия и инициалы автора, полное название работы, место и год издания, количество страниц (например: 125 с.), при цитировании страницы — «от» и «до» (например: С. 12-13.);
• для журнальных статей: фамилия и инициалы автора, полное название статьи, наименование журнала, год, номер, страницы «от» и «до» (например: С. 12-25.).

Случай из практики - оформление

Введение: краткое резюме, почему этот случай уникален, со ссылками на литературу.

Информация о пациенте: обезличенная информация о пациенте, основные проблемы и симптомы заболевания.

Клинические данные: физическое обследование, клинические данные.

Временная шкала: данные для этого эпизода медицинской помощи, представленные в виде временной шкалы (рисунок или таблица).

Диагностика: данные диагностических методов, диагностические проблемы.

Лечение: виды лечения, схемы, дозировки, продолжительность.

Результаты: оценка результатов лечения; результаты диагностических исследований после лечения; переносимость лечения.

Обсуждение: сильные стороны и ограничения в подходе к этому случаю, обсуждение соответствующей медицинской литературы, обоснование выводов, основные уроки и рекомендации.

Список использованных источников - (см. требования в разделе «Оформление статьи»).

Оплата за публикацию - 10000 тенге включая НДС (за исключением сотрудников КазНИИОиР)
050022, г. Алматы пр. Абая, 91

Банковские реквизиты:
БИН: 990240007098
ИИК: KZ93826A1KZTD2021874
БИК: ALMNKZKA
Филиал АО «АТФ Банк» г. Алматы
Указать - Оплата за публикацию в журнале «Онкология и радиология Казахстана»

Журнал «Онкология и радиология Казахстана» включен в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации основных научных результатов научной деятельности

Журнал индексируется в Казахстанской базе цитирования и в Научной электронной библиотеке открытого доступа РИНЦ (имеет импакт-фактор)