

ISSN 1684-937X  
ISSN (Online) 2521-6414

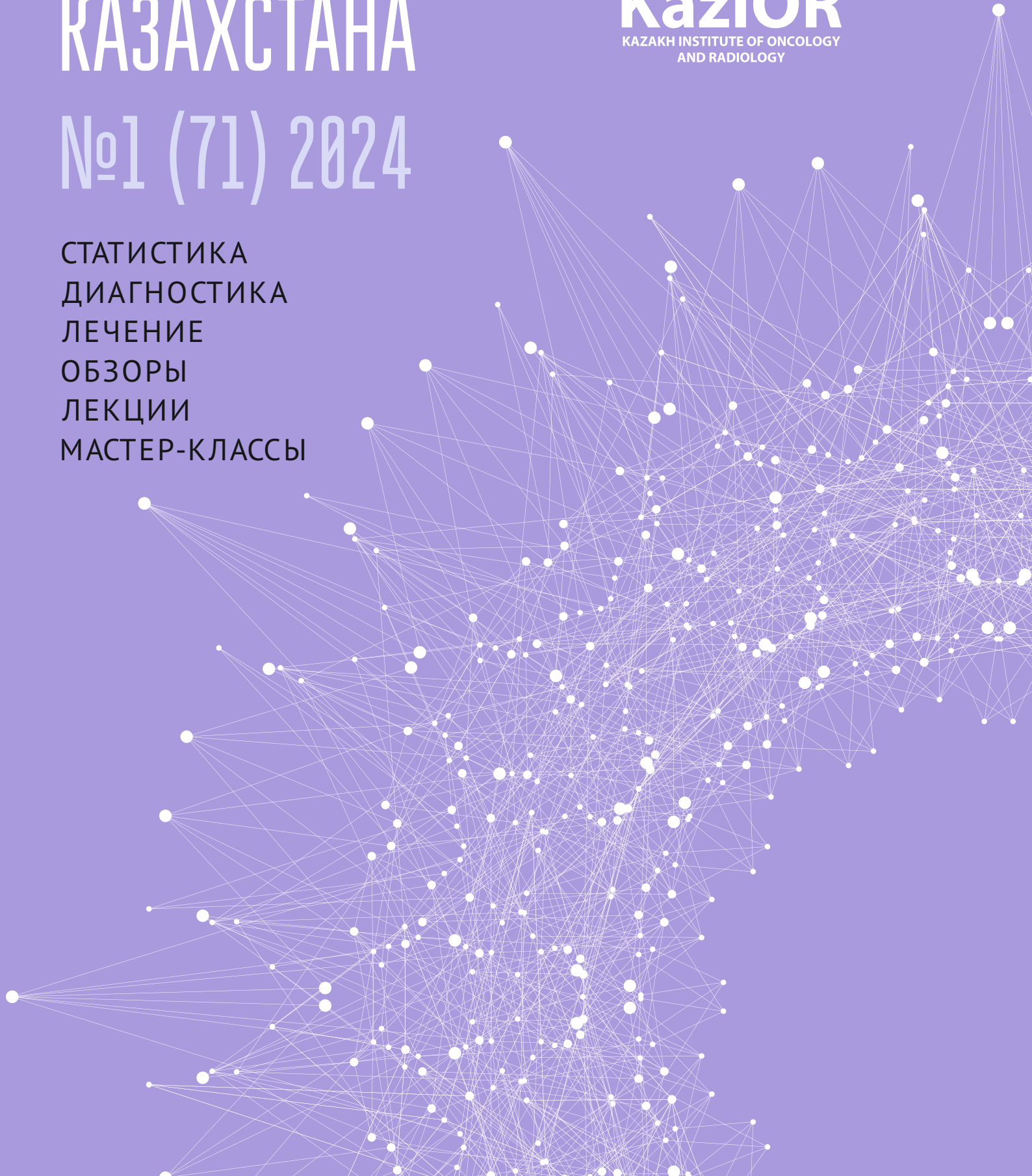
# ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№1 (71) 2024



**KazIOR**  
KAZAKH INSTITUTE OF ONCOLOGY  
AND RADIOLOGY

СТАТИСТИКА  
ДИАГНОСТИКА  
ЛЕЧЕНИЕ  
ОБЗОРЫ  
ЛЕКЦИИ  
МАСТЕР-КЛАССЫ





Kazakhstan  
Cancer  
Society

*Are you a member?*  
*Ал сіз қауымдастыққа кіргіңіз бе?*



# ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

## №1 (71) 2024

DOI журнала 10.52532/2521-6414

DOI выпуска 10.52532/2521-6414-2024-1-71-1-72

Научно-практический журнал АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии»

### Редакционный совет:

**Dzhugashvili M.** – M.D., Ph.D., Instituto Madrileño de Oncología (Grupo Imo), Madrid (Spain)  
**Gültekin M.** – M.D., Instructor, Department of Radiation Oncology, Hacettepe University, Ankara (Turkey)  
**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)  
**Каприн А.Д.** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ, МНИОИ им. П.А. Герцена (Россия)  
**Кохреидзе 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)  
**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)  
**Тилляшайхов М.Н.** – д-р мед. наук, проф., РОНЦ МЗРУз (Узбекистан)  
**Хусейнов З.Х.** – д-р мед. наук, РОНЦ МЗиСЗН РТ (Таджикистан)  
**Чингисова Ж.К.** – д-р мед. наук, Медицинский центр «SEMA» (Казахстан)

### Редакционная коллегия:

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

### Члены редколлегии:

**Гончарова Т.Г.** – д-р биол. наук, КазНИИОиР, г. Алматы  
**Жолдыбай Ж.Ж.** – д-р мед. наук, проф., КазНМУ, г. Алматы  
**Сулейменов Е.А.** – д-р мед. наук, проф., Global Health Solutions, г. Алматы  
**Абдрахманов Р.З.** – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы  
**Душимова З.Д.** – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы  
**Жылкайдарова А.Ж.** – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы  
**Измтлеуов Е.** – канд. мед. наук, ЗКМУ им. М. Оспанова, г. Актобе  
**Сатбаева Э.Б.** – канд. мед. наук, АОЦ, г. Алматы  
**Хусаинова И.Р.** – канд. психол. наук, Almaty SEMA Hospital, г. Алматы  
**Ишкинин Е.И.** – PhD, АОЦ, г. Алматы  
**Шатковская О.В.** – MBA, КазНИИОиР, г. Алматы  
**Олжаев С.Т.** – MBA, DBA, АРМК, г. Алматы

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

Журнал цитируется в базе данных РИНЦ и имеет ненулевой импакт-фактор  
Журнал имеет ненулевой импакт-фактор по Казахстанской базе цитирования (АО НЦ НТИ)

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

MPHTI: 76.29.49  
ISSN: 2663-4864 (English version - Online),  
Linking ISSN (ISSN-L): 2663-4856.  
URL: [http://oncojournal.kz/english\\_version/](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. № 14. Тираж 500 экз.  
Журнал выпускается 1 раз в квартал

# Содержание

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

**Б.И. Имашева, М.А. Камалиев, В.Н. Локшин, А.С. Шинболатова, М.В. Киселева, А.Д. Туреханова, А.Е. Джексембекова.**  
 Эпидемиологический анализ заболеваемости и смертности от рака тела матки населения города Алматы за 2012-2022 гг. .... 4

**Д.А. Тулеуова, Г.А. Серикбаев, А.К. Курманалиев, Ж.У. Пысанова, А.М. Елекбаев.** Эпидемиологическое состояние рака кожи и меланомы в Республике Казахстан за 2012-2022 гг. .... 12

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Ж.Е. Комекбай, Г.А. Темирова.** Связь экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 при раке желудка с возрастом, полом, стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли ..... 22

**А.М. Куканова, А.Т. Бекишева, Н.М. Джантемирова, М.С. Маулетбаев, Д.Н. Ахмедин, А.К. Макишев.**  
 Влияние первичной локализации колоректального рака на статус KRAS и его прогностическое значение ..... 30

## ДИАГНОСТИКА

**А.Б. Туляева, Е.М. Изтлеуов, А.К. Койшыбаев, П.А. Айтмагамбет, Н.М. Иманбаев, Г.А. Журабекова, Г.А. Батырова, Д.А. Жолмухамедова, Н.М. Кереева, М.А. Айтмагамбетова.**  
 Разрывы и репарация ДНК в лимфоцитах как диагностический маркер у пациентов с раком желудка ..... 35

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Н.А. Рыскельдиев, Б.Б. Жетписбаев, Д.К. Жаксыбаев, Д.Т. Бердибаева, Д.И. Дубчев, Д.О. Почивалов, А.К. Курманахунов.** Лечение интрапаренхимальной хордоидной менингиомы: Случай из практики ..... 40

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

**А.А. Әмірқұлова, Г.А. Дербісалина, Н.А. Шаназаров, Ж.Б. Бекбергенова.** Гепатоцеллюлярлық карциноманың генетикалық механизмдері: Әдебиетке шолу ..... 46

**Д.Н. Ахмедин, А.М. Куканова, А.Т. Бекишева, Н.М. Джантемирова, М.С. Маулетбаев, А.К. Макишев.**  
 Реконструкция дефекта глотки в хирургическом лечении местно-распространенного рака гортаноглотки: Обзор литературы ..... 51

**К.Н. Tazhibayeva, A.D. Sadykova, S.T. Olzhaev, B.Zh. Adzhibaev, A.A. Mussina, M.M. Khassanova, K. Vaimukhame, M.M. Adiyev.** Relevance of ovarian preservation in young women with early-stage endometrial cancer after hormonal and surgical treatment: A comprehensive literature review ..... 57

**Д.К. Толешбаев, А.С. Айнакулова, Ж.К. Жакенова, К.А. Акимтай, Г.Б. Мырзабаева, А.Б. Рамазан, Ж.Ж. Жолдыбай.**  
 Современные методы визуализации в оценке степени злокачественности глиальных опухолей головного мозга: Обзор литературы ..... 65



## Құрметті оқырмандар!

Сіздерді 2024 жылғы журналымыздың бірінші нөме­рінде көргенімізге қуаныштымыз!

Журналымыздың бұл санында рдакциялық алқа мен журналдың редакциялық кеңесінің құрамында аздаған өзгерістер болды. Әдеттегідей, біздің команда мақала­ларды таңдау және жетілдіру бойынша жұмыс істеді, ке­ңейтілген алқада және рецензенттермен даулы мәселе­лер талқыланды, авторлар ескертулерге жауап берді, кейбір мақалалар рецензиялаудың бірнеше кезеңдері­нен өтті.

Сондай-ақ, мақалалардың сапасын жақсартуға мүд­делі рецензенттеріміздің белсенділігі мен жауапкерші­лігі қуантады.

Бірқатар мақалаларды еліміздің жетекші жоғары оқу орындарының жас ғалым-докторанттары дайында­ды. Осы мүмкіндікті пайдаланып, мақала авторларының ережелеріне назар аударғымыз келеді. Талаптарды мұ­қият орындау, сондай-ақ зерттеудің өзектілігін толық сипаттау, сауатты қалыптасқан мақсат пен әдістеме ма­қаланы қабылдау мүмкіндігін арттырады және кейде ұзақ уақытқа созылуы мүмкін техникалық редакциялау мен рецензиялау кезеңін едәуір қысқартады.

Бұл нөмірде ДНҚ-ның ыдырауы мен қалпына келуіне, онкологиялық патологияның әртүрлі локализациясындағы жасушалық пролиферация маркерінің экспрессиясына, бас және мойын ісіктері мен әйел мүшелеріндегі қатерлі ісік дәрежесін бағалауда бейнелеу әдістерін қолдануға арналған мақалалар назар аударуға тұрарлық. Тері қатерлі ісігі мен меланоманың эпидемиологиясын талдау да ұсынылған, бұл әсіресе демалыс маусымы жақындаған сайын және белсенді күн сәулесінің жоғарылауымен байланысты.

Журналдың веб-сайтына жасалған хакерлік шабуылға қарамастан, біз «қол режимінде» мақалаларды қабылдау­ды және жариялауды жалғастырамыз. Жақын арада сайт штаттық режимде жұмыс істейтін болады.

Журналдың соңғы штрихтары мен макеттері Наурыз мерекесі күндері өтті. Жаңа жылда сіздерге, денсаулық, та­быс, шығармашылық идеялар тілейміз!

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

## Уважаемые читатели!

Приветствую Вас на страницах первого номера 2024 года!

В составе Редакционной коллегии и Редакционного совета журнала произошли небольшие изменения. Как всегда, наша команда трудилась над выбором и совершенствованием статей, спорные вопросы обсуждались на расширенной коллегии и с рецензентами, авторы отвечали на замечания, некоторые статьи прошли несколько этапов рецензирования.

Радует активность и ответственность наших уважаемых рецензентов, заинтересованных в улучшении каче­ства статей.

Ряд статей подготовлены молодыми учеными-докторантами ведущих высших учебных заведений страны. Поль­зуясь случаем, хотели бы обратить внимание на Правила для авторов статей. Тщательное выполнение требований, а также полноценное описание актуальности исследования, грамотно сформулированная цель и методология повы­сят шанс приема статьи и значительно сократят этап технического редактирования и рецензирования, который по­рой может затянуться на длительное время.

В данном номере внимания заслуживают статьи, посвященные разрывам и репарации ДНК, экспрессии маркера клеточной пролиферации при различных локализациях онкологической патологии, использованию методов визуа­лизации в оценке степени злокачественности при опухолях головы и шеи и женских органов. Также представлен ана­лиз эпидемиологии рака кожи и меланомы, что особенно актуально с приближением сезона отпусков и увеличени­ем пребывания на активном солнце.

Несмотря на совершенную хакерскую атаку на сайт журнала, мы продолжаем прием и публикацию статей в «руч­ном режиме». В скором времени сайт будет функционировать в штатном режиме.

Финальные штрихи и верстка журнала проходили в дни празднования Наурыз. В новом году желаем вам, наши до­рогие читатели, здоровья, обновления, творческих идей и будем рады публиковать результаты новых исследований!

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

# ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ТЕЛА МАТКИ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА АЛМАТЫ за 2012-2022 гг.

**Б.И. ИМАШЕВА<sup>1</sup>, М.А. КАМАЛИЕВ<sup>1</sup>, В.Н. ЛОКШИН<sup>2</sup>, А.С. ШИНБОЛАТОВА<sup>3</sup>,  
М.В. КИСЕЛЕВА<sup>4</sup>, А.Д. ТУРЕХАНОВА<sup>5</sup>, А.Е. ДЖЕКСЕМБЕКОВА<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>ТОО «Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «Persona», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Российская Федерация;

<sup>5</sup>НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Рак тела матки (РТМ) является одним из наиболее распространенных типов злокачественных новообразований и занимает 6 место среди часто диагностируемых видов рака у женщин в мире. Несмотря на совершенствование методов лечения, заболеваемость и смертность от РТМ остается высокой. По прогнозам Международного агентства по изучению рака, к 2040 году ожидается рост заболеваемости РТМ более чем на 50%. Поэтому изучение эпидемиологических особенностей РТМ имеет важное значение для разработки стратегий профилактики и лечения.

**Цель исследования** – проанализировать показатели заболеваемости и смертности от РТМ населения г. Алматы за 2012-2022 гг.

**Методы:** Материалом для исследования послужили данные из информационной системы «Электронный регистр стационарных больных» о впервые выявленных случаях и состоящих на диспансерном учете с гистологическим подтвержденным диагнозом РТМ «Злокачественное новообразование тела матки» (C54 по МКБ-10) населения г. Алматы за период с 2012 по 2022 гг. Эпидемиологические показатели рассчитывались на 100 000 женского населения. Для анализа изменений интенсивных показателей в динамике вычислены показатели абсолютного прироста, темпа прироста, темпа роста и наглядности. Формирование базы данных и статистическая обработка результатов проводилась с помощью Microsoft Excel и статистического пакета программы SPSS Statistics 26.

**Результаты:** Отмечено увеличение интенсивных (грубых) показателей заболеваемости РТМ среди населения г. Алматы в 2012-2022 гг. в 3,14 раза. Заболеваемость РТМ увеличивалась с возрастом; пик заболеваемости отмечен в возрастной группе 60-64 лет (58,9±8,68 случая на 100 000 женского населения 95% ДИ=39,5-78,2). Смертность от РТМ снизилась с 13,5 случая в 2012 г. до 1,3 случая на 100 000 женского населения в 2022 г. (в 10,4 раза).

**Заключение:** Проведенный эпидемиологический анализ показал необходимость дальнейшего детального изучения факторов риска, способствующих возникновению РТМ и совершенствования деятельности служб здравоохранения, начиная с уровня первичной медико-санитарной помощи.

**Ключевые слова:** рак тела матки, заболеваемость, смертность, профилактика, ранняя диагностика, морфологическая верификация.

**Введение:** Рак тела матки (РТМ) – это злокачественное новообразование, поражающее тело матки и представляющее угрозу для жизни женщины. Опасность его заключается в скрытом течении и быстром распространении по лимфатическим сосудам к другим жизненно важным органам [1, 2].

По оценкам Международного агентства по изучению рака, в 2022 г. во всем мире было зарегистрировано около 417 000 новых случаев заболеваемости и 97 000 смертных случаев РТМ. Причем уровень заболеваемости РТМ значительно выше в развитых странах, чем в менее развитых [3]. Согласно последнему эпидемиологическому анализу GLOBOCAN (Глобальная статистика рака), среднегодовой уровень заболеваемости РТМ в Северной Америке составляет 21,1 случая на 100 000 женского населения. А в странах Европы этот показатель варьируется в различных пределах: во Франции – 31,9, Новой Зеландии – 27,9, Испании – 13,7, Дании – 7 случаев на 100 000 женского населения [4, 5]. В Китае последний отчет Национального онкологического центра показал, что уровень заболеваемости РТМ составляет

7,74 случая, а уровень смертности – 1,6 случая на 100 000 женского населения [6]. В России заболеваемость РТМ составляла 33,6 на 100 000 женщин в 2021 г. [7]. В странах СНГ (Молдова, Узбекистан, Кыргызстан, Казахстан, Азербайджан, Белоруссия) показатели заболеваемости РТМ составляют от 5-11 до 18-23 случаев на 100 тыс. [8]. Самые низкие показатели отмечаются в Средней Африке, где показатель заболеваемости РТМ составляет 2,3 случая на 100 000 женского населения [4].

Согласно данным литературы, 90% случаев РТМ встречается у женщин в перименопаузе, 25% – в пременопаузе и лишь 4% – у женщин репродуктивного возраста [9, 10]. Несмотря на большие успехи хирургического лечения, лучевой и химиотерапии онкологических заболеваний, прогноз при поздних стадиях РТМ остается неблагоприятным, где общая пятилетняя выживаемость составляет всего 16,3% [11].

Известно, что эпидемиологический анализ злокачественных новообразований является одним из важных инструментов для оценки состояния здоровья населения и качества оказания противораковых меропри-

ятий [12]. Поэтому проведение эпидемиологического анализа заболеваемости и смертности от РТМ в нашем регионе является актуальным для понимания распространенности РТМ и выявления групп повышенного риска, а, следовательно, – для планирования и организации оказания медицинской помощи.

**Цель исследования** – проанализировать показатели заболеваемости и смертности от РТМ населения города Алматы за 2012-2022 гг.

**Материалы и методы:** Материалом для исследования послужили данные из информационной системы «Электронный регистр стационарных больных» о впервые выявленных случаях и состоящих на диспансерном

учете с гистологическим подтвержденным диагнозом РТМ «Злокачественное новообразование тела матки» (С54 по МКБ-10) населения г. Алматы за период с 2012 по 2022 гг. Данные о среднегодовой численности женского населения за 2012-2022 гг. взяты с официального сайта национального бюро статистики «Агентство стратегического планирования и реформ Республики Казахстан» [13].

Дизайн исследования: описательный эпидемиологический. Интенсивные эпидемиологические показатели рассчитывались на 100 000 женского населения. Исползованные расчетные формулы для вычисления показателей подробно изложены в учебниках по статистике [14-16] и кратко представлены ниже:

$$\text{Заболеваемость РТМ} = \frac{\text{Число впервые в жизни диагностированных заболеваний за год}}{\text{Среднегодовая численность жен. населения г. Алматы}} \times 100\,000$$

Для анализа изменений интенсивных показателей за определенный период использовались специальные методы динамического ряда. Были вычислены показатели абсолютного прироста, темпа прироста, темпа роста и показателя наглядности [14]. Для выравнивания показателей динамического ряда (тренды) был использован аналитический метод – наименьших квадратов, который рассчитывался с помощью уравнения [15]:

$$y = a_0 + a_1 \times X$$

где  $y$  – величина явления, изменяющегося с течением времени;  $a_0$  – начальный уровень;  $a_1$  – начальная скорость ряда;  $X$  – периоды времени;  $n$  – число наблюдений.

Формирование базы данных и статистическая обработка результатов проводилась с помощью Microsoft Excel и статистического пакета программы SPSS Statistics 26.

Исследование одобрено Этическим комитетом Казахстанского медицинского университета «ВШОЗ» (протокол № 2 от 28.10.2020 г.).

**Результаты:** Динамика интенсивных (грубых) показателей заболеваемости РТМ среди женского населения г. Алматы за 2012-2022 гг. представлена на рисунке 1. Хотя динамика изменений интенсивных показателей заболеваемости РТМ женского населения г. Алматы имела волнообразной характер, выравненные показатели динамического ряда показали увеличение уровней заболеваемости в среднем на 11,3% ежегодно.

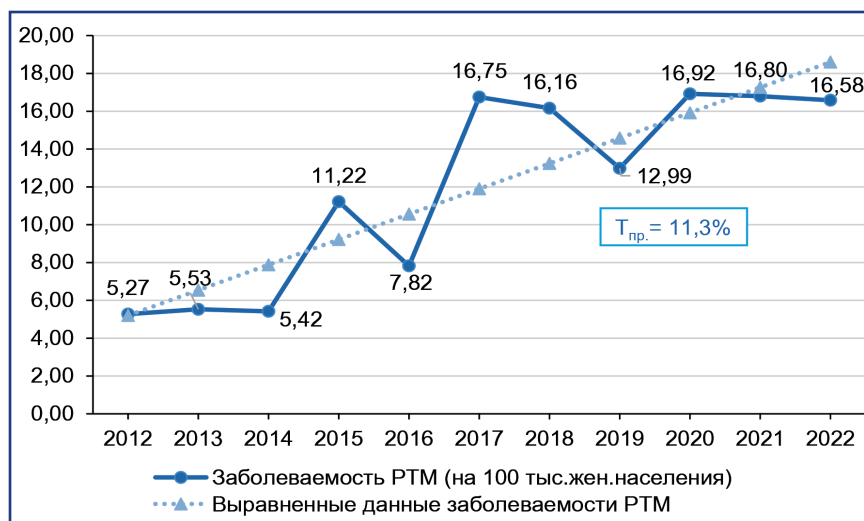


Рисунок 1 – Динамика интенсивных показателей (грубых) заболеваемости РТМ в г. Алматы, 2012-2022 гг. (на 100 000 женского населения)

Отмечено увеличение интенсивных (грубых) показателей заболеваемости РТМ с 5,27 случая на 100 000 женского населения в 2012 г. до 16,52 случая в 2022 г., т.е. в 3,14 раза. Анализ заболеваемости РТМ женского населения г. Алматы показал, что в 2012-2015 гг. отмечалось резкое увеличение показателя – с 5,27 до 11,22 случая на 100 000 женского населения, с последующим снижением в 2016 г. до 7,82 случая на 100 000 женского населения. В 2017 г. вновь зарегистрирован рост показателя до 16,75 случая на 100 000 женского населения. Именно в этом году зафиксирован наивысший абсолютный прирост – 8,92 случая, темп роста – 214,07%, темп прироста – 114,07% заболеваемости РТМ (таблица 1). В последующие два года (2018-2019 гг.) наблюдалось понижение по-

казателя до 12,99 случая на 100 000 женского населения. Однако в 2020 г. отмечено повышение показателя в 1,3 раза по сравнению с 2019 г. (16,92 случая на 100 000 женского населения), что было статистически значимым ( $t=2,28$ ,  $p=0,022$ ). В последующие два года (2021-2022 гг.) отмечается стабилизация уровня показателя заболеваемости РТМ в пределах 16,80-16,58 случая среди женского населения. Среднегодовой уровень заболеваемости РТМ за анализируемый период составил  $11,96 \pm 1,53$  случая (95% ДИ = 8,54-15,36) (таблица 1).

В результате проведенного анализа смертности РТМ установлена положительная динамика в сторону ее уменьшения в 10,4 раза: с 13,5 случая в 2012 г. до 1,3 случая на 100 000 женского населения в 2022 г. (рис.

2). Среднегодовой уровень смертности РТМ составил  $2,87 \pm 1,09$  случая (95% ДИ=0,45-5,29), а среднегодовой темп убыви выравненных показателей смертности РТМ составил  $T_{уб.} = -23,3\%$ . Следует отметить, что показатель смертности имел резкое снижение с 2012 г. по

2014 г., а в последующие годы в плоть до 2022 г. наблюдалась фактически стабильная динамика (с небольшим уменьшением): между показателями от 2014 г. (1,8 случая) и 2022 г. (1,3 случая) не было статистической разницы ( $t=0,86, p=0,388$ ).

**Таблица 1 – Интенсивный (грубый) показатель заболеваемости РТМ в г. Алматы, 2012-2022 гг. (на 100 000 женского населения)**

Год	Заболеваемость	Абсолютный прирост	Темп роста %	Темп прироста %	Коэффициент наглядности относительно 2012 года
2012	5,27				
2013	5,53	0,26	104,85	4,85	104,85
2014	5,42	-0,11	98,05	-1,95	102,81
2015	11,22	5,80	206,94	106,94	212,75
2016	7,82	-3,40	69,73	-30,27	148,36
2017	16,75	8,92	214,07	114,07	317,58
2018	16,16	-0,58	96,51	-3,49	306,49
2019	12,99	-3,18	80,34	-19,66	246,24
2020	16,92	3,94	130,32	30,32	320,90
2021	16,80	-0,12	99,26	-0,74	318,53
2022	16,58	-0,22	98,72	-1,28	314,45

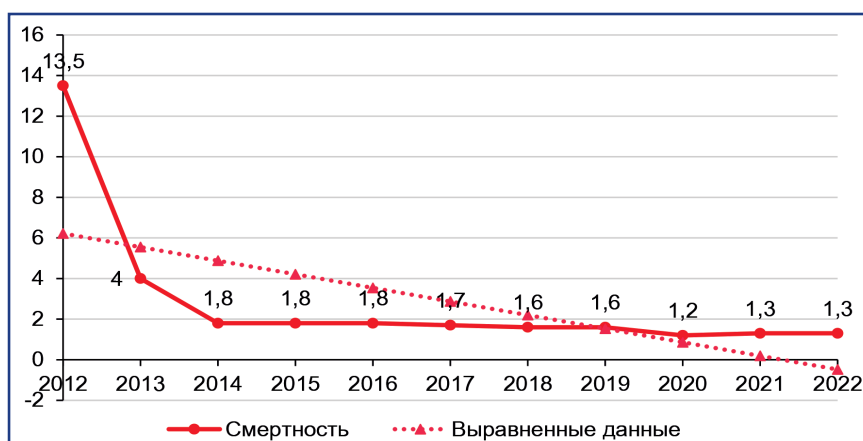


Рисунок 2 – Динамика смертности от РТМ в г. Алматы, 2012-2022 гг. (на 100 000 женского населения)

Средний возраст женщин, у которых диагностирован РТМ, составил  $60,8 \pm 0,3$  года (95% ДИ=60,2-61,4); минимальный возраст – 23 года, максимальный – 93 года.

Более подверженными РТМ оказались возрастные группы 60-64 лет (58,9 случая на 100 000 женского населения), 65-69 лет (58,8 случая на 100 000 женского населения) и 70 и больше лет (38,4 случая на 100 000 женского населения). Несколько ниже распространенность РТМ отмечена в возрастных группах 55-59 лет (37,5 случая на 100 000 женского населения), 50-54 лет (24,9 случая на 100 000 женского населения), 45-49 лет (15,6 случая на 100 000 женского населения).

Еще реже он встречался в возрастных группах 40-44 лет (7,9 случая на 100 000 женского населения), 35-39 лет (3,37 случая на 100 000 женского населения). Самые низкие показатели заболеваемости пришлись на группу 30-34 лет (1,37 случая на 100 000 женского населения) и 29 и меньше лет (0,08 случая на 100 000 женского населения) (рисунок 3, таблица 2).

Несмотря на различные уровни заболеваемости РТМ женского населения г. Алматы, тренды выравненных показателей динамического ряда демонстрируют рост заболеваемости во всех возрастных группах ежегодно за последние 11 лет (рисунок 4).

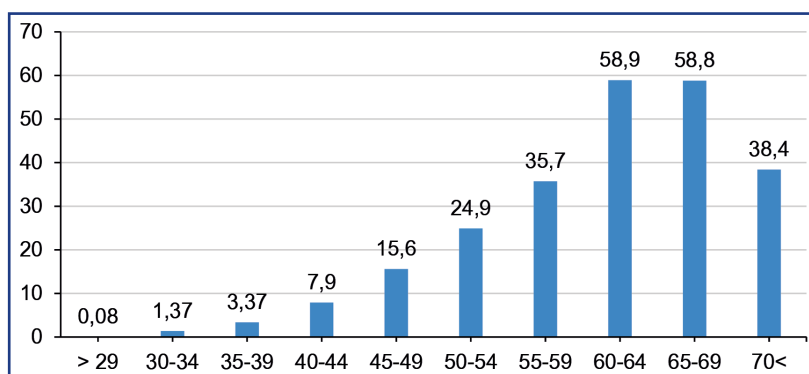


Рисунок 3 – Среднегодовые уровни интенсивных (грубых) показателей заболеваемости РТМ в г. Алматы в разрезе возрастных групп, 2012-2022 гг. (на 100 000 женского населения)



Результаты морфологической верификации РТМ за анализируемый период показывают некоторое снижение показателей с 98,3% в 2012 г. до 97% в 2022 г. Средне-

годовой уровень морфологической верификации составил  $97,5 \pm 0,39$  (95% ДИ 96,7-98,4), а среднегодовой темп прироста выравненных показателей составил +0,03 % (рисунок 5).

**Таблица 2 – Динамика интенсивных (грубых) показателей заболеваемости РТМ в возрастных группах в 2012-2022 гг. (на 100 000 женского населения)**

Возраст/год	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Средне-годовой уровень (M ± m)	95 % ДИ
> 29	0,00	0,00	0,00	0,25	0,00	0,23	0,00	0,00	0,00	0,23	0,21	$0,08 \pm 0,04$	0,01-0,16
30-34	1,54	0,00	0,00	0,00	1,21	3,40	2,09	1,90	0,86	2,38	1,72	$1,37 \pm 0,03$	0,64-2,11
35-39	3,44	1,70	1,68	3,16	4,42	1,41	2,69	2,55	7,18	3,36	5,49	$3,37 \pm 0,53$	2,19-4,54
40-44	3,89	5,66	5,50	10,39	6,55	7,97	9,33	9,10	14,65	8,42	5,42	$7,9 \pm 0,91$	5,88-9,92
45-49	6,03	4,10	4,15	15,97	11,34	30,97	26,24	25,24	1,47	25,33	21,23	$15,6 \pm 3,22$	8,46-22,8
50-54	10,68	4,14	4,05	25,19	18,76	35,87	28,56	28,64	39,67	38,64	40,15	$24,9 \pm 4,15$	15,7-34,2
55-59	12,99	22,78	18,44	32,12	31,96	40,58	52,63	51,09	44,51	42,28	43,66	$35,7 \pm 3,98$	26,9-44,6
60-64	23,95	23,16	22,70	67,50	30,97	95,39	89,21	85,24	55,10	75,41	78,86	$58,9 \pm 8,68$	39,5-78,2
65-69	23,72	49,27	42,39	54,25	42,46	86,51	57,22	55,62	80,97	76,33	77,92	$58,8 \pm 5,90$	45,7-71,9
70<	20,32	18,33	18,48	23,89	12,66	42,58	54,50	52,04	72,84	57,47	49,13	$38,4 \pm 6,12$	24,7-52,03

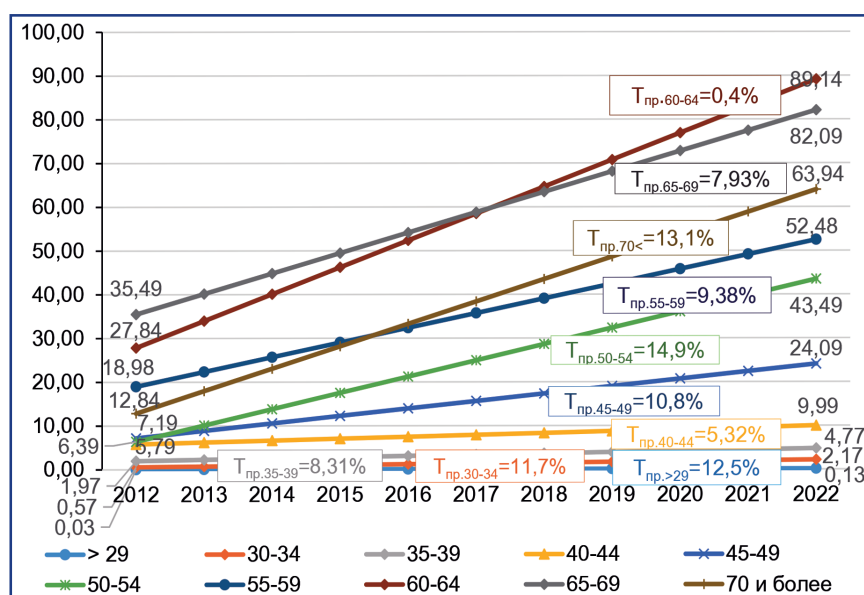


Рисунок 4 – Тренды выравненных показателей среднегодового уровня интенсивных (грубых) показателей заболеваемости РТМ в г. Алматы в разрезе возрастных групп, 2012-2022 гг. (на 100 000 женского населения)

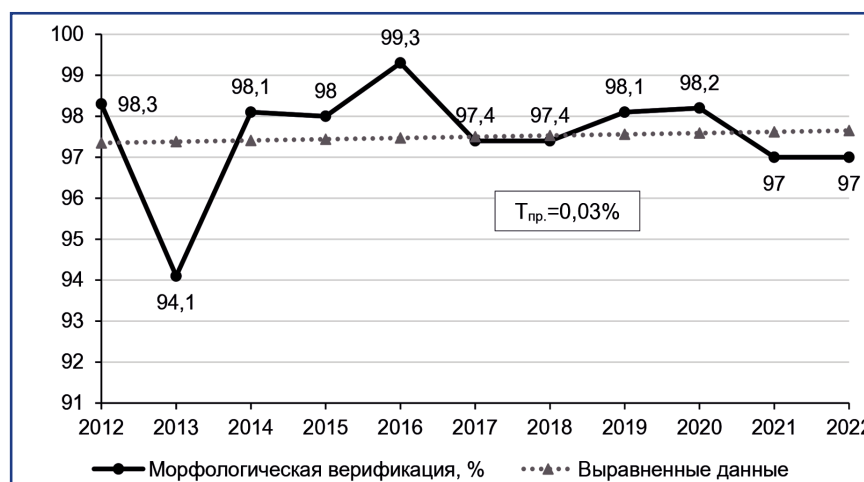


Рисунок 5 – Морфологическая верификация диагноза РТМ в г. Алматы, 2012-2022 гг. (%)

**Обсуждение:** По данным литературы, заболеваемость РТМ неуклонно растет, особенно в развитых странах, занимая 7 место в Западной Европе и 3 ме-

сто в США среди злокачественных заболеваний у женщин [17]. По последним данным статистического и аналитического сборника «Показатели онколо-

гической службы Республики Казахстан», в нашей стране РТМ занимает 3 место среди всех женских онкологических заболеваний [18].

В ходе нашего исследования обнаружено увеличение выраженных (грубых) показателей заболеваемости раком тела матки среди женского населения города Алматы за период с 2012 по 2022 год. Среднегодовой уровень показателей заболеваемости РТМ составил  $11,96 \pm 1,53$  случая (95% ДИ = 8,54-15,36). Увеличение данных показателей свидетельствует об ухудшении состояния здоровья женского населения г. Алматы.

В последние годы рост заболеваемости РТМ в условиях крупного мегаполиса частично можно объяснить воздействием на женский организм диеты с высоким содержанием жиров, сахара и калорий, а также образа жизни с низким уровнем физической активности. Американские ученые также уверяют, что увеличение случаев РТМ в крупных городах связано с пренебрежением здоровым образом жизни и ростом распространенности ожирения [19]. Как известно, именно ожирение является одним из главных факторов риска развития РТМ, поскольку ароматизация жировой ткани приводит к гиперэстрогемии, которая, в свою очередь, приводит к малигнизации эндометрия [20].

Согласно нашим результатам, смертность от РТМ в г. Алматы стойко снижается с 2012 г. (13,5 случая на 100 000 женского населения) по 2022 г. (1,3 случая на 100 000 женского населения). Снижение смертности от РТМ в значительной степени можно объяснить существенным прогрессом в лечении данного заболевания, включая гормональную и современную иммунотерапию, а также реализацией Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 гг., благодаря которой началось усиление профилактических мероприятий, расширение скрининговых исследований, совершенствование диагностики и лечения онкологических заболеваний [21].

Заболеваемость РТМ женщин г. Алматы росла от самой младшей возрастной группы к старшей, достигая своего пика в возрасте 60-64 лет, а затем снижалась. Наши данные схожи с результатами румынских ученых, по данным которых заболеваемость РТМ также увеличивалась с возрастом, а пик заболеваемости наступал в возрастной категории 60-64 лет [22]. В то же время, китайские ученые в крупномасштабном мировом исследовании, проведенном с 1990 по 2019 гг., подтвердили возрастной эффект РТМ, а максимальная концентрация данной патологии приходилась на возраст 50-69 лет [23]. Следовательно, РТМ является болезнью пожилых людей, поскольку существует связь между раком и клеточным старением [24]. Поэтому врачам медицинских организаций необходимо быть бдительными в отношении данной категории женщин и своевременно проводить скрининговые осмотры.

Однако следует отметить, что тренды выравненных показателей динамического ряда показали рост заболеваемости ежегодно во всех возрастных группах за последние 11 лет. Выявлено, что лидирующую позицию в отношении увеличения среднего темпа прироста заболеваемости РТМ заняла возрастная группа 50-54 лет, составив 14,9%. Это доказывает тот факт, что необходимо привлечь внимание врачей акушеров-гинекологов ПМСП к данной

возрастной категории, так как в этот период в большинстве случаев происходят характерные эндокринные (гормональные) изменения для менопаузального периода, способствующие развитию злокачественных заболеваний при отсутствии динамического наблюдения. Отмечено увеличение заболеваемости РТМ еще и среди женщин активного репродуктивного возраста (15-49 лет), где наибольший средний темп прироста составили возрастные группы 29 лет и младше ( $T_{пр.} = 12,5\%$ ) и 30-34 лет ( $T_{пр.30-34} = 11,7\%$ ). РТМ женщин молодого возраста скорее всего связан с изменениями репродуктивного поведения современного женского населения, что обусловлено откладыванием рождения детей на более поздний возраст в интересах карьерного роста и своего независимого экономического статуса в условиях большого города.

Как известно, высокий уровень рождаемости, который защищает от РТМ, в большинстве стран снижается из-за установок женщин на беременность [25]. Данная тенденция отмечена и в г. Алматы. По данным аналитического обзора «Анализ положения в области народонаселения Республики Казахстан», динамика среднего возраста городских матерей при рождении детей увеличилась с 26,5 года в 2000 г. до 30-летнего возраста в 2018 г. [26]. Поэтому врачам ПМСМ, особенно кабинетов планирования семьи, следует активно пропагандировать среди женщин фертильного возраста важность осуществления их основной репродуктивной функции – материнства.

РТМ требует гистологического подтверждения. Как известно, одним из основных факторов, влияющих на успех лечения, является правильная морфологическая верификация диагноза у пациентов с онкологическим заболеванием [27]. Результаты нашего исследования показали, что за анализируемый период среднегодовой уровень морфологической верификации диагноза РТМ составил  $97,5 \pm 0,39$  (95% ДИ 96,7-98,4). Однако, данный показатель не достигает 100%, что может свидетельствовать о недостаточном высоком уровне подготовленности врачей-патоморфологов и качестве забора биопсийного материала.

**Заключение:** Проведенный нами эпидемиологический анализ позволяет сделать следующие выводы:

1. В г. Алматы за исследуемый период, несмотря на снижение уровня смертности от РТМ, отмечается увеличение показателей заболеваемости.

2. Средний возраст женщин, у которых впервые был диагностирован РТМ, составил  $60,8 \pm 0,30$  лет (95% ДИ 60,2-61,4). Установлено, что РТМ увеличивался с возрастом, где пик заболеваемости отмечен в возрастной группе 60-64 лет ( $58,9 \pm 8,68$  случая на 100 000 женского населения, 95% ДИ = 39,5-78,2).

3. Тренды выравненных показателей заболеваемости РТМ демонстрируют, что несмотря на различные распределения заболевания в возрастных группах, отмечается ежегодное увеличение среднего темпа роста во всех возрастах. Особенно данная тенденция выявлена в четырех группах: 50-54 лет (14,9%), 70 и более лет (13,1%), 29 и меньше лет (12,5%), 30-34 лет (11,7%).

4. Отмечено снижение показателя подтверждения гистологического диагноза за исследуемый период.

5. Таким образом, эпидемиологический анализ показал особенности течения РТМ женского насе-

ления г. Алматы за изучаемый период (2012-2022 гг.). Выявленные тенденции заболеваемости и смертности, а также распределения РТМ среди возрастных групп отражают популяционные изменения в факторах риска РТМ, что требует их углубленного изучения для разработки стратегий лечебно-профилактических мероприятий. В то же время для успешной реализации лечебно-профилактических мероприятий системе здравоохранения необходимо повышать квалификацию как врачей ПМСП и стационаров, так и врачей-патоморфологов, поскольку успех лечения зависит от правильного забора диагностического материала и корректно выставленного гистологического диагноза. Полученные данные о заболеваемости и смертности населения от РТМ можно использовать для обоснования усилий по снижению бремени рака в г. Алматы и мониторинга деятельности служб здравоохранения.

### Список использованных источников:

- Li R., Dong F., Zhang L., Ni X., Lin G. Role of adipocytokines in endometrial cancer progression // *Front. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 12(13). – P. 209-227. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1090227>.
- Kocarnik J.M., Compton K., Dean F.E., Fu W., Gaw B.L. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 // *JAMA Oncol.* – 2022. – Vol. 8. – P. 420-444. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6987>
- International Agency for Research on Cancer. "Global cancer observatory." (2022) <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/24-corpora-uteri-fact-sheet.pdf>
- Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *Ca. Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71. – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Rodríguez-Palacios D., Colorado-Yohar S.M., Velten M., Ricardo J., Ballesta M., Chirlaque M. Incidence and Trend of type I and II endometrial cancer in women from two population-based European Cancer Registries (1998–2012) // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2022. – Vol. 19(7). – P. 3789. <https://doi.org/10.3390/ijerph19073789>
- Ye T., Yan L., Guojie W., Yonghuan Lv., Jing Zh., Xiaohong B., Huiying Zh., Xueru S. Endometrial hyperplasia in infertile women undergoing IVF/ICSI: A retrospective cross-sectional study // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 49(9). – P. 2468-2847. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101780>
- Лызикова Ю. А., Лызиков А. Н. Гиперпластические процессы эндометрия в постменопаузе // *Пробл. Здор. Экол.* – 2021. – Т. 18, №1. – С. 48-54 [Lyzikova Yu. A., Lyzikov A. N. Giperplasticheskie processy e'ndometriya v postmenopauze // *Probl. Zdor. E'kol.* – 2021. – Т. 18, №1. – С. 48-54 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-7>
- Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов // *Онкогинекология.* – 2018. – № 3. – С. 64-78 [Aksef' E.M., Vinogradova N.N. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskikh reproduktivnykh organov // *Onkoginekologiya.* – 2018. – № 3. – С. 64-78 (in Russ.)]. [https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2018\\_3/03\\_18\\_64.pdf](https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2018_3/03_18_64.pdf)
- Carneiro M.M., Lamaita R.M., Ferreira M.C., Silva-Filho A.L. Fertility-preservation in endometrial cancer: is it safe? // *JBRA Assist Reprod.* – 2016. – Vol. 20(4). – P. 232-239. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20160045>
- Trojano G., Olivieri C., Tinelli R., Damiani G.R., Pellegrino A., Cicinelli E. Conservative treatment in early-stage endometrial cancer: a review // *Acta Biomed.* – 2019. – Vol. 90(4). – P. 405-410. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i4.7800>
- Sun K., Zheng R., Zuo J. Analysis of the incidence and mortality of endometrial cancer in China in 2015 // *Chinese Med. J.* – 2022. – Vol. 102(26). – P. 1987-1992. <https://doi.org/10.3760/cmaj.cn112137-20211029-02403>
- Сабанцев М.А., Шрамко С.В., Жилина Н.М., Волков О.А., Ренге Л.В. Рак эндометрия: динамика заболеваемости и распространенности за период 2004-2021 гг. в России и в Новокузнецке // *Бюлл. Мед. Науки.* – 2023. – Т.1, №29. – С. 16-23 [Sabancev M.A., Shramko S.V., Zhilina N.M., Volkov O.A., Renge L.V. Rak e'ndometriya: dinamika zabolevaemosti i rasprostranennosti za period 2004-2021 gg. v Rossii i v Novokuznecke // *Byull. Med. Nauki.* – 2023. – Т.1, №29. – С. 16-23 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-1-16>
- Национальное бюро статистики «Агентство стратегического планирования и реформ Республики Казахстан». Раздел - Демографическая статистика. <https://stat.gov.kz/industries/social-statistics/demography/publications/79934/>
- Решетников В.А. Основы статистического анализа в медицине: учебное пособие. – М.: Медицинское информационное агентство, 2020. – 176 с. [Reshetnikov V.A. Osnovy statisticheskogo analiza v medicine: uchebnoe posobie. – М.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2020. – 176 s. (in Russ.)].
- Здравоохранение и общественное здоровье: учебник / под ред. Г.Н. Царик. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 912 с. [Zdravooxranenie i obshhestvennoe zdorov'e: uchebnik / pod red. G. N. Carik. – М.: GE'OTAR-Media, 2018. – 912 s. (in Russ.)]. – ISBN 978-5-9704-4327-9
- Слободенюк А.В., Косова Р.Н. Эпидемиологический анализ: учебное пособие / под ред. А.В. Слободенюк. – Екатеринбург.: Изд-во ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, 2015. – 36 с. [Slobodenyuk A.V., Kosova R.N. E'pidemiologicheskij analiz: uchebnoe posobie / pod red. A.V. Slobodenyuk. – Ekaterinburg.: Izd-vo GBOU VPO UGMU MZ RF, 2015. – 36 s. (in Russ.)]. [https://elib.usma.ru/bitstream/usma/1226/1/UMK\\_2015\\_017.pdf](https://elib.usma.ru/bitstream/usma/1226/1/UMK_2015_017.pdf)
- Oaknin A., Bosse T.J., Creutzberg C.L., Gianneli G., Harter P., Joly F., Lorusso D., Marth C., Makker V., Mirza M.R., Ledermann J.A., Colombo N. Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2022. – Vol. 33(9). – P. 860-877. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>
- Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылқайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год: статистические и аналитические материалы. – Алматы, 2023. – 430 с. [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Ongarbaev B.T., Sejsenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylykajdarova A.Zh., Lavrent'eva I.K., Sagi M.S. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2022 god: statisticheskie i analiticheskie materialy. – Almaty, 2023. – 430 s. (in Russ.)]. <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazakhstan-za-2020-god/>
- Makker V., MacKay H., Ray-Coquard I., Levine D.A., Westin S.N., Aoki D., Oaknin A. Endometrial cancer // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2021. – Vol. 7(1). – P. 88. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>
- Ray I., Meira L.B., Michael A., Ellis P.E. Adipocytokines and disease progression in endometrial cancer: a systematic review // *Cancer Metastasis Rev.* – 2022. – Vol. 41(1). – P. 211-242. <https://doi.org/10.1007/s10555-021-10002-6>
- Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011 - 2015 годы: утв. Указом Президента Республики Казахстан от 29 ноября 2010 года, № 1113 [Gosudarstvennaya programma razvitiya zdavooxraneniya Respubliki Kazaxstan «Salamatty Kazaxstan» na 2011 - 2015 gody: utv. Ukazom Prezidenta Respubliki Kazaxstan ot 29 noyabrya 2010 goda, № 1113] // [adilet.zan.kz/rus/docs/U1000001113](http://adilet.zan.kz/rus/docs/U1000001113). 26.11.2024.
- Bohiltea R.E., Furtunescu F., Dosius M., Cirstoiu M., Radoi V., Baros A., Bohiltea L.C. Evaluation of endometrial cancer epidemiology in Romania // *J. Med. Life.* – 2015. – Vol. 8(2). – P. 218-225. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392100/>
- Yang L., Yuan Y., Zhu R., Zhang X. Time trend of global uterine cancer burden: an age-period-cohort analysis from 1990 to 2019 and predictions in a 25-year period // *BMC Womens' Health.* – 2023. – Vol. 23(1). – P. 384. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02535-5>
- Chen Z., Wang Z., Du Y., Shi H., Zhou W. The microbiota and aging microenvironment in pancreatic cancer: Cell origin and fate // *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.* – 2022. – Vol. 1877(6). – P. 818-826. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188826>
- Balaraj K.S., Shanbhag N.M., Bin Sumaida A., Hasnain S.M., El-Koha O.A., Puratchipathan R., Al Kaabi K.M., Dawoud E.A., Nasim M.Y., Hassan T.A., Roy S. Endometrial carcinoma: a comprehensive analysis of clinical parameters, treatment modalities, and prognostic outcomes at a tertiary oncology center in the UAE // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15(11). – P. 648-689. <https://doi.org/10.7759/cureus.48689>
- Архангельский В.Н., Денисенко М.Б., Елизаров В.В., Жусупов Б.С., Молдакулова Г.М. Анализ положения в области народонаселения Республики Казахстан. Министерство

национальной экономики и Комитет по статистике РК. – Нур-Султан, 2019. – 81 с. [Arxangel'skij V.N., Denisenko M.B., Elizarov V.V., Zhusupov B.S., Moldakulova G.M. Analiz polozeniya v oblasti narodonaseleniya Respubliki Kazaxstan. Ministerstvo nacional'noj e'konomiki i Komitet po statistiki RK. – Nur-Sultan, 2019. – 81 s. (in Russ.). <https://kazakhstan.unfpa.org>

27. Бурдюков М. С., Юричев И.Н., Нечипай А.М., Чистякова О.В., Долгушин Б.И., Унгуадзе Г.В. Эффективность ЭУС-ТИП в верификации объемных образований средостения

и верхнего этажа брюшной полости: факторы влияния // Клини. Эксперим. Хир. – 2015. – Т.10, №4. – С. 73-84 [Burdyukov M. S., Yurichev I.N., Nepochaj A.M., Chistyakova O.V., Dolgushin B.I., Ungiadze G.V. E'ffektivnost' E'US-TIP v verifikatsii ob'emnykh obrazovaniy sredosteniya i verhnego e'tazha bryushnoj polosti: faktory vliyaniya // Klin. E'ksperim. Hir. – 2015. – Т.10, №4. – С. 73-84 (in Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-eus-tip-v-verifikatsii-obemnyh-obrazovaniy-sredosteniya-i-verhnego-etazha-bryushnoj-polosti-faktory-vliyaniya>

## АНДАТПА

### 2012-2022 жылдар АРАЛЫҒЫНДАҒЫ АЛМАТЫ ҚАЛАСЫ ТҮРҒЫНДАРЫНЫҢ ЖАТЫРДЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНЕН СЫРҚАТТАНУШЫЛЫҚ ПЕН ӨЛІМ-ЖІТІМДІ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ТАЛДАУ

Б.И. Имашева<sup>1</sup>, М.А. Камалиев<sup>1</sup>, В.Н. Локин<sup>2</sup>, А.С. Шинболатова<sup>3</sup>,  
М.В. Киселева<sup>4</sup>, А.Д. Туреханова<sup>5</sup>, А.Е. Джексембекова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>«Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақстандық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«PERSONA» халықаралық клиникалық репродуктология орталығы ЖШС;

<sup>3</sup>«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup>А.Ф. Цыба атындағы медициналық радиологиялық ғылыми орталығы, Денсаулық сақтау министрлігінің «Ұлттық медициналық ғылыми-зерттеу радиология орталығы» ФМБУ филиалы, Обнинск, Ресей Федерациясы;

<sup>5</sup>«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Жатыр денесінің қатерлі ісігі (ЖДҚІ) қатерлі ісіктердің ең көп таралған түрлерінің бірі болып табылады және әлемдегі әйелдерде жиі диагноз қойылған қатерлі ісіктердің арасында 6-шы орынды алады. Емдеу әдістерінің жоғарғы дәрежеде жетілдірілуіне қарамастан, ЖДҚІ-нен сырқаттанушылық пен өлім-жітім әлі де жоғары болып қала береді. Халықаралық қатерлі ісіктерді зерттеу агенттігінің болжамы бойынша 2040 жылға қарай ЖДҚІ ауруының 50%-дан астам өсуі күтілуде. Сондықтан ЖДҚІ эпидемиологиялық ерекшеліктерін зерттеу алдын алу және емдеу стратегияларын өзгерту үшін өте маңызды.

**Зерттеудің мақсаты** – 2012-2022 жж. аралығында Алматы қаласының әйелдер халқының ЖДҚІ-нен болған сырқаттанушылық және өлім-жітім көрсеткіштерін талдау.

**Әдістері:** Зерттеуге арналған материал 2012 жылдан 2022 жылға дейінгі кезеңде Алматы қаласы тұрғындарының "жатыр денесінің қатерлі ісігі" (C54-10 ХАЖ) гистологиялық расталған ЖДҚІ диагнозымен алғаш рет анықталған және диспансерлік есепте тұрған жағдайлар туралы "Стационарлық науқастардың электрондық тіркелімі" ақпараттық жүйесінен алынған деректер болды. Динамикадағы қарқынды көрсеткіштердің өзгеруін талдау үшін абсолютті өсу, өсімділіктің қарқыны, өсу қарқыны және айқындылық көрсеткіштері есептелді. Мәліметтер базасын құру және нәтижелерді статистикалық өңдеу Microsoft Excel және SPSS Statistics 26 бағдарламасының статистикалық пакеті арқылы жүзеге асырылды.

**Нәтижелері:** 2012-2022 жж. аралығында Алматы қаласы әйел халқының ЖДҚІ – пен сырқаттанушылықтың қарқынды көрсеткіштерінің (өрескел) ұлғаюы байқалды (3,14 есе). ЖДҚІ сырқаттанушылық жасына қарай ұлғайып, сырқаттанушылық шыңы 60-64 жас тобында байқалды (100 000 әйел халыққа шаққанда 58,9±8,68 жағдай 95% СА = 39,5-78,2). ЖДҚІ-нен өлім-жітім 2012 жылғы 13,5 жағдайдан 2022 жылғы 100 000 әйел адамға шаққанда 1,3 жағдайға дейін төмендеді (10,4 есе).

**Қорытынды:** Жүргізілген эпидемиологиялық талдау ЖДҚІ пайда болуына ықпал ететін қауіп факторларын терең зерттеу және алашқы медициналық-санитарлық көмек деңгейінен бастап денсаулық сақтау қызметтерінің қызметін жетілдіру қажеттілігін көрсетті.

**Түйінді сөздер:** жатырдың қатерлі ісігі, ауру, өлім, алдын-алу, ерте диагностика, морфологиялық тексеру.

## ABSTRACT

### EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF MORBIDITY AND MORTALITY FROM CANCER OF THE UTERINE BODY OF THE POPULATION OF ALMATY IN 2012-2022

B.I. Imasheva<sup>1</sup>, M.A. Kamaliev<sup>1</sup>, V.N. Lokshin<sup>2</sup>, A.S. Shinbolatova<sup>3</sup>, M.V. Kiseleva<sup>4</sup>, A.D. Turekhanova<sup>5</sup>, A.E. Jexembekova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Kazakhstan's Medical University «Higher School of Public Health» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>International Clinical Center for Reproductology «Persona» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup>Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation;

<sup>5</sup>«Al-Farabi Kazakh National University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Cancer of the uterine body (CUB) is one of the most common types of malignant neoplasms and ranks 6th among the most frequently diagnosed cancers in women in the world. Despite the improvement of treatment methods, the incidence and mortality from CUB remain high. According to forecasts by the International Agency for Research on Cancer, by 2040, the incidence of CUB is expected to increase by more than 50%. Therefore, studying the epidemiological features of CUB is important for developing prevention and treatment strategies.

**The study aimed to** analyze the morbidity and mortality from CUB in the female population of Almaty in 2012-2022.

**Methods:** The material for the study was data from the information system «Electronic Register of Inpatient Patients» on newly identified cases and those registered at the dispensary with a histologically confirmed diagnosis of CUB «Malignant neoplasm of the uterine body» (From 54 to ICD-10) of the population of Almaty for the period from 2012 to 2022. Epidemiological indicators were calculated per 100,000 female population. The absolute growth, growth rate, and visibility indicators were calculated to analyze changes in intensive indicators over time. The database was formed, and the results were statistically processed using Microsoft Excel and the SPSS Statistics 26 statistical package.

**Results:** There was an increase in the crude incidence of CUB in the female population of Almaty in 2012-2022 by 3.14 times. The incidence of CUB increased with age, where the peak incidence was noted in the age group of 60-64 years ( $58.9 \pm 8.68$  cases per 100,000 female population 95% CI = 39.5-78.2). Mortality from CUB decreased from 13.5 cases in 2012 to 1.3 cases per 100,000 female population in 2022 (10.4 times).

**Conclusion:** The conducted epidemiological analysis showed the need for further detailed study of the risk factors contributing to the occurrence of CUB and improvement of the activities of health services, starting from the primary health care level.

**Keywords:** uterine body cancer, morbidity, mortality, prevention, early diagnosis, morphological verification.

---

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

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Вклад авторов:** вклад в концепцию – Имашева Б.И., Камалиев М.А., Локшин В.Н., Шинболатова А.С.; научный дизайн – Камалиев М.А., Локшин В.Н.; исполнение заявленного научного исследования – Имашева Б.И.; интерпретация заявленного научного исследования – Туреханова А.Д., Джексембекова А.Е.; создание научной статьи – Имашева Б.И., Камалиев М.А.

**Сведения об авторах:**

**Имашева Баян Имашкызы (корреспондирующий автор)** – магистр здравоохранения, докторант по специальности «Общественное здравоохранение», Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77011333359, e-mail: imasheva\_bayan@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0003-2261-4428;

**Камалиев Максат Адильханович** – д.м.н., профессор, проректор по академической и научной деятельности Казахстанского медицинского университета «Высшей школы общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77773830353, e-mail: mkamaliev@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9947-5417;

**Локшин Вячеслав Нотанович** – академик НАН РК, профессор, главный репродуктолог МЗ РК, президент Казахстанской Ассоциации Репродуктивной Медицины, Генеральный директор МКЦР «Persona», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87017558209, e-mail: v\_lokshin@persona-ivf.kz, ORCID ID: 0000-0002-4792-5380;

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

**Киселева Марина Викторовна** – д.м.н., профессор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Калужская обл., Обнинск, Российская Федерация, тел. +79109144244, e-mail: kismarvic@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8464-1726;

**Туреханова Айжан Джамбылбаевна** – магистр медицинских наук, ассистент кафедры Клинических дисциплин, Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77089680232, e-mail: Aizhan\_tt@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6040-4187;

**Джексембекова Альфия Ерназаровна** – ассистент кафедры «Клинические дисциплины», Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, e-mail: elf\_ernazarovna@mail.ru, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77018448797, ORCID ID: 0009-0000-7151-5448.

**Адрес для корреспонденции:** Имашева Б.И., Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», ул. Утепова 19а, г. Алматы 050060, Республика Казахстан.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ РАКА КОЖИ И МЕЛАНОМЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН за 2012-2022 гг.

Д.А. ТУЛЕУОВА<sup>1</sup>, Г.А. СЕРИКБАЕВ<sup>1</sup>, А.К. КУРМАНАЛИЕВ<sup>1</sup>,  
Ж.У. ПЫСАНОВА<sup>1</sup>, А.М. ЕЛЕКБАЕВ<sup>1</sup>

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

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Рак кожи, включая меланому, является одним из распространенных видов рака в мире и представляет собой серьезную проблему здравоохранения.

**Цель исследования** – получение полной эпидемиологической картины по раку и меланоме кожи в Республике Казахстан (РК) за 11 лет, включая анализ данных за 2022 год с учетом различных параметров, таких как возраст, пол, этническая принадлежность, регион и тип опухоли.

**Методы:** Для исследования были использованы данные пациентов, зарегистрированных в национальном канцер-регистре РК с 2012 по 2022 гг. с диагнозом «карцинома кожи и меланома кожи» (код ICD-10: C44-C43). Количество случаев представлено в виде абсолютных и грубых показателей на 100 000 населения. Абсолютные стандартизованные показатели заболеваемости и смертности рассчитаны с применением мирового стандарта (World).

**Результаты:** На конец 2022 г. на учете в РК состояли 19 714 пациентов с раком кожи и 2 689 пациентов с меланомой. С 2012 по 2022 гг. заболеваемость раком кожи увеличилась на 24%, меланомой – на 15%. В 2022 г. заболеваемость раком кожи и меланомой была выше среди женщин – на 24% и 26%, соответственно. Смертность от рака кожи находится на 23-ем месте, от меланомы – на 21-ом. Показатели смертности от рака кожи и меланомы составили 0,5 и 0,7 на 100 тыс. населения, соответственно. Пик заболеваемости раком кожи в 2022 году наблюдался в возрастной группе 65-74 лет (36%), смертности – в возрастных группах 65-74 лет и 75-84 лет (по 17%). Пик заболеваемости меланомой кожи в 2022 году наблюдался в возрастных группах 55-64 лет и 65-74 лет (24% и 25%), смертности – в возрасте 45-54 лет и 35-44 лет (14% и 10%).

**Заключение:** Регистрируется стабильное увеличение заболеваемости раком кожи и меланомой, что свидетельствует о серьезности этой проблемы в стране и подчеркивает необходимость принятия дальнейших мер по профилактике, диагностике и лечению рака кожи и меланомы в Республике Казахстан. Следует помнить, что многие случаи рака кожи могут быть предотвращены с помощью простых мер предосторожности.

**Ключевые слова:** эпидемиология, заболеваемость, рак кожи, меланома, смертность.

**Введение:** Рак кожи представляет особую проблему для оценки заболеваемости, так как немеланомный рак кожи часто не отслеживается регистрами рака, поскольку до 85% случаев имеет доброкачественное течение, успешно лечится с помощью хирургии или абляции; следовательно, не все немеланомные раки кожи регистрируются [1].

В структуру заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) населения Республики Казахстан (РК) в 2022 году рак кожи не включен.

В мировую статистику рак кожи не входит. По данным GLOBOCAN 2020 общая глобальная заболеваемость немеланомным раком кожи составляла 1 198 073 случаев (6,2% от всех случаев рака) и занимала 5 место после рака молочной железы, легких, колоректального рака и рака простаты. Заболеваемость была выше среди мужчин – 722 348 (60%) случаев против 475 725 (40%) у женщин. В Австралии был самый высокий общий уровень немеланомного рака кожи, за ней следовали Новая Зеландия и США [2].

В 2020 году во всем мире было зарегистрировано 325 000 новых случаев меланомы (174 000 мужчин, 151 000 женщин) и 57 000 смертей (32 000 мужчин, 25 000 женщин). Самые высокие показатели заболеваемости среди мужчин (42 на 100 000 населения) и женщин (31 на 100 000 населения) наблюдаются в Австралии/Новой Зеландии, за которой следует Западная Европа (19 на 100 000 населения лет среди мужчин и женщин), Северная Америка

(18 на 100 000 населения среди мужчин, 14 на 100 000 населения среди женщин) и Северная Европа (17 на 100 000 населения среди мужчин, 18 на 100 000 населения среди женщин). Меланома по-прежнему является редкой болезнью в большинстве стран Африки и Азии, при этом уровень заболеваемости обычно составляет менее 1 на 100 000 населения. Уровень смертности составляет 5 на 100 000 населения в Новой Зеландии, а географические различия были менее выражены, чем заболеваемость [3].

**Цель исследования** – получение полной эпидемиологической картины по раку и меланоме кожи в РК за 11 лет, включая анализ данных за 2022 год с учетом различных параметров, таких как возраст, пол, этническая принадлежность, регион и тип опухоли.

**Материалы и методы:** В представленное исследование были включены все пациенты, зарегистрированные в национальном канцер-регистре Казахстана с 2012 по 2022 гг. с диагнозом «карцинома кожи и меланома кожи» (код ICD-10: C44-C43). Информация в канцер-регистре отражает демографические данные, стадию заболевания, гистологический тип опухоли, методы лечения и сведения о выживаемости по всей стране. Демографические переменные включали пол, возраст, регионы проживания [4-9].

Количество случаев карциномы кожи и меланомы представлено в виде абсолютных и грубых показателей на 100 000 населения. Стандартизованные показатели забо-

леваемости и смертности рассчитаны с применением мирового стандарта (World) и указаны в виде абсолютных значений. Для графического отображения рассчитанных показателей использована программа MS Excel 2012-2022.

**Результаты:**

*Динамика заболеваемости раком и меланомой кожи в Республике Казахстан с 2012 по 2022 гг.*

За период с 2012 по 2022 гг. было зарегистрировано 45 843 случая опухолей кожи. Заболеваемость опухолью кожи была на 34% выше среди женщин. Среди мужчин прирост за период исследования составил 11%, а среди женщин – 20%

За рассматриваемый период было зарегистрировано 4 229 случаев меланомы кожи, что составило 9% от общего числа случаев рака кожи. Заболеваемость меланомой –

1,7 случая на 100 тыс. населения. Эти данные указывают на относительно низкую долю меланомы среди общего числа опухолей кожи, но при этом она остается серьезным заболеванием, требующим внимания и мониторинга с учетом высокого риска метастазирования и быстрого прогрессирования заболевания.

С 2012 по 2022 гг. заболеваемость раком кожи в среднем увеличилась на 24%. В 2016 году и 2015 году отмечены пики заболеваемости, когда было зарегистрировано 5 051 и 4 448 случаев, соответственно. Однако за последние шесть лет с 2016 по 2022 год заболеваемость уменьшилась на 15%.

За тот же период заболеваемость меланомой кожи выросла на 15%. Высокий показатель наблюдался в 2018 году, когда было зарегистрировано 369 случаев (рисунок 1).



Рисунок 1 – Показатели заболеваемости раком кожи и меланомой кожи в РК 2012-2022 гг. (абс. число случаев)

В 2022 году в Республике Казахстан было зарегистрировано 32 572 новых случая ЗНО. Из них, 3 998 случаев ЗНО кожи составили 12%. 336 случаев меланомы кожи составили 1% от всех ЗНО и 8% – от случаев рака кожи. В структуре онкозаболеваний рак кожи

занимал второе место по заболеваемости, а меланома кожи – 21 место. Заболеваемость раком кожи составила 20,0 случая на 100 тыс. населения, а заболеваемость меланомой кожи – 1,7 случая на 100 тыс. населения (рисунок 2).



Рисунок 2 – Структура онкозаболеваемости в РК, 2022 г. (абс. число случаев)

*Статистика заболеваемости по полу, возрасту и месту проживания*

В 2022 году заболеваемость раком кожи в РК была на 24% выше среди женщин по сравнению с мужчинами.

В 2022 году заболеваемость ЗНО кожи была на 17-60% выше среди женщин во всех возрастных группах. 62% всех случаев немеланомного рака кожи были зарегистрированы у женщин, и только 38% – у мужчин.

Пик заболеваемости раком кожи среди женщин и мужчин наблюдался в возрастной группе от 65 до 74 лет (36% случаев). Далее в возрастных группах 55-64 лет и 75-84 лет отмечалась заболеваемость на уровне 18% и

26%, соответственно. Заболеваемость среди женщин в этих возрастных группах превышала уровень заболеваемости у мужчин и достигала 42% в возрастной группе 75-84 лет (рисунок 3).

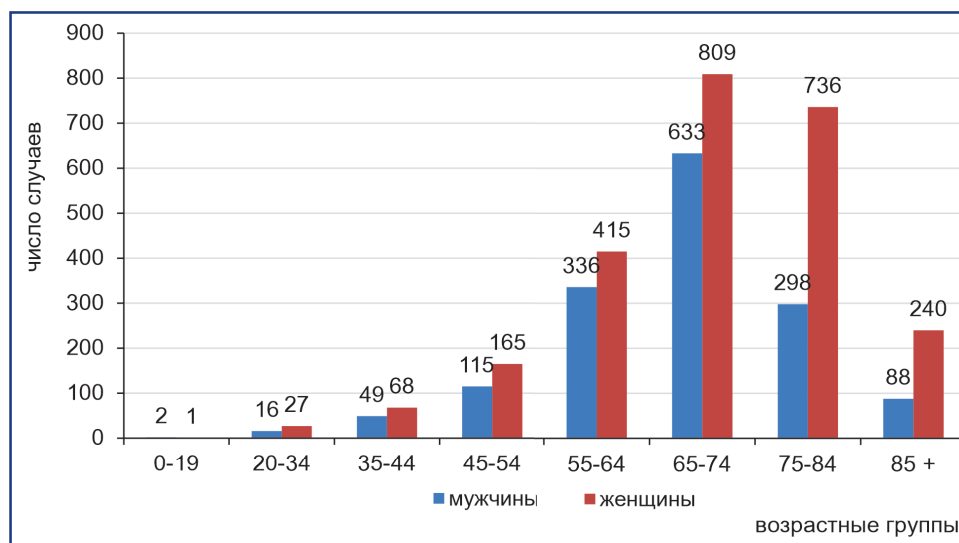


Рисунок 3 – Показатели заболеваемости раком кожи в РК по полу, возрасту и месту проживания, 2022 г. (абс. число случаев)

В том же году заболеваемость меланомой кожи также была выше среди женщин – на 26% по сравнению с мужчинами.

Заболеваемость меланомой кожи среди женщин была выше во всех возрастных группах на 19-70%. При этом, 63% всех случаев меланомы кожи были зарегистрированы у женщин, и только 37% – у мужчин.

Пик заболеваемости меланомой кожи в 2022 году наблюдался в возрастных группах 55-64 лет (24%) и 65-74 лет (25%). Заболеваемость среди женщин в этих возрастных группах была на 29% выше по сравнению с мужчинами. В более молодой возрастной группе 45-54 лет отмечалась заболеваемость на уровне 14% (рисунок 4).

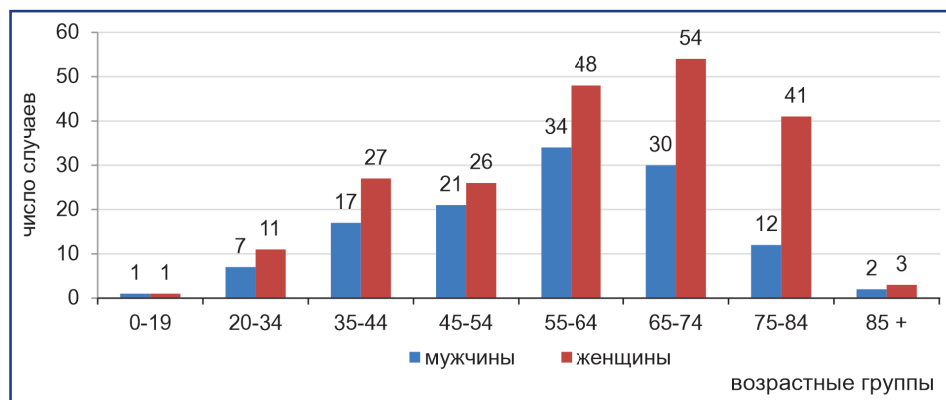


Рисунок 4 – Показатели заболеваемости меланомой кожи в РК по полу, возрасту и месту проживания, 2022 г. (абс. число случаев)

#### Статистика заболеваемости по стадии и гистологическому типу

На первой стадии рака кожи выявлено 81% случаев, что свидетельствует о высоком уровне ранней диагностики и является положительным аспектом в контексте эффективности лечения и выживаемости. На второй стадии рака кожи обнаружено 13% случаев. На третьей стадии рак кожи установлен в 1% случаев.

43% случаев меланомы кожи выявлено на первой стадии заболевания, 40% случаев – на второй стадии. Таким образом, более половины случаев меланомы зафиксировано на ранних стадиях, что может способствовать более успешному лечению. На третьей стадии меланомы кожи обнаружено 8% случаев. Этот показатель отражает относительно низкую распро-

страненность меланомы на более продвинутых стадиях (рисунок 5).

Базальноклеточный рак представляет собой наиболее распространенный гистологический тип рака кожи в 2022 году, составляя 85% всех случаев ЗНО кожи. Базальноклеточный рак характеризуется медленным ростом и относительно низким уровнем метастазирования.

Плоскоклеточный рак составляет 13% всех случаев ЗНО кожи. Этот тип рака кожи обычно связан с поверхностным слоем кожи и может иметь более агрессивный характер, чем базальноклеточный рак.

Метатипический рак представляет собой менее распространенный гистологический тип ЗНО кожи, составляя 1% всех случаев. Этот тип может быть более редким и требовать особых методов лечения (рисунок 6).



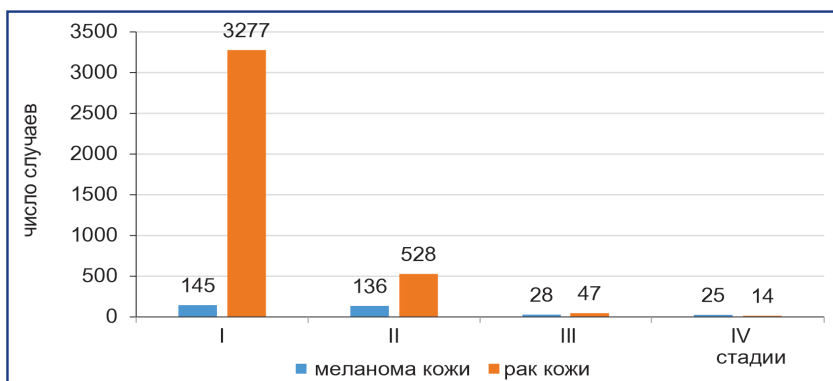


Рисунок 5 – Показатели заболеваемости раком и меланомой кожи в зависимости от стадии в РК, 2022 г. (абс. число случаев)

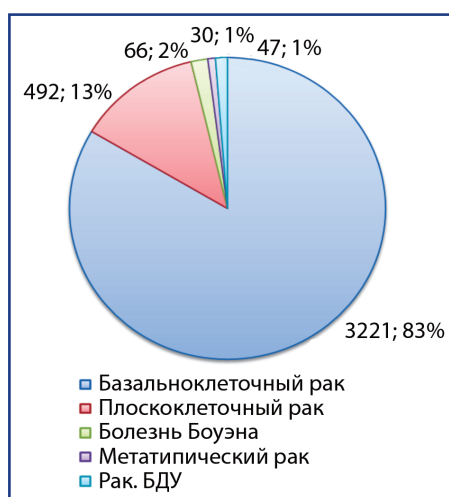


Рисунок 6 – Заболеваемость ЗНО кожи по гистологическому типу в РК, 2022 г. (абс. число случаев; %)

*Статистика заболеваемости по этническому признаку*

Рак кожи встречался в 56% случаев среди русских женщин. Казашки составляли 21% случаев рака кожи.

Украинки заболевали раком кожи в 8% случаев. 5% случаев рака кожи были зарегистрированы у представительниц других наций, включая различные этнические группы (рисунок 7).

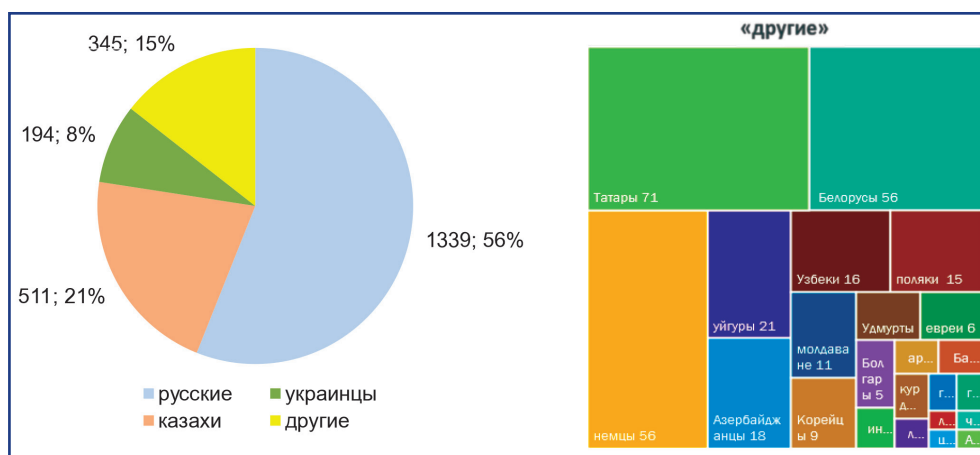


Рисунок 7 – Заболеваемость ЗНО кожи по национальностям среди женщин в РК, 2022 г. (абс. число новых случаев и доля в %)

Рак кожи встречался в 54% случаев среди русских мужчин. Казашки составляли 26% случаев рака кожи среди мужчин. Украинцы заболевали раком кожи в 7% случаев. 13% случаев рака кожи среди мужчин были зарегистрированы у представителей других наций, включая различные этнические группы (рисунок 8).

Меланома кожи встречалась в 75% случаев среди русских женщин. Казашки составляли 13% случаев меланомы кожи среди женщин. Украинки заболевали меланомой кожи в 7% случаев среди женщин. 15% случаев меланомы кожи среди женщин относится к представителям других наций (рисунок 9).

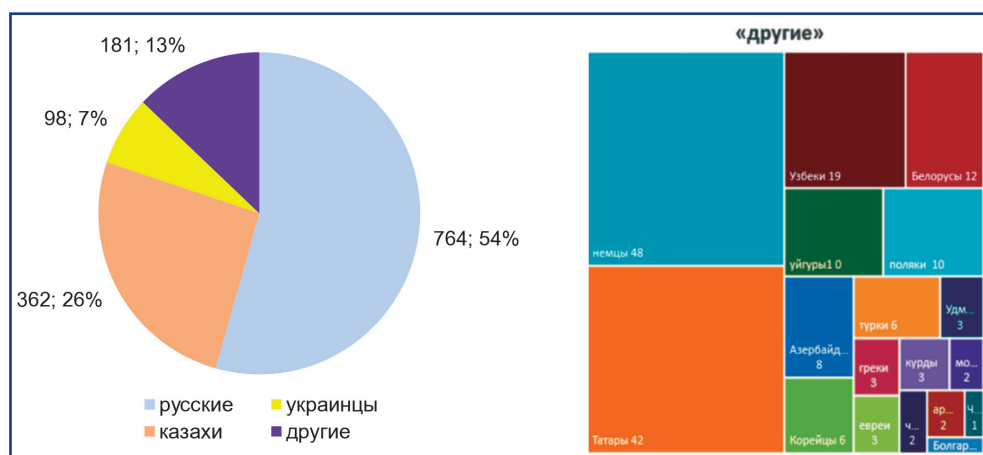


Рисунок 8 – Заболеваемость ЗНО кожи по национальностям среди мужчин в РК, 2022 г. (новые случаи, абс. число новых случаев и доля в %)

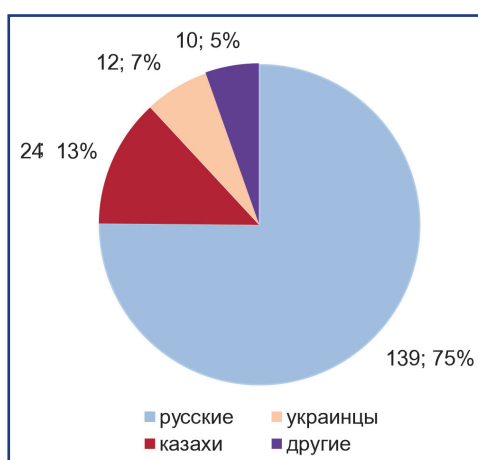


Рисунок 9 – Заболеваемость меланомой кожи по национальностям среди женщин в РК, 2022 г. (абс. число случаев и доля в %)

Среди мужчин меланома кожи в 2022 году чаще встречалась у русских – 53%, а также у казахов – 27%, у украинцев – 7% и у других национальностей – 13% (рисунок 10).

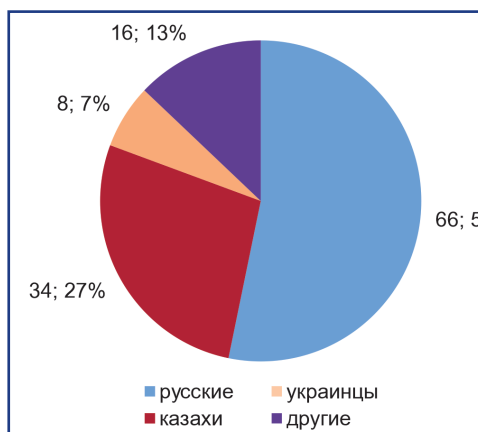


Рисунок 10 – Заболеваемость меланомой кожи по национальностям среди мужчин в РК, 2022 г. (абс. число случаев и доля в %)

На рисунке 11 представлены данные о распределении диагнозов рака кожи в 2022 году по локализации.



Рисунок 11 – Заболеваемость раком кожи по локализациям согласно МКБ 10 в РК, 2022 г. (абс. число случаев и доля в %)

На рисунке 12 представлены данные о распределении диагнозов меланомы кожи в 2022 году по локализации.

*Динамика смертности от рака и меланомы кожи в Республике Казахстан с 2012 по 2022 гг.*

В 2022 году общее число умерших от ЗН в Республике Казахстан составило 13 037 человек. Из общего числа умерших от ЗН, 63 человека (0,4%) умерли от рака кожи. Смертность от меланомы: 92 человека (0,7%) умерли от меланомы. Несмотря на высокую заболеваемость раком кожи (занимает 2-е место после рака молочной железы), смертность от рака кожи находится на 23 месте в структуре причин онкосмертности обоих полов, а меланомы – на 21 месте. Показатели смертности от рака кожи и меланомы составили 0,5 и 0,7 на 100 тыс. населения, соответственно (рисунок 13).



Рисунок 12 – Показатели заболеваемости меланомой кожи по локализациям в РК, 2022 г. (абс. число случаев и доля в %)



Рисунок 13 – Показатели смертности от рака и меланомы кожи у обоих полов в РК 2022 году (абс. число случаев)

*Статистика смертности по полу, возрасту и месту проживания*

В возрастных группах от 45 до 74 лет смертность от рака кожи выше среди мужчин на 40-50% по сравнению с женщинами. В старших возрастных группах 75-84 и 85+ лет смертность от рака кожи выше у женщин на 26% и 80%, соответственно. Высокие показатели смертности от рака кожи в 2022 году отмечены в возрастных группах 65-84 лет и составили по 17% (рисунок 14).

В группах молодого возраста от 20 до 54 лет смертность от меланомы кожи выше среди мужчин на 38% по сравнению с женщинами. В старших возрастных группах 65+ лет смертность от меланомы кожи выше у женщин (до 38%). Высокие показатели смертности от меланомы кожи в 2022 году отмечены в возрастных группах 45-54 лет (14%) и 35-44 лет (10%) (рисунок 15).

В РК в 2022 г. высокий уровень заболеваемости меланомой кожи отмечен в Карагандинской области (14%), г. Алматы (13%) и Восточно-Казахстанской области (9%) (рисунок 16).

В Республике Казахстан в 2022 году наблюдались высокие показатели смертности от рака кожи в Жамбылской и Туркестанской областях (по 10%), а также в Карагандинской, Павлодарской и Акмолинской областях (по 8%), значительные показатели смертности от меланомы кожи – в Карагандинской области – 17%, г. Алматы – 14% и Костанайской области – 8% (рисунок 17).

**Обсуждение:** В данной статье описана статистика заболеваемости и смертности от рака и меланомы кожи за период с 2012 по 2022 г. в РК, а также заболеваемость и смертность от рака и меланомы кожи в 2022 г. в зависимости от возрастных групп, пола, гистологического типа опухоли, локализации и регионов РК.

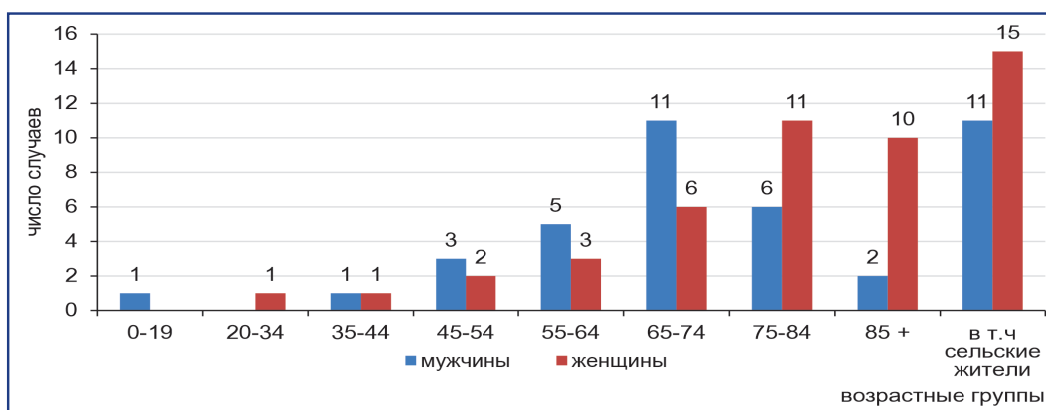


Рисунок 14 – Показатели смертности от рака кожи в РК по полу, возрасту и месту проживания, 2022 г. (абс. число случаев)

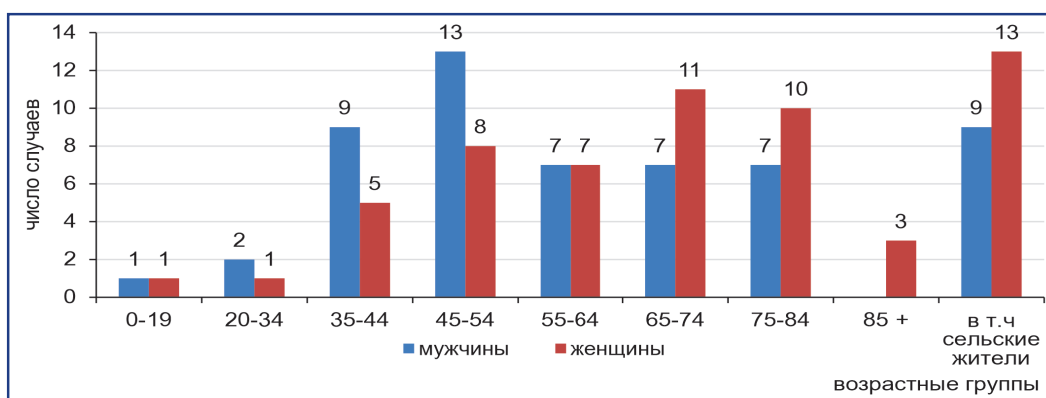


Рисунок 15 – Показатели смертности от меланомы кожи в РК по полу, возрасту и месту проживания, 2022 г. (абс. число случаев)

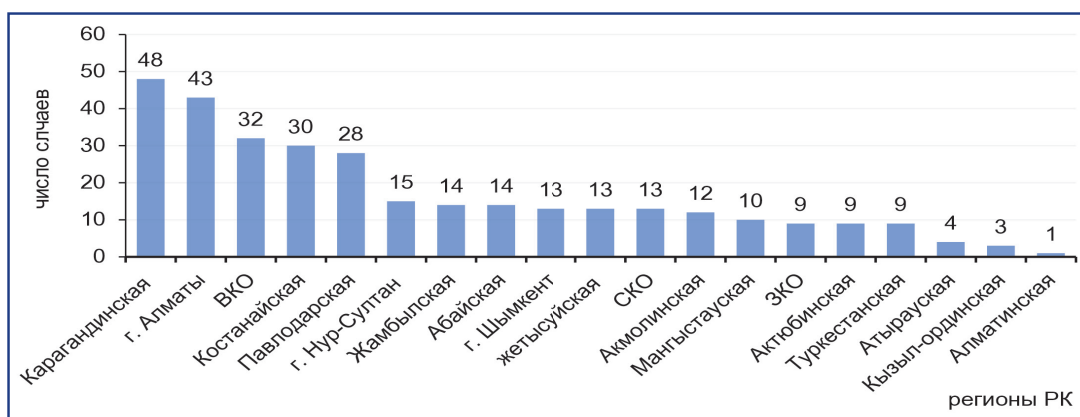


Рисунок 16 – Показатели заболеваемости меланомой кожи по регионам РК, 2022 г. (абс. число случаев)

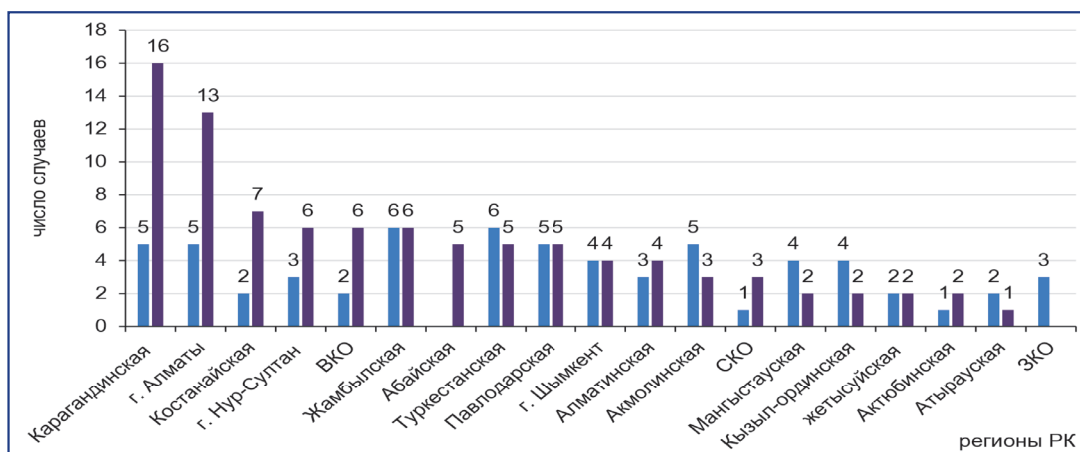


Рисунок 17 – Показатели смертности от меланомы кожи и других ЗНО кожи по регионам в РК 2022 году (абс. число случаев)

За последние 11 лет (с 2012 по 2022 годы) в РК, параллельно с ростом численности населения, наблюдается увеличение случаев заболевания раком кожи и меланомой кожи. Увеличение случаев рака кожи и меланомы кожи может быть связано с различными факторами: изменения в окружающей среде, изменения в образе жизни, включая повышенное воздействие ультрафиолетового излучения, а также улучшение методов диагностики и регистрации заболеваний.

В динамике за 11 лет (2012-2022 гг.) в РК с увеличением численности населения отмечается возрастание заболеваемости раком кожи и меланомой кожи. Существенный рост заболеваемости свидетельствует о важности проблемы рака кожи в стране.

В структуре онкозаболеваний 2022 году рак кожи входил в тройку лидирующих заболеваний, где занимал 2-е место, а меланома кожи – 20-е место, однако агрессивный характер меланомы определяет важность мониторинга и разработки мер по профилактике, ранней диагностике и лечению рака кожи и меланомы в Республике Казахстан.

Заболеваемость раком и меланомой кожи в 2022 г. была выше среди женщин во всех возрастных группах. Пик заболеваемости наблюдался в возрастной группе от 65 до 74 лет.

По национальной принадлежности лидерами по заболеваемости раком кожи и меланомой как среди женщин, так и мужчин являются русские.

Несмотря на высокую заболеваемость раком кожи, в структуре причин онкосмертности у обоих полов смертность от меланомы кожи находится на 21 месте, а от рака кожи – на 23 месте.

В 2022 г. рак и меланома кожи чаще всего диагностировались на ранней стадии, что могло быть связано с проводившимися периодическими образовательными мастер-классами по дерматоскопии среди дерматологов страны.

В разрезе регионов выявить заболеваемость раком кожи не представляется возможным, так как в структуре заболеваемости ЗНО населения РК в 2022 году рак кожи не был включен.

В РК в 2022 г. самая высокая заболеваемость меланомой кожи была зарегистрирована в Карагандинской области, г. Алматы и ВКО.

Высокая смертность от рака кожи была установлена в Жамбылской, Туркестанской, Карагандинской, Павлодарской и Акмолинской областях. Высокие показатели смертности от меланомы кожи зарегистрированы в Карагандинской и Костанайской областях и г. Алматы.

Высокие показатели смертности от рака кожи в РК отмечались в возрастной группе 65-74 лет. Следует отметить, что летальность в более молодых возрастных группах – от 44 лет и далее до 74 лет – была выше среди мужчин, в то время как у женщин летальность была выше в возрастной группе старше 75 лет. Аналогичная ситуация наблюдалась по смертности от меланомы кожи – в молодых возрастных группах от 35 до 54 лет она была выше среди мужчин, а с 65 лет и старше – среди женщин.

Вышеописанные данные предоставляют важную информацию о динамике заболеваемости раком кожи и меланомой в Казахстане.

**Заключение:** В настоящем исследовании были отмечены значимые аспекты статистики заболеваемости и смертности от рака и меланомы кожи в Республике

Казахстан за последние 11 лет, включая анализ данных за 2022 год с учетом различных параметров, таких как возраст, пол, этническая принадлежность, регион и тип опухоли.

Выводы из данного обзора получены следующие:

Регистрируется стабильное увеличение заболеваемости раком и меланомой кожи, что свидетельствует о серьезности этой проблемы в стране.

Рак кожи занимает второе место среди всех онкологических заболеваний, а меланома кожи находится на двадцатом месте.

Высокая заболеваемость раком и меланомой кожи отмечается среди женщин во всех возрастных группах, особенно в возрасте от 65 до 74 лет.

Лидирующей этнической группой по заболеваемости раком и меланомой кожи являются представители русской национальности.

Смертность от рака кожи выше у мужчин в молодых возрастных группах и у женщин в старших возрастных группах.

Важно отметить, что рак и меланома кожи в 2022 году в основном диагностировались на ранней стадии, возможно, благодаря проведению образовательных мероприятий и мастер-классов для дерматологов.

Все эти выводы подчеркивают необходимость принятия дальнейших мер по профилактике, диагностике и лечению рака кожи и меланомы в Республике Казахстан. Следует помнить, что многие случаи рака кожи, в том числе меланомы, могут быть предотвращены с помощью простых мер предосторожности, таких как использование солнцезащитных средств, избегание длительного воздействия ультрафиолетовых лучей и регулярные медицинские осмотры у врачей-дерматологов и онкологов для раннего выявления изменений на коже.

#### **Список использованных источников:**

1. Всемирная организация здравоохранения. Рак. 03.03.2021. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. International Agency for research on Cancer. Globocan 2022. Non-melanoma skin cancer. 08.02.2024. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/17-non-melanoma-skin-cancer-fact-sheet.pdf>
3. Arnold M., Singh D., Laversanne M., Vignat J., Vaccarella S., Meheus F., Cust A.E, de Vries E., Whitman D.C., Bray F. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040 // JAMA Dermatol. – 2022. – Vol. 158(5). – P. 495-503. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0160>
4. Нургазиев К.Ш., Байсеитов Д.М., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Камхен В.Б. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2013 год. – Алматы: КазНИИОуР, 2014. – 128 с. [Nurgaziev K.Sh., Bayseitov D.M., Seysenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylkaidarova A.Zh., Kamxhen V.B. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2013 god. – Almaty: KazNIIOiR, 2014. – 128 s.]
5. Кайдарова Д.Р., Ауезова Э.Т., Чингисова Ж.К., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2015 год. Статистические материалы. – Алматы: КазНИИОуР, 2016. – 168 с. [Kaidarova D.R., Auezova Je.T., Chingisova Zh.K., Seysenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylkaidarova A.Zh. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2015 god. Statisticheskie materialy. – Almaty, 2016. – Almaty: KazNIIOiR, 2016. – 168 s. (in Russ.)]. <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2015-god/>
6. 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 2016 год / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: КазНИИОуР, 2018. – 97 с. [Kaidarova D.R., Chingisova Zh.K., Shatkovskaya O.V., Seysenbaeva

G.T., Azhmagambetova A.E., Mejrmanov N.O., Zhylkaidarova A.Zh. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2016 god / pod red. D.R. Kaidarovi. – Almaty: KazNIIOiR, 2018. – 97 s.]

7. Кайдарова Д.Р., Чингисова Ж.К., Шатковская О.В., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: KazNIIOiR, 2019. – 214 с. [Kaidarova D.R., Chingisova Zh.K., Shatkovskaya O.V., Seysenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylkaidarova A.Zh., Lavrent'eva I.K., Sagi M.S. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2018 god / pod red. D.R. Kaidarovi. – Almaty: KazNIIOiR, 2019. – 214 s.] <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2018-god-statisticheskije-i-analiticheskije-materialy/>

8. Кайдарова Д.Р., Душимова З.Д., О.В. Шатковская, Б.Т. Онгарбаев, Г.Т. Сейсенбаева, А.Е. Ажмагамбетова, А.Ж. Жылкайдарова, И.К. Лаврентьева, М.С. Саги. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2020 год: статистические и аналитические материалы / под

ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы, 2021. – 366 с. [Dushimova Z.D., O.V. Shatkovskaya, B.T. Ongarbayev, G.T. Seisenbaeva, A.E. Azhmagambetova, A.Zh. Zhylkaidarova, I.K. Lavrent'eva, M.S. Sagi. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2020 god: statisticheskie i analiticheskie materialy / pod red. D.R. Kaidarovi. – Almaty, 2021. – 366 s. (in Russ.)]. <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2020-god/>

9. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год: статистические и аналитические материалы / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы, 2023. – 430 с. [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Ongarbayev B.T., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylkaidarova A.Zh., Lavrent'eva I.K., Sagi M.S. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2022 god: statisticheskie i analiticheskie materialy / pod red. D.R. Kaidarovi. – Almaty, 2023. – 430 s. (in Russ.)]. <https://onco.kz/kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2022-god/>

## АНДАТПА

### ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ 2012-2022 ЖЫЛДАРҒА АРНАЛҒАН ТЕРІ РАСЫНЫҢ ЖӘНЕ МЕЛАНОМАСЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

Д.А. Тулеуова<sup>1</sup>, Г.А. Серикбаев<sup>1</sup>, А.К. Курманалиев<sup>1</sup>, Ж.У. Пысанова<sup>1</sup>, А.М. Елекбаев<sup>1</sup>

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

**Анықтама:** Тері қатерлі ісігі, оның ішінде меланома, денсаулықтың негізгі проблемасы және әлемдегі ең көп таралған қатерлі ісіктердің бірі болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты** – жас, жыныс, ұлт, аймақ және ісік түрі сияқты әртүрлі параметрлерді ескере отырып, 2022 жылға арналған деректерді талдауды қоса алғанда, Қазақстан Республикасында 11 жыл ішінде тері обыры мен меланоманың толық эпидемиологиялық бейнесін алу.

**Әдістері:** Зерттеуде 2012 жылдан 2022 жылға дейін Қазақстан Республикасының ұлттық онкологиялық реестрінде тіркелген пациенттердің деректері пайдаланылды. Тері карциномасы және тері меланомасы диагнозымен (ICD-10 коды: C44-C43). Тері карциномасы мен меланома ауруларының саны 100 000 халыққа шаққанда абсолютті және өрескел көрсеткіштер ретінде берілген. Абсолютті стандартталған аурушаңдық пен өлім-жітім көрсеткіштері әлемдік стандартты (Әлемдік) пайдалана отырып есептелді.

**Нәтижелері:** 2022 жылдың аяғында Қазақстан Республикасында «Тері обыры» және «Тері меланомасы» диагнозымен барлығы 19714 және 2689 науқас тіркелді. 2012 жылдан 2022 жылға дейін тері қатерлі ісігі 24%-ға, меланома 15%-ға өсті. 2022 жылғы тері обыры мен меланома ауруы әйелдер арасында сәйкесінше 24% және 26% жоғары. Тері қатерлі ісігінен өлім-жітім 23 орында, меланомадан 21 орында. Тері обыры мен меланомадан өлім-жітім 100 мың халыққа шаққанда сәйкесінше 0,5 және 0,7 құрады. 2022 жылғы тері қатерлі ісігінің ең жоғары деңгейі 65-74 жас тобында (36%), өлім 65-74 және 75-84 жас топтарында (әрқайсысында 17%) байқалды. Тері меланомасының ең жоғары деңгейі 2022 жылғы 55-64 жас және 65-74 жас топтарында (24% және 25%), өлім 45-54 жас және 35-44 жас (14% және 10%) топтарында байқалды.

**Қорытынды:** Тері қатерлі ісігі мен меланомамен сырқаттанушылықтың тұрақты өсуі тіркелуде, бұл елдегі осы проблеманың ауырлығын көрсетеді және Қазақстан Республикасында тері қатерлі ісігі мен меланоманың алдын алу, диагностикалау және емдеу бойынша одан әрі шаралар қабылдау қажеттігін атап көрсетеді. Тері қатерлі ісігінің көптеген жағдайларын қарапайым сақтық шаралары арқылы болдырмауға болатындығын есте ұстаған жөн.

**Түйінді сөздер:** эпидемиология, аурушаңдық, тері ісігі, меланома, өлім.

## ABSTRACT

### EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF SKIN CANCER AND MELANOMA IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN IN 2012-2022

D.A. Tuleuova<sup>1</sup>, G.A. Serikbayev<sup>1</sup>, A.K. Kurmanalyev<sup>1</sup>, Z.U. Pyssanova<sup>1</sup>, A.M. Yelekbayev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Skin cancer, including melanoma, is a major health problem and one of the most common cancers in the world.

**The study aimed to** obtain a complete epidemiological picture of skin cancer and melanoma in the Republic of Kazakhstan for 11 years, including analysis of data for 2022, considering various parameters such as age, sex, ethnicity, region, and tumor type.

**Methods:** The study used data from patients registered in the national cancer registry of the Republic of Kazakhstan from 2012 to 2022, diagnosed with skin carcinoma and skin melanoma (ICD-10 code: C44-C43). The number of skin carcinomas and melanoma cases is presented as absolute and crude rates per 100,000 population. Absolute standardized morbidity and mortality rates were calculated using the world standard (World).

**Results:** At the end of 2022, 19,714 and 2,689 patients were diagnosed with “Skin Cancer” or “Skin Melanoma” in the Republic of Kazakhstan, respectively. From 2012 to 2022, the incidence of skin cancer increased by 24% and melanoma by 15%. In 2022, the incidence of skin cancer and melanoma was higher among women by 24% and 26%, respectively. Mortality from skin cancer is in 23<sup>rd</sup> place, from melanoma in 21<sup>st</sup> place. Mortality rates from skin cancer and melanoma were 0.5 and 0.7 per 100 thousand population, respectively. The peak incidence of

skin cancer in 2022 was observed in the age group 65-74 years (36%), and mortality in the age groups 65-74 and 75-84 years (17% each). The peak incidence of skin melanoma in 2022 was observed in the age groups 55-64 years and 65-74 years (24% and 25%), and mortality in the groups 45-54 years and 35-44 years (14% and 10%).

**Conclusion:** There has been a steady increase in the incidence of skin cancer and melanoma, which indicates the seriousness of this problem in the country and underlines the need for further measures to prevent, diagnose and treat skin cancer and melanoma in the Republic of Kazakhstan. It should be remembered that many cases of skin cancer can be prevented with simple precautions.

**Keywords:** epidemiology, morbidity, skin cancer, melanoma, mortality.

---

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

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

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

**Сведения об авторах:**

**Тулеуова Дина Абдрасулловна (корреспондирующий автор)** – к.м.н., зав. отделением дневного хирургического стационара, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77019887876, e-mail: tudiabd@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9179-3728;

**Серикбаев Гани Амангелдыевич** – к.м.н., зав. Центром опухолей костей мягких тканей и меланом, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017329992, e-mail: ganiserikbaev@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1380-7949;

**Курманалиев Аль-Фараби Канатович** – врач Центра опухолей костей мягких тканей и меланом, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77079755525, e-mail: al-farabinii@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8939-2730;

**Пысанова Жанат Умирзаковна** – врач Центра опухолей костей мягких тканей и меланом, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77016622249, e-mail: Zhanna\_88@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4376-1040;

**Елекбаев Алматбек Мустафаевич** – врач Центра опухолей костей мягких тканей и меланом, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77022266930, e-mail: e.almat@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-8543-8030.

**Адрес для корреспонденции:** Тулеуова Д.А., АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», пр. Абая 91, Алматы, Республика Казахстан.

# СВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРА КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67 ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА С ВОЗРАСТОМ, ПОЛОМ, СТАДИЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СТЕПЕНЬЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ОПУХОЛИ

**Ж.Е. КОМЕКБАЙ<sup>1</sup>, Г.А. ТЕМИРОВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М.Оспанова», Актобе, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Рак желудка (РЖ) продолжает занимать лидирующее положение в структуре онкозаболеваемости. Одним из направлений комплексного плана по снижению заболеваемости злокачественными новообразованиями является развитие высокоэффективной ранней диагностики на основании связи экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 при раке желудка с возрастом, полом, стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли по результатам иммуногистохимического анализа.

**Цель исследования** – изучить взаимосвязь экспрессии маркера Ki-67 при раке желудка с возрастом, полом, стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли.

**Методы:** Дизайн исследования – сравнительное описательное исследование. Для исследования использовался операционный материал 109 пациентов с раком желудка стадий 0-IIIС, полученный при операциях по поводу рака желудка из патологоанатомического отделения Медицинского центра ЗКМУ имени Марата Оспанова в период с 2021 по 2022 гг. Гистологические и иммуногистохимические исследования проводились в морфологической лаборатории кафедры гистологии ЗКМУ им. Марата Оспанова. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке.

**Результаты:** Настоящее исследование показало значимую статистическую корреляцию между уровнем Ki-67 и гистопатологической степенью дифференцировки рака желудка ( $p=0,039$ ). При сравнении показателей «Стадия рТНМ» ( $p=0,894$ ), «Возраст» ( $p=0,664$ ), «Пол (Ж – 1, М – 2)» ( $p=0,928$ ), «Локализация (кардиальный – 1, тело – 2, антральный и пилорический – 3)» ( $p=0,860$ ) не удалось установить статистически значимых корреляций с уровнем экспрессии Ki-67.

**Заключение:** Взаимосвязь между экспрессией Ki-67 и степенью гистопатологической дифференцировки ( $p=0,039$ ) при раке желудка помогает выявлять пациентов с агрессивными опухолями, нуждающихся в адьювантной терапии.

**Ключевые слова:** рак желудка (РЖ), морфология, гистология, иммуногистохимия (ИГХ), Ki-67, пролиферация.

**Введение:** По прогнозам Международного агентства по изучению рака, в 2040 году будет зарегистрировано около 1,8 миллиона новых случаев рака желудка (РЖ) и около 1,4 миллиона человек погибнут от данной патологии [1]. В мире ежегодно регистрируется около 1 млн. случаев РЖ, а ежегодная смертность в абсолютных числах превышает 700 тысяч случаев. В 2020 году РЖ занимал пятое место в мире по частоте среди других злокачественных новообразований (ЗНО) [2]. Исследования по онкологической заболеваемости в разных странах указывают на снижение частоты РЖ, но, несмотря на это, РЖ продолжает занимать лидирующее положение в структуре онкозаболеваемости. Следует отметить, что выявление РЖ I стадии растёт, а III-IV стадии – снижается [1]. РЖ чаще встречается у населения Восточной Азии, с самыми высокими показателями заболеваемости в Японии, Корее, Китае и странах Восточной Европы, включая Россию. Низкая заболеваемость отмечается в Северной Америке и Австралии. Предраковые поражения и ранний рак – это гетерогенные заболевания, заболеваемость которыми имеет значительные географические особенности [3].

В Республике Казахстан (РК) отмечаются высокие показатели заболеваемости и смертности от РЖ. Необходимо отметить, что показатель заболеваемости

РЖ у мужчин в 2,6 раза выше, чем у женщин [4]. По данным The Global Cancer Observatory, в 2020 году в РК зарегистрировано 35 366 новых случаев РЖ и 20 959 смертей от данного заболевания. РЖ занимает третье место в структуре онкозаболеваемости у обоих полов (9,5%) после рака легкого (13,1%) и молочной железы (12,4%). У мужчин РЖ находится на 2 месте после рака легкого, у женщин – на 4 месте после рака молочной железы, толстой кишки и шейки матки. По показателям смертности РЖ занимает 2 место после рака легких.

Меры по совершенствованию оказания онкологической помощи в стране осуществлялись в рамках реализации задач Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2018-2022 годы, утвержденного постановлением Правительства Республики Казахстан от 29 июня 2018 года № 395, целью которого являлось снижение бремени ЗНО, в частности, снижение бремени семи заболеваний и развитие высокоэффективной ранней диагностики ЗНО [5]. Необходимо отметить низкие показатели ранней диагностики РЖ в Актюбинской – 17,4% – худший результат по стране (2021 год – 16,2%), Атырауской – 17,5% (14,1%) и Туркестанской – 19,0% (16,0%) областях. В указанных регионах имеются проблемы соблюдения маршрута па-



циента в рамках «Стандарта организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан», затруднено проведение диагностических обследований из-за недооснащенности оборудованием по требованиям Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 годы [6]. Учитывая реализацию комплексного плана по Актюбинской области в 2018-2022 годах, в возрастной структуре заболевших 55,8% составляют лица трудоспособного возраста (18-64 лет).

На сегодня для прогнозирования клинического течения РЖ широко используются морфологические критерии злокачественности процесса, такие как размер, глубина инвазии, макроскопический и гистологический тип опухоли [7]. Необходимо отметить, что течение заболевания существенно варьирует в пределах одного гистологического типа. При раке иммуногистохимические (ИГХ) методы позволяют прогнозировать клиническое течение заболевания у разных индивидуумов. В связи с этим требуется подбор наиболее информативных маркеров [8], а также учёт различных осложнений со стороны других органов при раке [9].

Одним из ключевых показателей, характеризующих эффективную работу онкологической службы, является ранняя выявляемость онкопатологий (на 0-I стадиях). В 2021 и 2022 годах ранняя выявляемость возросла и к уровню базового 2019 года увеличилась с 27,1 до 29,0%, но не достигла планового уровня 33,5% [6]. В связи с этим возникла необходимость провести комплексный анализ использования онкомаркеров для более глубокого исследования РЖ, сопоставляя результаты одновременных макроскопических, гистологических и ИГХ исследований при РЖ на примере экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67.

**Цель исследования** – изучить взаимосвязь экспрессии маркера Ki-67 при раке желудка с возрастом, полом, стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли.

**Материалы и методы:** Для исследования использовался операционный материал по РЖ, полученный из патологоанатомического отделения Медицинского центра ЗКМУ имени Марата Оспанова (Актобе, РК) в период с 2021 по 2022 гг. Данные о возрасте и поле пациентов, анатомической локализации опухолей, результаты макроскопического исследования получены из историй болезни и патологоанатомических отчетов.

**Дизайн исследования:** Данное сравнительное описательное исследование проводилось в соответствии с протоколом Сектора биостатистики и клинической эпидемиологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова».

**Генеральная совокупность:** Исходная популяция включала в себя сплошную выборку, операционный

материал отбирали у 109 пациентов с различными формами РЖ стадий 0-IIIС.

**Критерии включения:** пациенты всех возрастов, оперированные по поводу РЖ стадий 0-IIIС.

**Критерии исключения:** РЖ IV стадии; наличие любых других ЗНО.

Гистологические и ИГХ исследования проводили в морфологической лаборатории кафедры гистологии ЗКМУ им. Марата Оспанова. При проведении исследований придерживались инструкции (И ЗКМУ 65-03, 10.01.2020 г.) по стандартным операционным процедурам.

После вырезки материала проводили фиксацию в 10% растворе забуференного формалина. Для приготовления гистологических срезов использовали санный микротом. После этапа парафинизации из парафиновых блоков подготовлены гистологические срезы желудка толщиной 4-5 мкм [10]. Для подтверждения, что вырезки являются тканями желудка, окраску микропрепаратов проводили гематоксилин-эозином. Материал оценивали с помощью лабораторного медицинского видеомикроскопа AxioLab A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) при различном увеличении (x50; x100; x400; x1000).

При проведении исследования, в том числе определении области анатомического расположения опухоли (кардиальный отдел, тело, дно, антральный или пилорический отдел), руководствовались рекомендациями ВОЗ и клиническим протоколом по РЖ (№174 от 21.11.2022 г.) Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг МЗ РК. В работе проведена сравнительная характеристика случаев РЖ согласно гистопатологической классификации опухоли желудка: G1 (высокодифференцированная), G2 (среднедифференцированная), G3 (низкодифференцированная) и G4 (недифференцированная). Для исследования пролиферативной активности использовали моноклональные кроличьи антитела (RMab (clone: EP5)) к Ki-67 и систему детекции Mouse/Rabbit PolyDetector Plus DAB HRP Brown Detection System (ImmunoDNA Washer 20x, Tinto Deparaffinator EDTA 20x (Bio SB, Santa Barbara, CA, США). Все реагенты перед использованием хранили при температуре 4°C. ИГХ исследование проводили согласно протоколу ручной ИГХ окраски с применением системы детекции. Окрашенные срезы оценивали при большом увеличении микроскопа в 400 раз и подсчитывали 100 клеток в каждом поле. При этом случайным образом выбирали и исследовали 5 полей для каждого среза, количество и интенсивность положительно окрашенных клеток регистрировали и усредняли. Пролиферативную активность клеток желудка оценивали по индексу экспрессии маркера Ki-67, данные приведены в таблице 1.

**Таблица 1 – Пролиферативная активность Ki-67 при раке желудка по определению позитивных клеток**

Знак активности	Активность пролиферации	Доля Ki-67-позитивных клеток (%)
Отрицательная «-»	Очень низкая	<25%
Положительная «+»	Низкая	25-50%
Положительная «++»	Умеренная	50-75%
Положительная «+++»	Высокая	>75%

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли при помощи специального пакета компьютерной программной системы Statistica 10 (StatSoft Inc., США) с использованием библиотеки программы и SPSS 25. Все результаты представлены в виде доверительного интервала 95% (ДИ). Исследуемые группы были независимыми друг от друга, то есть непараметрическими, в связи с чем сравнительную оценку проводили с использованием критерия Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента и хи-квадрата Пирсона. Также статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v.3.0.9 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), 95% ДИ. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства

дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Получено одобрение Локальной комиссии по биоэтике ЗКМУ имени Марата Оспанова (Протокол №8 от 15.10.2021 г.) по выбору материала и методам исследования.

**Результаты:** Всего в исследование были включены 109 пациентов с РЖ, из них 77 мужчин (70,6%) и 32 женщины (29,4%). На момент постановки диагноза возраст пациентов варьировал от 27 лет до 81 года (медиана – 63 года, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 59-70, min – 27, max – 81).

Чаще всего опухоли располагались в теле желудка (47,7% случаев) по сравнению с кардиальным (38,5%) и антральным отделами (13,8%) (таблица 2).

**Таблица 2 – Клинико-патологические данные и экспрессия маркера Ki-67 (описательная статистика категориальных переменных)**

№	Показатель	Категория	Абс.	Процент (%)	Доверительный интервал (95% ДИ)
1	Пол (Ж – 1, М – 2)	жен	32	29,4	21,0-38,8
		муж	77	70,6	61,2-79,0
2	Локализация по отделу желудка	кардиальный	42	38,5	29,4-48,3
		тело желудка	52	47,7	38,1-57,5
		антральный и пилорический	15	13,8	7,9-21,7
3	Гистопатологическая дифференцировка (высокая G1, средняя G2, низкая G3, недифференцируемый G4)	G1	4	3,7	1,0-9,1
		G2	27	24,8	17,0-34,0
		G3	46	42,2	32,8-52,0
		G4	32	29,4	21,0-38,8
4	Стадия pTNM (I, II, III)	I	6	5,5	2,0-11,6
		II	45	41,3	31,9-51,1
		III	58	53,2	43,4-62,8
5	Экспрессия Ki-67	негатив (-; +)	32	29,3	19,4-36,9
		позитив (++; +++)	77	70,7	63,1-80,6

Согласно гистопатологической классификации РЖ, самый большой процент составили случаи низкодифференцированного рака (n=46; 42,2%), на втором месте были недифференцированные опухоли (n=32; 29,4%). Далее выявлены случаи средней дифференцировки (n=27; 24,8%) и высокодифференцированной опухоли РЖ (n=4; 3,7%).

В нашем исследовании случаи РЖ согласно классификации TNM распределились следующим образом: I стадия – 6 (5,5%), II стадия – 45 (41,3%), III стадия – 58 (53,2%). ИГХ анализ опухолей желудка по пролиферативной активности Ki-67 показал 70,7% положительных

случаев (77) и 29,3% (32) отрицательных. В результате исследования пропорций Ki-67 негативных и положительных клеток было выявлено 11 негативных («-», 10,1%) случаев, низкая активность пролиферации с долей Ki-67-позитивных клеток – у 21 пациента («+», 21%), умеренная активность – у 58 («++», 53,2%) и высокая активность – у 19 («+++», 17,4%) пациентов (таблица 2).

При анализе показателя «Возраст» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)» нам не удалось установить статистически значимых различий (p=0,664) (используемый метод: t-критерий Стьюдента) (таблица 3, рисунок 1).

**Таблица 3 – Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив) при РЖ в зависимости от возраста пациента**

Показатель	Категории	Возраст			p
		M±SD	95% ДИ	n	
Экспрессия Ki-67	негатив	64±10	60-67	30	0,664
	позитив	63±10	60-65	79	

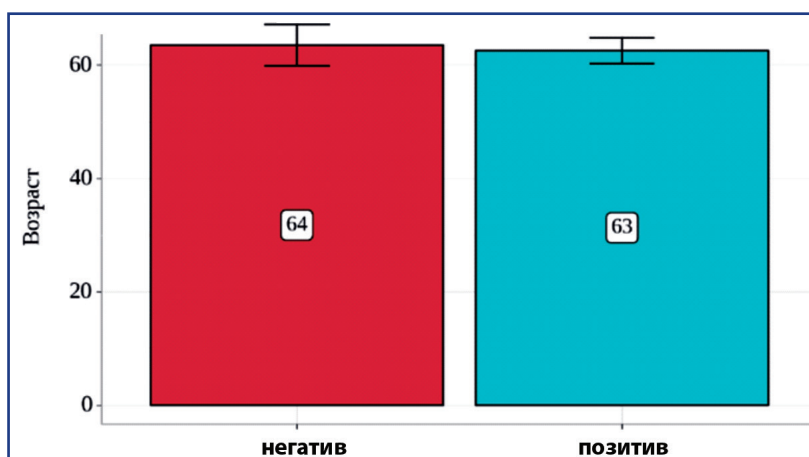


Рисунок 1 – Анализ показателя «Возраст» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив)»

При оценке показателя «Пол (Женский, Мужской)» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)», не удалось устано-

вить статистически значимых различий ( $p=0,928$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (таблица 4, рисунок 2).

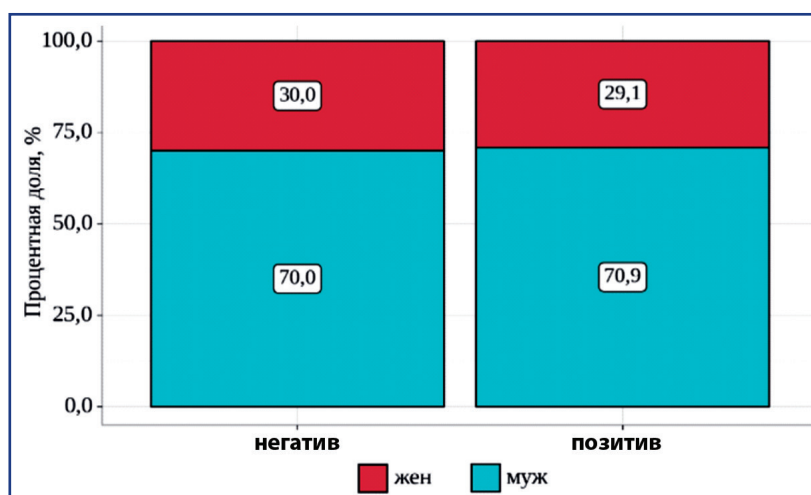


Рисунок 2 – Анализ показателя «Пол (Женский, Мужской)» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив)»

Таблица 4 – «Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив)» при раке желудка в зависимости от показателя «Пол (Женский, Мужской)»

Показатель	Категории	Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив)		p
		негатив	позитив	
Пол	жен	9 (30,0)	23 (29,1)	0,928
	муж	21 (70,0)	56 (70,9)	

При сопоставлении показателя «Локализация (кардиальный, тело желудка, антральный и пилорический)» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив,

позитив)» не удалось установить статистически значимых различий ( $p=0,860$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (таблица 5, рисунок 3).

Таблица 5 – Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив) при раке желудка в зависимости от локализации опухолевого процесса (кардиальный отдел, тело желудка, антральный и пилорический отдел)

Показатель	Категории	Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив)		p
		негатив	позитив	
Локализация (кардиальный отдел, тело желудка, антральный и пилорический отдел)	кардиальный	11 (36,7)	31 (39,2)	0,860
	тело	14 (46,7)	38 (48,1)	
	пилорический и антральный	5 (16,7)	10 (12,7)	

В результате оценки показателя «Гистопатологическая дифференцировка (высокая – G1, средняя – G2, низкая – G3, недифференцируемый – G4)» в зависимости от пока-

зателя «Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив)» установлены существенные различия ( $p=0,039$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (таблица 6, рисунок 4).

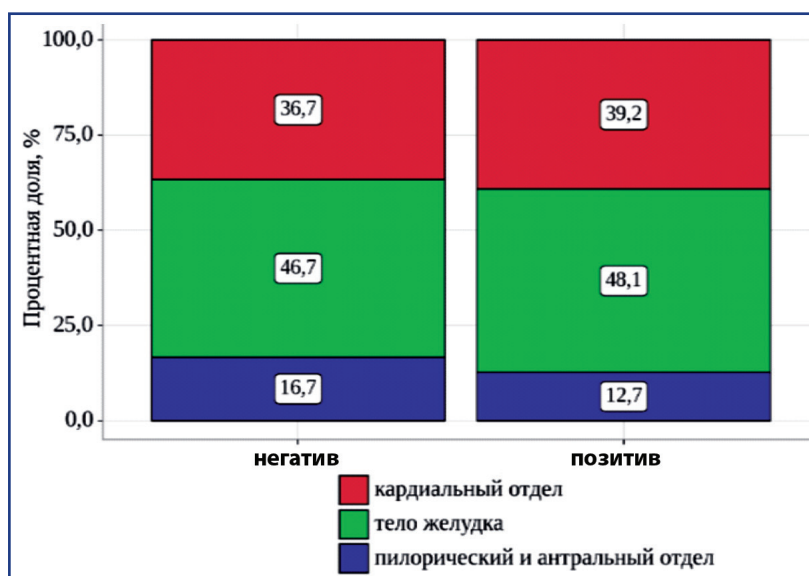


Рисунок 3 – Анализ показателя «Локализация (кардиальный отдел, тело желудка, антральный и пилорический отдел)» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив)»

**Таблица 6 – «Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив)» при раке желудка в зависимости от гистопатологической дифференцировки опухоли (высокая – G1, средняя – G2, низкая – G3, недифференцируемый – G4)»**

Показатель	Категории	Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив)		p
		негатив	позитив	
Гистопатологическая дифференцировка (высокая – G1, средняя – G2, низкая – G3, недифференцируемый – G4)	G1	2 (6,7)	2 (2,5)	0,039*
	G2	12 (40,0)	15 (19,0)	
	G3	7 (23,3)	39 (49,4)	
	G4	9 (30,0)	23 (29,1)	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

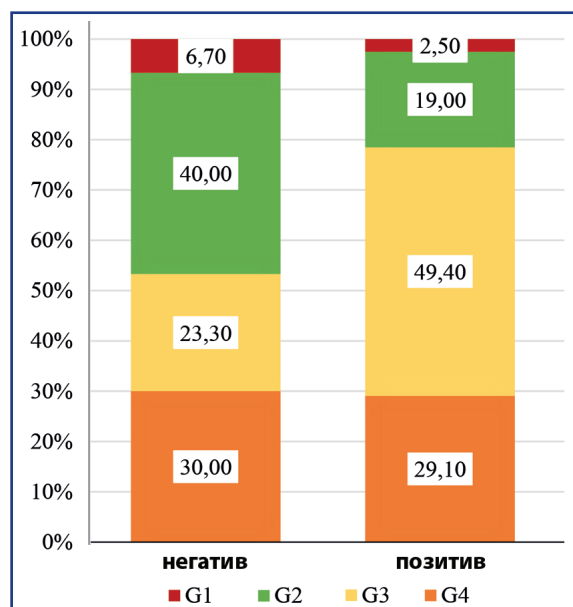


Рисунок 4 – Анализ показателя «Гистопатологическая дифференцировка (высокая – G1, средняя – G2, низкая – G3, недифференцируемый – G4)» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив)»

При сравнении показателя «Стадии pTNM» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив)» не удалось установить статисти-

чески значимых различий (p=0,894) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (таблица 7, рисунок 5).

Таблица 7 – «Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив)» при раке желудка в зависимости от стадии опухоли по классификации pTNM

Показатель	Категории	Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив)		p
		негатив	позитив	
Стадии pTNM	I	2 (6,7)	4 (5,1)	0,894
	II	13 (43,3)	32 (40,5)	
	III	15 (50,0)	43 (54,4)	

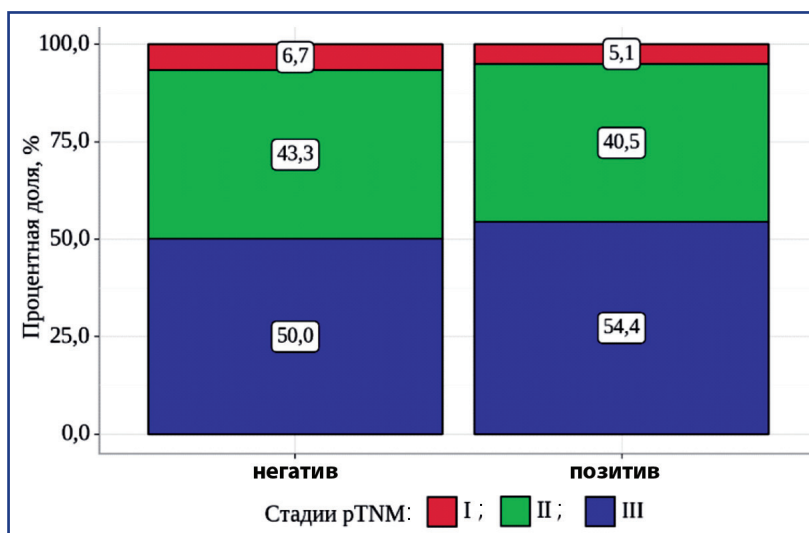


Рисунок 5 – Анализ показателя «Стадии pTNM» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив)»

**Обсуждение:** В настоящем исследовании изучалась экспрессия маркера пролиферативной активности Ki-67 при РЖ у пациентов с целью получения информации о патогенезе и поиска прогностического биомаркера для этой агрессивной карциномы.

ИГХ методы занимают важное место в современной диагностической онкоморфологии и представляют собой фундаментальный молекулярный метод. ИГХ предоставляет информацию о степени экспрессии различных генов пролиферации и апоптоза в морфологии ткани, об особенностях гистогенеза опухолей, что позволяет определить прогноз двадцати пяти течений заболевания. При этом ИГХ метод является вспомогательным, требующим высокого уровня критической интерпретации в контексте с многими другими данными, в том числе с клиническими [10, 11].

Консенсусный диагноз с использованием поверхностной экспрессии маркера Ki-67 в качестве вспомогательного маркера при дисплазии низкой степени злокачественности помогает идентифицировать пациентов с высоким риском прогрессирования дисплазии до высокой степени и аденокарциномы пищевода.

Предотвращение РЖ остается приоритетом, поэтому пациентов с более высоким риском следует обследовать для раннего выявления и химиопрофилактики. Исследователи кратко суммировали наиболее важные аспекты РЖ, которые включают эпидемиологию, факторы риска, классификацию, диагностику, профилактику и лечение. [12]. Однако многие вопросы тактики и стратегии остаются предметом активных дискуссий и клинических исследований. Как отметили Liu и др., новый показатель ИГХ оценки по маркерам – маркер микросателлитной нестабильности (MSI), транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл (P53) и белок пролиферативной ак-

тивности (Ki-67) (MSI-P53-Ki-67) позволяет эффективно прогнозировать послеоперационный показатель общей выживаемости и безрецидивной выживаемости у пациентов с РЖ, стратифицировать по риску послеоперационных пациентов и выявлять послеоперационных пациентов высокого риска для более точного их ведения [13]. Существует тесная корреляция между степенью дифференцировки опухоли и показателем Ki-67 ( $p < 0,001$ ) [14]. В исследованиях Solhjo et al. взаимосвязь между Ki-67 и степенью заболевания была значимой ( $p = 0,03$ ), но взаимосвязь между Ki-67 и локализацией опухоли ( $p = 0,3$ ), типом патологии ( $p = 0,3$ ) и стадией опухоли ( $p = 0,4$ ) не была значимой [15]. В наших исследованиях большее количество опухолей расположено в теле желудка (47,7%), за которым следует кардиальный отдел (38,5%) и затем антральный отдел (13,8%). Это не согласуется с данными Pranjali et al., в чьем исследовании опухоль в основном была расположена в антральном или пилорическом отделе. В исследовании приняли участие 57 больных с аденокарциномой желудка, средний возраст 56,12 года. Не было обнаружено значимой корреляции CDX2 и Ki-67 с клиническими, общими и микроскопическими параметрами, за исключением местоположения опухоли и глубины инвазии. Ими обнаружена значительная корреляция между CDX2 ( $p = 0,04$ ) и Ki-67 ( $p = 0,03$ ) с расположением опухоли. Глубина опухолевой инвазии значимо связана с Ki-67 ( $p = 0,013$ ). Никакой значимой связи между CDX2 и Ki-67 не наблюдалась [16].

Настоящее исследование показало значимость статистической корреляции между уровнем Ki-67 и гистопатологической степенью дифференцировки РЖ ( $p = 0,039$ ). Эти результаты согласуются с El-Gendi et al. [17], которые обнаружили, что «высокий уровень экспрессии Ki-67 был достоверно связан с более высокой

степенью злокачественности опухоли». При этом, Luo et al. сообщили, что высокая экспрессия Ki-67 может служить прогностическим биомаркером плохого прогноза у пациентов с РЖ. Стратификация по экспрессии Ki-67 может быть фактором выбора терапевтического режима и комплексного лечения [18].

Исследование Altabrouk et al. показало статистически значимую корреляцию повышенной экспрессии Ki-67 с расположением опухолей на дне и в теле желудка, а также с наличием отдаленных метастазов. Также установлена статистически значимая корреляция между более высоким средним процентом Ki-67-положительных клеток и наличием аденокарциномы pT1 с локо-регионарным рецидивом ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,02$ ). Более высокий процент экспрессии Ki-67 был обнаружен в случаях аденокарциномы III степени и случаях с положительной перинеуральной инвазией по сравнению с другими случаями, однако корреляция была статистически недостоверной [19]. Этот показатель согласуется с полученными нами данными. В наших исследованиях при сравнении показателя «Стадии pTNM» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67» тоже не удалось установить статистически значимых различий ( $p = 0,894$ ), при этом уровень экспрессии был выше при РЖ степени III.

**Заключение:** В результате анализа экспрессии Ki-67 при РЖ была установлена взаимосвязь между экспрессией Ki-67 и степенью гистопатологической дифференцировки опухоли ( $p = 0,039$ ), что помогает выявлять пациентов с агрессивными опухолями, нуждающихся в адьювантной терапии. Однако не удалось установить статистически значимой разницы с возрастом ( $p = 0,664$ ), полом пациентов ( $p = 0,928$ ), локализацией опухоли ( $p = 0,860$ ) и стадией заболевания ( $p = 0,894$ ). Таким образом, целесообразность применения таргетной терапии при РЖ основана на результатах гистологических и ИГХ исследований содержимого опухолевого материала. При этом клеточная пролиферация демонстрирует степень злокачественности опухоли.

#### Список использованных источников:

1. Тасжанов Р.С., Игисинов Н.С., Кожахметов С.К., Кобландин С., Игисинова Г.С., Билялова З.А., Кульмирзаева Д.М. Динамика некоторых показателей онкологической служ-бы при раке желудка в Казахстане // Медицина (Алматы). – 2020. – № 1-2 (211-212). – С. 21-25 [Tashtanov R.S., Ighisynov N.S., Kozhahmetov S.K., Koblandin S., Ighisynova G.S., Biljalova Z.A., Kul'mirzaeva D.M. Dinamika nekotorykh pokazatelej onkologicheskoi sluzhby pri rake zheludka v Kazahstane. Medicina (Almaty). – 2020. – № 1-2 (211-212). – S. 21-25 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.31082/1728-452X-2020-211-212-1-21-25>
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Stomach Fact Sheet. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/7-stomach-fact-sheet.pdf>
3. Михалёва Л.М., Бирюков А.Е., Полянко Н.И. Предраковые поражения и ранний рак желудка: современные клинико-морфологические данные // Клиническая медицина. – 2017. – №95(100). – С. 881-887 [Mixaleva L.M., Biryukov A.E., Polyanko N.I. Precancerous lesions and early gastric cancer: modern clinical-morphological data // Clinical medicine. – 2017. – №95(100). – S. 881-887 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/predrakovyie-porazheniya-i-ranniy-rak-zheludka-sovremennye-kliniko-morfologicheskie-dannye>
4. Жылкайдарова А.Ж. Оценка динамики показателей заболеваемости и смертности от рака желудка в Казахстане за 2004-2014 годы // Онкология и радиология Казахстана. – 2017. – №1(43). – С. 12-20 [Jylkaidarova A. J. Otsenka dinamiki pokazatelej zabolavaemosti i smertnosti ot raka jelydka v Kazahstane za 2004-2014 gody // Onkologiya i radiologiya Kazahstana. – 2017. – №5(43). – S.12-20 (in Russ.)]. [https://oncojournal.kz/docs/2017.1.43\\_02.pdf](https://oncojournal.kz/docs/2017.1.43_02.pdf)
5. Об утверждении комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2018-2022 годы. Пост-е Прав-ва Республики Казахстан от 29 июня 2018

года №395, с изм. по сост. на 29.12.2020 [Ob utverzhdenii Kompleksnogo plana po bor'be s onkologicheskimi zabolavaniyami v Respublike Kazahstan na 2018-2022 gody. Post-e Prav-e Respubliki Kazahstan ot 29 iyunya 2018 goda №395, s izm. po sost. na 29.12.2020 (in Russ.)]. [https://online.zakon.kz/Document/?doc\\_id=35255787&pos=4-88#pos=4-88](https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=35255787&pos=4-88#pos=4-88)

6. Об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 годы. Пост-е Прав-ва Республики Казахстан от 5 октября 2023 года № 874 [Ob utverzhdenii Kompleksnogo plana po borbe s onkologicheskimi zabolavaniyami v Respublike Kazahstan na 2023-2027 gody. Post-e Prav-e Respubliki Kazahstan ot 5 oktyabrya 2023 goda № 874 (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2300000874>

7. Самханбаев А.З., Тажимурадов Р.Т., Жанабаев Н.С., Аннаоразов Ы.А., Илес Н.Т., Тагаров У.Х., Ескендіров Б.Б. Эффективность применения комплексных методов исследования для выявления в ранних признаках малигнизации при предраковых заболеваниях желудка // Вестник КазНМУ. – 2019. – №1. – С. 128-132 [Sathanbaev A.Z., Tazhimuradov R.T., Zhanabaev N.S., Annaorazov Y.A., Iles N.T., Tagarov U.H., Eskendirov B.B. //Mezhdunarodnyj Kazahsko-Turekijj universitet im. H.A.Yassavi effektivnosti primeneniya kompleksnyh metodov issledovaniya dlya vyvavleniya v rannih priznakov malignizacii pri predrakovyih zabolavaniyah zheludka // Vestnik KazNMU. – 2019. – №1. – S. 128-132 (in Russ.)]. <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2019/04/Vestnik-KazNMU-№1-2019-3.pdf>

8. Ye D.M., Xu G., Ma W., Li Y., Luo W., Xiao Y., Liu Y., Zhang Z. Significant function and research progress of biomarkers in gastric cancer (Review) // Oncol. Let. – 2019. – Vol. 19(1). – P. 17-29. <https://doi.org/10.3892%2Fol.2019.11078>

9. Мыльников А.Г., Климов А.Е., Курбаниязов Т.Ш., Буйместру Н.В., Черняева А.А., Гусарова Т.А. Экстренная тотальная дуоденопанкреатэктомия по поводу профузного желудочно-кишечного кровотечения, вызванного метастазами рака почки в поджелудочную железу // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2023. – Т. 27, №2. – С. 246-253 [Myl'nikov A.G., Klimov A.E., Kurbanniyozov T.Sh., i dr. Ekstrennaya totalnaya duodenopankreatektomiya po povodu profuznogo zheludochno-kishechnogo krovotocheniya, vyzvanogo metastazami raka pochki v podzhehudochnyuyu zhelezu // Vestnik RUDN. Seriya: Medicina. – 2023. – T. 27, №2. – S. 246-253 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2023-27-2-246-253>.

10. Луньков А.Е., Гладили Ю.А., Ибрагимова К.Е. Исследование зависимости размеров измеряемых микроскопических объектов от положения плоскости среза // Морфологические ведомости. – 2019. – №27(4). – С. 55-60 [Lunkov A.E., Gladilin Yu.A., Ibragimova K.E. //Issledovanie zavisimosti razmerov izmeryaemykh mikroskopicheskikh obektov ot polozheniya ploskosti sreza. Morfologicheskie vedomosti. – 2019. – №27(4). – S. 55-60 (in Russ.)]. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.19\(27\).04.55-60](https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).04.55-60).

11. Мозеров С.А., Комин Ю.А., Мозерова Е.С. и др. Иммуногистохимия против степени патоморфоза злокачественных новообразований // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т.18, №11. – С. 108-116 [Mozerov S.A., Komin Yu.A., Mozerova E.S. i dr. Immunogistohimiya v ocenke stepeni patomorfoza zlokachestvennykh novoobrazovanij. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. – 2016. – T. 18, №11. – S. 108-116 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/immunogistohimiya-v-otsenke-stepeni-patomorfoza-zlokachestvennykh-novoobrazovanij>

12. Sitarz R., Skierucha M., Mielko J., Offerhaus G.J.A., Maciejewski R., Polkowski W.P. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment // Cancer Manag. Res. – 2018. – Vol. 10. – P. 239-248. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S149619>

13. Liu F., Wu X., Wang W., Chang J. A novel immunohistochemical score predicts the postoperative prognosis of gastric cancer patients // World J. Surg. Oncol. – 2023. – №21(1). – Art. no. 220. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03113-7>

14. Ko G.H., Go S.I., Lee W.S., Lee J.H., Jeong S.H., Lee Y.J., Hong S.C., Ha W.S. Prognostic impact of Ki-67 in patients with gastric cancer—the importance of depth of invasion and histologic differentiation // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96(25). – Art. no. e7181. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007181>

15. Solhjo M., Haghi A.R., Golchin N., Golchin N., Shanbazi R. Expression of E-cadherin and Ki-67 in Gastric Cancer Patients and Correlation with Clinicopathological Factors // Mathews J. Cancer Sci. – 2018. – Vol. 3(1). – Art. no. 015. <https://www.mathewsoopenaccess.com/full-text/expression-of-e-cadherin-and-ki-67-in-gastric-cancer-patients-and-correlation-with-clinicopathological-factors>

16. Pranjal C., Sulatha K., Vijaya V.M. CDX2 and Ki-67 Expression in Gastric Carcinoma and Its Association with Clinicopathological Parameters // Asian Pac. J. Cancer Biol. – Vol. 7 (3). – P. 255-263. <https://doi.org/10.31557/apjcb.2022.7.3.255-263>.

17. El-Gendi S., Talaat I., Abdel-Hadi M. HER-2/Neu Status in Gastric Carcinomas in a Series of Egyptian Patients and Its Relation to Ki-67 Expression // Open J. Pathol. – 2015. – Vol. 5 (4). – P.101-113. <http://dx.doi.org/10.4236/ojpathology.2015.54014>.

18. Luo G., Hu Y., Zhang Z., Wang P., Luo Z., Lin J., Cheng C., Yang Y. Clinicopathologic significance and prognostic value of Ki-67 expression in patients with gastric cancer: a meta-analysis // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8(30). – P. 50273-50283. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17305>

19. Almarbrouk N.M., El-Maraghy M.N.E., Mohy Eldin Badr A., Meckawy G.R., Shakweer M.M. Prognostic utility of Ki-67 in gastric carcinoma // *Immunopathol. Persa*. – 2022. – Vol. 8 (1). – Art. no. e14. <https://pdfs.semanticscholar.org/c462/e6d32205fd2726f14a32a36e7d886728fd58.pdf>

#### АНДАТПА

## АСҚАЗАН ҚАТЕРЛІ ІСІГІНДЕГІ ЖАСУША ПРОЛИФЕРАЦИЯСЫНЫҢ МАРКЕРІ (Ki-67) МЕН ЖАСЫ, ЖЫНЫСЫ, АУРУДЫҢ САТЫСЫ ЖӘНЕ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ДӘРЕЖЕСІ АРАСЫНДАҒЫ БАЙЛАНЫС

Ж.Е. Көмекбай<sup>1</sup>, Г.А. Темирова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«М.Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КөАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Асқазанның қатерлі ісігі (АҚІ) қатерлі ісік ауруының құрылымында жетекші орынды иеленуін жалғастыруда. Қатерлі жаңа түзілімдермен сырқаттанушылықты төмендету бойынша кешенді жоспардың бағыттарының бірі – жас, жыныс, аурудың сатысымен асқазан ісігіндегі Ki-67 жасушалық пролиферация маркерінің экспрессиясының арасындағы байланыс негізінде жоғары тиімді ерте диагностиканы әзірлеу. Және иммуногистохимиялық әдістің нәтижелері бойынша ісіктердің дифференциациялану дәрежесі.

**Зерттеудің мақсаты:** асқазан қатерлі ісігіндегі Ki-67 маркерінің экспрессиясы мен жасы, жынысы, аурудың сатысы және ісіктердің дифференциация дәрежесі арасындағы байланысты зерттеу болды.

**Әдістері мен материалдары:** Зерттеу дизайны салыстырмалы сипаттамалық зерттеу болды. Зерттеуге 2021-2022 жылдар аралығында Батыс Қазақстан медицина университетінің Марат Оспанов атындағы медициналық орталығының патология бөлімесінен асқазан обырына операция жасау кезінде алынған асқазан обырының 0-IIIС сатысы бар 109 науқастың хирургиялық материалы қолданылды. Марат Оспанов атындағы БҚМУ гистология кафедрасының морфологиялық зертханасында гистологиялық және иммуногистохимиялық зерттеулер жүргізілді. Алынған мәліметтер статистикалық өңдеуден өтті.

**Нәтижелері:** Осы зерттеу Ki-67 деңгейі мен асқазан обырының гистологиялық дәрежесі арасында маңызды статистикалық корреляцияны көрсетті ( $p=0,039$ ). «pTNM сатысы» ( $p=0,894$ ), «Жасы» ( $p=0,664$ ), «Жынысы (F – I, M – 2)» ( $p=0,928$ ), «Орналасу (кардиальды – I, дене – 2, антральды және пилорикалық – 3)» ( $p=0,860$ ) Ki67 көрсеткіштерін салыстыру кезінде өрнек деңгейімен статистикалық маңызды корреляцияны орнату мүмкін болмады.

**Қорытынды:** Асқазан қатерлі ісігіндегі Ki-67 экспрессиясы мен гистологиялық дифференциация дәрежесі ( $p=0,039$ ) арасындағы байланыс адьювантты терапияны қажет ететін агрессивті ісіктері бар науқастарды анықтауға көмектеседі.

**Түйінді сөздер:** Асқазан қатерлі ісігі, морфология, гистология, иммуногистохимия, Ki-67, пролиферация.

#### ABSTRACT

## CORRELATION OF Ki-67 CELL PROLIFERATION MARKER EXPRESSION WITH AGE, SEX, DISEASE STAGE, AND TUMOR DIFFERENTIATION IN GASTRIC CANCER

Zh.E. Komekbay<sup>1</sup>, G.A. Temirova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University» NCJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Gastric cancer continues to lead the cancer incidence structure. One of the directions of a comprehensive plan to reduce the incidence of malignant neoplasms is the development of a highly efficient early diagnostics based on the relationship between the expression of the cell proliferation marker Ki-67 in gastric cancer with age, sex, stage of the disease and the degree of tumor differentiation according to immunohistochemical analysis.

**The study aimed to study the relationship between the expression of the Ki-67 marker in gastric cancer and age, sex, stage of the disease, and the degree of tumor differentiation.**

**Methods:** The research design is a comparative descriptive study. For the study, surgical material was used from 109 patients with gastric cancer stages 0-IIIС, obtained during gastric cancer operations from the pathology department of the West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University (WKMOMU) Medical Center from 2021 to 2022. Histological and immunohistochemical studies were conducted at the morphological laboratory of the Department of Histology of WKMOMU. The obtained data was statistically processed.

**Results:** The present study showed a significant statistical correlation between the Ki-67 level and the histopathological grade of gastric cancer ( $p=0.039$ ).

The indicators such as 'pTNM stage' ( $p=0.894$ ), 'Age' ( $p=0.664$ ), 'Sex (F – I, M – 2)' ( $p=0.928$ ), and 'Tumor localization (cardiac – I, body – 2, antral and pyloric – 3)' ( $p=0.866$ ) did not statistically significantly correlated with the Ki-67 expression level.

**Conclusions:** The relationship between Ki-67 expression and histopathological grade ( $p=0.039$ ) in gastric cancer helps identify patients with aggressive tumors that require adjuvant therapy.

**Keywords:** gastric cancer, morphology, histology, immunohistochemistry, Ki 67, proliferation.

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

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Вклад авторов:** Авторы внесли равный вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение и интерпретацию заявленного научного исследования и подготовку данной научной статьи.

**Сведения об авторах:**

**Көмекбай Ж.Е.** – к.м.н., руководитель кафедры гистологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М. Оспанова», Ақтөбе, Республика Қазақстан, тел. +77012430772, e-mail: Zhanat.ru@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0002-1075-5680;  
**Темирова Г.А. (корреспондирующий автор)** – к.м.н., профессор кафедры гистологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М.Оспанова», Ақтөбе, Республика Қазақстан, тел. +77011488810, e-mail: gulnara\_acnara@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0186-2465.

**Адрес для корреспонденции:** Темирова Г.А., НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М. Оспанова», ул. Маресьева 68, Ақтөбе 030000, Республика Қазақстан.

# ВЛИЯНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА НА СТАТУС KRAS И ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

А.М. КУКАНОВА<sup>1,2</sup>, А.Т. БЕКИШЕВА<sup>1,3</sup>, Н.М. ДЖАНТЕМИРОВА<sup>1,3</sup>,  
М.С. МАУЛЕТБАЕВ<sup>1,3</sup>, Д.Н. АХМЕДИН<sup>1,3</sup>, А.К. МАКИШЕВ<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>НАО «Медицинский Университет Астана», Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>ЧУ «National Laboratory Astana», Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Колоректальный рак (КРР), возникающий из правосторонней или левосторонней ободочной кишки, представляет собой отдельную клинко-патологическую единицу. Статус KRAS и его прогностическая ценность при КРР остаются спорными.

**Цель исследования** – изучение влияния первичной локализации опухоли на статус гена KRAS при КРР.

**Методы:** В исследование были включены 60 больных раком толстой кишки и прямой кишки. Тест на мутацию KRAS проводился на образцах опухолей, залитых в парафин, с использованием методов ПЦР. Рак толстой кишки делили на рак правой стороны толстой кишки (ПСТК) и рак левосторонней толстой кишки (ЛСТК). Проведен анализ исследований, в которых сообщалось о связи мутации KRAS с клиническими особенностями и прогнозом КРР.

**Результаты:** Мутация KRAS встречалась гораздо чаще при раке прямой кишки (РПК) и сигмовидной кишки (РСК) ( $p=0,413$ ), чем при опухолях в других отделах ободочной кишки. Объединенный анализ наших данных и предыдущих опубликованных данных показал, что мутация KRAS чаще встречалась при ПСТК, в особенности в области печеночного изгиба толстой кишки, чем при ЛСТК ( $p=0,120$ ). Установлена связь наличия мутации KRAS с возрастом пациента ( $p<0,012$ ) и длительностью госпитализации ( $p<0,001$ ).

**Заключение:** Наше исследование продемонстрировало отсутствие существенной разницы в статусе KRAS между раком толстой кишки и раком прямой кишки, однако мутация KRAS встречалась гораздо чаще при ПСТК по сравнению с ЛСТК. При этом пациенты ПСТК с мутацией KRAS имели плохой прогноз общей выживаемости и увеличение длительности госпитализации по сравнению с KRAS дикого типа, но у пациентов с ЛСТК не наблюдалось аналогичного эффекта.

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак сигмовидной кишки, KRAS мутация.

**Введение:** Колоректальный рак (КРР) является третьим наиболее распространенным злокачественным заболеванием в мире. На его долю приходится примерно 9,6% всех новых случаев рака, а смертность составляет 8,6% [1]. Согласно данным Национального института онкологии (Бетесда, США), 5-летняя выживаемость при КРР составляет 65,0% [2]. В зависимости от локализации первичной опухоли, КРР можно разделить на рак толстой кишки, рак сигмовидной кишки и рак прямой кишки. Рак толстой кишки можно далее классифицировать на рак правой стороны толстой кишки (ПСТК) и рак левосторонней толстой кишки (ЛСТК), также выделяют рак селезеночного и печеночного изгибов толстой кишки и ректосигмоидного соединения. В последние годы появляется все больше данных о том, что существуют значительные различия между ПСТК и ЛСТК в отношении клинических данных, патологии, генетических мутаций и времени выживания [3]. Таким образом, расположение опухоли является важным фактором, влияющим на прогноз КРР.

Семейство генов RAS является одним из наиболее изученных и лучше всего охарактеризованных из известных генов, связанных с раком. Из трех изоформ RAS человека KRAS является наиболее часто изменяемым геном, мутации которого встречаются в 17-25% случаев всех видов рака. Мутации KRAS являются одними из наиболее доминирующих мутаций и составляют от 7% до 80% при КРР, от 25% до 87% – при раке поджелудоч-

ной железы и от 25% до 48% – при раке легких [4]. KRAS кодирует белок, связывающий GTPase, и играет важную роль в активации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

КРР представляет собой превосходную систему и подходящую модель для исследования как процесса канцерогенеза, так и молекулярных механизмов, лежащих в основе развития опухоли. Это результат накопления изменений в генах, которые регулируют процессы развития эпителия и клеточной дифференциации. Исследование с использованием этой модели позволяет собрать основную информацию от образования одной или нескольких аденом до их возможной трансформации в метастатический рак [5]. Поэтому статус KRAS используется в качестве важного биологического маркера для отбора подходящих пациентов. На сегодняшний день во многих исследованиях сообщалось о клинко-патологических особенностях КРР, а в некоторых исследованиях дополнительно анализировался статус KRAS при ПСТК и ЛСТК. Однако результаты статуса KRAS при ПСТК и ЛСТК остаются противоречивыми [6-8]. В данной статье сообщается о полученных авторами результатах клинко-патологических исследований и статуса KRAS у больных с КРР после хирургического лечения, а также сравнивается статус KRAS при ПСТК и ЛСТК.

**Цель исследования** – изучение влияния первичной локализации опухоли на статус гена KRAS при КРР.



**Материалы и методы:**
**Пациенты**

В данное ретроспективное исследование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом КРР, получавшие хирургическое лечение в ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» города Астана с мая 2022 года по декабрь 2022 года. Критериями включения являлись: КРР, подтвержденный гистологическим исследованием послеоперационного материала. Были исключены пациенты с неизвестным статусом *KRAS* или получавшие анти-EGFR-агенты в предоперационном периоде.

Была собрана подробная информация о возрасте пациентов, поле, гистологической дифференциации, локализации первичной опухоли, опухолевой инфильтрации, узловом статусе, отдаленных метастазах, стадии первичной опухоли согласно классификации Американского объединенного комитета по раку (AJCC), длительности госпитализации, выживаемости. Местоположение первичной опухоли определялось на основании патологоанатомического, эндоскопического и оперативного заключений.

Данное исследование было одобрено Локальным этическим комитетом НАО «Медицинский университет Астана» (Решение ЛКБ НАО МУА №2 от 23.02.2022 г.). Каждый пациент был ознакомлен с целью и задачами исследования и подписал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Мутационный анализ и секвенирование *KRAS***

Мутации в кодонах 12 и 13 *KRAS* в экзоне 2 были обнаружены с использованием методов ПЦР с системой

устойчивых к амплификации мутаций (ARMS). У каждого пациента были взяты образцы крови, образцы резецированных тканей, замороженные в жидком азоте после резекции, и образцы удаленной опухоли, зафиксированные формалином и залитые парафином (FFPE). Исследование проводилось на базе ЧУ «National Laboratory Astana» согласно протоколу АОО «Назарбаев Университет» IREC №03-2021 от 21.04.2021.

**Статистический анализ**

Демографические и клинико-патологические характеристики пациентов были стратифицированы в зависимости от локализации первичной опухоли и статуса мутации *KRAS*. Непрерывные переменные были представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение и сравнивались с использованием *t*-критерия Стьюдента. Сводная статистика по пациентам была представлена в виде сумм по категориальным переменным. Различия между *KRAS* дикого типа (*KRAS WT*) и *KRAS* мутантного типа (*KRAS MT*) в каждой группе оценивали с помощью теста  $\chi^2$ . Анализы проводились с использованием программного обеспечения Jamovi ver. 2.3.

**Результаты:**
**Клинико-эпидемиологическая характеристика больных КРР**

В это исследование были включены 60 пациентов с КРР, из них 32 женщины и 28 мужчин. Средний возраст пациентов составил  $68 \pm 11$  лет. Средняя длительность госпитализации – 14 дней. Подробная информация о включенных пациентах с КРР приведена в таблицах 1 и 2.

**Таблица 1 – Описательная характеристика количественных показателей больных с КРР**

Показатели	M	95% ДИ/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	min	max
Возраст, M $\pm$ SD	68 $\pm$ 11	65-71	60	44	85
Длительность госпитализации, Ме	14	9-22	60	4	33
Безрецидивность (дни), Ме	254	177-773	60	10	917
Продолжительность жизни, Ме	298	204-790	60	10	1117

**Таблица 2 – Описательная статистика категориальных показателей больных КРР**

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Ж	32	53,3	40,0-66,3
	М	28	46,7	33,7-60,0
Локализация	С-г печеночного изгиба толстой кишки	10	16,7	8,3-28,5
	С-г прямой кишки	18	30,0	18,8-43,2
	С-г селезеночного угла толстого кишечника	3	5,0	1,0-13,9
	С-г сигмовидной кишки	17	28,3	17,5-41,4
	С-г восходящего отдела ободочной кишки	11	18,3	9,5-30,4
	С-г ректосигмоидного соединения	1	1,7	0,0-8,9
Стадия	I	6	10,0	3,8-20,5
	II	24	40,0	27,6-53,5
	III	20	33,3	21,7-46,7
	IV	10	16,7	8,3-28,5
Локализация метастазов	0	50	83,3	71,5-91,7
	Легкое	2	3,3	0,4-11,5
	Печень	8	13,3	5,9-24,6
Операция	Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	4	6,7	1,8-16,2
	Лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия	1	1,7	0,0-8,9
	Лапароскопическая резекция	5	8,3	2,8-18,4
	Левосторонняя гемиколэктомия	2	3,3	0,4-11,5
	Операция Гартмана	6	10,0	3,8-20,5
	Передняя резекция	15	25,0	14,7-37,9

	Правосторонняя гемиколэктомия	23	38,3	26,1-51,8
	Трансанальная эндоректальная низводящая проктопластика	2	3,3	0,4-11,5
	Трансверзостома	2	3,3	0,4-11,5
Послеоперационные осложнения	Абсцесс передней брюшной стенки	2	3,3	0,4-11,5
	Дыхательная недостаточность	2	3,3	0,4-11,5
	Несостоятельность илеотрансверзоанастомоза, перитонит	2	3,3	0,4-11,5
	Несостоятельность анастомоза	2	3,3	0,4-11,5
	нет	46	76,7	64,0-86,6
	Перитонит	2	3,3	0,4-11,5
	Рубцовое сужение анастомоза	2	3,3	0,4-11,5
	Тонкокишечный свищ	2	3,3	0,4-11,5
Гистологическая дифференцировка	Высокодифференцированная аденокарцинома	6	10,0	3,8-20,5
	Низкодифференцированная аденокарцинома	6	10,0	3,8-20,5
	Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома	2	3,3	0,4-11,5
	Умеренно-дифференцированная аденокарцинома	46	76,7	64,0-86,6
WT	KRAS WT, мутация не обнаружена	51	85,0	73,4-92,9
	KRAS WT, мутация обнаружена	9	15,0	7,1-26,6
Курс	0	28	46,7	33,7-60,0
	FOLFIRI	2	3,3	0,4-11,5
	FOLFOX	10	16,7	8,3-28,5
	FOLFOX+FOLFIRI	4	6,7	1,8-16,2
	FOLFOXIRI	16	26,7	16,1-39,7

*Клинико-патологическая характеристика КРР при различном статусе KRAS*

Из 60 больных раком толстой кишки, у 51 наблюдалась мутация *KRAS*, у остальных 9 обнаружены гены *KRAS* дикого типа (*KRAS WT*). Разделение участников исследования на основании статуса *KRAS* не выявило явных различий в локализации первичной опухоли ( $p=0,413$ ). Однако между ПСТК и ЛСТК была обнаружена значительная разница в отношении пола ( $p=0,014$ ). Так, у женщин опухоль чаще располагалась в прямой киш-

ке и восходящем отделе ободочной кишки, а у мужчин – в сигмовидной кишке и печеночном изгибе ободочной кишки. Если говорить о статусе *KRAS*, то чаще всего опухоль локализовалась в печеночном изгибе ободочной кишки (30,6%), в восходящем отделе ободочной кишки (25%) и сигмовидной кишке (19,4%) (Рисунок 1). Так, у пациентов с опухолью в печеночном изгибе ободочной кишки средний возраст составил 60 лет ( $Q_1$ - $Q_3$ , 57-63), а у пациентов с опухолью в восходящем отделе ободочной кишки – 74 года ( $Q_1$ - $Q_3$ , 70-77) (Таблица 3).

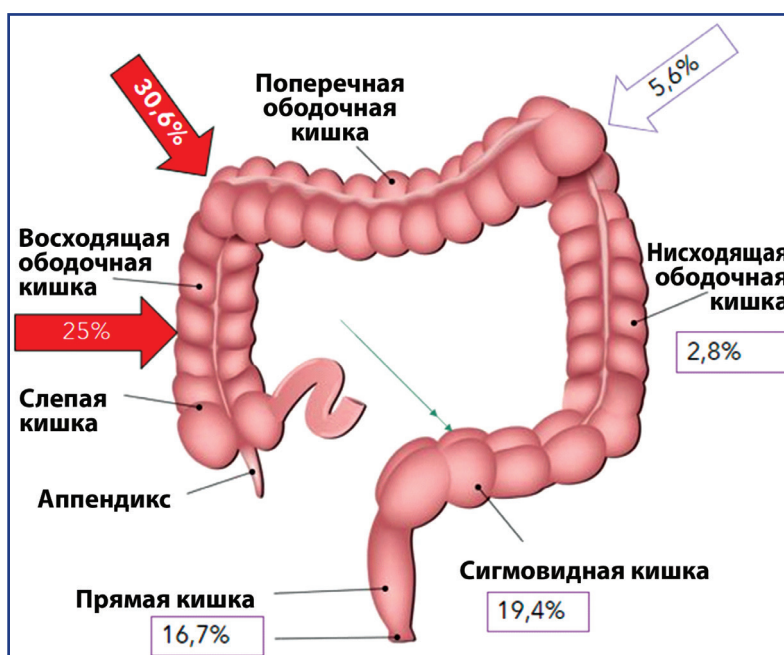


Рисунок 1 – Локализация опухоли с *KRAS* мутацией в ободочной и прямой кишке

**Таблица 3 – Ассоциативная связь между показателями возраста и локализацией опухоли при КРР**

Локализация	Возраст			p
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
С-г печеночного изгиба толстой кишки	60	57-63	10	p <sub>С-г восходящего отдела ободочной кишки-С-г печеночного изгиба толстой кишки</sub> = 0,021
С-г прямой кишки	68	62-76	18	
С-г селезеночного угла толстого кишечника	49	49-62	3	
С-г сигмовидной кишки	74	67-76	17	
С-г восходящего отдела ободочной кишки	74	70-77	11	
С-г ректосигмоидного соединения	63	63-63	1	

Примечание: \* различия показателей статистически значимы (p<0,05)

**Обсуждение:** В этом исследовании, где были проанализированы клинико-патологические особенности 60 случаев рака толстой кишки, сигмовидной кишки и прямой кишки, авторам не удалось найти существенную разницу в отношении статуса *KRAS*. Однако были выявлены ассоциативные зависимости между статусом *KRAS* и клинико-патологическими особенностями КРР. Так, *KRAS* мутация во 2 экзоне 12 и 13 кодона оказалась более характерна для мужчин (66,7%, p<0,001). У женщин чаще определялся дикий тип *KRAS* (33,3%). Также наличие *KRAS* мутации оказалось связано с возрастом. Для данной мутации характерен средний возраст 72 года, в то время как для дикого типа – 62 года (p=0,005). Также чаще положительный *KRAS* статус был у пациентов со II и III стадией рака (p=0,012).

Разделив случаи КРР на основе статуса *KRAS*, мы обнаружили, что ПСТК более ассоциирован с мутациями *KRAS*, чем ЛСТК – 55,6%, против 27,8% случаев рака сигмовидной кишки и 16,7% случаев рака прямой кишки. Сопоставив данные нашего исследования и восемнадцати исследований, найденных в научных базах данных, мы видим, что *KRAS* мутация характерна для ПСТК. Кроме того, объединив данные исследований, мы обнаружили очевидную разницу в общей выживаемости (ОВ) и длительности госпитализации при ПСТК и ЛСТК в отношении статуса *KRAS*. То есть, пациенты с ПСТК, у которых есть мутация *KRAS* имеют более короткую ОВ и более длительное время госпитализации (Me=22), чем при *KRAS* дикого типа, тогда как пациенты с ЛСТК с *KRAS* мутацией не имеет существенной разницы в ОВ по сравнению с пациентами с *KRAS* дикого типа. Эти результаты показали, что как расположение опухоли, так и статус *KRAS* играют важную роль в прогнозе течения КРР.

Исследования продемонстрировали, что правая и левая части толстой кишки имеют различное эмбриологическое происхождение, поэтому опухоли, возникающие из разных частей толстой кишки, имеют различные молекулярные канцерогенные свойства, включая мутации *KRAS*, *BRAF* и микросателлитную нестабильность [9-11]. Было подтверждено, что *KRAS* является протоонкогеном, индуцирующим онкогенез при некоторых видах рака. При КРР статус мутаций *KRAS* и расположение опухоли связаны с эффективностью таргетной терапии. В этом исследовании статус *KRAS* не имел очевидной разницы при раке толстой кишки или раке прямой кишки, но показал значительную разницу при ПСТК и ЛСТК, что согласовывалось с данными Natsume et al. [8] и Tong et al. [12], но отличалось от данных Cushman-Vokoun et al. [7].

Поскольку влияние терапии анти-EGFR на КРР связано со статусом *KRAS*, во многих исследованиях, где оценивалась прогностическая ценность статуса *KRAS* у пациентов с КРР, отмечалось, что мутация *KRAS* указывает на плохой прогноз для пациентов с КРР [6, 7, 13, 14]. Поскольку есть различия в генетических мутациях между ПСТК и ЛСТК, можно предположить, что расположение опухоли и статус *KRAS* имеют прогностическую ценность при КРР.

**Закключение:** Наше исследование продемонстрировало отсутствие существенной разницы в статусе *KRAS* между раком толстой кишки и раком прямой кишки, однако мутация *KRAS* встречалась гораздо чаще при ПСТК по сравнению с ЛСТК. При этом пациенты ПСТК с мутацией *KRAS* имели плохой прогноз по сравнению с *KRAS* дикого типа, но у пациентов с ЛСТК не наблюдалась аналогичного эффекта.

#### Список использованных источников:

1. International Agency for Research on Cancer. *Cancer TODAY. Age-Standardized Rate (World) per 100000, Incidence and Mortality, Both sexes, in 2022 (Top 15 cancer sites)* // [gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group\\_populations=1&types=0\\_1&sort\\_by=value1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&types=0_1&sort_by=value1). 08.02.2024.
2. National Cancer Institute. *Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer* // [seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html](https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html). 24.02.2024.
3. Stintzing S., Tejpar S., Gibbs P., Thiebach L., Lenz H.J. *Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes* // *Eur. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 84. – P. 69-80. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.016>
4. Samatkyzy, D., Rakhimova, S., Begimbetova, D., Kukanova, A., Fazyly, F., Stefanov, I., Pirozhenko, O., Gabdulkayum, A., Kozhamkulov, U., Makishev, A., Tuleutayev, M., Akilzhanova, A., & Sarbassov, D. *Evaluation of the KRAS mutations in colorectal and pancreatic cancer patients* // *Euras. J. Appl. Biotechnol.* – 2022. – Vol. 4. – P. 99-110. <https://doi.org/10.11134/btp.4.2022.13>
5. Monedeiro F., Monedeiro-Milanowski M., Ligor T., Buszewski B. *A Review of GC-Based Analysis of Non-Invasive Biomarkers of Colorectal Cancer and Related Pathways* // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9(10). – P. 3191. <https://doi.org/10.3390/jcm9103191>
6. Chiu J.W., Krzyzanowska M.K., Serra S., Knox J.J., Dhani N.C., Mackay H., Hedley D., Moore M., Liu G., Burkes R.L., Brezden-Masley C., Roehrl M.H., Craddock K.J., Tsao M.S., Zhang T., Yu C., Kamel-Reid S., Siu L.L., Bedard P.L., Chen E.X. *Molecular Profiling of Patients With Advanced Colorectal Cancer: Princess Margaret Cancer Centre Experience* // *Clin. Colorectal Cancer.* – 2018. – Vol. 17(1). – P. 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.10.010>
7. Cushman-Vokoun A.M., Stover D.G., Zhao Z., Koehler E.A., Berlin J.D., Vnencak-Jones C.L. *Clinical utility of KRAS and BRAF mutations in a cohort of patients with colorectal neoplasms submitted for microsatellite instability testing* // *Clin. Colorectal Cancer.* – 2013. Vol. 12(3). – P. 168-178. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2013.04.005>
8. Natsume S., Yamaguchi T., Takao M., Iijima T., Wakaume R., Takahashi K., Matsumoto H., Nakano D., Horiguchi S.I., Koizumi K., Miyaki M. *Clinicopathological and molecular differences between right-sided and left-sided colorectal cancer in Japanese patients* // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 48(7). – P. 609-618. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyy069>
9. Yahagi M., Okabayashi K., Hasegawa H., Tsuruta M., Kitagawa Y. *The Worse Prognosis of Right-Sided Compared with Left-Sided Colon Cancers: a Systematic Review and Meta-analysis* // *J. Gastrointest. Surg.* – 2016. – Vol. 20(3). – P. 648-655. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-3026-6>
10. Goncalves C., Duarte L., Alves J.J.C. *Differences Between Right and Left Colon Cancer in Beira Interior* // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15(4). – Art. no. 37500. <https://doi.org/10.7759/cureus.37500>
11. Greco L., Rubbino F., Dal Buono A., Laghi L. *Microsatellite Instability and Immune Response: From Microenvironment Features to Therapeutic Actionability-Lessons from Colorectal Cancer* // *Genes (Basel).* – 2023. – Vol. 27(6). – Art. no. 1169. <https://doi.org/10.3390/genes14061169>
12. Tong J.H., Lung R.W., Sin F.M., Law P.P., Kang W., Chan A.W., Ma B.B., Mak T.W., Ng S.S., To K.F. *Characterization of rare transforming KRAS mutations in sporadic colorectal cancer* // *Cancer Biol. Ther.* – 2014. – Vol. 15(6). – P. 768-776. <https://doi.org/10.4161/cbt.28550>
13. Bteich F., Mohammadi M., Li T., Bhat M.A., Sofianidi A., Wei N., Kuang C. *Targeting KRAS in Colorectal Cancer: A Bench to Bedside Review* // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 27(15). – Art. no. 12030. <https://doi.org/10.3390/ijms241512030>
14. van der Kruijssen D.E.W., van der Kuil A.J.S., Vink G.R., Punt C.J.A., de Wilt J.H.W., Elias S.G., Koopman M. *Time-varying prognostic value of primary tumor sidedness in metastatic colorectal cancer: A population-based study and meta-analysis* // *Int. J. Cancer.* – 2023. – Vol. 1(7). – P. 1360-1369. <https://doi.org/10.1002/ijc.34347>

## АҢДАТПА

## КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІКТІҢ БАСТАПҚЫ ЛОКАЛИЗАЦИЯСЫНЫҢ KRAS МӘРТЕБЕСІНЕ ЖӘНЕ ОНЫҢ БОЛЖАМДЫҚ МӘНІНЕ ӘСЕРІ

А.М. Куканова<sup>1,2</sup>, А.Т. Бекишева<sup>1,3</sup>, Н.М. Джантемирова<sup>1,3</sup>, М.С. Маулетбаев<sup>1,3</sup>, Д.Н. Ахмедин<sup>1,3</sup>, А.К. Макишев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>«Астана Медициналық Университеті» ҚеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«National Laboratory Astana» ЖМ, Астана, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«Көпсалалы медициналық орталық» ШЖҚ МКК, Астана, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Асқазанның Өзектілігі: Тоқ ішектің оң және сол жақ бөлімдерінде дамиды қатарлы ісік жеке клиникалық-патологиялық бірлік болып саналады. Kras мәртебесі және оның колоректалды қатарлы ісік кезіндегі болжамдық маңызы түбегейлі анықталмаған болып отыр.

**Зерттеудің мақсаты:** ісіктің бастапқы орналасуының CRR-дегі KRAS генінің күйіне әсерін зерттеу.

**Әдістері:** Зерттеуге тоқ ішек және тік ішек қатарлы ісігімен ауыратын 60 науқас қатысты. KRAS мутация сынағы ПТР әдістерін қолдана отырып, парафинге құйылған ісік үлгілерінде жүргізілді. Тоқ ішек қатарлы ісігі тоқ ішектің оң жақ қатарлы ісігі және сол жақ ішек қатарлы ісігі болып бөлінді.

**Нәтижелері:** KRAS мәртебесіне қатысты тоқ ішек қатарлы ісігі мен тік ішек қатарлы ісігінің арасында айтарлықтай айырмашылық жоқ. KRAS мутациясы тік ішектің және сигма тәрізді ішектің қатарлы ісігінде жиі кездесетіні анықталды ( $p=0,413$ ). Біздің деректеріміздің және алдыңғы жарияланған деректердің біріктірілген нәтижелері KRAS мутациясы сол жақ тоқ ішек қатарлы ісігіне қарағанда оң жақ тоқ ішек қатарлы ісігінде, әсіресе бауыр ілімі аймағында орналасуы бойынша жиі кездесетінін көрсетті ( $p=0,120$ ). KRAS мутациясы науқастың жасына ( $p<0,012$ ) және ауруханаға жатқызу ұзақтығына ( $p<0,001$ ) байланысы анықталды.

**Қорытынды:** Біздің зерттеуіміз тоқ ішек және тік ішек қатарлы ісігі арасындағы KRAS мәртебесінде айтарлықтай айырмашылықтың жоқтығын көрсетті. Алайда, KRAS мутациясы қатарлы ісіктің оң жақпен салыстырғанда сол жақ тоқ ішеkte әлдеқайда жиі кездеседі. Бұл жағдайда KRAS мутациясы бар оң жақ тоқ ішек қатарлы ісігі кезінде науқастардың өмір сүру ұзақтығы және ауруханада болу ұзақтығы жағынан жабайы типтегі KRAS-пен салыстырғанда нашар болжамға ие болды, бірақ сол жақ тоқ ішектің қатарлы ісігі кезінде мұндай әсер байқалмады.

**Түйінді сөздер:** Тоқ ішек қатарлы ісігі, тік ішек қатарлы ісігі, сигма тәрізді ішектің қатарлы ісігі, KRAS мутация.

## ABSTRACT

## THE EFFECT OF PRIMARY LOCALIZATION OF COLORECTAL CANCER ON KRAS STATUS AND ITS PROGNOSTIC VALUE

A.M. Kukanova<sup>1,2</sup>, A.T. Bekisheva<sup>1,3</sup>, N.M. Dhanemirova<sup>1,3</sup>, M.S. Mauletbayev<sup>1,3</sup>, D.N. Akhmedin<sup>1,3</sup>, A.K. Makishev<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>«Astana Medical University» NCJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>«National Laboratory Astana» PI, Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>«Multidisciplinary Medical Center» SME on REM, Astana, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Colorectal cancer (CRC), arising from the right-sided or left-sided colon, is a separate clinical and pathological unit. The status of KRAS and its predictive value in CRC remain controversial.

**The study aimed to explore the effect of primary tumor localization on KRAS gene status in CRC.**

**Methods:** The study included 60 patients with colon and rectal cancer. The KRAS mutation test was performed on paraffin-coated tumor samples using PCR methods. Colon cancer was divided into right-sided colon cancer (RSCC) and left-sided colon cancer (LSCC).

**Results:** KRAS mutation was found much more often in rectal cancer (RC) and sigmoid colon (SC) ( $p=0.413$ ) than in tumors in other parts of the colon. A combined analysis of our data and previously published data showed that KRAS mutation was more common in PSTC, especially in the area of the hepatic bend of the colon than in LSTC ( $p=0.120$ ). The association of the KRAS mutation with the patient's age ( $p<0.012$ ) and the duration of hospitalization ( $p<0.001$ ) was established.

**Conclusion:** Our study revealed no significant difference in the KRAS status between colon cancer and rectal cancer. However, KRAS mutation was much more common in RSCC compared to LSCC. Patients with RSCC with mutated KRAS also had a worse prognosis and required longer hospitalization compared to wild-type KRAS. However, patients with LSCC did not demonstrate a similar effect.

**Keywords:** colon cancer, rectal cancer, sigmoid cancer, KRAS mutation.

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

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Вклад авторов:** вклад в концепцию – Макишев А.К., Куканова А.М.; научный дизайн – Куканова А.М., Бекишева А.Т., Джантемирова Н.М.; исполнение заявленного научного исследования – Куканова А.М., Маулетбаев М.С., Ахмедин Д.Н.; интерпретация заявленного научного исследования – Куканова А.М., Бекишева А.Т.; создание научной статьи – Куканова А.М., Бекишева А.Т., Макишев А.К.

**Сведения об авторах:**

**Куканова Асия Маратовна (корреспондирующий автор)** – PhD-докторант, ассистент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», младший научный сотрудник ЧУ «National Laboratory Astana», Астана, Республика Казахстан, тел. +77002996714, e-mail: kukanova.a@amu.kz, ORCID ID: 0000-0001-6775-2993;

**Бекишева Айжан Танирбергеновна** – PhD, доцент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел. +77472942644, e-mail: 19860317@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7292-8033;

**Джантемирова Назгуль Маратовна** – PhD-докторант, ассистент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», тел. +77475769705, e-mail: dhanemirova.nm@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-9430-4299;

**Маулетбаев Марат Серикович** – PhD, доцент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел. +77015543152, e-mail: mauletbayev@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4243-3595;

**Ахмедин Дархан Нагисханович** – ассистент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел. +77018338211, e-mail: darhan\_ah@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1343-1681

**Макишев Абай Каиргожинович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел. +77015225412, e-mail: makishev.a@amu.kz, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9430-4299.

**Адрес для корреспонденции:** Куканова А.М., кафедра онкологии НАО «Медицинский университет Астана», ул. Манаса 17, Астана 010000, Республика Казахстан.

# РАЗРЫВЫ И РЕПАРАЦИЯ ДНК В ЛИМФОЦИТАХ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА

А.Б. ТУЛЯЕВА<sup>1</sup>, Е.М. ИЗТЛЕУОВ<sup>1</sup>, А.К. КОЙШЫБАЕВ<sup>1</sup>, П.А. АЙТМАГАМБЕТ<sup>1</sup>,  
Н.М. ИМАНБАЕВ<sup>1</sup>, Г.А. ЖУРАБЕКОВА<sup>1</sup>, Г.А. БАТЫРОВА<sup>1</sup>, Д.А. ЖОЛМУХАМЕДОВА<sup>1</sup>,  
Н.М. КЕРЕЕВА<sup>1</sup>, М.А. АЙТМАГАМБЕТОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Своевременное обнаружение очагов двухнитевых разрывов ДНК с последующим запуском механизма репарации занимает важную роль в совокупной реакции при повреждении ДНК. Несвоевременное устранение разрывов двухнитевых ДНК и нарушение пути репарации является основным механизмом не только развития рака, но и прогрессирования онкологического процесса. Для достижения улучшенного результата целенаправленного лечения необходим поиск биомаркеров для выявления очагов двухнитевых разрывов ДНК.

**Цель исследования** – выявить сравнительные различия в показателях двухнитевых разрывов и репарационную активность ДНК в параметрах  $\gamma$ -H2AX, 53BP1 у условно здоровых лиц и пациентов с раком желудка.

**Методы:** Проведен анализ параметров повреждения очагов  $\gamma$ -H2AX, 53BP1 в лимфоцитах на автоматизированной системе AKLIDES® у пациентов с раком желудка (n=30) и условно здоровых лиц (n=30).

**Результаты:** Выявлены статистически значимые различия между условно здоровыми лицами и пациентами с раком желудка в параметрах  $\gamma$ -H2AX: «общее количество разрывов» (p=0,001), «количество ядер с очагами разрывов» (p=0,015), «среднее количество разрывов на клетку» (p=0,016), «среднее значение всех очагов разрывов в клетке» (p=0,001), а также в параметрах 53BP1: «количество ядер с очагами репарации» (p=0,001), «среднее значение интенсивности свечения репарации в у.е.» (p=0,001), «среднее количество репараций на клетку» (p=0,001), «поврежденные клетки с низкой интенсивностью свечения» (p=0,019).

**Заключение:** Биомаркеры двухнитевых разрывов ДНК с репарационной активностью ( $\gamma$ -H2AX, 53BP1) имеют клиническую значимость и потенциал применения в качестве диагностического маркера при персонализированной медицине.

**Ключевые слова:** двухнитевые разрывы ДНК,  $\gamma$ -H2AX, 53BP1, рак желудка.

**Введение:** Рак желудка (РЖ) занимает 5 место среди самых распространенных злокачественных заболеваний во всем мире и третье по значимости в причинах смертности от рака. Заболеваемость раком желудка в 2020 году в Республике Казахстан составила 9,5% на 100 тыс. населения. В Казахстане эта патология занимает третье место в заболеваемости (после рака молочной железы и рака легкого) и второе место по смертности. У мужчин заболеваемость составляет 12,7% на 100 тыс. населения, то есть второе место после рака легкого и второе место по смертности. У женщин заболеваемость раком желудка занимает четвертое место (6,6% на 100 тыс. населения) и третье место по смертности. К сожалению, в нашей стране 5-летняя выживаемость у больных с раком желудка составляет 28,2% [1, 2].

Более чем у половины пациентов РЖ диагностируется на поздних стадиях, а показатели 5-летней выживаемости колеблются в пределах 20-30%. Несмотря на последние достижения в терапии РЖ, прогноз, по-прежнему, остается неблагоприятным. Основным прогностическим инструментом для категоризации пациентов и выбора лечения является классификация TNM, но ее ограничения признаются все чаще. Ранние рецидивы могут возникать на ранней стадии заболевания, и у пациентов на одной и той же стадии наблюдаются неоднородные исходы [3]. Таким образом, существует потребность в изучении прогностических факторов для дальнейшего определения терапевтической мишени.

Канцерогенез имеет сложный механизм с вовлечением множества эндогенных и экзогенных повреждений двухнитевых разрывов ДНК. Двухнитевые разрывы ДНК – одно из главных опасных событий, которое может привести, в свою очередь, к геномной нестабильности с последующим развитием ракового процесса. Однако при повреждении ДНК происходит активизация сложного клеточного ответа, включающего: обнаружение поврежденного участка, усиление сигнала через каскад протеинкиназ и активацию ряда эффекторов, которые способствуют остановке клеточного цикла, репарации ДНК и активации апоптоза. Совокупность сложных механизмов – это реакция на повреждение ДНК (DNA Damage Response) [4]. Во время онкогенеза предраковые клетки часто приобретают изменения, приводящие к потере функции в генах DDR, отвечающих за репарационную активность, что ускоряет мутагенез и приводит к канцерогенезу [5].

Если здоровые клетки справляются с незначительными повреждениями и используют все возможности репарации ДНК, то злокачественные клетки часто обладают сниженной функциональностью репарации ДНК, чтобы справиться с повышенным стрессом репликации и повышенным уровнем повреждения эндогенной ДНК [6].

Состояние концевых структур двухнитевых разрывов ДНК и фаза клеточного цикла определяют путь репарации.

При повреждениях двухнитевых ДНК множественные механизмы координируют и сообщают о состоя-

нии клеточного цикла сайтам репарации, включающим большое количество генов. В ответ на двухнитевые разрывы ATM, ATR и DNA-ПКс фосфорилируют Ser139 гистона H2AX ( $\gamma$ -H2AX). В течение 30 минут после образования разрыва большое количество молекул  $\gamma$ H2AX образуются в хроматине вокруг места разрыва, образуя фокус, где накапливаются белки, участвующие в репарации ДНК и ремоделировании хроматина [7]. Последующее рекрутирование происходит на месте разрыва 53BP1-белка, который управляется сигнальным каскадом  $\gamma$ H2AX и играет роль в определении репарации ДНК [8]. Эта амплификация (усиление) позволяет обнаружить индивидуальные разрывы и репарационную активность с антителом к  $\gamma$ H2AX, 53BP1. Двухнитевые разрывы характеризуют геномную нестабильность и могут позволить оценить эффективность терапии злокачественного процесса. Мониторинг образования разрывов в клетке путем обнаружения образования фокуса  $\gamma$ H2AX и 53BP1 может представлять собой чувствительный метод для отслеживания прогрессирования рака и эффективности его лечения. [9].

**Цель исследования** – выявить сравнительные различия в показателях двухнитевых разрывов и репарационную активность ДНК в параметрах  $\gamma$ -H2AX, 53BP1 у условно здоровых лиц и пациентов с раком желудка.

**Материалы и методы:** В данном пилотном исследовании участвовали 30 условно здоровых людей и 30 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом «рак желудка». Исследование проводилось на базе Медицинского Центра и Научно-Практического Центра ЗКМУ имени Марата Оспанова (Актобе, Республика Казахстан). Протокол исследования был одобрен локальной комиссией по биоэтике (протокол №57, 17.01.2020 г).

Материал исследования – периферическая венозная кровь в объеме 10 мл (пробирка ЭДТА), содержащая мононуклеарные клетки. Забор периферической

крови в вакутейнер с ЭДТА2 проводили после получения информированного согласия участников.

Анализ очагов  $\gamma$ -H2AX, 53BP1 в лимфоцитах осуществляли с использованием набора для иммунофлуоресцентного окрашивания  $\gamma$ -H2AX, 53BP1, в соответствии с инструкциями производителя (AKLIDES Nuk Human Lymphocyte Complete, Medipan).

Статистическая обработка результатов проведена в Statistica.10 (Dell Technologies, Round Rock, Texas, США) с использованием программы SPSS.v.25. Для проверки двух несвязанных групп использовали критерий Манни-Уитни. Для оценки диагностической способности и качества метода диагностики использовали ROC-анализ (MedCalc Software Ltd., Ostend, Бельгия), который позволяет проанализировать чувствительность и специфичность, подобрать порог отсека и выбрать модель с наилучшей прогностической силой. В статистическую обработку входили следующие параметры: измерение площади под кривой (AUC), расчет диагностических характеристик теста: чувствительность – Sensitivity, специфичность – Specificity, положительная предиктивная величина – PPV, отрицательная предиктивная величина – NPV и точность теста – Accuracy. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты:** Определены разрывы в ядрах лимфоцитов системой AKLIDES. Статистически значимые различия обнаружены у пациентов с РЖ в среднем диаметре разрывов двухнитевых разрывов ДНК ( $p=0,001$ ), причём следует отметить, что количество ядер с повышенной интенсивностью окрашивания существенно выше у условно здоровых пациентов ( $p=0,001$ ). Количество ядер с очагами разрывов также выявило статистические различия ( $p=0,015$ ).

Оценка различия разрывов и репарационной активности двухнитевых ДНК у пациентов с РЖ и условно здоровых лиц приведена в таблице 1.

**Таблица 1 – Сравнение контрольной группы и пациентов с РЖ в параметрах системы AKLIDES**

Параметры двухнитевых разрывов ДНК по каналу FITS с использованием системы AKLIDES (гистон $\gamma$ H2AX)	Контроль	РЖ	p*
Количество посчитанных ядер [n]	861,000	969,000	0,431
Средний диаметр ядер [ $\mu$ m]	617,500	1212,500	0,001
Ядра с повышенной интенсивностью свечения [AU]	1178,000	652,000	0,001
Количество ядер с очагами разрывов [n]	1078,000	752,000	0,015
Общее количество разрывов [n]	1122,500	707,500	0,001
Диаметр разрывов [ $\mu$ m]	820,000	1010,000	0,163
Среднее значение интенсивности свечения [AU]	1226,000	604,0000	0,001
Среднее количество разрывов на клетку [n]	1134,500	695,5000	0,016
Среднее значение всех очагов разрывов в клетке [n]	1134,500	695,5000	0,001
Повреждённые клетки [%]	1123,500	706,5000	0,0017
Среднее значение всех низких очагов в кластере [n]	1090,000	740,0000	0,009
Среднее значение низкой интенсивности всех очагов [n]	1090,000	740,0000	0,009
Повреждённые клетки с низкой интенсивностью свечения [%]	1082,500	747,500	0,012

Примечание: FITS – маркер двухнитевых разрывов ДНК (гистон  $\gamma$ H2AX).

p\* - U-критерий Манни-Уитни. Двусторонние отмеченные критерии значимы на уровне  $p < 0,05$

Обнаружены следующие статистически значимые различия: общее количество разрывов ( $p=0,002$ ), среднее значение интенсивности свечения разрывов в у.е. ( $p=0,001$ ), среднее количество разрывов на клетку ( $p=0,01$ ), среднее значение всех очагов разрывов в клетке ( $p=0,001$ ), поврежденные клетки ( $p=0,001$ ), среднее значение всех низких очагов в кластере ( $p=0,009$ ), среднее значение низкой интенсивности всех очагов в кластере ( $p=0,009$ ), повреждённые

клетки с низкой интенсивностью свечения ( $p=0,01$ ). В остальных клеточных параметрах статистически значимые различия не выявлены.

Определена репаративная активность (Таблица 2), согласно которой в обеих группах выявлены статистически значимые различия: количество ядер с очагами репарации ( $p=0,001$ ), среднее значение интенсивности свечения репарации в у.е. ( $p=0,001$ ), среднее количество репараций на клетку ( $p < 0,001$ ), среднее

значение всех низких очагов в кластере ( $p=0,001$ ), среднее значение низкой интенсивности всех очагов в кластере ( $p=0,031$ ), поврежденные клетки с низкой

интенсивностью свечения ( $p=0,019$ ). В остальных клеточных параметрах статистически значимые различия не выявлены.

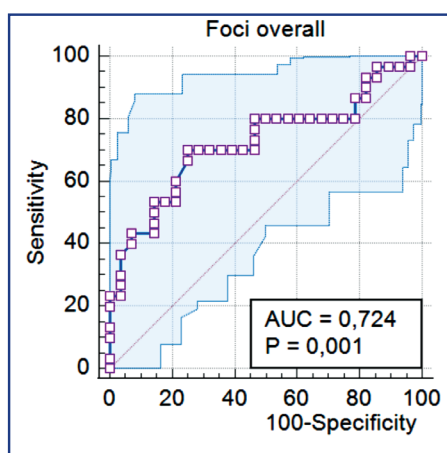
**Таблица 2 – Сравнение контрольной группы и пациентов с РЖ в параметрах системы AKLIDES**

Параметры репарации двухнитевых разрывов ДНК по каналу репарации двухнитевых разрывов ДНК (53BP1)	Контроль	РЖ	$p^*$
Количество ядер с очагами репарации [AU]	1211,000	619,000	0,001
Общее количество репарации [n]	820,000	1010,000	0,163
Диаметр репарации [ $\mu\text{m}$ ]	810,500	1019,500	0,122
Среднее значение интенсивности свечения репарации [AU]	1225,000	605,000	0,001
Среднее количество репараций на клетку [n]	777,000	1053,000	0,001
Среднее значение всех очагов в клетке [n]	815,500	1014,500	0,142
Поврежденные клетки [%]	846,500	983,500	0,313
Среднее значение всех низких очагов в кластере	703,0000	1127,000	0,001
Среднее значение низкой интенсивности всех очагов [n]	770,0000	1060,000	0,031
Поврежденные клетки с низкой интенсивностью свечения [n]	757,0000	1073,000	0,019
Среднее значение всех низких очагов в кластере [n]	1090,000	740,0000	0,009
Среднее значение низкой интенсивности всех очагов [n]	1090,000	740,0000	0,009
Поврежденные клетки с низкой интенсивностью свечения [%]	1082,500	747,500	0,012

Примечание:  $p^*$  - U-критерий Манна-Уитни. Двусторонние отмеченные критерии считались значимыми на уровне  $p < 0,05$ .

Новый метод диагностики требует оценки эффективности теста с определением его специфичности и чувствительности (ROC-кривая). Для этого был проведен ROC-анализ на главных параметрах двухнитевых разрывов и репараций ДНК системы AKLIDES по каналу FITS среди главных параметров двухнитевых разрывов ДНК.

При пороговом значении  $\leq 90$ , ROC-анализ общего количества разрывов двухнитевых ДНК имел чувствительность 70%, специфичность – 75%, PPV – 25,7%, NPV – 95,3%, AUC – 0,72 [95% ДИ: 0,59-0,83],  $p=0,001$  (рисунок 1).



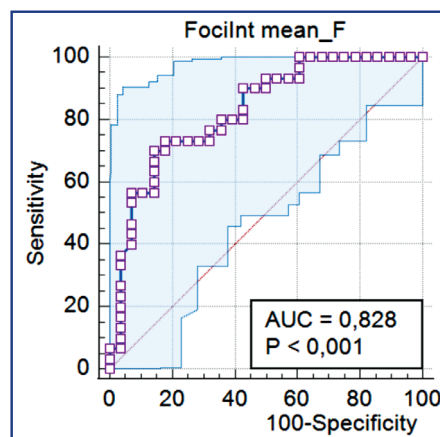
Легенда: Sensitivity – Чувствительность, Foci overall – Всего очагов, Specificity – Специфичность

Рисунок 1 – ROC-кривая для параметра «общее количество разрывов» ДНК при значении  $\leq 90$

Среднее количество разрывов двухнитевых ДНК, в условных единицах (у.е.): при значении  $\leq 72,95$  чувствительность составила 70%, специфичность – 85,71%, AUC – 0,82 [95% ДИ: 0,70-0,91],  $p < 0,001$  (рисунок 2).

Среднее количество очагов с низкой интенсивностью свечения в кластере двухнитевых разрывов ДНК: чувствительность составила 50%, специфичность – 85,71%, AUC – 0,648 [95% ДИ: 0,51-0,76] при значении  $\leq 1,344$ ,  $p=0,046$ . Среднее количество разрывов двухнитевых ДНК в кластере: чувствительность составила 66,67%, специфич-

ность – 78,6%, AUC – 0,71 [95% ДИ: 0,57-0,81] при значении  $\leq 0,804$ ,  $p < 0,0033$ . Поврежденные клетки: чувствительность составила 66,67%, специфичность – 78,57%, AUC – 0,73 [95% ДИ: 0,59-0,83] при значении  $\leq 52,34$ ,  $p=0,001$ . Среднее количество очагов с низкой интенсивностью свечения двухнитевых разрывов ДНК: чувствительность составила 50%, специфичность – 85,7%, AUC – 0,65 [95% ДИ: 0,51-0,76] при значении  $\leq 1,344$ ,  $p=0,05$ .



Легенда: Sensitivity – Чувствительность, Foci overall – Всего очагов, Specificity – Специфичность.

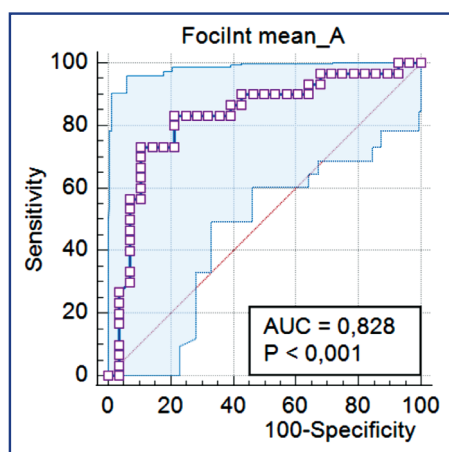
Рисунок 2 – ROC-кривая для параметра «среднее количество разрывов» при значении  $\leq 72,95$

По каналу APC (репарация) среди главных параметров репарации двухнитевых разрывов ДНК получены следующие результаты:

Среднее количество репарации двухнитевых разрывов ДНК в у.е.: чувствительность составила 73,33%, специфичность – 89,29%, AUC – 0,83 [95% ДИ: 0,70-0,91]  $p < 0,001$  (рисунок 3).

Среднее количество очагов с низкой интенсивностью свечения, репарации двухнитевых разрывов ДНК: чувствительность составила 33%, специфичность – 100%, AUC – 0,699 [95% ДИ: 0,56-0,81] при значении  $> 5,573$ ,  $p=0,0037$ .

В остальных параметрах двухнитевых разрывов и репараций ROC-кривой статистической значимости не выявлено.



Легенда: Sensitivity – Чувствительность, Foci overall – Всего очагов, Specificity – Специфичность

Рисунок 3 – ROC-кривая для параметра «среднее количество репараций» разрывов при значении  $\leq 33,5$

**Обсуждение:** Проведено недостаточно исследований для оценки  $\gamma$ H2AX у пациентов с РЖ. Согласно исследованию Chang и соавт. с участием 44 пациентов с язвенной болезнью желудка до и после эрадикации *H. pylori*, при проведении анализа на фрагментацию ДНК ( $\gamma$ H2AX и фосфо-53BP1) на гистологических тканях средний показатель экспрессии  $\gamma$ H2AX был значительно выше в эпителии желудка, инфицированном *H. pylori*, по сравнению с эпителием желудка, эрадицированным *H. pylori* ( $8,8 \pm 5,5$  против  $6,2 \pm 5,3$  соответственно;  $p=0,008$ ). Показатель экспрессии фосфо-53BP1 между до и после эрадикации *H. pylori* статистически не отличался, но имел тенденцию быть выше при инфекции *H. pylori*. Фрагментация ДНК была значительно сильнее развита в клеточных линиях после заражения *H. pylori* [10].

В корейском исследовании Kim и др. тканевые микрочипы из материалов 121 пациента, перенёсших операцию по поводу рака желудка, и 51 пациента после эндоскопической резекции аденомы желудка были подвергнуты иммуногистохимическому окрашиванию на маркеры 53BP1 и гамма-H2AX. Цель исследования состояла в том, чтобы определить различия в экспрессии 53BP1 и гамма-H2AX – маркеров двухнитевых разрывов ДНК – среди нормальных тканей, тканей аденомы желудка и аденокарциномы желудка. Нормальные ткани были собраны из тканей без гистологически подтвержденной клеточной атипии, полученных от пациентов с аденокарциномой желудка. Согласно результатам исследования, в клетках карциномы желудка экспрессия 53BP1 и гамма-H2AX была высокой по сравнению с нормальными эпителиальными клетками и клетками аденомы желудка ( $p < 0,01$ ). Не было выявлено различий в экспрессии 53BP1 и гамма-H2AX между нормаль-

ным эпителием и аденомой желудка. Экспрессия 53BP1 в аденоме с атипизмом II и III степени была более повышенной, чем при атипизме I степени. Экспрессия 53BP1 и гамма-H2AX достоверно не различалась по клинико-патологическим параметрам у пациентов с аденокарциномой желудка [11].

Xie и соавт. обнаружили корреляцию сверхэкспрессии  $\gamma$ H2AX при РЖ с локализацией и дифференцировкой опухоли, глубиной инвазии, стадией TNM и метастазированием в лимфатические узлы [12].

**Заключение:** Учитывая статистические различия между условно здоровыми лицами и пациентами РЖ в результатах двухнитевых разрывов и репарационной активности ДНК, можно предположить клиническую значимость исследования  $\gamma$ H2AX и 53BP1 в качестве диагностических биомаркеров у пациентов с РЖ.

**Список использованных источников:**

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020. Kazakhstan fact sheets. 02.11.23. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/398-kazakhstan-fact-sheets.pdf>
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Incidence, Both sexes, age [0-85+] Kazakhstan. 06.11.2023. [https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?types=0&sexes=0&mode=cancer&group\\_populations=1&multiple\\_populations=0&multiple\\_cancers=1&cancers=7&populations=398&years=2030](https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?types=0&sexes=0&mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=0&multiple_cancers=1&cancers=7&populations=398&years=2030)
3. Moehler M., Högner A., Wagner A. D., Obermannova R., Alsina M., Thuss-Patience P., van Laarhoven H., Smyth E. Recent progress and current challenges of immunotherapy in advanced/metastatic esophagogastric adenocarcinoma // Eur. J. Cancer. – 2022. – Vol. 176. – P. 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.08.023>
4. Ye Z., Shi Y., Lees-Miller S.P., Tainer J.A. Function and Molecular Mechanism of the DNA Damage Response in Immunity and Cancer Immunotherapy // Front. Immunol. – 2021. – Vol.12. – Art. no. 797880. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.797880>
5. Dietlein F., Thelen L., Reinhardt H.C. Cancer-specific defects in DNA repair pathways as targets for personalized therapeutic approaches // Trends Genet. – 2014. – Vol. 30. – P. 326-339. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2014.06.003>
6. O'Connor M.J. Targeting the DNA damage response in cancer // Mol. Cell. – 2015. – Vol. 60. – P. 547-560. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.10.040>
7. Stope M.B. Phosphorylation of histone H2A.X as a DNA-associated biomarker (Review) // World Acad. Sci. J. – 2021. – Vol. 3. – P. 31. <https://doi.org/10.3892/wasj.2021.102>
8. Sekiguchi M., Matsushita N. DNA Damage Response Regulation by Histone Ubiquitination // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23 (15). – P. 8187. <https://doi.org/10.3390/ijms23158187>
9. Banjarnahor C.T.U., Hardiany N.S., Wahjoepramono E.J., Hariyanto A.D., Sadikin M. High concentration of  $\gamma$ -H2AX correlates with a marker of apoptotic suppression and PI3K/Akt pathway upregulation in glioblastoma multiforme // Oncol. Lett. – 2023. – Vol. 25 (4). – Art. no. 149. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13735>
10. Zamperone A., Cohen D., Stein M., Viard C., Müsch A. Inhibition of polarity-regulating kinase PAR1b contributes to Helicobacter pylori inflicted DNA Double Strand Breaks in gastric cells // Cell. Cycle. – 2019. – Vol. 3. – P. 299-311. <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1560121>
11. Kim J.H., Kim S.S., Byun S.W., Chang Y.J., Kim J.S., Kim J.K., Cho H.J., Lim K.W., Jung E.S. Double strand break of DNA in gastric adenoma and adenocarcinoma // Korean J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 55 (1). – P. 19-25. <https://doi.org/10.4166/kjg.2010.55.1.19>
12. Xie C., Xu L.Y., Yang Z., Cao X.-M., Li W., Lu N.-H. Expression of  $\gamma$ H2AX in various gastric pathologies and its association with Helicobacter pylori infection // Oncol. Lett. – 2014. – Vol. 7 (1). – P. 159-163. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1693>

АНДАТПА

**АСҚАЗАННЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР НАУҚАСТАРДА ДИАГНОСТИКАЛЫҚ МАРКЕР РЕТІНДЕ ЛИМФОЦИТТЕРДІҢ ДНҚ ЫДЫРАУЫ ЖӘНЕ ҚАЛПЫНА КЕЛУІ**

А.Б. Туляева<sup>1</sup>, Е.М. Изтлеуов<sup>1</sup>, А.К. Койшыбаев<sup>1</sup>, П.А. Айтмағамбет<sup>1</sup>, Н.М. Иманбаев<sup>1</sup>, Г.А. Журабекова<sup>1</sup>, Г.А. Батырова<sup>1</sup>, Д.А. Жолмухамедова<sup>1</sup>, Н.М. Кереева<sup>1</sup>, М.А. Айтмағамбетова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Қостізбекті ДНҚ үзілістері ошақтарының уақытылы анықталуы, содан кейінгі репарация механизмінің басталуы ДНҚ зақымдалуына жалпы жауап беруде маңызды рөл атқарады. Өйткені, қос тізбекті ДНҚ үзілістерін уақытылы жоймау және қалпына келтіру жолын бұзу, ісік дамуының ғана емес, сонымен қатар онкологиялық процестің дамуының негізгі механизмі болып



табылады. Мақсатты емдеудің жақсартылған нәтижесіне жету үшін, қостізбекті ДНҚ үзілістерінің ошақтарын анықтауда биомаркерлерді іздеу қажет.

**Зерттеу мақсаты:** Шартты дені сау адамдар мен асқазан обыры бар емделушілер арасындағы  $\gamma$ -H2AX, 53BP1 параметрлеріндегі қос тізбекті үзілістер мен ДНҚ репарация белсенділігінің салыстырмалы айырмашылығын бағалау.

**Әдістері:** Асқазан обыры бар науқастарда ( $n=30$ ) және шартты сау адамдарда ( $n=30$ ) автоматтандырылған AKLIDES® жүйесін пайдалана отырып, лимфоциттерде  $\gamma$ -H2AX, 53BP1 параметрлері бар ошақтарды талдау.

**Нәтижелері:** Дені сау адамдар мен асқазан обыры бар науқастар арасында  $\gamma$ -H2AX параметрлерінде статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды: «Үзілістердің жалпы саны» ( $p=0,001$ ), «Үзіліс ошақтары бар ядролар саны» ( $p=0,015$ ), «Бір жасушадағы үзілістердің орташа саны» ( $p=0,016$ ), «Жасушадағы барлық үзілістердің орташа мәні» ( $p=0,001$ ), сондай-ақ 53BP1 параметрлерінде: «Репарация ошақтары бар ядролар саны» ( $p=0,001$ ), «Шартты бірліктерде репарацияның ағару қарқындылығының орташа мәні» ( $p=0,001$ ), «Бір жасушадағы репарацияның орташа саны» ( $p=0,001$ ), «Ағару қарқындылығы төмен зақымдалған ұяшықтар» ( $p=0,019$ ).

**Қорытынды:** Қос тізбекті ДНҚ жіпшелерінің үзіліс пен репарация активтілігін көрсететін биомаркерлер ( $\gamma$ -H2AX, 53BP1) клиникалық тұрғыдан дербестенген диагностикалық әлеуеті анықталды.

**Түйінді сөздер:** ДНҚ қос тізбекті үзілуі,  $\gamma$ -H2AX, 53BP1, асқазан обыры.

## ABSTRACT

### DNA BREAKS AND REPAIR IN LYMPHOCYTES AS A DIAGNOSTIC MARKER IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

A.B. Tulyayeva<sup>1</sup>, E.M. Iztleuov<sup>1</sup>, A.K. Koishybaev<sup>1</sup>, P.A. Aitmagambet<sup>1</sup>, N.M. Imanbayev<sup>1</sup>, G.A. Zhurabekova<sup>1</sup>, G.A. Batyrova<sup>1</sup>, D.A. Zholmukhamedova<sup>1</sup>, N.M. Kereeva<sup>1</sup>, M.A. Aitmagambetova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University» NCJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Timely detection of foci of double-strand DNA breaks with subsequent initiation of the repair mechanism plays a crucial role in the overall response to DNA damage. Untimely resolution of double-strand DNA breaks and disruptions in the repair pathway constitute a fundamental mechanism in cancer development and progression. A search for biomarkers is needed to identify foci of double-strand DNA breaks and achieve a better outcome of targeted therapy.

**The study aimed to** identify comparative differences in double-strand breaks and DNA repair activity in  $\gamma$ -H2AX and 53BP1 parameters in conditionally healthy individuals and patients with gastric cancer.

**Methods:** Analysis of focal points of  $\gamma$ -H2AX, 53BP1 with lymphocyte parameters using the automated AKLIDES® system in gastric cancer patients ( $n=30$ ) and conditionally healthy individuals ( $n=30$ ).

**Results:** Statistically significant differences were found between conditionally healthy individuals and patients with gastric cancer in  $\gamma$ -H2AX parameters: 'Total number of breaks' ( $p=0.001$ ), 'Number of nuclei with break foci' ( $p=0.015$ ), 'Average number of breaks per cell' ( $p=0.016$ ), 'Mean value of all break foci per cell' ( $p=0.001$ ), and in 53BP1 parameters: 'Number of nuclei with repair foci' ( $p=0.001$ ), 'Mean intensity of repair fluorescence in arbitrary units' ( $p=0.001$ ), 'Mean number of repairs per cell' ( $p=0.001$ ), and 'Damaged cells with low fluorescence intensity' ( $p=0.019$ ).

**Conclusion:** Biomarkers of double-strand DNA breaks with repair activity ( $\gamma$ -H2AX, 53BP1) have clinical significance, contributing to the development of targeted medicine in oncology.

**Keywords:** Double-strand DNA breaks,  $\gamma$ -H2AX, 53BP1, gastric cancer.

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

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

**Вклад авторов:** вклад в концепцию – Журабекова Г.А.; научный дизайн – Туляева А.Б., Кереева Н.М., Айтмагамбет П.Ж.; исполнение заявленного научного исследования – Туляева А.Б., Батырова Г.А., Айтмагамбетова М.А., Жолмухамедова Д.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Койшыбаев А.К., Изтлеуов Е.М.; создание научной статьи – Иманбаев Н.М.

**Сведения об авторах:**

**Туляева Анар Балкашевна (корреспондирующий автор)** – PhD, асс. каф. онкологии НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77016599861, e-mail: dekart\_85@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7149-0121;

**Изтлеуов Ерболат Маратович** – к.м.н., руководитель кафедры «Радиология» НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77756988866, e-mail: ermar80@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5303-8593;

**Койшыбаев Арип Кубекович** – к.м.н., ассоциированный профессор, руководитель кафедры «Онкология» НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77053800481, e-mail: arip\_koish@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-6164-8009;

**Иманбаев Наурызбай Максотович** – PhD докторант по специальности «Медицина», НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77019450703, e-mail: nauрызбай92@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-8339-9373;

**Жолмухамедова Динара Алматовна** – асс. каф. онкологии НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77010322208, e-mail: dinok\_245@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5303-8593;

**Кереева Нургул Мейримова** – к.м.н., доцент каф. онкологии НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77014536721, e-mail: nrg177@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6205-4029;

**Журабекова Гульмира Атагулловна** – к.м.н., ассоциированный профессор, проректор по стратегическому развитию, науке и международному сотрудничеству НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77021578313, e-mail: gzhurabekova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-2166-3095;

**Батырова Гульнара Арыстангалиевна** – PhD, руководитель кафедры «Клинической лабораторной диагностики» НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77016497460, e-mail: batyrovagulnara77@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-7970-4059;

**Айтмаганбет Перизат Ж.** – PhD, и.о. доцента кафедры «Общественного здоровья и здравоохранения» НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77023398577, e-mail: pki.kz@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1958-0493;

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

**Адрес для корреспонденции:** Туляева А.Б., НАО Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, ул. Маресьева 68, г. Актобе, 030019, Республика Казахстан.

# ЛЕЧЕНИЕ ИНТРАПАРЕНХИМАЛЬНОЙ ХОРДОИДНОЙ МЕНИНГИОМЫ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Н.А. РЫСКЕЛЬДИЕВ<sup>1</sup>, Б.Б. ЖЕТПИСБАЕВ<sup>1</sup>, Д.К. ЖАКСЫБАЕВ<sup>1</sup>, Д.Т. БЕРДИБАЕВА<sup>1</sup>,  
Д.И. ДУБЧЕВ<sup>2</sup>, Д.О. ПОЧИВАЛОВ<sup>1</sup>, А.К. КУРМАНАХУНОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО «Национальный Центр Нейрохирургии», Астана, Республика Казахстан;

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

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Существует множество форм менингиом, каждая из которых имеет свои особенности, как по гистологической структуре, так и в плане тактики лечения. Менингиомы являются наиболее часто встречаемыми внутричерепными новообразованиями, большинство из которых имеют экстрацеребральное расположение, а интрапаренхимальное их расположение является редким. Актуальность данной публикации состоит в описании редкого случая лечения интрапаренхимальной хордоидной менингиомы.

**Цель исследования** – описание случая лечения интрапаренхимальной хордоидной менингиомы.

**Методы:** В статье описан случай лечения интрапаренхимальной хордоидной менингиомы, которая является редкой по локализации, структуре и возможному сочетанию с другими системными заболеваниями.

**Результаты:** Пациент Б. был госпитализирован в клинику с целью оперативного лечения интракраниального новообразования. Основными симптомами были судороги, переходящие в эпилептический статус. Опухоль была удалена тотально, после чего отправлена на дальнейшее гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Проведенное исследование микропрепаратов выявило у пациента наличие хордоидной менингиомы.

В послеоперационном периоде, а также по данным контрольного осмотра через 3 месяца, у пациента отмечено снижение количества судорог, отсутствовал переход судорог в эпилептический статус. Проведенный МРТ-контроль показал отсутствие рецидива роста новообразования.

**Заключение:** Хордоидная менингиома представляет собой редкий подтип менингиом II степени согласно классификации ВОЗ и часто нуждается в дальнейшей лучевой терапии, что особенно актуально при частичном и субтотальном удалении, ввиду чуть более высокого риска рецидива в сравнении с менингиомами I степени. Также стоит выделить то, что существуют как обособленные формы заболевания, так и связанные с синдромом Кастлемана. При этом заболевание может протекать бессимптомно в течение довольно длительного периода времени, что требует в дальнейшем нахождения пациента на диспансерном наблюдении.

**Ключевые слова:** менингиома, хордоидная менингиома, интрапаренхимальная менингиома, синдром Кастлемана.

**Введение:** Хордоидная менингиома, в соответствии с пятым изданием классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021 года, относится ко второй степени злокачественности из-за повышенного риска рецидива [1]. При этом данный вид менингиомы весьма редок, а встречаемость составляет менее 1% от всех менингиом [2, 3]. Первое упоминание термина «хордоидной менингиомы» принадлежит Керес et al., которые в 1988 г. описали ее связь с синдромом Кастлемана [4]. Однако стоит учесть, что связь с систематическими заболеваниями часто отсутствует [5]. Гистологически данный вид менингиом характеризуется веретенообразными или уплощенными клетками с эозинофильной цитоплазмой, расположенной в дольках и окруженными базофильной миксоидной стромой, богатой муцином. Это обеспечивает возможность окрашивания стеклопрепаратов Шиф-йодной кислотой и ализановым синим [6, 7]. Следует отметить, что визуальные методы исследования не выявляют существенных различий в характеристиках сигнала или повышении контрастности между хордоидной менингиомой и другими типами менингиом [8], за исключением режима ADC при магнитно-резонансной томографии (МРТ), при котором наблюдается незначительно высокий коэффициент диффузии [9, 10].

**Цель исследования** – описание случая лечения интрапаренхимальной хордоидной менингиомы.

**Материалы и методы:** В статье описан случай лечения интрапаренхимальной хордоидной менингиомы, которая является редкой по локализации, структуре и возможному сочетанию с другими системными заболеваниями. Пациент предоставил подписанное информированное согласие на проведение манипуляций, а также на использование результатов его лечения в научных исследованиях, учебных, научных и рекламных целях.

### Клинический случай:

**Информация о пациенте:** Мужчина Б., 25 лет. В 2017 году у данного пациента появились генерализованные тонико-клонические судороги, во время которых больной находился в сознании. Судороги начинались с онемения левой руки, а также проявлялись во время сна. За несколько дней до возникновения указанных жалоб пациент перенес сотрясение головного мозга, ушиб мягких тканей волосистой части головы. Из особенностей жизненного анамнеза пациента можно выделить лишь тот факт, что, по его словам, он многократно участвовал в конфликтах, сопровождаемых частыми ударами по голове. Однако учиты-

вать этот фактор в развитии новообразования весьма спорно. Несмотря на существующий ряд исследований, описывающих увеличение частоты развития новообразований головного мозга у людей, перенесших черепно-мозговую травму, систематический обзор, проведенный Darsh S. et al, показал отсутствия статистически значимой связи между перенесенной черепно-мозговой травмой и новообразованиями головного мозга [11].

**Клинические данные:** После проведения компьютерной томографии (КТ) и МРТ головного мозга были диагностированы: «Менингиоматоз. Множественные мелкие новообразования передней, средней трети фалькса. Кальцифицированное новообразование теменной доли справа». От оперативного лечения пациент воздерживался, лечился консервативно. Принимал финлепсин 200 мг 2 раза в день. С марта 2023 года отмечено резкое увеличение количества судорог, частый переход судорог в эпилептический статус.

**Диагностика:** В марте 2023 г. была проведена компьютерная томография головного мозга. На КТ в аксиальных и фронтальных проекциях отмечается гиперденное новообразование теменной области справа размером 1,36×1,24×1,4 см. Множественные мелкие гиперденные новообразования передней и средней трети фалькса, предположительно кальцинаты (рисунок 1). В динамике, в течение последнего месяца отмечает ухудшение состояния в виде судорожного синдрома с переходом в эпи-статус, который трудно купировался медикаментами. Пациент был проконсультирован нейрохирургами «Национального центра нейрохирургии» (г. Астана, Республика Казахстан). Учитывая характер патологического процесса, а также отсутствие эффекта от консервативного лечения, больному было рекомендовано оперативное лечение в объеме «Краниотомия теменной кости справа. Микрохирургическое удаление новообразования теменной доли справа с применением нейронавигации и нейромониторинга» (рисунок 2).

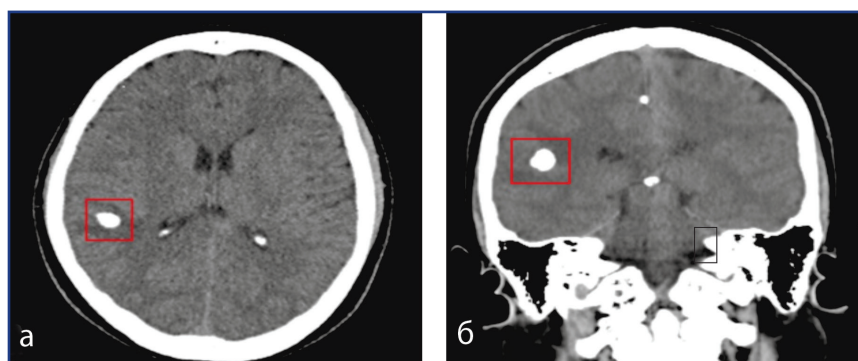


Рисунок 1 – КТ головного мозга в дооперационном периоде:  
а – аксиальная проекция, б – фронтальная проекция



Рисунок 2 – Планируемый разрез и проекционное расположение образования

**Лечение:** Оперативное лечение было проведено в стандартном режиме, опухоль удалена totally. Характерной чертой являлась анатомическая особен-

ность в виде выраженной спаянности твердой мозговой оболочки с костью. КТ-контроль был проведен на следующие сутки (рисунок 3).

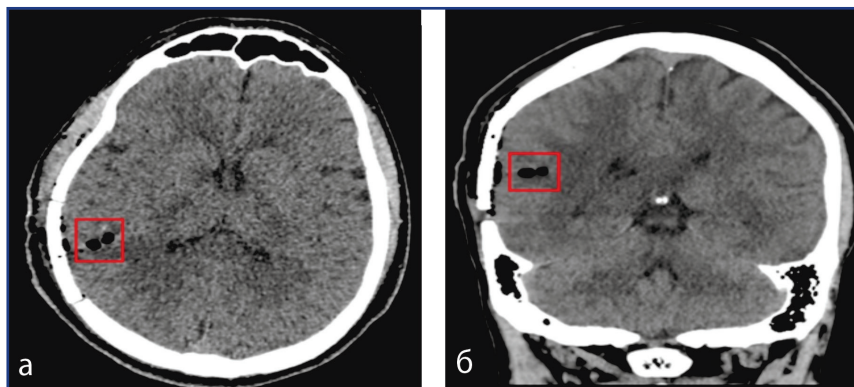


Рисунок 3 – КТ исследование в послеоперационном периоде: а – аксиальная проекция, б – фронтальная проекция

Фрагменты удаленного образования были направлены на исследование в Патологоанатомическое отделение, фиксированы в течение суток в 10% нейтральном забуференном формалине. После традиционной проводки препараты были окрашены гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось автоматизированным путем при помощи иммуноштейнера Ventana Bench Mark XT с применением антител Ventana Roche. Микроскопическое исследование осуществлялось при помощи микроскопа OLYMPUS, при общем увеличении  $\times 100$ ,  $\times 200$ .

В препаратах опухолевая ткань была представлена гнездно-очаговыми разрастаниями хрящевой ткани, между которыми были видны фибробластоподобные клетки и тонкостенные сосуды (рисунок 4). Иммуногистохимически опухолевые клетки очагово экспрессировали эпителиальный мембранный антиген (EMA) и виментин, в единичных случаях – прогестерон (рисунки 5, 6).

На основании патогистологического и иммуногистохимического исследований установлен диагноз – «Хордоидная менингиома, WHO grade 2, ICD-Ocode 9538/1».

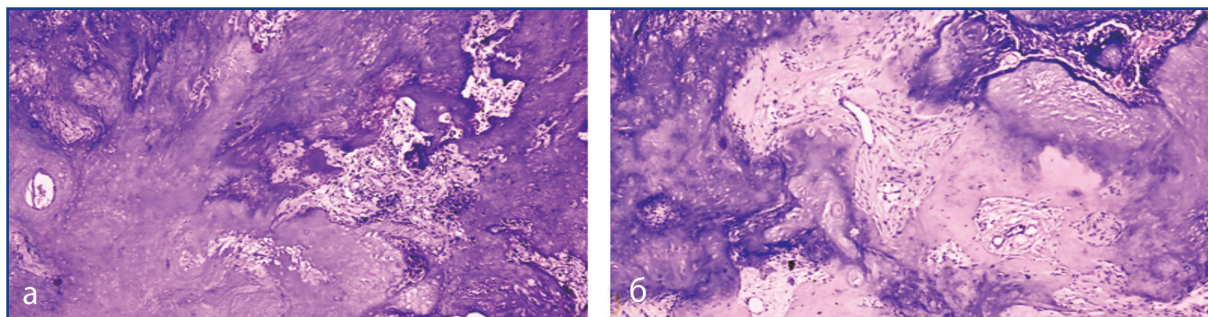


Рисунок 4 – Хордоидная менингиома: а – увеличение  $\times 100$ , б – увеличение  $\times 200$ . Окраска гематоксилином и эозином. Исп. микроскоп OLYMPUS (Япония)

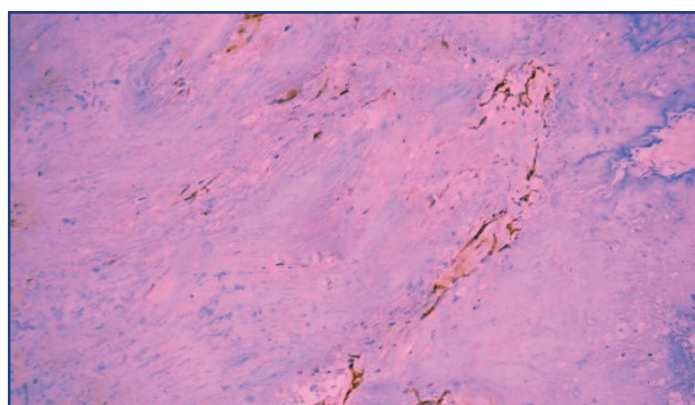


Рисунок 5 – Иммуногистохимическое исследование, увеличение  $\times 100$ . Очагово-положительная реакция к EMA. Исп. микроскоп OLYMPUS (Япония)

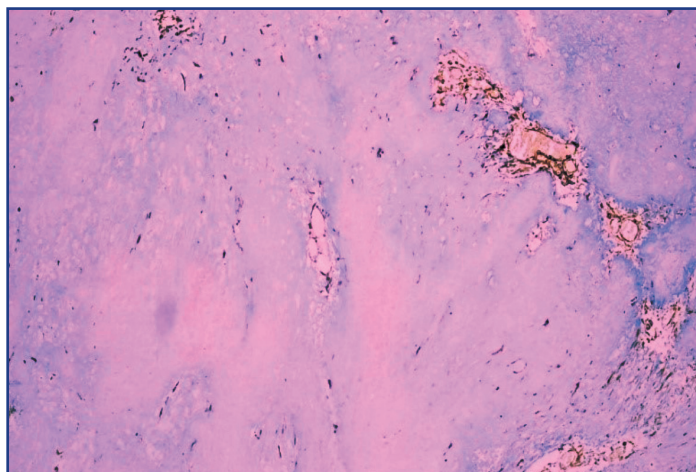


Рисунок 6 – Иммуногистохимическое исследование, увеличение  $\times 100$ . Очаговая позитивная реакция к виментину. Исп. микроскоп OLYMPUS (Япония)

В послеоперационном периоде у больного в динамике отмечается регресс болевого синдрома, головокружений и шаткости походки. Рана зажила первичным натяжением. Пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Контрольный осмотр через 3 месяца показал, что за наблюдаемый период времени у пациента количество судорог снизилось, перехода судорог в эпилептический

статус не отмечалось. Прием антиконвульсантов по рекомендации курирующего невролога продолжается, дозировка препарата снижена. Контрольные результаты МРТ головного мозга в режиме T1-взвешенного изображения с контрастным усилением представлено на рисунке 7.

В таблице 1 представлена временная шкала описанного случая лечения интрапаренхимальной хордоидной менингиомы.

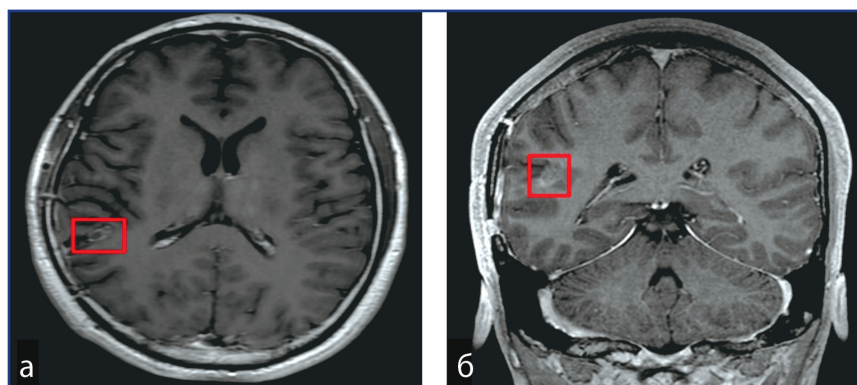


Рисунок 7 – Контрольное МРТ головного мозга через 3 месяца после операции: а – аксиальная проекция, б – фронтальная проекция

Таблица 1 – Временная шкала клинического случая

Дата	Симптомы (судороги)	Метод диагностики и лечения
2017 г.	Начало симптомов	Медикаментозная терапия (назначение антиконвульсантов)
Март 2023 г.	Ухудшение (увеличение количества судорог и частые переходы в эпилептический статус)	Оперативное лечение (июнь 2023 г.)
Послеоперационный период (с июня 2023 г.)	Улучшение (снижение частоты судорог)	Медикаментозная терапия (снижение дозировки антиконвульсантов)

**Обсуждение:** Известен широкий спектр гистологических дифференциальных диагнозов хордоидной менингиомы, но иммуногистохимический анализ является значимым фактором, играющим важную роль в дифференциации этих опухолей [12].

В круг дифференциальной диагностики входят такие образования как хордома, хордоидная глиома, миксопапиллярная эпендимома, хондросаркома. Иммуногистохимически данная опухоль реактивна к ЕМА и виментину, в большинстве случаев положи-

тельна для маркеров D2-40, GFAP, при этом часто отмечается отрицательная реакция к протеину S-100 и цитокератину [13, 14].

Пациенты, у которых диагностирована хордоидная менингиома, как обособленно, так и в сочетании с другими системными заболеваниями, такими как синдром Кастлемана, требуют тщательного обследования и дополнительных исследований других систем организма для исключения возможных сопутствующих аутоиммунных и других онкологических заболеваний. Пациенты с

хордоидной менингиомой часто нуждаются в дальнейшей лучевой терапии, так как имеют немного чуть более высокий риск рецидива по сравнению с менингиомами I градации, особенно при субтотальной резекции [15].

Стоит также отметить интрапаренхимальное расположение новообразования, что довольно редко для первичных менингиом, так как большинство менингиом непосредственно прилегают к твердой мозговой оболочке [16].

**Заключение:** Таким образом, пациенты с подтвержденным диагнозом «хордоидная менингиома» должны находиться под наблюдением у онколога в течение длительного времени ввиду немного более высокого риска рецидива в сравнении с менингиомами I степени. Также следует отметить, что существуют как обособленные формы заболевания, так и те, которые связаны с синдромом Кастелмана. При этом бессимптомное течение может протекать довольно длительное время, что в дальнейшем требует нахождения пациента на диспансерном наблюдении. Учитывая возможный риск развития сопутствующих онкологических заболеваний, даже при малейших симптомах последних, необходимо провести тщательное дообследование.

Верный и своевременный диагноз, установленный благодаря проведенным диагностическим мероприятиям, является ключевым фактором для последующего ведения пациентов и профилактики серьезных осложнений.

#### Список использованных источников:

- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary // *Neuro Oncol.* – 2021. – Vol. 23(8). – P. 1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Tahta A., Genc B., Cakir A., Sekerci Z. Chordoid meningioma: report of 5 cases and review of the literature // *Br. J. Neurosurg.* – 2023. – Vol. 37(1). – P. 41-44. <https://doi.org/10.1080/02688697.2020.1861436>
- Prokopenko M., Wierzbica-Bobrowicz T., Grajkowska W., Stepień T., Sobstyl M. Chordoid Meningioma. Case Report and Review of the Literature // *Niger J. Clin. Pract.* – 2022. – Vol. 25(1). – P. 1-4. [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_667\\_20](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_667_20)
- Daoud E.V., Zhu K., Mickey B., Mohamed H., Wen M., Delorenzo M., Tran I., Serrano J., Hatanpaa K.J., Raisanen J.M., Snuderl M., Cai C. Epigenetic and genomic profiling of chordoid meningioma: implications

for clinical management // *Acta Neuropathol. Commun.* – 2022. – Vol. 10(1). – P. 56. <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01362-3>

5. Mitsuhashi T., Ono S., Inohara T., Otomo T., Aoki A., Ueki Y. Chordoid meningioma – case report // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* – 2006. – Vol. 46(1). – P. 37-40. <https://doi.org/10.2176/nmc.46.37>

6. Jadhav N.K., Alugol R., Mudumba V., Uppin M. Orbital Chordoid Meningioma // *Neurol. India.* – 2022. – Vol. 70(5). – P. 2156-2158. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.359271>

7. Turner C.P., McLay J., Hermans I.F., Correia J., Bok A., Mehrabi N., Gock S., Hight B., Curtis M.A., Dragunow M. Tumour infiltrating lymphocyte density differs by meningioma type and is associated with prognosis in atypical meningioma // *Pathology.* – 2022 – Vol. 54(4). – P. 417-424. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2021.10.002>

8. Sadashiva N., Poyuran R., Mahadevan A., Bhat D.I., Somanna S., Devi B.I. Chordoid meningioma: a clinico-pathological study of an uncommon meningioma // *J. Neurooncol.* – 2018. – Vol. 137(3). – P. 575-582. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2748-1>

9. Baal J.D., Chen W.C., Solomon D.A., Pai J.S., Lucas C.H., Hara J.H., Oberheim Bush N.A., McDermott M.W., Raleigh D.R., Villanueva-Meyer J.E. Preoperative MR Imaging to Differentiate Chordoid Meningiomas from Other Meningioma Histologic Subtypes // *AJNR.* – 2019. – Vol. 40(3). – P. 433-439. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5996>

10. Pond J.B., Morgan T.G., Hatanpaa K.J., Yetkin Z.F., Mickey B.E., Mendelsohn D.B. Chordoid Meningioma: Differentiating a Rare World Health Organization Grade II Tumor from Other Meningioma Histologic Subtypes Using MRI // *AJNR.* – 2015. – Vol. 36(7). – P. 1253-8. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4309>

11. Shah DS, Sanan A, Morell AA, Eichberg DG, Shah AH, Luther E, Lu VM, Elarjani T, Higgins DMO, Patel NV, Jagid JR, Ivan ME, Komotar RJ. Traumatic brain injury and subsequent brain tumor development: a systematic review of the literature // *Neurosurg Rev.* – 2022. – Vol. 45(5) – P. 3003-3018. <https://doi.org/10.1007/s10143-022-01819-y>

12. Sriam P.R. Chordoid meningioma, part of a multiple intracranial meningioma: a case report & review // *Malays J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 20(4). – P. 91-94

13. Bharti J.N., Elhence P., Bhaskar S., Garg P.K. Chondrosarcoma Skull Base: A Case Report // *Curr. Med. Imaging.* – 2023. – Vol. 19(11) – P. 1346-1350. <https://doi.org/10.2174/1573405619666230207144546>

14. Xi S., Zhang Y., Lin S., Liang J., Zeng J., Wu Q. Intraparenchymal chordoid meningioma: a case report and review of the literature // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2012. – Vol. 20(6). – P. 600-605. <https://doi.org/10.1177/1066896912449043>

15. Choy W., Ampie L., Lamano J.B., Kesavabhotla K., Mao Q., Parsa A.T., Bloch O. Predictors of recurrence in the management of chordoid meningioma // *J. Neurooncol.* – 2016. – Vol. 126(1). – P. 107-116. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1940-9>

16. Papic V., Lasic N., Jelaca B., Vuckovic N., Kozic D., Djilvesi D., Fimic M., Golubovic J., Pajicic F., Vulekovic P. Primary Intraparenchymal Meningiomas: A Case Report and a Systematic Review // *World Neurosurg.* – 2021. – Vol. 153. – P. 52-62. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.06.139>

#### АНДАТПА

### ИНТРАПАРЕНХИМАЛДЫҚ ХОРДОИДТЫ МЕНИНГОМАДЫ ЕМДЕУ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Н.А. Рыскельдиев<sup>1</sup>, Б.Б. Жетпісбаев<sup>1</sup>, Д.К. Жаксыбаев<sup>1</sup>, Д.Т. Бердібаева<sup>1</sup>,  
Д.И. Дубчев<sup>2</sup>, Д. О. Почивалов<sup>1</sup>, А. К. Курманахунов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан Республикасы;

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

**Өзектілігі:** Менингиомалардың көптеген формалары бар, олардың әрқайсысының гистологиялық құрылымы жағынан да, емдеу тактикасы жағынан да өзіндік ерекшеліктері бар. Менингиомалар ең жиі кездесетін интракраниальды өсінділер болып табылады, олардың көпшілігі экстрацеребральды орналасуға ие және олардың интрапаренхималық орналасуы сирек кездеседі.

**Зерттеудің мақсаты:** Интрапаренхималық хордоидты менингиоманы емдеу жағдайының сипаттамасы.

**Әдістері:** Мақалада локализациясы, құрылымы және басқа жүйелік аурулармен үйлесуі сирек кездесетін интрапаренхималық хордоидты менингиоманы емдеу жағдайы сипатталған.

**Нәтижелер:** Науқас Б.клиникаға интракраниальды неоплазманы жедел емдеу үшін кірді, негізгі шағымдар ұстамалардың болуы, олардың эпилепсиялық мәртебеге ауысуы болды. Ісік толығымен алынып тасталды, содан кейін ол одан әрі гистологиялық және иммуногистохимиялық зерттеуге жіберілді. Микропрепараттарды зерттеу пациентте хордоидты менингиоманың болуын анықтады. Операциядан кейінгі кезеңде, сондай-ақ 3 айдан кейін бақылау тексеруінің мәліметтері бойынша, науқаста ұстамалар санының төмендеуі байқалды, ұстамалардың эпилепсиялық мәртебеге ауысуы болмады. Жүргізілген МРТ бақылауы неоплазманың өсуінің қайталануының жоқтығын көрсетті.

**Қорытынды:** Хордоидты менингиома ДДҰ классификациясына сәйкес II дәрежелі менингиомалардың сирек кездесетін кіші түрі болып табылады және көбінесе сәулелік терапияны қажет етеді, бұл әсіресе ішінара және субтотальды алып тастауда. I дәрежелі менингиомалармен салыстыранда қайталану қаупінің сәл жоғары болуына байланысты. Сондай-ақ, аурудың жеке формалары да, Кастельман синдромымен байланысты да бар екенін атап өткен жөн, ал асимптоматикалық курс өте ұзақ уақыт өтуі мүмкін, бұл пациенттің диспансерлік бақылауда болуын талап етеді.

**Түйінді сөздер:** менингиома, хордоидты менингиома, интрапаренхималық менингиома, Кастльман синдромы.

## ABSTRACT

**TREATMENT OF INTRAPARENCHYMAL CHORDOID MENINGIOMA:  
A CLINICAL CASE**

*N.A. Ryskeldiyev<sup>1</sup>, B.B. Zhetpisbaev<sup>1</sup>, D. K. Zhaxybayev<sup>1</sup>, D.T. Berdibaeva<sup>1</sup>,  
D.I. Dubchev<sup>2</sup>, D.O. Pochivalov<sup>1</sup>, A.K. Kurmanakhunov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>«National Center for Neurosurgery» JSC, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Meningioma has many forms, each with a specific histological structure and treatment tactics. Meningiomas are the most common intracranial neoplasms, most of which have an extracerebral location, and their intraparenchymal location is rare.

**The purpose was to describe a case of treatment of intraparenchymal chordoid meningioma.**

**Methods:** The article describes a case of treatment of intraparenchymal chordoid meningioma, which is rare in localization, structure, and possible combination with other systemic diseases.

**Results:** Patient B. was admitted to the clinic for surgical treatment for an intracranial neoplasm; the main complaints were the presence of seizures and their transition to epileptic status. The tumor was removed completely, after which it was sent for further histological and immunohistochemical examination. The examination of micro slides revealed the presence of chordoid meningioma in the patient. In the postoperative period, as well as at control examination after 3 months, the patient showed a decrease in the number of seizures and no transition to epileptic status. MRI control showed no relapse of tumor growth.

**Conclusion:** WHO classifies chordoid meningioma as a rare grade II meningioma. Chordoid meningioma often requires further radiation therapy, especially with partial or subtotal removal, due to a slightly higher risk of relapse compared to grade I meningiomas. This disease can occur independently or in association with Castleman syndrome and can be asymptomatic for a long time; this requires further follow-up of the patient.

**Keywords:** meningioma, chordoid meningioma, intraparenchymal meningioma, Castleman syndrome.

---

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

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Вклад авторов:** вклад в концепцию – Рыскельдиев Н.А., Дубчев Д.И.; научный дизайн – Бердибаева Д.Т.; исполнение заявленного научного исследования – Жетписбаев Б.Б.; интерпретация заявленного научного исследования – Курманахунов А.К., Почивалов Д.О.; создание научной статьи – Жаксыбаев Д.К.

**Сведения об авторах:**

**Рыскельдиев Н.А.** – к.м.н., зав. отделением нейрохирургии патологии головного мозга АО «Национальный Центр Нейрохирургии», Астана, Республика Казахстан, тел. +77787118710, e-mail: nurzhan68@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6728-2610;

**Жетписбаев Б.Б.** – зав. патологанатомическим отделением АО «Национальный Центр Нейрохирургии», Астана, Республика Казахстан, тел. +77016839227, e-mail: zhetpisbaev@list.ru, ORCID ID: 0000-0002-7068-7827;

**Жаксыбаев Д. К. (корреспондирующий автор)** – нейрохирург отделения нейрохирургии патологии головного мозга АО «Национальный Центр Нейрохирургии», Астана, Республика Казахстан, тел. +77756534256, e-mail: dauren\_kazahstan@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-3292-2002;

**Бердибаева Д.Т.** – невролог отделения нейрохирургии патологии головного мозга АО «Национальный Центр Нейрохирургии», Астана, Республика Казахстан, тел. +77024709335, e-mail: dinara-berdibaeva@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-4475-2464;

**Дубчев Д.И.** – к.м.н., нейрохирург АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77775810636, e-mail: damirdi@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-0076-7086;

**Почивалов Д.О.** – резидент-нейрохирург АО «Национальный Центр Нейрохирургии», Астана, Республика Казахстан, тел. +77018036065, e-mail: pochivalov.david@gmail.ru, ORCID ID: 0009-0008-4136-2549;

**Курманахунов А.К.** – нейрохирург отделения нейрохирургии патологии головного мозга АО «Национальный Центр Нейрохирургии», Астана, Республика Казахстан, тел. +77010705355, e-mail: Aidos336@mail.ru, ORCID ID: 0009-0002-0036-3920.

**Адрес для корреспонденции:** Жаксыбаев Д.К., АО «Национальный Центр Нейрохирургии», просп. Туран 34/1, Астана 010000, Республика Казахстан.

# ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫҚ КАРЦИНОМАНЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.А. ӘМІРҚҰЛОВА<sup>1,2</sup>, Г.А. ДЕРБІСАЛИНА<sup>2</sup>, Н.А. ШАНАЗАРОВ<sup>1</sup>, Ж.Б. БЕКБЕРГЕНОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Қазақстан Республикасы Президентінің Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» ШЖҚ РМК, Астана, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы

## АНДАТПА

**Өзектілігі:** Гепатоцеллюлярлық карцинома (ГЦК) - бауырдың біріншілік қатерлі ісігінің ең көп таралған түрі. Бауыр ісігінің бұл түрі тез прогрессиямен және нашар өмір сүру болжамымен сипатталады. ГЦК негізінде жатқан генетикалық механизмдерді түсіну диагностикалық және емдеудің жаңа тәсілдерін дамыту үшін үлкен маңызға ие.

**Зерттеудің мақсаты** – гепатоцеллюлярлық карциноманың дамуындағы генетикалық факторларды зерттеу.

**Материалдар мен әдістері:** Бұл шолуда әртүрлі әдебиет көздері, соның ішінде ғылыми мақалалар мен шолулар пайдаланылды. Әдебиеттерді іздеу PubMed, Cochrane кітапханасы, Scopus және Web of Science дерекқорларында «гепатоцеллюлярлық карцинома», «гендер» түйінді сөздері арқылы жүргізілді. Мақалаларды шолуға қосу олардың мазмұны мен зерттеу тақырыбына сәйкестігіне негізделді. Іздеу тереңдігі 5 жыл (2018–2023) болды.

**Нәтижелері:** Гепатоцеллюлярлық карциномамен байланысты әртүрлі гендер, соның ішінде ГЦК жиі мутацияланған гендер, сондай-ақ жасуша өсуін, апоптозды, метастазды және инвазияны реттеуде рөл атқаратын гендер талданды. ДНҚ метилденуі және хроматин модификациялары сияқты эпигенетикалық өзгерістер зерттелді. Сондай-ақ микроРНК-лардың, ұзақ кодталмаған РНК-лардың, айналымдағы микробөлшектердің және ГЦК диагностикасы мен болжамындағы басқа биомаркерлердің рөлдері қарастырылды.

**Қорытынды:** Осы шолуда қолданылған материалдар мен әдістер гепатоцеллюлярлық карциномамен байланысты гендер мен молекулалық механизмдердің кең ауқымын қамтуға мүмкіндік берді. Бұл механизмдерді түсіну бауыр ісігінің осы қауіпті түрімен күресудің жаңа диагностикалық және емдік тәсілдерін әзірлеуде маңызды рөл атқарады. Осы саладағы әрі қарай зерттеулер біздің білім қорымызды кеңейтуге көмектеседі және пациенттер үшін ГЦК емдеудің жақсаруына әкеледі.

**Түйінді сөздер:** гепатоцеллюлярлық карцинома, бауыр ісігі, ген, қауіп факторы.

**Кіріспе:** Бауырдың бастапқы қатерлі ісігі оның 75-85%-ы гепатоцеллюлярлық карцинома, бұл қатерлі ісіктің ең көп таралған алтыншы түрі [1, 2] және әлемдегі қатерлі ісіктен болатын өлімінің үшінші себебі [3, 4] болып табылады. 2020 жылы бауырдың бастапқы қатерлі ісігінен шамамен 906 000 жағдай және 830 000 өлім тіркелді, бұл аурушаңдық пен өлімнің арақатынасы 1-ге жақындады.

Негізгі қауіп факторларының әртүрлі таралуына байланысты бүкіл әлемде гепатоцеллюлярлық карцинома жиілігі біркелкі емес. Жағдайлардың 72%-ы Азияда (Қытайда 50%-дан астам), Еуропада 10%, Африкада 7,8%, Солтүстік Америкада 5,1%, Латын Америкасында 4,6% және Океанияда [5] 0,5%-ды құрайды.

Бауырдың бастапқы қатерлі ісігінің ең жоғары көрсеткіштері Азия елдерінде байқалады, онда бұл ауру ең көп таралған қатерлі ісіктердің ішінде бесінші және қатерлі ісік өлімінің екінші себебі болып табылады. Алайда Азияның жекелеген географиялық аймақтарында үлкен айырмашылықтар бар. Globocan 2020 мәліметтері бойынша, Моңғолияда аурушаңдық пен өлімнің (85,6 және 80,6/100,000) ең жоғары жас стандартталған көрсеткіші (ASR) тіркелген, ал Қытай Азиядағы жағдайлардың көпшілігін (62,4%), одан кейін Жапония (7,0%), Үндістанды (5,3%), Тайланд (4,2%) және Вьетнамда (4%) -ды [6] құрайды.

Ерлер арасында қатерлі ісіктің бұл түрі пайда болу жиілігі бойынша төртінші және қатерлі ісік өлімі бойынша екінші орында. Еркектерде әйелдермен салыстырғанда бауыр қатерлі ісігінің даму қаупі жоғары. Ерлер мен әйелдер арасындағы ГЦК жиілігінің жаһандық арақатынасы 2,8:1 құрайды [7].

Бауырдың алкогольсіз майлы ауруы (NAFLD) ГЦК дамуының негізгі себебі болып табылады. Алдағы 10 жылда Бауырдың алкогольсіз майлы ауруы таралуының 56%-ға дейін өсуі күтілуде, бұл өз кезегінде ГЦК пациенттерінің көбеюіне әкеледі [8].

ГЦК бүкіл әлемде маңызды медициналық проблема болып табылады. Гепатоциттер жасушаларынан (бауырдың негізгі жасушалары) пайда болатын бұл ісік тез дамуымен сипатталады және оны емдеу қол жетімді әдістермен шектеледі.

ГЦК-пациенттердің денсаулығы мен өмір сүруіне теріс әсер ететін бауырдың агрессивті қатерлі ісігі. ГЦК пайда болуы әртүрлі факторларға байланысты, соның ішінде вирустық инфекциялар (В және С гепатиті), бауырдың алкогольсіз майлы ауруы, алкогольді шамадан тыс тұтыну және кейбір генетикалық аурулар. ГЦК генетикалық негізін зерттеу берілген ісіктің дамуының молекулалық механизмдерін тереңірек түсінуге ықпал етеді, сонымен қатар диагностика, болжау, алдын алу және емдеудің жаңа тәсілдерін әзірлеуге негіз береді.

ГЦК дамуы жасуша пролиферациясы, ангиогенез процестері, метастаз және иммундық жүйені басу сияқты бірнеше патогендік механизмдерге қатысуы мүмкін көптеген генетикалық ауытқулармен байланысты. Соңғы жылдары ГЦК дамуында шешуші рөл атқаратын генетикалық өзгерістерді анықтау мен түсінуде айтарлықтай жетістіктерге қол жеткізілді. ДНҚ мен РНК секвенциясы сияқты заманауи геномды зерттеу әдістерінің көмегімен әртүрлі генетикалық мутацияларды, ген экспрессиясының өзгерістерін және ГЦК-мен бай-



ланысты эпигенетикалық модификацияларды анықтауға болады.

**Зерттеудің мақсаты** – гепатоцеллюлярлық карциноманың дамуының генетикалық факторларын зерттеу. Арнайы онкогендердегі мутациялар және тәуелді гендердегі ісік сияқты негізгі генетикалық өзгерістер, сондай-ақ сигнал беру жолдарындағы өзгерістер, эпигенетикалық модификациялар және ГЦК дамуына ықпал ететін басқа факторлар қарастырылады. Осы генетикалық өзгерістерді түсіну ГЦК диагностикасының, болжауының және емдеудің жаңа Стратегияларын жасауға көмектеседі, бұл пациенттердің өмір сүруі мен өмір сүру сапасын жақсартуға мүмкіндік береді

**Материалдар мен әдістер:** PubMed, Cochrane library, Scopus және Web of Science дерекқорлары бойынша іздеу жүргізілді және кілт сөздері бар мақалалар таңдалды: «Гепатоцеллюлярлық карцинома», «Ген», «Генетикалық болжаушылар».

Түйінді сөздер бойынша іріктелген мақалалардың жалпы саны 27 973 құрады, толық мәтінді мақалалар бөлінгеннен кейін 13 628 мақала ашық қолжетімділікте қалды. 2018 жылдан 2023 жылға дейінгі кезеңде жарияланымдар саны 5 411 құрады. Қосу критерийлері: бақылау зерттеулері, жүйелі шолулар мен мета-талдаулардың деректері. Ерекшелік критерийлері: қысқаша есептер, газет мақалалары, тезистер және жеке хабарламалар.

**Нәтижелері:** соңғы жылдары генетикалық зерттеулер бауырдың алкогольсіз майлы ауруының дамуына ықпал ететін (мысалы, *PNPLA3* және *TM6SF2*) және алдын алатын (мысалы, *HSD17B13*) бірқатар гендік полиморфизмдерді анықтады [9-11]. Осы факторлардың ішінде *PNPLA3* *RS738409* *I148M* генетикалық нұсқасы азиялық популяцияда ең дәйекті түрде қайталанды [12]. *PNPLA3* генетикалық нұсқасы кавказдық және қара нәсілділерге қарағанда Шығыс Азиялық пациенттер арасында жиі кездесетінін ескеру маңызды. Бұл метаболикалық жағдайлардың аздығына қарамастан Азияда алкогольсіз майлы бауыр ауруының салыстырмалы түрде жоғары таралуын ішінара түсіндіруі мүмкін. Кейбір когорттық зерттеулерде бұл гендік полиморфизмдер бауырдың алкогольсіз майлы ауруымен ғана емес, сонымен қатар оның фиброз және бауыр циррозы сияқты жетілдірілген кезеңдерімен де байланысты болды. Бұл өз кезегінде ГЦК қаупінің жоғарылауына әкеледі. Көп орталықты еуропалық зерттеу *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR*, *MBOAT7* және *HSD17B13* гендерін біріктіріп, бауырдың алкогольсіз майлы ауруы бар науқастарда және жалпы популяцияда ГЦК дамуын болжауға арналған полигендік қауіп көрсеткіштерін қалыптастырды. [13]. Бұл генетикалық маркерлердің көпшілігі азиялық популяцияда зерттелгенімен, бауырдың алкогольсіз майлы ауруымен байланысты ГЦК деректері негізінен жоқ. Сонымен қатар, азиялық популяцияда генетикалық маркерлердің таралуы мен функционалдық маңызы әртүрлі болуы мүмкін. Мысалы, *TM6SF2* *rs58542926* *E167K* нұсқасы барлық популяцияларда төмен жиілікте кездеседі, бірақ оның таралуы кавказдық және азиялық нәсілдегі науқастарда бірдей, ал латын және афроамерикандықтарда төмен [14]. *MBOAT7* генімен іргелес *rs641738* нұсқасы қытайлықтарға қарағанда кавказдық науқастарда жиі кездеседі және созылмалы В гепатиті (CGV) бар науқастарда бауырдың қабынуымен азырақ корреляцияланады [15]. Алайда, Гонконгта жүргізілген зерттеу бауырдың гистологиялық стеатозы да, *rs2854116* *APOC3* нұсқасы да CGV бар науқастарда ГЦК ауруымен байланысты екенін

көрсетті [16]. Бастапқыда *APOC3* генінің полиморфизмі азиялық үндістерде бауырдың алкогольсіз майлы ауруымен мен байланысты екендігі көрсетілген.

Эпигенетиканың рөлі (мысалы, ДНҚ метилденуі, гистондар мен кодталмаған РНҚ модификациясы) ГЦК-ге қатысты кеңінен зерттелді. Пайда болған деректер бұл процестердің бауырдың алкогольсіз майлы ауруы патогенезіне де қатысатынын көрсетеді [9,10].

ГЦК-дегі ең көп таралған генетикалық өзгерістердің бірі – *TP53* генінің мутациясы. *TP53* гені жасуша циклін, апоптозды және ДНҚ жөндеуді реттеуде шешуші рөл атқарады. ГЦК - дегі *TP53* генінің мутациясы әдетте ісіктің агрессивті түрімен және нашар болжаммен байланысты. Зерттеулер көрсеткендей, *TP53* генінде мутациялардың болуы ГЦК пациенттерінің өмір сүруінің болжамды факторы болуы мүмкін, бұл қолайсыз нәтижені көрсетеді [17, 18]. *TP53* генінің мутациялары сонымен қатар химиотерапия мен эпителийдің тіндік өсу факторының ингибиторлық препараттарын қоса алғанда, ГЦК емдеудің белгілі бір түрлеріне төзімділікпен байланысты болуы мүмкін

ГЦК-де жиі кездесетін генетикалық өзгерістердің тағы бірі- $\beta$ -катениннің белсендірілуіне әкелуі мүмкін *CTNNB1* геніндегі мутациялар, бұл өз кезегінде *wnt/\beta*-Катенин сигнализациясының қалыптан тыс белсендірілуіне ықпал етуі мүмкін. Бұл жасушалық өсудің дұрыс реттелмеуіне және нәтижесінде ГЦК дамуына әкелуі мүмкін [19, 20].

Бірнеше зерттеулер сонымен қатар *TERT* генінің полиморфизмдері мен ГЦК даму қаупінің жоғарылауы арасындағы байланысты анықтады [21-23]. Полиморфизмдер геннің жұмысына әсер ететін және белгілі бір аурулардың дамуына жағдай жасайтын генетикалық тізбектегі өзгерістерді білдіреді. Бұл *TERT* гені мен теломеразаны ГЦК диагностикасы мен емдеудің жаңа әдістерін әзірлеу үшін әлеуетті нысанаға айналдырады.

Зерттеушілердің пікірінше, *ARID1A* геніндегі мутациялар жасушалардың қалыпты өсуі мен бөлінуін қолдайтын гендердің экспрессиясында бірқатар өзгерістерді бастайтын ақуыз функциясының жоғалуына әкелуі мүмкін. Нәтижесінде бауыр қатерлі ісігінің дамуына ықпал ететін жағдайлар болуы мүмкін [24-26].

Басқа зерттеулер сонымен қатар *AXIN1* генінің экспрессиясының өзгеруі мен ГЦК пациенттерінің болжамы арасындағы байланысты анықтады [27, 28]. *AXIN1* геніндегі мутациялар *Wnt / \beta*-Катенин сигнал беру жолын белсендіруде рөл атқарады. *AXIN1* гені мен ГЦК арасындағы ең танымал байланыстардың бірі берілген геннің ісік супрессоры рөлін атқаратындығына байланысты. Бұл *AXIN1* гені *wnt/\beta*-катенин сигнал беру жолын реттеу арқылы ісіктердің өсуі мен дамуын тежей алатынын білдіреді. *AXIN1* геніндегі мутациялар оны ісікті басатын әсерден айыруы және ГЦК дамуына ықпал етуі мүмкін

Кейбір зерттеулер мутациялар немесе реттелмеу салдарынан *NFE2L2* генінің шамадан тыс белсендірілуі ГЦК қалыптасуына ықпал етуі мүмкін және пациенттердің өмір сүруінің қолайсыз болжамдарымен байланысты екенін көрсетеді. *NFE2L2* генінің экспрессиясының жоғары деңгейі емдеуге төзімділікпен және ГЦК химияға төзімділігімен де байланысты болуы мүмкін [29].

*HNF1A* геніндегі мутациялар әртүрлі патологиялық жағдайларға, соның ішінде бауырға байланысты генетикалық бұзылуларға әкелуі мүмкін [30]. *HNF1A* гені бауырдың жұмысын реттеуде маңызды рөл атқаратын ақуызды кодтайды.

Кейбір микроРНК қалыпты жасушалармен салыстырғанда бауыр обырының жасушаларында төмен немесе жоғары көріністі көрсетуі мүмкін. Бұл олардың ГЦК-мен байланысты процестерді реттеудегі мүмкін рөлін көрсетеді. Кейбір MIRNA, мысалы, miR-21, miR-221/222 және miR-122, ГЦК контекстінде кеңінен зерттелген [31, 32]. Олар ГЦК-нің әртүрлі аспектілерімен, соның ішінде аурудың ағымымен, ісіктің инвазивтілігімен, есірткіге төзімділікпен және ісікке байланысты сигнал беру жолдарын реттеумен байланысты болды. Адам геномындағы микроРНК-ның тұрақты экспрессиясы және әртүрлі функциялары оларды ерте қатерлі ісіктің диагностикалық биомаркерлері ретінде кандидат етеді [33-35].

ГЦК ісіктің тез өсуімен ғана емес, сонымен қатар қарқынды ангиогенезімен де сипатталады және VEGFA гені осы процестің негізгі реттеушілерінің бірі болып саналады. VEGFA экспрессиясының жоғарылауы әдетте ГЦК ісінде байқалады және нашар болжамның көрсеткіші болып табылады, өйткені ол қатерлі ісіктің агрессивті және жылдам үдемелі түрімен байланысты. Кейбір зерттеулер VEGFA ингибиторлары ГЦК терапиясында тиімді болуы мүмкін екенін көрсетті, өйткені олар ангиогенезді төмендетуге және ісіктің өсуін бәсеңдетуге қабілетті [29].

Аталған гендер мен олармен байланысты молекулалық механизмдер НСС контекстінде белсенді түрде зерттелуде. Олардың рөлі мен өзара әрекеттесуін түсіну ауруды диагностикалаудың, болжаудың және емдеудің жаңа тәсілдерін жасауға көмектеседі

**Талқылау:** ГЦК ерте диагностикасы үшін тиімді диагностикалық маркерлер әлі де жетіспейді. Жүргізілген зерттеулерге шолу мутациялар ГЦК маңызды маркерлері болып саналатын бірнеше негізгі гендерді анықтады. Осындай гендердің бірі – TP53, жасуша циклін реттеуге жауап береді және апоптоз процесіне қатысады (бағдарламаланған жасуша өлімі). ГЦК бар науқастарда TP53 мутациясының жоғары жиілігі байқалады, бұл оның бауыр қатерлі ісігінің дамуындағы маңызды рөлін көрсетеді. Сонымен қатар ісікті басатын ген болып табылатын TP53 генінің мутациясы тек ГЦК [36] кезінде ғана емес, сонымен қатар өңеш карциномасы [37], асқазан қатерлі ісігі [38], колоректальды қатерлі ісік [39] және т.б. сияқты көптеген басқа ісіктерде кездеседі.

Жиі байланысатын тағы бір ген ГЦК – β-катенин ақуызын кодтайтын және wnt сигнал беру жолын реттейтін CTNNB1 гені. CTNNB1 геніндегі мутациялар бұл жолды 30-50% жағдайда белсендіреді [21]. CTNNB1 генінің мутациялары негізінен ерте кезеңдерде және HCV-мен байланысты НСС-де анықталады [31]. CTNNB1 гені ең жиі мутацияға ұшырайды, мутациялар (негізінен промотор аймағында) ісіктердің 60%-на дейін болады [40].

TP53, CTNNB1 және TERT гендерінен басқа, шолу ГЦК генетикалық механизмдерінде маңызды рөл атқаратын басқа гендерді анықтады. Бұл гендердегі мутациялар немесе олардың экспрессиясының өзгеруі ГЦК дамуы мен дамуына ықпал етуі мүмкін [40].

**Қорытынды:** гендер бауыр ісігінің ең көп таралған түрі болып табылатын ГЦК дамуында маңызды рөл атқарады. Осы саладағы зерттеулер белгілі бір генетикалық мутациялар мен ГЦК дамуы арасында байланыс орнатуға мүмкіндік берді. Геномды зерттеу ГЦК даму қаупін арттыратын нақты генетикалық ауытқуларды анықтауға мүмкіндік береді. Бұл мутациялардың кейбіреулері жасушалық циклді, апоптозды және метастазды реттейтін гендерге жатады, бұл қатерлі ісіктің осы түрінің молеку-

лалық механизмдерін түсінуде маңызды рөл атқарады.

ГЦК-мен байланысты негізгі генетикалық мутациялардың бірі – ісік супрессорларының рөлін атқаратын және жасушалардың көбеюі мен өмір сүруін бақылайтын TP53 және NFE2L2 гендерінің мутациясы. Жаңа тамырлардың (VEGFA) өсуіне жауап беретін гендердегі мутациялар да анықталды.

ГЦК генетикалық ерекшеліктерін түсіну пациенттердің өмір сүру болжамын жақсартуға және қатерлі ісіктің осы түрімен сырқаттанушылықты азайтуға мүмкіндік беретін алдын алу, диагностика және терапияның жаңа Стратегияларын жасауға мүмкіндік береді. Дегенмен, ГЦК дамуындағы гендердің рөлін дәлірек анықтау және осы аурудың негізінде жатқан молекулалық механизмдер туралы білімімізді кеңейту үшін қосымша зерттеулер жүргізу қажет. Бұл диагностика мен емдеудің тиімділігін арттырып қана қоймай, әр пациентке жеке тәсілдер жасауға мүмкіндік береді.

### Әдебиеттер тізімі:

- Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world // *J. Hepatol.* – 2019. – Vol. 70(1). – P. 151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
- Fitzmaurice C., Abate D., Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study // *JAMA Oncol.* – 2019. – Vol. 5(12). – P. 1749-1768. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2996>
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71(3). – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Foerster F, Gairing SJ, Müller L, Galle PR. NAFLD-driven HCC: Safety and efficacy of current and emerging treatment options // *J. Hepatol.* – 2022. – Vol. 76(2). – P. 446-457. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.007>
- Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends // *J Hepatol.* – 2020. – Vol. 72(2). – P.250-61. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.025>
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71. – P. 209-249 <https://doi.org/10.1111/iv.15251>
- Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. // *Gastroenterology.* – 2019. – Vol. 156(2). – P. 477-491. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065>
- Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 18(4). – P. 223-238. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>
- Chang Y, Liu B, Niu H, Wang Z, Xia S, Li H. Value of anti-p53 antibody as a biomarker for hepatocellular carcinoma. Evidence from a meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99(34). – P. e21887. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021887>
- Huo J, Wu L, Zang Y. Development and validation of a CTNNB1-associated metabolic prognostic model for hepatocellular carcinoma // *J. Cell. Mol. Med.* – 2021. – Vol.25(2). – P. 1151-1165. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16181>
- Xiao X, Mo H, Tu K. CTNNB1 mutation suppresses infiltration of immune cells in hepatocellular carcinoma through miRNA-mediated regulation of chemokine expression // *Int. Immunopharmacol.* – 2020. – Vol. 89 (Pt. A). – Art. no. 107043. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107043>
- Ambroziewicz F, Trailin A, Červenková L, Vaclavikova R, Hanciniec V, Allah M.A.O., Palek R., Třeška V., Daum O., Tonar Z., Liška V., Hemminki K. CTNNB1 mutations, TERT polymorphism and CD8+ cell densities in resected hepatocellular carcinoma are associated with longer time to recurrence // *BMC Cancer.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 884. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09989-0>
- Buch S, Innes H, Lutz P.L., Nischalke H.D., Marquardt J.U, Fischer J, Weiss K.H., Rosendahl J., Marot A., Krawczyk M., Casper M., Lammert F., Eyer F., Vogel A., Marhenke S., von Felden J., Sharma R., Atkinson S.R., McQuillin A., Nattermann J., Schafmayer C., Franke A., Strassburg C., Rietschel M., Altmann H., Sulk S., Thangapandi V.R., Brosch M., Lackner C., Stauber R.E, Canbay A., Link A., Reiberger T., Mandorfer M., Semmler G., Scheiner B., Datz C., Romeo S., Ginanni Corradini S., Irving W.L., Morling J.R., Guha I.N., Barnes E., Ansari M.A., Quistbrebert J., Valenti L., Müller S.A., Morgan M.Y., Dufour

- J.F., Trebicka J., Berg T., Deltenre P., Mueller S., Hampe J., Stickel F. Genetic variation in TERT modifies the risk of hepatocellular carcinoma in alcohol-related cirrhosis: results from a genome-wide case-control study // *Gut*. – 2023. – Vol. 72(2). – P. 381-391. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327196>
14. Seif Eldin W.R., Saad E.A., Monier A., Elshazli R.M. Association of TERT (rs2736098 and rs2736100) genetic variants with elevated risk of hepatocellular carcinoma: a retrospective case-control study // *Sci. Rep.* – 2023. – Vol. 13(1). – P. 18382. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45716-w>
15. Zhao Y., Yang B., Chen D., Zhou X., Wang M., Jiang J., Wei L., Chen Z. Combined identification of ARID1A, CSMD1, and SENP3 as effective prognostic biomarkers for hepatocellular carcinoma // *Aging (Albany NY)*. – 2021. – Vol. 13(3). – P. 4696-4712. <https://doi.org/10.18632/aging.202586>
16. Feng Y., Tang X., Li C., Su Y., Wang X., Li N., Zhang A., Jiang F., Wu C. ARID1A is a Prognostic Biomarker and Associated with Immune Infiltrates in Hepatocellular Carcinoma // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2022. – Vol. 2022. – Art. no. 3163955. <https://doi.org/10.1155/2022/3163955>
17. Zhang S., Zhou Y.F., Cao J., Burley S.K., Wang H.Y., Zheng X.F.S. mTORC1 Promotes ARID1A Degradation and Oncogenic Chromatin Remodeling in Hepatocellular Carcinoma // *Cancer Res.* – 2021. – Vol. 81(22). – P. 5652-5665. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-0206>
18. Wang W., Liu P., Lavrijsen M., Li S., Zhang R., Li S., van de Geer W.S., van de Werken H.J.G., Peppelenbosch M.P., Smits R. Evaluation of AXIN1 and AXIN2 as targets of tankyrase inhibition in hepatocellular carcinoma cell lines // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11. – Art. no. 7470 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87091-4>
19. Qiao Y., Wang J., Karagoz E., Liang B., Song X., Shang R., Evert K., Xu M., Che L., Evert M., Calvisi D.F., Tao J., Wang B., Monga S.P., Chen X. Axis inhibition protein 1 (Axin1) Deletion-Induced Hepatocarcinogenesis Requires Intact  $\beta$ -Catenin but Not Notch Cascade in Mice // *Hepatology*. – 2019. – Vol. 70(6). – P. 2003-2017. <https://doi.org/10.1002/hep.30556>
20. Cuzziol C.I., Castanhole-Nunes M.M.U., Pavarino E.C., Goloni-Bertollo E.M. MicroRNAs as regulators of VEGFA and NFE2L2 in cancer // *Gene*. – 2020. – Vol. 759. – Art. no. 144994. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144994>
21. Fu J., Wang T., Zhai X., Xiao X. Primary hepatocellular adenoma due to biallelic HNF1A mutations and its co-occurrence with MODY 3: case-report and review of the literature // *Endocrine*. – 2020. – Vol. 67(3). – P. 544-551. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02138-x>
22. Gupta M., Chandan K., Sarwat M. Role of microRNA and Long Non-Coding RNA in Hepatocellular Carcinoma // *Curr. Pharm. Des.* – 2020. – Vol. 26(4). – P. 415-428. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200115093835>
23. Oura K., Morishita A., Masaki T. Molecular and Functional Roles of MicroRNAs in the Progression of Hepatocellular Carcinoma-A Review // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21(21). – Art. no. 8362. <https://doi.org/10.3390/ijms21218362>
24. Zhou Y., Liu F., Ma C., Cheng Q. Involvement of microRNAs and their potential diagnostic, therapeutic, and prognostic role in hepatocellular carcinoma // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2022. – Vol. (10). – Art. no. e24673. <https://doi.org/10.1002/jcla.24673>
25. Shi T., Morishita A., Kobara H., Masaki T. The Role of Long Non-Coding RNA and microRNA Networks in Hepatocellular Carcinoma and Its Tumor Microenvironment // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22(19). – Art. no. 10630. <https://doi.org/10.3390/ijms221910630>
26. Song Z., Yu Z., Chen L., Zhou Z., Zou Q., Liu Y. MicroRNA-1181 supports the growth of hepatocellular carcinoma by repressing AXIN1 // *Biomed Pharmacother.* – 2019. – Vol. 119. – Art. no.109397. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109397>
27. Krutsenko Y., Singhi A.D., Monga S.P.  $\beta$ -Catenin Activation in Hepatocellular Cancer: Implications in Biology and Therapy // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13(8) – Art. no. 1830. <https://doi.org/10.3390/cancers13081830>
28. Li Q., Sun M., Wang M., Feng M., Yang F., Li L., Zhao J., Chang C., Dong H., Xie T., Chen J. Dysregulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling by protein kinases in hepatocellular carcinoma and its therapeutic application // *Cancer Sci.* – 2021. – Vol. 112(5). – P. 1695-1706. <https://doi.org/10.1111/cas.14861>
29. Liu S., Tan Q., Song Y., Shi Y., Han X. Anti-p53 autoantibody in blood as a diagnostic biomarker for colorectal cancer: A meta-analysis // *Scand. J. Immunol.* – 2020. – Vol. 91(2). – Art. no. e12829. <https://doi.org/10.1111/sji.12829>
30. Beaufrère A., Paradis V. Hepatocellular adenomas: review of pathological and molecular features // *Hum. Pathol.* – 2021. – Vol. 112. – P. 128-137. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.11.016>
31. Khalaf A.M., Fuentes D., Morshid A.I., Burke M.R., Kaseb A.O., Hassan M., Hazle J.D., Elsayes K.M. Role of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in hepatocellular carcinoma, pathogenesis, and clinical significance // *J. Hepatocell. Carcinoma*. – 2018. – Vol. 2018(5). – P. 61-73. <https://doi.org/10.2147/JHC.S156701>
32. Müller M., Bird T.G., Nault J.C. The landscape of gene mutations in cirrhosis and hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 72(5). – P. 990-1002. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.019>
33. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. // *J. Hepatol.* – 2018. – Vol. 68 (2). – P. 268-279. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.003>
34. Yip T.C., Lee H.W., Chan W.K., Wong G.L., Wong V.W. Asian perspective on NAFLD-associated HCC // *J. Hepatol.* – 2022. – Vol. 76 (3). – P. 726-734. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.024>
35. Shen J., Wong G.L., Chan H.L., Chan H.Y., Yeung D.K., Chan R.S., Chim A.M., Chan A.W., Choi P.C., Woo J., Chu W.C., Wong V.W. PNPLA3 gene polymorphism accounts for fatty liver in community subjects without metabolic syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 39(5). – P. 532-539. <https://doi.org/10.1111/apt.12609>
36. Chan A.W., Wong G.L., Chan H.Y., Tong J.H., Yu Y.H., Choi P.C., Chan H.L., To K.F., Wong V.W. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 32(3). – P. 667-676. <https://doi.org/10.1111/jgh.13536>
37. Bianco C., Jamialahmadi O., Pelusi S., Baselli G., Dongiovanni P., Zanoni I., Santoro L., Maier S., Liguori A., Meroni M., Borroni V., D'Ambrosio R., Spagnuolo R., Alisi A., Federico A., Bugianesi E., Petta S., Miele L., Vespasiani-Gentilucci U., Anstee Q.M., Stickel F., Hampe J., Fischer J., Berg T., Fracanzani A.L., Soardo G., Reeves H., Prati D., Romeo S., Valenti L. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores // *J. Hepatol.* – 2021. – Vol. 74(4). – P. 775-782. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.024>
38. Wong V.W., Wong G.L., Tse C.H., Chan H.L. Prevalence of the TM6SF2 variant and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61(3). – P. 708-809. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.047>
39. Thabet K., Chan H.L.Y., Petta S., Mangia A., Berg T., Boonstra A., Brouwer W.P., Abate M.L., Wong V.W., Nazmy M., Fischer J., Little C., George J., Eslam M. The membrane-bound O-acyltransferase domain-containing 7 variant rs641738 increases inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65(6). – P. 1840-1850. <https://doi.org/10.1002/hep.29064>
40. Hiroki M., Takahiro K., Kazuki M., Shoichiro T., Daisuke M., Yutaka S., Yasuyuki Sh., Kentaro I., Yoshihiro M. Akio S., Yoshihiro O., Yu T., Yota K., Satoshi I., Shogo K., Masashi I., Takashi T., Tomomi Hashidate-Yoshida, Hideo Sh., Masanori M., Yasuharu I., Satoshi T., Eiji M., Kazuyoshi O., Hayato H., Ryotaro S., Tomohide T., Hidetoshi E., Eiichi M., Tetsuo T. Multiomics identifies the link between intratumor steatosis and the exhausted tumor immune microenvironment in hepatocellular carcinoma. // *Hepatology*. – 2023. – Vol. 77(1) – P. 77-91. <https://doi.org/10.1002/hep.32573>

## АННОТАЦИЯ

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.А. Амиркулова<sup>1,2</sup>, Г.А. Дербисалина<sup>2</sup>, Н.А. Шаназаров<sup>1</sup>, Ж.Б. Бекбергенова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», Астана, Республика Казахстан

<sup>2</sup>НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

**Актуальность:** Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет собой наиболее распространенную форму первичного злокачественного опухолевого процесса в печени. Эта форма рака печени характеризуется быстрым прогрессированием и плохим прогнозом выживаемости. Понимание генетических механизмов, которые лежат в основе ГЦК, имеет большое значение для разработки новых диагностических и терапевтических подходов.

**Цель исследования** – изучение генетических факторов развития гепатоцеллюлярной карциномы.

**Материалы и методы:** В данном обзоре были использованы различные источники, включая научные статьи и обзоры. Был проведен обзор результатов научных и клинических исследований, опубликованных за 2018-2023 годы и индексированных в базах данных PubMed, Cochrane library, Scopus и Web of Science, использовались ключевые слова «гепатоцеллюлярная карцинома», «гены», «генетические предикторы». Включение статей в обзор происходило на основе их содержания и релевантности для темы исследования.

**Результаты:** В ходе исследования был проведен анализ различных генов, связанных с ГЦК, включая гены, часто мутированные при ГЦК, а также гены, играющие роль в регуляции клеточного роста, апоптозе, метастазировании и инвазии. Несмотря на более раннее выявление влияния генов, основные исследования были проведены в последние годы. Были исследованы эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК и модификации хроматина. Также были рассмотрены роли микроРНК, длинных некодирующих РНК, циркулирующих микрочастиц и других биомаркеров в диагностике и прогнозировании ГЦК.

**Заключение:** Материалы и методы, использованные в данном обзоре, позволили охватить широкий спектр генов и молекулярных механизмов, связанных с ГЦК. Понимание этих механизмов играет важную роль в разработке новых диагностических и терапевтических подходов для борьбы с этой опасной формой рака печени. Дальнейшие исследования в этой области помогут расширить нашу базу знаний и привести к улучшению лечения ГЦК.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), рак печени, ген, факторы риска.

## ABSTRACT

### GENETIC MECHANISMS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: LITERATURE REVIEW

A. Amirkulova<sup>1,2</sup>, G. Derbissalina<sup>2</sup>, N. Shanazarov<sup>1</sup>, Zh. Bekbergenova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Astana Medical University» NJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Science and education Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan Republic

**Relevance:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common form of primary liver malignancy. This form of liver cancer is characterized by rapid progression and poor survival prognosis. Understanding the genetic mechanisms that underlie HCC is of great importance for developing new diagnostic and therapeutic approaches.

**The purpose is to study** the genetic factors in the development of hepatocellular carcinoma.

**Materials and methods:** This review used various sources of literature, including scientific articles and reviews. We reviewed the results of scientific and clinical studies published in 2018-2023 and indexed in the PubMed, Cochrane library, Scopus and Web of Science databases, using the keywords "hepatocellular carcinoma," "genes," and "genetic predictors." Inclusion of articles in the review was based on their content and relevance to the research topic.

**Results:** Various genes associated with hepatocellular carcinoma were analyzed, including genes frequently mutated in HCC, as well as genes that play a role in the regulation of cell growth, apoptosis, metastasis, and invasion. Epigenetic changes such as DNA methylation and chromatin modifications have been investigated. The roles of microRNAs, long non-coding RNAs, circulating microparticles and other biomarkers in the diagnosis and prognosis of HCC were also reviewed.

**Conclusion:** The materials and methods used in this review allowed us to cover a wide range of genes and molecular mechanisms associated with hepatocellular carcinoma. Understanding these mechanisms plays an important role in the development of new diagnostic and therapeutic approaches to combat this dangerous form of liver cancer. Further research in this area will help expand our knowledge base and improve the HCC treatment.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, liver cancer, gene, risk factor.

**Зерттеудің ашықтығы:** Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

**Мүдделер қақтығысы:** Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

**Қаржыландыру:** Авторлар зерттеуді қаржыландырудың жоқтығын айтады.

**Авторлардың үлесі:** тұжырымдамаға қосқан үлесі – Дербісалина Г.А.; ғылыми дизайн – Дербісалина Ф.А., Шаназаров Н.А.; мәлімделген ғылыми зерттеулерді орындау – Әмірқұлова А.А., Бекбергенова Ж.Б.; мәлімделген ғылыми зерттеулерді түсіндіру – Дербісалина Г.А., Әмірқұлова А.А., Бекбергенова Ж.Б.; ғылыми мақаланы құру – Дербісалина Г.А., Әмірқұлова А.А., Бекбергенова Ж.Б.

**Авторлар деректері:**

**А.А. Әмірқұлова** – MD, дәрігер гастроэнтеролог, «ҚР Президенті Іс Басқармасының Медициналық орталығының ауруханасы» РМҚ ШЖҚ, Астана, Қазақстан Республикасы, тел.: +77753025932, e-mail: amirkulova\_ainura@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7583-7540;

**Г.А. Дербісалина** – MD, м.ғ.к., доцент, дәлелді медицина курсы бар Жалпы дәрігерлік практика кафедрасының меңгерушісі, «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы, тел.: +77013469331, e-mail: derbissalina@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3704-5061;

**Н.А. Шаназаров** – MD, м.ғ.д., профессор, MBA, онколог, стратегиялық даму, ғылым және білім жөніндегі директордың орынбасары, «ҚР Президенті Іс Басқармасының Медициналық орталығының ауруханасы» ШЖҚ РМҚ, Астана, Қазақстан Республикасы, тел.: +77770791307, e-mail: nasrulla@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0002-2976-259X;

**Ж.Б. Бекбергенова (хат жазушы автор)** – MD, медицина ғылымдарының магистрі, дәлелді медицина курсы бар жалпы дәрігерлік практика кафедрасының ассистент-зерттеушісі, «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы, тел.: +77029990556, e-mail: zhanna\_bekbergen@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-6146-3784.

**Хат-хабарларға арналған мекен-жай:** Ж.Б. Бекбергенова, «Астана медицина университеті» КеАҚ, Абай 47-811, Астана, 010000, Қазақстан Республикасы.

# РЕКОНСТРУКЦИЯ ДЕФЕКТА ГЛОТКИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНОГЛОТКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.Н. АХМЕДИН<sup>1,2</sup>, А.М. КУКАНОВА<sup>1</sup>, А.Т. БЕКИШЕВА<sup>1,2</sup>, Н.М. ДЖАНТЕМИРОВА<sup>1,2</sup>,  
М.С. МАУЛЕТБАЕВ<sup>1,2</sup>, А.К. МАКИШЕВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>НАО «Медицинский Университет Астана», Астана, Республика Казахстан;  
<sup>2</sup>ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** В 2022 году в Республике Казахстан было зарегистрировано 370 новых случаев впервые выявленных больных с раком гортани и 151 случай – с раком гортаноглотки, из них 12,1% рака гортани было на IV стадии заболевания, а 18,9% – рака гортаноглотки. Показатель одногодичной летальности при поражении гортаноглотки составил 40,5%, соотношение между одногодичной летальностью и запущенностью (IV стадия) – 2,3%. При раке гортаноглотки T3-4 на сегодняшний день операцией выбора остается лишь циркулярная резекция гортаноглотки с ларингоэктомией и формированием стом на шее. Перспектива инвалидизации пациентов (формирование фарингостомы, эзофагостомы, трахеостомы, постоянное слюнотечение, необходимость зондового питания и т.д.) наносит непоправимый психологический ущерб личности пациента. В связи с этим проблема реконструкции глотки и гортаноглотки у онкологических больных становится ключевым фактором не только как этап реабилитации, но и как необходимый элемент в плане противоопухолевого лечения этой сложной категории пациентов.

**Цель исследования** – оценка значимости реконструкции дефекта глотки в хирургическом лечении рака гортаноглотки с целью улучшения реабилитации онкологических больных и оптимизации противоопухолевого лечения.

**Методы:** Поиск научных публикаций был произведен в следующих базах данных: PubMed, Medline, e-Library, Cochrane Lab, при помощи научной поисковой системы Google Scholar. Критерии включения публикаций в литературный обзор: публикации на русском и английском языках; публикации, включенные в базы PubMed, Medline, e-Library; публикации с четко сформулированными выводами; публикации за последние 10 лет. Критерии исключения публикаций в литературный обзор: резюме, доклады, статьи с платным доступом, тезисы. Всего было найдено 82 источника, в анализ включено 30 научных публикаций.

**Результаты:** Анализ мировой литературы позволил широко рассмотреть вопрос о возможности выполнения реконструктивно-пластических операций с использованием висцеральных аутоперитрансплантатов на этапе хирургического лечения больных с ЗНО глотки. В литературе описываются значительные сокращения сроков реабилитации и улучшения качества жизни пациентов, а также снижение уровня инвалидизации оперированных больных.

**Заключение:** Первичная пластика дефектов после хирургического лечения рака гортаноглотки с использованием местных тканей, перемещенных и свободных лоскутов представляет собой наилучший способ обеспечения быстрой реабилитации пациентов и повышения качества их жизни.

**Ключевые слова:** рак гортаноглотки, реконструкция глотки и шейного отдела пищевода, висцеральный лоскут, кожно-фасциальный лоскут, кожно-мышечный лоскут.

**Введение:** В Республике Казахстан на 2022 год отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО): зарегистрировано 35 079 новых, с впервые в жизни установленным диагнозом, случаев злокачественных новообразований (ЗН) (2021 год – 32 572 случая). К уровню предыдущего года число случаев возросло на 2507 или на 7,7% (2871 случай или 9,7%) [1]. Наибольший стандартизированный показатель смертности от рака гортани был выявлен у мужчин (152 случая) и составил – 2,2‰ (2021 год – 2,2‰), в то время как у женщин он составил 0,2‰ – 11 случаев (0,3‰ – 22 случая) [1]. Хотелось бы отметить, что за 2022 год в Республике Казахстан доля посмертно-учтенных больных при раке гортаноглотки от числа лиц, впервые взятых на учет, была равна 3 [1]. Однако отмечается высокий уровень одногодичной летальности при раке гортаноглотки – 20,8% (в 2021 году этот показатель составлял 19,8%). Показатели соотношения между одногодичной летальностью и сте-

пенью запущенности (IV стадия) рака гортаноглотки и гортани почти не изменились по сравнению с 2021 годом – 2,8 (в 2021 году – 2,8) и 2,3 (в 2021 году – 2,4) соответственно [1].

Благодаря проведению профилактических осмотров наиболее эффективно из всех локализаций рака выявлялся рак гортаноглотки, чей показатель выявляемости увеличился с 27% в 2021 году до 47% в 2022 году. Однако выявляемость рака гортани на ранних стадиях снизилась – с 38,6% в 2021 году до 19,7% в 2022 году [1].

При раке гортани (97,3%) был достигнут 100% уровень верификации в 14 регионах Республики Казахстан (Абайская, Актюбинская, Алматинская, Атырауская, Восточно-Казахстанская, Жамбылская, Западно-Казахстанская, Карагандинская, Костанайская, Мангистауская, Северо-Казахстанская, Туркестанская области и г. Астана, Алматы). Низкие показатели отмечались в Кызылординской (66,7% – худший результат), Акмолинской (82,4%) областях и г. Шымкент (85,7%) [1].

Лечение пациентов с опухолями таких социально и функционально важных локализаций является значительной проблемой. Это обусловлено преобладанием больных с опухолевым процессом III-IV стадии, а также недостаточным использованием наиболее эффективных методов лечения и редкостью выявления болезни на ранних стадиях [2]. Только 19,1% больных с локально распространенным процессом получают комплексное лечение, включающее не только хирургические и лучевые методы, но и противоопухолевую химиотерапию [3]. У значительного числа пациентов наблюдается радиохимиорезистентность опухолей. Лечение пациентов с рецидивными опухолями, возникающими в 20-40% случаев при применении современных методов лечения, осуществляется исключительно хирургическим способом [4]. При раке гортаноглотки T3-4 на сегодняшний день операцией выбора остается лишь циркулярная резекция гортаноглотки с ларингоэктомией [5] и формированием стом на шее [6].

Несмотря на постоянное совершенствование методов комбинированного лечения распространенного рака верхних отделов аэродигестивного тракта, обширные зияющие дефекты гортаноглотки и шейного отдела пищевода являются отнюдь не редким осложнением. В ряде случаев оргоуносящие операции на гортани и гортаноглотке завершаются формированием плановой фарингоэзофагостомы без последующей реконструкции [7].

**Цель исследования** – оценка значимости реконструкции дефекта глотки в хирургическом лечении рака гортаноглотки с целью улучшения реабилитации онкологических больных и оптимизации противоопухолевого лечения.

**Методы:** Обзор литературы включал в себя анализ показателей онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год, предоставленный АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» Министерства Здравоохранения Республики Казахстан, а также поиск научных публикаций был произведен в следующих базах данных: PubMed, Medline, e-Library, Cochrane Lab, при помощи научной поисковой системы Google Scholar. Глубина поиска – 10 лет.

**Критерии включения публикаций в литературный обзор:** публикации на русском и английском языках; публикации, включенные в базы PubMed, Medline, e-Library; публикации с четко сформулированными выводами; публикации за последние 10 лет.

**Критерии исключения публикаций:** резюме, доклады, статьи с платным доступом, тезисы. Всего было найдено 82 источника. После ознакомления с публикациями в анализ были включены 30 источников.

**Результаты.** Согласно проведенному литературному обзору, при распространенных процессах, поражающих гортаноглотку и гортань, бывает трудно определить, откуда изначально исходит опухоль: из глотки или гортани. Точный диагноз можно установить только, тщательно изучив первые клинические признаки заболевания, данные предоперационного осмотра и обследования, сопоставив их с операционными «находками». Если пациента долго беспокоила осиплость, а потом появились признаки стеноза и боли, то процесс, скорее всего, исходит из гортани. Если же первым кли-

ническим проявлением заболевания стало затруднение при проглатывании твердой пищи, а потом присоединились явления дыхательной недостаточности, то это свидетельствует о наличии опухоли гортаноглотки, распространяющейся на гортань [8].

Исследования Артемьева с соавт. показали, что существуют два основных фактора, позволяющих определить, является опухоль глоточно-гортанной (первично исходящей из гортаноглотки с распространением на гортань) или гортанно-глоточной [9]. В первом случае это связано с целостностью слизистой оболочки гортани, а во втором – с поражением её при гортанно-глоточном процессе. Глоточные опухоли, проникая в гортань, поражают ткани, расположенные под слизистой оболочкой, не вызывая значительных изменений в самой слизистой оболочке гортани. Эти опухоли длительное время не затрагивают голосовых связок, даже в случаях значительного сужения просвета дыхательной трубки. Опухоли, исходящие из глотки, поражают, как правило, заднюю часть гортани, межчерпаловидную область, черпала, прилежащую половину гортани (Рисунок 1 – фото авторов). Доказано, что место, где первично возникает опухоль, первым подвергается изъязвлению и некрозу, что также помогает понять, откуда исходит опухолевый процесс [8].

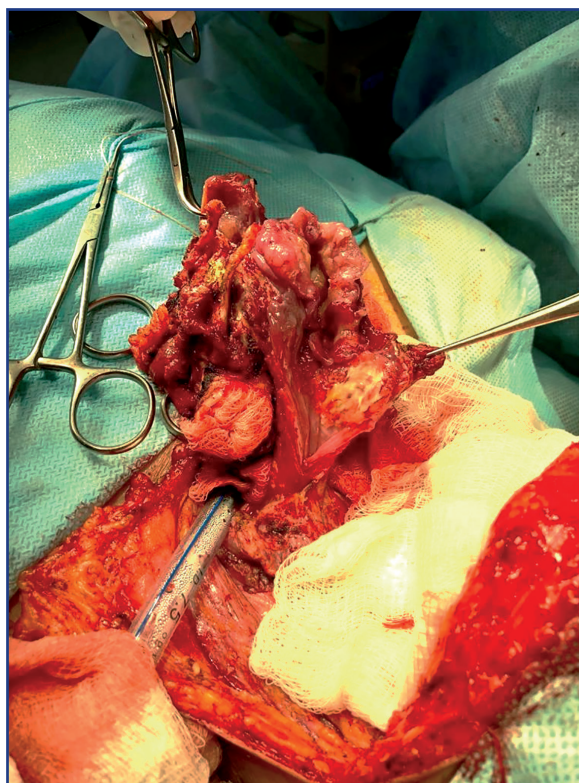


Рисунок 1 – Рак гортаноглотки [фото авторов]

Традиционным лечением для операбельного местнораспространенного рака гортаноглотки является ларингоэктомия с частичной или циркулярной резекцией глотки и последующей лучевой или химиолучевой терапией [9]. В блок удаляемых тканей включают гортань, слизистую оболочку гортаноглотки (частично либо тотально) и, нередко, шейный отдел пищевода при низком распространении опухоли. В большинстве случаев объем удаляемых тканей не позволяет выполнить первичную пластику глоточной трубки местными тканями из-за их дефицита.







10. Ходорковский М. А., Петров Б. В., Скорынин О.С., Ходорковский М. М. Вторичные реконструкции при пострезекционных дефектах тканей головы и шеи // Голова и шея. - 2015. - Vol. 3. - С. 59. [Ходорковский М.А., Петров Б.В., Скорынин О.С., Ходорковский М.М. Vyorichnyje rekonstrukcii pri postresektsionnyh defektax tkanej golovy i shei // Golova i sheja. - 2015. - Vol. 3. - S. 59 (in Russ.)]. <https://hnpj.science/wp-content/uploads/2020/08/3-2015-1.pdf>

11. Anthony J.P., Singer M.I., Mathes S.J. Pharyngoesophageal reconstruction using the tubed free radial forearm flap // Clin. Plast. Surg. - 1994. - Vol. 21. - P. 137-147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8112007/>

12. Chew K.Y., Kok Y.O., Ong W.L., Tan B.K. Coverage of anterior mediastinal tracheostomy with bipediced anterolateral thigh flap // JPRAS Open. - 2021. - Vol. 28. - P. 4-9. <https://doi.org/10.1016/j.jptra.2021.01.007>

13. Gasteratos K., Vlachopoulos N., Kokosis G., Governor J. Efficacy and Safety of Microsurgical Pharyngolaryngeal and Pharyngoesophageal Reconstruction: A Systematic Review of the Literature // Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. - 2023. - Vol. 11(4). - P. 4958. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000004958>

14. Kumar V., Kalwani R., Bindu A., Mathews S., Mantri M., Jaiswal D., Shankhdhar V.K. Comparison of Functional Outcomes of Intestinal Flaps Vs Tubed Fasciocutaneous Flaps for Circumferential Pharyngoesophageal Defects-an Indian Perspective // Indian J. Surg. Oncol. - 2023. - Vol. 14(3). - P. 668-676. <https://doi.org/10.1007/s13193-023-01723-x>

15. Balasubramanian D., Subramaniam N., Rathod P., Murthy S., Sharma M., Mathew J., Thankappan K., Iyer S. Outcomes following pharyngeal reconstruction in total laryngectomy - Institutional experience and review of literature // Indian J. Plast. Surg. - 2018. - Vol. 51(2). - P. 190-195. [https://doi.org/10.4103/ijps.UPS\\_79\\_17](https://doi.org/10.4103/ijps.UPS_79_17)

16. Razdan S.N., Albornoz C.R., Matros E., Paty P.B., Cordeiro P.G. Free Jejunal Flap for Pharyngoesophageal Reconstruction in Head and Neck Cancer Patients: An Evaluation of Donor-Site Complications // J. Reconstr. Microsurg. - 2015. - Vol. 31(9). - P. 643-6. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556872>

17. Marra C., Pinto V., Benanti E., De Maria F., Pinelli M., Spaggiari A., De Santis G. Radial forearm flap versus antero-lateral thigh flap in oral soft tissue reconstruction: update and statistical analysis on our 77 consecutive cases for an objective selection criteria // Acta Biomed. - 2023. - Vol. 94(5). - P. 2023252. <https://doi.org/10.23750/abm.v94i5.15174>

18. Escandón J.M., Santamaría E., Prieto P.A., Duarte-Bateman D., Ciudad P., Pencsek M., Langstein H.N., Chen H.C., Manrique O.J. Reconstruction of Pharyngolaryngeal Defects with the Ileocolon Free Flap: A Comprehensive Review and How to Optimize Outcomes // Arch. Plast. Surg. - 2022. - Vol. 49(3). - P. 378-396. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1748652>

19. Hanubal K.S., Chheda N.N., Dzegielewski P.T. Neopharyngeal Stricture following Laryngectomy // Semin. Plast. Surg. - 2022. - Vol. 37(1). - P. 31-38. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1759796>

## АНДАТПА

### КОМЕЙ-ЖҮТҚЫНШАҚТЫҢ ЖЕРГІЛІКТІ ІСІГІН ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕУДЕ ЖҮТҚЫНШАҚ АҚАУЫН ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Д.Н. Ахмедин<sup>1,2</sup>, А.М. Куканова<sup>1</sup>, А.Т. Бекишева<sup>1,2</sup>, Н.М. Джантемирова<sup>1,2</sup>, М.С. Маулетбаев<sup>1,2</sup>, А.К. Макишев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>«Астана Медициналық университеті» ҚеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы;  
<sup>2</sup>«Көпсалалы медициналық орталық» ШЖҚ МКҚ, Астана, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** 2022 жылы Қазақстан Республикасында алғаш рет көмей обыры және 151 көмей обыры бар науқастардың 370 жаңа жағдайы тіркелді, оның ішінде аурудың IV сатысында көмей обырының 12.1% және көмей обырының 18.9%. Көмейдің зақымдануы кезіндегі бір жылдық өлім – жітім көрсеткіші 40,5%, бір жылдық өлім-жітім мен қараусыз қалу (IV кезең) арасындағы арақатынас – 2,3% құрады. Т3-4 көмей-жұтқыншақ қатерлі ісігі кезінде бүгінгі таңда ларингоэктомиамен және мойын стомасының пайда болуымен көмей-жұтқыншақтың дөңгелек резекциясы ғана таңдау операциясы болып қала береді. Пациенттерді мүгедектікке ұшырату перспективасы-фарингостоманың, эзофагостоманың, трахеостоманың қалыптасуы, үнемі сілекейдің ағуы, түтікпен тамақтану қажеттілігі және т.б., науқастың жеке басына орны толмас психологиялық зиян келтіреді. Осыған байланысты онкологиялық науқастарда жұтқыншақ пен көмейді қалтына келтіру проблемасы оңалту кезеңі ретінде ғана емес, сонымен қатар пациенттердің осы күрделі санатындағы ісікке қарсы емдеу тұрғысынан қажетті элемент ретінде өте маңызды болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты.** Онкологиялық науқастарды оңалтуды жақсарту және ісікке қарсы емдеуді оңтайландыру мақсатында оның таралуы мен өлімі туралы статистикаға сүйене отырып, көмейдің қатерлі ісігін хирургиялық емдеуде жұтқыншақ ақауын қалтына келтірудің маңыздылығын бағалау.

**Әдістері:** Ғылыми басылымдар Google Scholar ғылыми іздеу жүйесі арқылы PubMed, Medline, e-Library, CochraneLab дерекқорларында іздестірілді. Іздеу тереңдігі – 115 жыл. Әдебиеттік шолуға жарияланымдарды енгізу критерийлері: орыс және ағылшын тілдеріндегі басылымдар; PubMed, Medline, e-Library дерекқорларына енгізілген басылымдар; тұжырымдары нақты тұжырымдалған басылымдар; соңғы 10 жылдағы жарияланымдар. Әдеби шолуда жарияланымдарды алып тастау критерийлері: қысқаша мазмұнды баяндамалар; ақылы қолжетімді мақалалар; тезистер. Барлығы 82 дереккөз табылды. Жарияланымдарды қарап шыққаннан кейін әдебиет шолуына 8 дереккөз енгізілді.

**Нәтижелері:** Әлемдік әдебиеттерді талдау жұтқыншақтың қатерлі ісіктері бар науқастарды хирургиялық емдеу сатысында висцералды автотранспланттарды қолдану арқылы реконструктивтік пластикалық хирургиялық әдістерді қолдану мүмкіндігін кеңінен қарастыруға мүмкіндік берді. Сонымен бірге, әдебиеттерде оңалту кезеңінің айтарлықтай қысқаруы және пациенттердің өмір сүру сапасының жақсаруы, сондай-ақ операция жасалған науқастардың мүгедектік деңгейінің төмендеуі сипатталады.

**Қорытынды:** Көмей-жұтқыншақ қатерлі ісігін хирургиялық емдеуден кейін пайда болған ақауларды жергілікті тіндерді, ығысқан және бос тін кесінділерін пайдалана отырып, біріншілік пластика жасау науқастардың оңалтуын жеделдету және қысқа мерзімде өмір сүру сапасын жақсартудың ең қолайлы әдісі екені сөзсіз.

**Түйінді сөздер:** көмей-жұтқыншақ қатерлі ісігі, жұтқыншақтың және жұтқыншақ пен өңештің мойын бөлігінің реконструкциясы, висцералды тін кесігі, фасцио-тері кесігі, бұлышкет-тері кесігі.

## ABSTRACT

### RECONSTRUCTION OF A PHARYNGEAL DEFECT IN THE SURGICAL TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED LARYNGOPHARYNGEAL CANCER: LITERATURE REVIEW

D.N. Akhmedin<sup>1,2</sup>, A.M. Kukanova<sup>1</sup>, A.T. Bekisheva<sup>1,2</sup>, N.M. Dzhantemirova<sup>1,2</sup>, M.S. Mauletbayev<sup>1,2</sup>, A.K. Makishev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>«Kazakh «Astana Medical University» Non-profit JSC, Astana, the Republic of Kazakhstan;  
<sup>2</sup>«Multidisciplinary Medical Center» SMI on the REM, Astana, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** In 2022, 370 new cases of newly diagnosed patients with laryngeal cancer and 151 with laryngopharyngeal cancer were registered in the Republic of Kazakhstan, of which 12.1% of laryngeal cancer at stage IV of the disease and 18.9% of laryngeal cancer. The one-year mortality rate for laryngopharyngeal lesions was 40.5%, the ratio between one-year mortality and neglect (stage IV) was 2.3%.

For T3-4 laryngopharyngeal cancer, today the only operation of choice is circular resection of the laryngopharynx with laryngectomy and the formation of stomas on the neck. The prospect of disability of patients – the formation of pharyngostomy, esophagostomy, tracheostomy, constant salivation, the need for probe nutrition, etc., causes irreparable psychological damage to the patient's personality. In this regard, the problem of pharyngeal and laryngopharyngeal reconstruction in cancer patients becomes extremely important not only as a stage of rehabilitation, but also as a necessary element in terms of antitumor treatment of this complex category of patients.

**The aim of the study** assessment of the significance of pharyngeal defect reconstruction in the surgical treatment of laryngopharyngeal cancer in order to improve the rehabilitation of cancer patients and optimize antitumor treatment.

**Methods:** Scientific publications were searched in the following databases: PubMed, Medline, eLibrary, Cochrane Lab, using the scientific search engine Google Scholar. Criteria for inclusion of publications in the literary review: publications in Russian and English; publications included in the PubMed, Medline, e-Library databases; publications with clearly formulated conclusions; publications over the past 10 years. Criteria for excluding publications in the literary review: summaries, reports; articles with paid access; abstracts. A total of 82 sources were found, and 8 sources were included in the analysis.

**Results:** The analysis of the world literature made it possible to widely consider the possibility of performing reconstructive plastic surgery using visceral autografts at the stage of surgical treatment of patients with pharyngeal edema. At the same time, the literature describes significant reductions in the duration of rehabilitation and improvement of the quality of life of patients, as well as a decrease in the level of disability of operated patients.

**Conclusion:** Primary plasty of defects that occur after surgical treatment of laryngopharyngeal cancer, using local tissues, displaced and free flaps, is undoubtedly the most appropriate way to speed up the rehabilitation of patients and improve the quality of life in the shortest possible time.

**Keywords:** laryngopharyngeal cancer, reconstruction of the pharynx and cervical esophagus, visceral flap, fasciocutaneous flap, musculocutaneous flap.

---

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

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Вклад авторов:** вклад в концепцию – Макишев А.К., Ахмедин Д.Н.; научный дизайн – Ахмедин Д.Н., Бекишева А.Т., Куканова А.М.; исполнение заявленного научного исследования – Ахмедин Д.Н., Маулетбаев М.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Ахмедин Д.Н., Бекишева А.Т.; создание научной статьи – Ахмедин Д.Н., Куканова А.М., Макишев А.К.

**Сведения об авторах:**

**Ахмедин Дархан Нагисханович (корреспондирующий автор)** – ассистент кафедры онкологии, НАО «Медицинский университет Астана»; онколог, ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел. +77018338211, e-mail: darhan\_ah@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1343-1681;

**Куканова Асия Маратовна** – PhD-докторант, ассистент кафедры онкологии, НАО «Медицинский университет Астана»; младший научный сотрудник, ЧУ «National Laboratory Astana», Астана, Республика Казахстан, тел. +77002996714, e-mail: kukanova.a@amu.kz, ORCID ID: 0000-0001-6775-2993;

**Бекишева Айжан Танирбергеновна** – PhD, доцент кафедры онкологии, НАО «Медицинский университет Астана»; онколог, ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел. +77472942644, e-mail: 19860317@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7292-8033;

**Джантемирова Назгуль Маратовна** – PhD-докторант, ассистент кафедры онкологии, НАО «Медицинский университет Астана»; онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел. +77475769705, e-mail: dhantemirova.nm@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-9430-4299;

**Маулетбаев Марат Серикович** – PhD, доцент кафедры онкологии, НАО «Медицинский университет Астана»; онколог, ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел. +77015543152, e-mail: mauletbaev@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4243-3595;

**Макишев Абай Кайргожинович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, НАО «Медицинский университет Астана»; онколог, ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел. +77015225412, e-mail: makishev.a@amu.kz, ORCID ID: 0000-0001-9430-4299.

**Адрес для корреспонденции:** Ахмедин Д.Н., НАО «Медицинский университет Астана» кафедра онкологии, улица Манаса 17, Астана, 010000, Республика Казахстан.

# RELEVANCE OF OVARIAN PRESERVATION IN YOUNG WOMEN WITH EARLY-STAGE ENDOMETRIAL CANCER AFTER HORMONAL AND SURGICAL TREATMENT: A COMPREHENSIVE LITERATURE REVIEW

**K.N. TAZHIBAYEVA<sup>1-4</sup>, A.D. SADYKOVA<sup>1-4</sup>, S.T. OLZHAEV<sup>2</sup>, B.Zh. ADZHIBAEV<sup>2</sup>,  
A.A. MUSSINA<sup>5</sup>, M.M. KHASSANOVA<sup>2</sup>, K.K. BAIMUKHAMETOV<sup>2</sup>, M.M. ADIYEV<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>«Al-Farabi Kazakh National University» NPJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>SCE on LEA «Almaty Regional Multidisciplinary Clinic», Almaty region, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>«CAPHRI» Maastricht University» SU, Maastricht, the Netherlands;

<sup>4</sup>«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup>«Astana Medical University» NPJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan

## ABSTRACT

**Relevance:** Ovarian preservation in young women with early-stage endometrial cancer after surgical treatment has been conventionally associated with complications. Nevertheless, recent randomized studies suggest a different perspective.

**The study aimed to** clarify the occurrence of complications, in particular relapses, associated with ovarian preservation in young women after hormonal and surgical treatment for early-stage endometrial cancer.

**Methods:** The analysis included articles published in full text over the past 10 years. We identified relevant observations from studies using a comprehensive search in the following databases: PubMed, Medline, Embase, and Cochrane Library. The search strategy included terms related to endometrial cancer: premenopausal, young woman, endometrial cancer, ovarian conservation. The study followed the PRISMA guidelines for systematic reviews.

**Results:** A total of 178 articles were studied, of which 111 articles (literature reviews and meta-analyses) (62%) described the cases of ovarian preservation. Of these, 84 were excluded for various reasons; 29 eligible articles were included in this analysis. Notably, factors such as younger age ( $P < 0.0001$ ), later year of diagnosis ( $p = 0.03$ ), residence in Central and Southern Europe and the United States ( $p = 0.02$ ), and lower-grade tumors in Asian countries ( $p < 0.002$ ) correlated with the desire of women to preserve their ovaries. The conducted literature review showed that ovarian preservation did not significantly affect cancer-specific survival (risk ratio (HR) = 0.78, 95% CI 0.17-2.74) or overall survival (HR = 0.78, 95% CI 0.24-1.75).

This study's results remained practically unchanged even after excluding women after radiation and hormone therapy.

**Conclusion:** This literature review revealed no statistically significant difference in relapse-free survival between patients after ovarian preservation at stage IA and partially at stage II compared to those after bilateral salpingo-oophorectomy.

**Keywords:** Ovarian preservation, endometrial cancer, recurrence-free survival, lymphadenectomy, premenopausal women.

**Introduction:** Endometrial cancer is the fifth most prevalent cancer among women globally [1]. The incidence rates have steadily increased, with similar trends observed in developed and developing countries [2]. While the majority of diagnoses occur in post-menopausal women, it is worth noting that 15-25% of patients are premenopausal, and 5% are younger than 40 years old [3]. Several recognized risk factors encompass age, hyperestrogenic status linked to obesity and childbearing, obesity, and metabolic disorders.

Early-stage endometrial cancer cases often involve poorly differentiated tumors of the endometrioid subtype, which primarily affect the endometrial lining [4]. The RIAC classification system for endometrial cancer further categorizes it into two clinicopathological types: type 1, which is the estrogen-dependent endometrioid type often associated with obesity and accounting for up to 85% of endometrial cancer cases, and type 2, encompassing

non-endometrioid subtypes such as serous, clear cell, undifferentiated carcinomas, and malignant mixed Müllerian tumors, which are not typically linked to obesity. Tumor size and myometrial invasion tend to increase with age, posing a particularly poor prognosis for older patients [5].

Regarding treatment based on histological type, the standard approach for endometrial cancer is total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy (BSO), a strategy that yields excellent survival outcomes, particularly for low-grade endometrioid tumors [6].

However, the established standard surgical staging, which has remained unchanged since 1988, involves a total abdominal hysterectomy with pelvic and para-aortic lymphadenectomy as necessary, regardless of patient age or tumor stage. Removing both ovaries in premenopausal women often results in distressing menopausal symptoms, loss of fertility, and an elevated risk of cardiovascular disease, significantly impacting the quality of postoperative life [7].

Recent research has revealed that the incidence of ovarian metastases is approximately only 5% in patients with clinically early-stage endometrial cancer and may be inconsequential when intraoperative signs of disease progression are absent [8]. Some studies have examined the cancer prognosis in patients with early ovarian-sparing endometrial cancer and found no statistically significant difference in overall survival [9]. Since no prospective studies have been conducted on this matter, and only a few retrospective studies with large sample sizes exist, conducting a systematic review and meta-analysis could provide valuable insights. In light of this, we have undertaken a comprehensive review of relevant literature and conducted a meta-analysis to ascertain whether preserving both ovaries offers additional survival advantages for young women diagnosed with early-stage endometrial cancer.

**Materials and methods:** Articles published over the last 10 years were included in the study. In the Republic of Kazakhstan, there are not many scientific works conducted by domestic authors in the whole study of preservation of the ovary during early-stage endometrial cancer in young women. Therefore, articles (literary review, meta-analysis) written in English were given priority for research. Even though many studies are currently being conducted abroad on ovarian preservation in endometrial cancer in young women, it remains one of the most pressing problems. The study followed the PRISMA guidelines for systematic reviews. We identified relevant obser-

vational studies using a comprehensive search in the following databases: PubMed, Medline, Embase, and the Cochrane Library. A search strategy includes terms related to endometrial cancer (premenopausal, young woman, endometrial cancer, carcinoma, endometrial neoplasm, endometrial cancer, hysterectomy, simultaneous ovarian bleeding), patient age (premenopausal, young and reproductive age), tumor stage (early stage), and treatment (conservation of ovaries).

The literature search was conducted from 2013 to November 2022. We also surveyed collections of full papers and conference proceedings from 2013 to 2022 to identify forthcoming studies. To ensure the inclusivity of our research, we performed a recursive literature search by examining the reference lists of all confirmed relevant studies.

The initial search yielded 178 records, of which 111 were closely related but excluded from further evaluation (Fig. 1, 2). Of them, 84 were excluded for various reasons, leaving 29 retrospective cohort studies eligible for inclusion in this literature review [10, 11]. Some studies had to be excluded from the meta-analysis because they did not provide sufficient data for risk measurement, making it impossible to calculate the necessary risk inputs [12]. As such, their data was not included in the meta-analysis. It is important to note that all selected studies were assessed using the Newcastle-Ottawa scale (NOS), a tool designed to evaluate retrospective cohort studies.

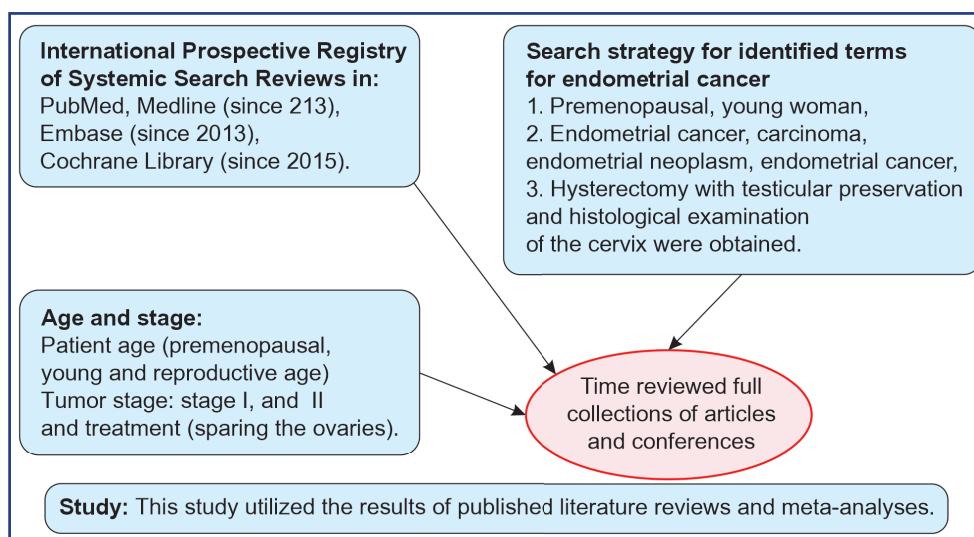


Figure 1 – General study design

**Results:** Our study included a total of 178, of which 111 articles were literature reviews and meta-analyses (62%) describing cases of ovarian preservation. Of these, 84 were excluded for various reasons: the study was not fully studied, the age category did not match, and the treatment of endometrial cancer was conservative. This left us with 29 articles eligible for inclusion in our review. Notably, factors such as younger age ( $p < 0.0001$ ), later year of diagnosis ( $p = 0.03$ ), residence in Central and Southern Europe and the United States ( $p = 0.02$ ), and lower grade tumors grade of malignancy in Asian countries ( $p < 0.002$ ) correlated with the desire of women to preserve their ovaries.

Another retrospective study from China involving 638 patients revealed that ovarian-conserving surgery was performed in 33 patients (5.2%). Most of these endometrial cancer cases were grade 1 (87.1%). Among the 33 ovarian-sparing patients, both ovaries were preserved in 31, while one ovary was spared in two. With informed consent regarding unknown risks, at least one ovary was retained during hysterectomy, with bilateral salpingectomy performed, sometimes including lymph node dissection [14]. Patients in the ovarian preservation group were notably younger than those in the BSO group (median age =  $45 \pm 6.18$  years vs.  $40 \pm 7.01$  years), had less myometrium invasion, and un-

derwent fewer lymphadenectomies. Importantly, the ovarian-sparing group exhibited no relapses throughout the

follow-up period, and recurrence rates did not significantly differ between the ovarian-sparing and BSO groups [15].

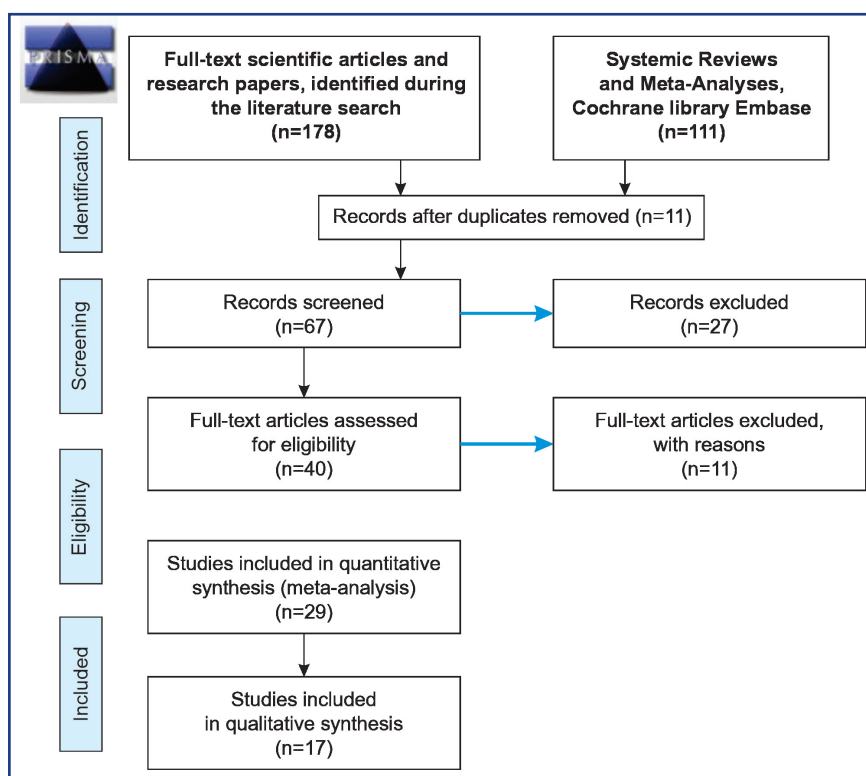


Figure 2 – The final sample structure – PRISMA 2009 Flow Diagram [13]

To gather observational studies assessing the impact of ovarian sparing surgery versus BSO in young patients with early-stage endometrial cancer, we conducted searches across multiple databases, including Medline, Embase, Cochrane Library, Chinese Biomedical Literature Database, Chinese Scientific Journal Full Text Database, and Wanfang Database. The literature search encompassed studies up to March 2017, and we identified ten retrospective cohort studies that met our criteria. Both random and fixed effect models indicated that ovarian preservation was associated with improved overall survival (RR=0.75, 95% CI 0.57-0.99,  $p=0.044$ ). Importantly, ovarian preservation was not associated with lower relapse-free survival in premenopausal patients with early-stage endometrial cancer (RR 1.22, 95% CI 0.32-4.72,  $p=0.648$ ; RR=1.11, 95% CI 0.59-2.10,  $p=0.745$ ) (Table 1). This suggests that ovarian preservation is a safe

option offering significant benefits in this low-risk population, particularly when coupled with thorough preoperative and intraoperative assessments [16].

A subsequent study examined a cohort of 3,269 women, with 402 patients (12%) opting for ovarian preservation. Notably, factors such as younger age ( $p<0.0001$ ), a more recent year of diagnosis ( $p=0.04$ ), residence in the Eastern United States ( $p=0.02$ ), and a lower tumor grade ( $p<0.0001$ ) were all correlated with the choice of ovarian preservation (Table 2).

Importantly, these results remained consistent even when excluding women who had received pelvic radiotherapy. This research consensus suggests that ovarian preservation in premenopausal women diagnosed with early-stage endometrial cancer may indeed be a safe option without an associated increase in cancer-related mortality (Table 2) [17].

Table 1 – Summary of selected studies over the past ten years (systematic literature reviews)

Reference	Year	Country	Data source	Study period	Final/initial study sample	Mean age (range)	FIGO stage	Histological grade	Type of treatment	Follow-up (m)	Quality score
Gonthier C. [1]	2017	USA	Surveillance, Epidemiology End Results (SEER) Pubmed	2007-2017	96/849	≤45	la	G2 90% G3 10%	Hysterectomy with ovarian preservation	0-352	9
Matsuo K. [2]	2916	USA	SEER	2006-2016	1034/8076	≤50	la 87% lb 3% INOS 10%	G1	Hysterectomy	0-360	9
Obermair A. [3]	2020	Australia	SEER	2016-2020	35/25	≤40	I	G1 82% G2 18%	Hysterectomy	36	7
Wang Y. [4]	2017	China	Pubmed	2009-2017	25/76	≤45	la 87% lb 13%	G1 75% G2 21% G3 40%	Hysterectomy	3-72	7

**Table 2 – General characteristics of analyzed studies (cohort studies and case series)**

Reference	Year	Country	Study design	Subjects with EEC	Mean age (range)	Type of treatment	Subjects with complete response (%)	Mean follow-up in months (range)	Quality score
Cappelletti E. [5]	2022	Germany	Cohort study	10	34.3 (30.2-7.9)	Progestins (O)	5 (50%)	16.7 (4-40)	6
Ayhan et al. [7]	2020	Turkey	Cohort study	30	32 (20-45)	Progestins (O and/or IU) + Hysteroscopic resection	22 (73.3%)	55.5 (6-133)	7
Chen et al [8]	2016	China	Cohort study	37	32 (21-41)	Progestins (O)	27 (73%)	54 (4-148)	9
Falcone et al. [9]	2017	Italy	Cohort study	27	36 (25-40)	Progestins (O or IU) + Hysteroscopic resection	26 (96.3%)	96 (6-172)	9
Raffone et al. [10]	2021	Italy	Cohort study	6	35.5 (NK-44)	Progestins (IU) + Hysteroscopic resection	2 (33.3%)	NK (12-NK)	6
Tamauchi et al. [11]	2018	Japan	Cohort study	9	34 (19-45)	Progestins (O)	8 (88.9%)	52 (16-128)	6
Tock et al. [12]	2018	Belgium	Cohort study	8	30.4 (18-38)	Hysteroscopic resection + GnRH agonists	5 (62.5%)	25.3 (5-72)	8
Yamagami et al. [13]	2018	Japan	Cohort study	97	35 (19-44)	Progestins (O)	88 (90.7%)	71.3 (4.5-208.7)	3
Zhou et al. [14]	2015	China	Cohort study	19	30.4 (20-40)	Progestins (O)	15 (78.9%)	32.5 (10-92)	6
Atallah et al. [6]	2021	Lebanon	Case series	6	NK (NK-40)	Progestins (O) + Hysteroscopic resection + GnRH agonists	6 (100%)	NK (12-NK)	4
Casadio et al. [15]	2018	Italy	Case series	3	35.7 (32-38)	Progestins (O) + Hysteroscopic resection + GnRH agonists	3 (100%)	60 (60)	4
Casadio et al. [16]	2020	Italy	Case series	36	33.1 (NK-45)	Progestins (O) + Hysteroscopic resection	35 (97.2%)	30 (24-60)	6
Giampaolino et al. [17]	2019	Italy	Case series	14	35.1 (NK-44)	Progestins (IU) + Hysteroscopic resection	11 (78.6%)	NK (12-24)	6
Gungor et al [18]	2016	Turkey	Case series	6	34.3 (30-40)	Progestins (O or O+IU)	5 (83.3%)	45 (3-75)	6
Maggiore et al. [19]	2019	Italy	Case series	16	33.4 (NK)	Progestins (IU)	13 (81.3%)	85.3 (NK)	6
Ohyagi-Hara et al. [20]	2015	Japan	Case series	16	NK	Progestins (O)	11 (68.8%)	NK	6
Wang et al. [21]	2015	China	Case series	6	29.5 (25-34)	Progestins (O) + Hysteroscopic resection	6 (100%)	48.5 (26-91)	7
Wang et al. [22]	2017	China	Case series	11	27.3 (25-39)	Progestins (O or IM) + Hysteroscopic resection	9 (81.8%)	82.3 (15-152)	8
Yang et al. [23]	2019	Taiwan	Case series	6	33.7 (30-36)	Progestins (O) + Hysteroscopic resection	6 (100%)	32 (4-49)	5
Zhang et al. [24]	2019	China	Case series	6	30.5 (NK-40)	GnRH agonists + aromatase inhibitors	6 (100%)	48 (15-84)	7

**Discussion:** While endometrial cancer is generally considered a disease that primarily affects post-menopausal women, there is a concerning trend of increasing incidence in younger women. Evans-Metcalf et al. reported that as much as 14-15% of endometrial cancer cases occur in premenopausal women. Standard surgical interventions, including hysterectomy and BSO, often followed by lymphadenectomy, result in surgical menopause, elevate the risk of cardiovascular disease and osteoporosis and significantly reduce the quality of life for these young women.

The safety of ovarian preservation raises two theoretical concerns: the potential coexistence of ovarian malignancies and the impact of ovarian estrogen stimulation on residual microscopic endometrial cancers. Studies have

produced varying results concerning the incidence of coexisting ovarian malignancies in early-stage endometrial cancer. For instance, Pan et al. reported that among 976 patients with stage I endometrial cancer, only 20 were histologically diagnosed with coexisting ovarian cancer. Conversely, Lin et al. found that microscopic ovarian involvement occurred in 0.8% of endometrial cancer patients. However, Walsh et al. reported that 25% of young patients with endometrial carcinoma had coexisting epithelial ovarian tumors. These findings underscore the need for careful consideration when deciding whether to preserve the ovaries in young women.

Furthermore, the potential risk of estrogen stimulation in patients with endometrial cancer remains controversial.

A prospective study conducted by Barakat et al. involving 1236 patients who received estrogen replacement therapy showed an absolute recurrence rate of 2.1% and a low incidence of new malignancies. Comparable control studies and retrospective reviews also suggest that estrogen replacement therapy does not appear to increase recurrence or mortality rates among endometrial cancer survivors.

In many studies, ovarian preservation did not significantly affect recurrence rates or survival, which is consistent with previous research [18,19]. Gonthier et al. found that ovarian preservation was not associated with reduced disease-specific or overall survival in young women with grade 2 or 3 endometrial adenocarcinomas limited to the endometrium. A recent meta-analysis [19] indicated that

ovarian preservation was linked to improved overall survival and did not lead to reduced relapse-free survival in premenopausal patients with early-stage endometrial cancer.

In a retrospective analysis of 144 young and premenopausal women with early-stage endometrial cancer, ovarian involvement was associated with deep myometrial invasion, lymphatic metastases, LVIS, and grade (G2-G3) according to the univariate analysis results. A multivariate analysis revealed deep myometrial invasion as an independent risk factor for developing ovarian malignancies. Therefore, ovarian preservation can be safely considered for premenopausal women with stage Ia endometrial carcinoma (odds ratio-12.81,  $p=0.046$ ) (Table 3).

**Table 3 – Summary of selected studies (research longer than ten years)**

Study	Year	Country	Data Source	Study period	Final/initial study sample	Mean age (range)	FIGO stage	Histological grade	Type of histology	Follow-up (m)	Quality score
Gallup D.G. [25]	2014	USA	SEER	1983-2014	96/849	≤45	Ia	G2 90% G3 10%	Endo	0-352	9
Nasioudis D. [26]	2017	USA	SEER	1983-2017	1034/8076	≤50	Ia 87% Ib 3% INOS 10%	G1	Endo	0-360	9
Shin W. [27]	2020	Korea	Korean group	1997-2020	176/319	PRE	Ia 89% Ib 5% II 6%	G1 78% G2 18% G3 4%	Endo	6-208	8
Lyu T. [28]	2019	China	Tongji Hospital	2000-2019	34/132	≤45	Ia 93% Ib 7%	G1 66% G2 21% G3 13%	Endo 97%	27-122	8
Akgor U. [29]	2022	USA	SEER	1960-2022	20/153	≤45	I	N	N	0-480	7
Shen F. [30]	2017	China	Pubmed	1999-2017	20/55	≤40	Ia 69% Ib 31%	G1 71% G2 25% G3 4%	Endo	0.3-160	8
Xu J. [31]	2021	China	SPTH	2008-2021	35/25	≤40	I	G1 82% G2 18%	Endo	36	7
Wang [32]	2016	China	Pubmed	2009-2016	25/76	≤45	Ia 87% Ib 13%	G1 75% G2 21% G3 40%	Endo 99%	3-72	7
Jia P. [33]	2017	China	Pubmed	2005-2017	25/47	≤45	Ia 90% Ib 10%	G1 78% G2 13% G3 9%	Endo	7-131	8

In recent studies, the incidence of ovarian metastases approached 5% in patients with early-stage endometrial cancer, which could be insignificant with no intraoperative signs of progression [34]. Some studies have evaluated the prognosis of cancer in patients with early-stage endometrial cancer after ovarian preservation and found no significant differences compared to BSO. A systematic review and meta-analysis could provide valuable insights since there have been no prospective studies on this subject and only a few retrospective studies with large sample sizes. Our review of the relevant literature and subsequent meta-analysis aimed to investigate whether bilateral salpingo-oophorectomy conferred any additional benefit on the survival of young women with early-stage endometrial cancer.

**Conclusion:** This literature review revealed no significant difference in recurrence-free survival in patients with preserved ovaries at stage IA and partial stage II and those after bilateral salpingo-oophorectomy. This study suggests that ovarian preservation in early-stage endometri-

al cancer in premenopausal women may be a safe choice, providing a comprehensive explanation of potential risks and a thorough preoperative assessment. However, this study's limitations should be considered when interpreting our results.

Firstly, some studies had inadequate sample sizes, leading to an absence of significant differences in recurrence rates between the ovarian preservation and BSO groups. Secondly, we did not differentiate between laparotomy and laparoscopic treatments but focused on treatment outcomes. Therefore, we recommend future research to analyze laparoscopic and laparotomy procedures separately for a more comprehensive assessment.

**References:**

- Gonthier C., Trefoux-Bourdet A., Koskas M. Impact of Conservative Managements in Young Women With Grade 2 or 3 Endometrial Adenocarcinoma Confined to the Endometrium // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2017. – Vol. 27(3). – P. 493-499. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000895>
- Matsuo K., Machida H., Shoupe D., Melamed A., Muderspach L.I., Roman L.D., Wright J.D. Ovarian Conservation and Overall Survival in Young Women With Early-Stage Low-Grade Endometrial

- Cancer // Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 128(4). – P. 761-770. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001647>
3. Obermair A., Baxter E., Brennan D.J., McAlpine J.N., Mueller J.J., Amant F. Fertility-sparing treatment in early endometrial cancer: current state and future strategies // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2020. – Vol. 63. – P. 417–431. <https://doi.org/10.5468/ogs.19169>
  4. Wang Yong-xue., JIN Ying;L Ya. Safety and prognosis of ovarian preservation in young women with early-stage endometrial cancer // *Clin. Med.* – 2017. – Vol. (04). – P. 443-447. <https://doi.org/10.11969%2Fj.issn.1673-548X.2016.07.017>
  5. Cappelletti E., Humann J., Torrejón R., Gambadauro P. Chances of pregnancy and live birth among women undergoing conservative management of early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Upd.* – 2022. – Vol. 28. – P. 282-295. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab041>
  6. Atallah D., El Kassis N., Safi J., El Hachem H., Chahine G., Moubarak M. The use of hysteroscopic endometrectomy in the conservative treatment of early endometrial cancer and atypical hyperplasia in fertile women // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2021. – Vol. 304(5). – P. 1299-1305. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06048-0>
  7. Ayhan A., Tohma Y.A., Tunc M. Fertility preservation in early-stage endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia: A single-center experience // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 59(3). – P. 415-419. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.03.014>
  8. Chen M., Jin Y., Li Y., Bi Y., Shan Y., Pan L. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing management with oral progestin for women with complex endometrial hyperplasia and endometrial cancer // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2016. – Vol. 132(1). – P. 34. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.046>
  9. Falcone F., Laurelli G., Losito S., Di Napoli M., Granata V., Gregg S. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer // *J. Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 28(1). – P. 12. <https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e2>
  10. Raffone A., Travaglino A., Flacco M.E., Iasevoli M., Mollo A., Guida M., Insabato L., Di Spiezio Sardo A., Carugno J., Zullo F. Clinical Predictive Factors of Response to Treatment in Patients Undergoing Conservative Management of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer // *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* – 2021. – Vol. 10(2). – P. 193-201. <https://doi.org/10.1089/jayao.2020.0100>
  11. Tamauchi S., Kajiyama H., Utsumi F., Suzuki S., Niimi K., Sakata J., Mizuno M., Shibata K., Kikkawa F. Efficacy of medroxyprogesterone acetate treatment and retreatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2018. – Vol. 44(1). – P. 151-156. <https://doi.org/10.1111/jog.13473>
  12. Tock S., Jadoul P., Squifflet J.L., Marbaix E., Baurain J.F., Luyckx M. Fertility Sparing Treatment in Patients With Early Stage Endometrial Cancer, Using a Combination of Surgery and GnRH Agonist: A Monocentric Retrospective Study and Review of the Literature // *Front. Med (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 27. – P. 240. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00240>
  13. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement // *PLoS Med.* – 2009. – Vol. 6(7). – Art. no.: e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed1000097>
  14. Wright J.D., Buck A.M., Shah M., Burke W.M., Schiff P.B., Herzog T.J. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27(8). – P. 214-219. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.8150>
  15. Casadio P., Guasina F., Paradisi R., Leggieri C., Caprara G., Seracchioli R. Fertility-Sparing Treatment of Endometrial Cancer with Initial Infiltration of Myometrium by Resectoscopic Surgery: A Pilot Study // *Oncologist.* – 2018. – Vol. 23(4). – P. 478-480. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0285>
  16. Casadio P., La Rosa M., Alletto A., Magnarelli G., Arena A., Fontana E., Fabbri M., Giovannico K., Virgilio A., Raimondo D., Guasina F., Paradisi R., Seracchioli R. Fertility Sparing Treatment of Endometrial Cancer with and without Initial Infiltration of Myometrium: A Single Center Experience // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 29 (12). – P. 3571. <https://doi.org/10.3390/cancers12123571>
  17. Giampaolino P, Di Spiezio Sardo A., Mollo A., Raffone A., Travaglino A., Boccellino A., Zizolfi B., Insabato L., Zullo F., De Placido G., Bifulco G. Hysteroscopic Endometrial Focal Resection followed by Levonorgestrel Intrauterine Device Insertion as a Fertility-Sparing Treatment of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer: A Retrospective Study // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2019. – Vol. 26(4). – P. 648-656. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.07.001>
  18. Gungor T., Cetinkaya N., Yalcin H., Zergeroglu S., Erkaya S. Clinicopathologic characteristics and treatment features of women with the incidental diagnosis of endometrial adenocarcinoma during infertility follow-up in Ankara, Turkey // *J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 55(3). – P. 309. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.04.003>
  19. Maggiore U., Martinelli F., Dondi G., Bogani G., Chiappa V., Evangelista MT., Liberale V., Ditto A., Ferrero S., Raspagliesi F. Efficacy and fertility outcomes of levonorgestrel-releasing intra-uterine system treatment for patients with atypical complex hyperplasia or endometrial cancer: a retrospective study // *J. Gynecol. Oncol.* – 2019. – Vol. 30(4). – P. 57. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e57>
  20. Ohayagi-Hara C., Sawada K., Aki I., Mabuchi S., Kobayashi E., Ueda Y., Yoshino K., Fujita M., Tsutsui T., Kimura T. Efficacies and pregnant outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia: our experience and a review of the literature // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291(1). – P. 151. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3417-z>
  21. Wang C.J., Chao A., Yang L.Y., Hsueh S., Huang Y.T., Chou H.H., Chang T.C., Lai C.H. Fertility-preserving treatment in young women with endometrioid adenocarcinoma: a long-term cohort study // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2015. – Vol. 24(4). – P. 718-28. <https://doi.org/10.1097/IGC.000000000000098>
  22. Wang F., Yu A., Xu H., Zhang X., Li L., Lou H., Yu H., Lin J. Fertility Preserved Hysteroscopic Approach for the Treatment of Stage Ia Endometrioid Carcinoma // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2017. – Vol. 27(9). – P. 1919-1925. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001109>
  23. Yang H.C., Liu J.C., Liu F.S. Fertility-preserving treatment of stage IA, well-differentiated endometrial carcinoma in young women with hysteroscopic resection and high-dose progesterone therapy // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 58(1). – P. 90-93. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.017>
  24. Zhang Z., Huang H., Feng F., Wang J., Cheng N. A pilot study of gonadotropin-releasing hormone agonist combined with aromatase inhibitor as fertility-sparing treatment in obese patients with endometrial cancer // *J. Gynecol. Oncol.* – 2019. – Vol. 30(4). – P. 61. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e61>
  25. Gallup D.G., Stock R.J. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 417-420. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00725-z>
  26. Nasioudis D., Chapman-Davis E., Frey M., Holcomb K. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with stage I uterine sarcoma // *J. Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 28(4). – P. 46. <https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e46>
  27. Shin W., Park S.Y., Kang., The survival effect of ovary preservation in early-stage endometrial cancer: a single institution retrospective analysis // *J. Ovarian Res.* – 2020. – Vol. 97. – P. 13. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00698-5>
  28. Lyu T., Guo L., Chen X., Jia N., Gu C., Zhu M. Ovarian preservation for premenopausal women with early-stage endometrial cancer: a Chinese retrospective study // *J. Int. Med. Res.* – 2019. – Vol. 47(6). – P. 2492-2498. <https://doi.org/10.1177/0300060518822432>
  29. Akgor U., Ayhan A., Shushkevich A., Ozdal B., Angelou K., Akbayir O., Kaidarova D., Ulrikh E., Stepanyan A., Ortac F., Aliyev S., Ozgul N., Taranenka S., Haberal A., Salman C., Seyhan A., Selcuk I., Haidopoulos D., Akilli H., Bolatbekova R., Alaverdyan A., Taskin S., Murshudova S., Batur M., Berlev I., Gultekin M. An international multicenter study of ovarian preservation in endometrial cancers // *Gynaecol. Obstet.* – 2022. – Vol. 159(2). – P. 550-556. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14190>
  30. Shen F., Chen S., Gao Y., Dai X., Chen Q. The prevalence of malignant and borderline ovarian cancer in pre- and post-menopausal Chinese women // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 46. – P. 89-94. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20384>



31. Xu J., Chen C., Xiong J., Wang H., Linghu H. Predictive Value of Serum Cytokeratin 19 Level for the Feasibility of Conserving Ovaries in Endometrial Cancer // *Medicine*. – 2021. – Vol. 5. – P. 109. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.670109>

32. Wang J., Li XM. Meta-analysis of prognosis of ovarian preserving in young patients with early endometrial cancer // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2016. – Vol. 25 (8). – P. 602-607 [In Chinese]. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.08.010>

33. Jia P., Zhang Y. Ovarian preservation improves overall survival in young patients with early-stage endometrial cancer // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – P. 59940-59949. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18404>

34. Berek J.S., Matias-Guiu X. FIGO Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. Response: FIGO staging of endometrial cancer 2023 // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2023. – Vol. 163(1). – P. 331-331. <https://doi.org/10.1002/ijgo.15046>

## АНДАТПА

# ХИРУРГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ГОРМОНАЛЬДІ ЕМНЕН КЕЙІНГІ ЕРТЕ ЭНДОМЕТРИЙ ІСІГІ БАР ЖАС ӘЙЕЛДЕРДЕ АНАЛЫҚ БЕЗДІ САҚТАУДЫҢ ӨЗЕКТІЛІГІ: ӘДЕБИЕТТЕРДІ ЖАН-ЖАҚТЫ ШОЛУ

К.Н. Тажимаева<sup>1-4</sup>, А.Д. Садыкова<sup>1-4</sup>, С.Т. Олжаев<sup>2</sup>, Б.Ж. Аджибаев<sup>2</sup>, А.А. Мусина<sup>5</sup>,  
М.М. Хасанова<sup>2</sup>, К.К. Баймухаметов<sup>2</sup>, М.М. Адиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Алматы облыстық көпсалалы клиникасы» ШЖҚКШ, Алматы облысы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«САРНРИ» Маастрихт университеті, Маастрихт, Нидерланды;

<sup>4</sup>С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup>«Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Дәстүрлі түрде, онкология қоғамының мәліметі бойынша, хирургиялық емдеуден кейін ерте сатыдағы эндометрия қатерлі ісігі бар жас әйелдерде аналық безді сақтау дәстүрлі түрде асқынулармен байланысты болды. Дегенмен, соңғы рандомизацияланған сынақтар басқа перспективаны ұсынады.

**Зерттеудің мақсаты** – ерте эндометрия ісігін гормональді және хирургиялық емдеуден кейін жас әйелдерде аналық бездердің сақталуына байланысты асқынулардың, атап айтқанда қайталанудың пайда болуын мұқият зерттеу үшін әдебиеттерге кең шолу жасау.

**Әдістері:** Зерттеуге соңғы 10 жылда толық жазылған мақалалар кірді. Біз келесі дерекқорларды жан-жақты іздеу арқылы зерттеулерден тиісті бақылауларды анықтадық: PubMed, Medline, Embase және Cochrane кітапханасы. Іздеу стратегиясы эндометриялық қатерлі ісікке (менопауза алдындағы кезең, жас әйел, эндометрия ісігі, карцинома, эндометриялық ісік, ерте кезеңі және емдеу, аналық безді сақтау) қатысты терминдерді қамтыды. Зерттеу жүйелі шолуларға арналған PRISMA нұсқауларына сәйкес жүргізілді.

**Нәтижелері:** Барлығы алынған мәліметтер негізінде 178 мақала зерттелді, оның ішінде 111 мақала (әдебиет шолулары және мета-талдаулар) (62%) аналық бездердің сақталуы жағдайын сипаттады. Атап айтқанда, жасы ( $p < 0,0001$ ), диагноз кешігіп қойылған жылдары ( $p = 0,03$ ), Орталық және Оңтүстік Еуропа мен АҚШ-та тұру ( $p = 0,02$ ) және Азия елдеріндегі төменгі дәрежедегі ісіктер ( $p < 0,002$ ) сияқты факторлар әйелдердің қалауымен аналық безді сақтаумен байланысты болды.

Бұл зерттеуде нәтижелер әсіресе сәуле және гормондық терапия алған әйелдерді алып тастағаннан кейін де тұрақты болып қалды.

**Қорытынды:** жүргізілген әдебиеттік шолу мен мета-талдаулардың нәтижелері екі жақты сальпинго-оофорэктомия жасалынған науқастармен салыстырғанда ІА сатысы мен аналық безі ішінара ІІ сатысы кезеңдегі консервациядан өткен пациенттер арасында рецидивсіз өмір сүрудің статистикалық маңызды айырмашылығын көрсетпеді.

**Түйінді сөздер:** Аналық безді сақтау, эндометрия ісігі, аурусыз өмір сүру, лимфаденэктомия, менопауза алдындағы әйелдер.

## АННОТАЦИЯ

# АКТУАЛЬНОСТЬ СОХРАНЕНИЯ ЯИЧНИКОВ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С РАННИМ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ ПОСЛЕ ГОРМОНАЛЬНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ: КОМПЛЕКСНЫЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

К.Н. Тажимаева<sup>1-4</sup>, А.Д. Садыкова<sup>1-4</sup>, С.Т. Олжаев<sup>2</sup>, Б.Ж. Аджибаев<sup>2</sup>, А.А. Мусина<sup>5</sup>,  
М.М. Хасанова<sup>2</sup>, К.К. Баймухаметов<sup>2</sup>, М.М. Адиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НАО «Казахский национальный университет им. Аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан

<sup>2</sup>КГП на ПВХ «Алматинская областная многопрофильная клиника», Алматинская область, Республика Казахстан

<sup>3</sup>ГУ «САРНРИ» Маастрихтский университет, Маастрихт, Нидерланды;

<sup>4</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

<sup>5</sup>НАО «Медицинский университет «Астана», Астана, Республика Казахстан

**Актуальность:** Сохранение яичников у молодых женщин с ранними стадиями рака эндометрия после хирургического лечения традиционно связывают с осложнениями. Тем не менее, недавние рандомизированные исследования предлагают другую точку зрения.

**Цель исследования** – провести обзор литературы с целью выяснения возникновения осложнений, в частности рецидивов, связанных с сохранением яичников у молодых женщин после гормонального и хирургического лечения рака эндометрия на ранней стадии.

**Методы:** В исследование вошли статьи, написанные за последние 10 лет. Мы выявили соответствующие наблюдения из исследований, используя всесторонний поиск в следующих базах данных: PubMed, Medline, Embase и Cochrane Library. Стратегия поиска включала термины, связанные с раком эндометрия: менопауза, молодая женщина, рак эндометрия, сохранение яичников. Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями PRISMA по систематическим обзорам.

**Результаты:** Всего на основе полученных данных изучено 178 статей, из них в 111 статьях (обзоры литературы и метаанализы) (62%) описан случай сохранения яичников. Из них 84 были исключены по разным причинам, в результате чего у нас осталось 29 статей, подходящих для включения в наш анализ. Примечательно, что такие факторы, как более молодой возраст ( $p < 0,0001$ ), более

поздний год постановки диагноза ( $p=0,03$ ), проживание в Центральной и Южной Европе и США ( $p=0,02$ ) и опухоли более низкой степени злокачественности в азиатских странах ( $p<0,002$ ), коррелировали с желанием женщины сохранить яичники.

Результаты этого обзорного исследования остались практически неизменными даже после исключения женщин, получавших лучевую и гормональную терапию.

**Заключение:** Результаты проведенного обзора литературы демонстрирует отсутствие статистически значимой разницы в безрецидивной выживаемости между пациентками, перенесшими сохранение яичников на стадии IA и частично на стадии II, и теми, кто перенес двустороннюю сальпинго-офорэктомию.

**Ключевые слова:** Сохранение яичников, рак эндометрия, безрецидивная выживаемость, лимфаденэктомия, женщины в пременопаузе.

---

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

**Conflict of interest:** Authors declare no conflict of interest.

**Financing:** Authors declare no financing of the study.

**Authors' input:** contribution to the study concept – Tazhibaeva K.N., study design – Sadykova A.D., execution of the study – Olzhayev S.T., Baimukhametov K., interpretation of the study – Adzhibayev B.Zh., Khasanova M., preparation of the manuscript – Musina A.A., Adiyev M.

**Authors' data:**

**Tazhibaeva K.N. (corresponding author)** – PhD, Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Oncologist-gynecologist of Almaty Regional Multidisciplinary Clinic, Al-Farabi Kazakh National University, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; "CAPHRI" Maastricht University, Netherlands; e-mail: karla\_ag@mail.ru, tel. +77785704616, ORCID ID: 0000-0003-4947-3717;

**Sadykova A.D.** – PhD, Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Doctor epidemiologist of Almaty Regional Multidisciplinary Clinic, Al-Farabi Kazakh National University, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, "CAPHRI" Maastricht University, Netherlands; e-mail address: asikosha@inbox.ru, tel. +77022828183, ORCID ID: 0000-0002-4662-0817;

**Olzhayev S.T.** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Chief Physician of Almaty Regional Multidisciplinary Clinic, Almaty, Kazakhstan, e-mail: solzhayev@mail.ru, tel. +77017749999, ORCID ID: 0000-0002-3312-323X;

**Adzhibayev B.Zh.** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Almaty Regional Multidisciplinary Clinic, Almaty, Kazakhstan, e-mail: +77011493856@mail.ru, tel. 87011495856, ORCID ID: 0000-0008-0756-0273;

**Musina A.A.** – Doctor of Medical Sciences, Head of Departments, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan, e-mail: aiman\_m-a@mail.ru, tel. +77012722537, ORCID ID: 0000-0002-6240-9480;

**Khasanova M.** – Oncologist-gynecologist of Almaty Regional Multidisciplinary Clinic, Almaty, Kazakhstan, e-mail: doctor.udacha-m@mail.ru, tel. +77025552299, ORCID ID: 0009-0006-5634-9158;

**Baimukhametov K.K.** – oncologist-surgeon of Almaty Regional Multidisciplinary Clinic, Almaty, Kazakhstan, e-mail: kair\_baimukhamet@mail.ru, tel. +77027323337, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8289-1270>;

**Adiyev M.** – oncologist-surgeon of Almaty Regional Multidisciplinary Clinic, Almaty, Kazakhstan, e-mail: adiyevm@gmail.com, tel. +77012320283, ORCID ID: 0009-0009-4377-486X.

**Address for correspondence:** Tazhibaeva K.N., Al-Farabi Kazakh National University, Al-Farabi Ave, 71, Almaty 050040, the Republic of Kazakhstan.

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.К. ТОЛЕШБАЕВ<sup>1,2</sup>, А.С. АЙНАКУЛОВА<sup>1,2</sup>, Ж.К. ЖАКЕНОВА<sup>2</sup>, К.А. АКИМТАЙ<sup>2</sup>,  
Г.Б. МЫРЗАБАЕВА<sup>2</sup>, А.Б. РАМАЗАН<sup>2</sup>, Ж.Ж. ЖОЛДЫБАЙ<sup>2</sup>

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

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

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Глиомы представляют собой основную группу первичных опухолей центральной нервной системы и составляют около 80% от всех злокачественных новообразований головного мозга. Современные достижения в области молекулярной диагностики, включая идентификацию мутаций в гене изоцитратдегидрогеназы (IDH), открывают новые возможности для улучшения классификации глиом и понимания механизмов их развития. Мутации IDH, обнаруженные в значительной части глиом, связаны с лучшим прогнозом и представляют собой важный биомаркер, способствующий разработке целенаправленных терапевтических стратегий. Также важную роль играют методы диагностики, в частности магнитно-резонансная томография (МРТ), которые обеспечивают дополнительные возможности для оценки морфологических и биологических характеристик глиом, способствуя более точному определению степени злокачественности опухолей и их молекулярного профиля, что имеет ключевое значение для принятия решений о лечении.

**Цель исследования** – изучить возможности магнитно-резонансной томографии в оценке степени злокачественности глиальных опухолей головного мозга.

**Методы:** Проведен литературный обзор по ключевым словам: глиома, мутация IDH, дикий тип IDH, МРТ, магнитно-резонансная спектроскопия (MRS), аппаратный коэффициент диффузии (ADC), диффузионно-взвешенная визуализация (DWI), диффузионно-тензорная визуализация (DTI), диффузионное куртозное изображение (DKI), взвешенность по магнитной восприимчивости (SWI) в базах данных PubMed, BMC Medicine и Google Scholar. Обзор включает результаты анализа 45 литературных источников, рассматривающих диагностические возможности молекулярной диагностики и МРТ для оценки степени злокачественности глиом.

**Результаты:** В данном обзоре подчеркивается значимость современных подходов к диагностике глиом. Отмечается, что различные степени злокачественности и мутационный статус IDH ассоциируются с уникальными особенностями на МРТ-изображениях, включая различия в локализации, сигналах и паттернах усиления. DTI и DWI расширяют возможности МРТ для оценки микроструктуры ткани, позволяя точнее определять характеристики опухоли. Исследования, сочетающие морфологические характеристики МРТ, параметры ADC и DTI, предлагают неинвазивный подход к прогнозированию глиом, подчеркивая важность интегрированного использования методов визуализации для улучшения диагностики и терапии.

**Заключение:** Применение магнитно-резонансной томографии позволяет более точно определять морфологические и метаболические характеристики глиом в оценке степени злокачественности, позволяя врачам делать более точные прогностические оценки и выбирать наиболее подходящую стратегию лечения.

**Ключевые слова:** глиома, мутация IDH, дикий тип IDH, МРТ, магнитно-резонансная спектроскопия, ADC, DWI, DTI, DKI, SWI.

**Введение:** Глиомы представляют собой основную группу первичных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Эти опухоли классифицируются на основании гистопатологической оценки на глиомы низкой степени (LGG) и глиомы высокой степени (HGG), где LGG обычно демонстрируют хорошую дифференциацию, в отличие от HGG, которые характеризуются плохой дифференциацией и, как следствие, более неблагоприятным прогнозом [2]. Однако, недавние исследования подчеркивают ограничения традиционной гистопатологической классификации, выявляя значительную гетерогенность глиом, что усложняет их точную диагностику посредством стандартных методов, таких как анализ маркеров пролиферации и морфологии клеток [3].

В значительной реформе классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2007 года была представлена градация глиом от I до IV

степени в зависимости от их гистологии, включая такие основные типы, как астроцитомы, олигодендроглиомы и эпендимомы [4]. Революционным шагом стало введение в 2016 году результатов молекулярной диагностики в качестве важного диагностического критерия классификации глиом, что было еще более развито в последующем руководстве 2021 года, подчеркнувшем ценность молекулярной диагностики для определения подгрупп глиом [4, 5]. Это изменение подтверждает важность молекулярной диагностики в классификации опухолей ЦНС, дополняя традиционные методы, такие как гистология и иммуногистохимия.

Исследования с 2008 года подчеркивают значимость изоцитратдегидрогеназы (IDH) как важного молекулярного маркера в онкологии, особенно после обнаружения мутаций IDH1 у пациентов с глиобластомой, а затем и мутаций IDH1 и IDH2 в глиомах второй и третьей степени. Наличие мутаций IDH ассоциируется с более благоприятным

ятым прогнозом в сравнении с глиомами без этих мутаций, что делает их значимым элементом для определения клинической тактики и выбора метода лечения [6].

Тем не менее точное предоперационное различие между степенями и подтипами глиом остается сложной задачей, ограниченной чувствительностью и специфичностью существующих методов [7]. В этом контексте, методы визуализации, особенно МРТ, представляют собой ценный инструмент для дополнительной диагностики и молекулярной классификации глиом, предлагая возможности для более точного прогнозирования исходов заболевания и планирования лечения [8].

**Цель исследования** – изучить возможности магнитно-резонансной томографии в оценке степени злокачественности глиальных опухолей головного мозга.

**Материалы и методы:** В данный литературный обзор включены статьи и литературные обзоры, посвященные возможностям современных методик МРТ в нейровизуализации. Поиск данных проводился в системах PubMed, BMC medicine, google scholar с использованием ключевых слов глиома, мутация IDH, дикий тип IDH, MPT, MRS, ADC, DWI, DTI, DKI, SWI в базе данных. Всего было найдено 116 публикаций, из них 45 источников включены в данный обзор (рисунок 1).

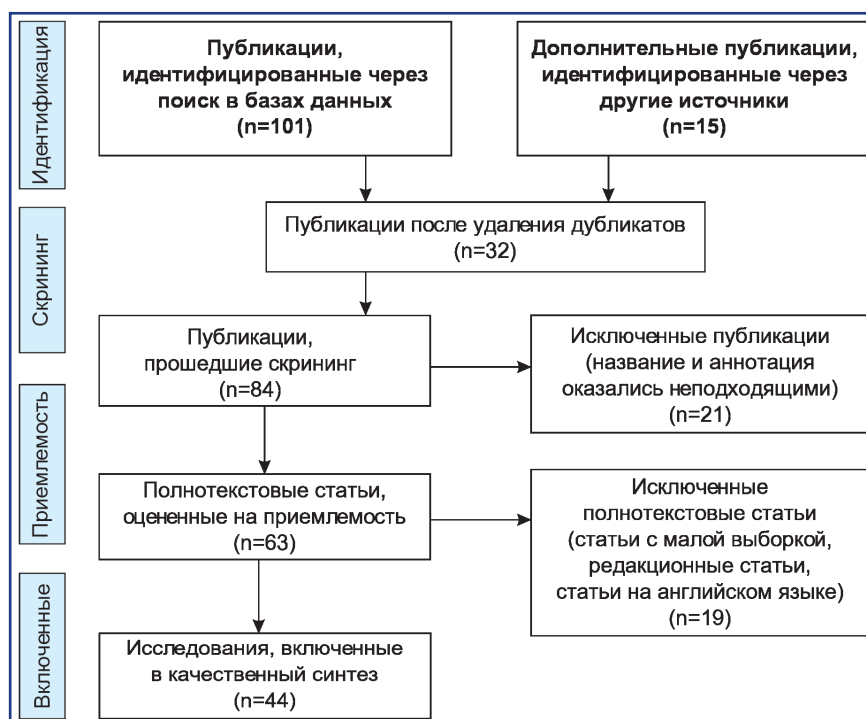


Рисунок 1 – Алгоритм отбора источников

**Результаты:** МРТ остается методом выбора для визуализации глиом, позволяя получить детальные морфологические характеристики и данные усиления опухоли. Исследования подтверждают, что глиомы разной степени злокачественности и с различным мутационным статусом IDH демонстрируют уникальные особенности на МРТ-изображениях, включая различия в локализации, сигналах и усилениях, которые могут служить важными диагностическими маркерами [9]. Например, специфичность несоответствия сигналов на T2-FLAIR для астроцитом с мутацией IDH достигает почти 100% в некоторых исследованиях, однако количественная оценка морфологических характеристик остается сложной задачей для точного предсказания степени глиом и их молекулярных подтипов [10].

Исследования, объединяющие морфологические характеристики МРТ и значения с ADC для прогнозирования степеней глиом и мутационного статуса IDH, подчеркивают значимость возраста пациентов в диагностическом процессе [11]. Определено, что глиомы с диким типом IDH преимущественно встречаются у более старших пациентов, при этом возраст связан с худшим прогнозом для глиомы. Некоторые авторы указывают, что пациенты HGG в среднем старше, чем те, кто страдает от LGG [12]. В частности, возраст от 60 лет и

старше был идентифицирован как независимый фактор риска для прогнозирования HGG и глиом дикого типа IDH, подчеркивая, что возраст может сыграть ключевую роль в определении стратегий лечения [13].

Патофизиологические изменения, связанные с нарушением гематоэнцефалического барьера, являются причиной контрастного усиления на МРТ-изображениях глиом [14, 15]. Уровень этого усиления в значительной степени зависит от степени повреждения барьера, что делает МРТ-особенности усиления важным индикатором злокачественности глиом [16]. Исследования показали, что большинство HGG и глиом дикого типа IDH проявляют кольцевое усиление, тогда как LGG и с мутацией IDH чаще характеризуются гиповаскулярностью [11, 13, 17]. Эти различия в усилении могут служить дополнительным критерием для дифференциации между подтипами глиом.

Расположение опухоли и ее распределение влияют на прогноз и планирование лечения пациентов с глиомой. Было обнаружено, что LGG чаще затрагивают одну долю мозга, в то время как HGG могут распространяться на несколько долей, включая мозолистое тело и островок [13]. Особенно интересно, что глиомы с мутацией IDH предпочитают определенные локализации, такие как лобная и височная доли, и реже раз-

виваются в высокорисковых областях [18, 19]. Qi S. с соавторами проанализировали ген-фенотип 193 астроцитом и обнаружили, что глиомы с мутацией IDH в основном локализованы в одной доле, такой как височная доля, лобная доля или мозжечок. Опухоли дикого типа IDH располагались в комбинированных долях, таких как ствол мозга или диэнцефалон ( $p < 0,001$ ) [17]. Wang Y. с соавторами показали, что расположение опухоли в лобной доле односторонне высоко коррелировало с глиомами с мутацией IDH ( $p < 0,001$ ) [18]. Gozè C. с соавторами обнаружили, что 100% LGG с центрами в островке были с мутациями IDH [19].

DWI выделяется как важная МРТ-последовательность, обеспечивающая ценные сведения для идентификации и дифференциальной диагностики различных форм рака, включая глиомы. Этот метод основан на измерении ограничения диффузии воды в тканях, которое увеличивается с ростом клеточности опухоли. Расчет ADC из DWI предоставляет быструю и эффективную оценку, способствующую классификации глиом и даже типированию их по наличию мутации IDH. Однако использование единичных DWI-параметров часто недостаточно для определения степени опухоли или ее молекулярных подтипов без дополнительного контекста.

Исследования, проведенные Du N. и Chen L., показали, что значение ADC инверсно коррелирует с количеством опухолевых клеток в глиомах, при этом значения ADC у глиом высокой степени злокачественности оказались ниже, чем у глиом низкой степени [12, 20]. Это свидетельствует о повреждении структуры белого вещества и ограничении диффузии воды в более агрессивных опухолях. В свою очередь, глиомы дикого типа IDH демонстрировали более низкие значения ADC по сравнению с глиомами с мутацией IDH, подчеркивая различия в клеточной плотности и структуре [21]. Patel S. с соавторами отметили, что гистологически наблюдаемые микрокисты, как правило, увеличивались в случаях LGG с мутацией IDH, что могло объяснить более высокие значения ADC в этих случаях, но патофизиологический механизм необходимо было дополнительно изучить [22].

Применение многовариантных логистических регрессионных моделей, включающих возраст, параметры ADC и качественные характеристики МРТ, позволило достичь более высокой точности в различении LGG и HGG, а также в идентификации мутационного статуса IDH [13]. Таким образом, DWI представляет собой мощный инструмент количественной визуализации, способный неинвазивно отражать клеточную структуру через измерение коэффициента диффузии ADC. Исследования демонстрируют, что отек, некроз и кровоизлияния в глиомах тесно связаны с неблагоприятным прогнозом [23]. Морфологические особенности глиом на МРТ, включая степени и мутационный статус IDH, могут значительно варьироваться, влияя на прогностическую оценку. HGG чаще демонстрируют кистозные поражения и кровоизлияния, что может быть обусловлено повышенной микрососудистой плотностью и инвазивностью этих опухолей [13]. Исследование Du N. с соавторами указывает на отсутствие существенной разницы между глиомами с мутацией IDH и глиомами дикого типа по показателям кистозного поражения, кровоизлияния и перитуморального отека [13]. Однако другое исследование, проведенное Lasocki A. с соавторами, подчеркивает статистически значимую разницу в степени

отека между глиомами с мутацией IDH и без неё, обнаруживая, что у пациентов с мутацией IDH степень отека составляла 5-33%, в то время как у большинства пациентов дикого типа IDH степень отека была  $> 33\%$  (44% пациентов дикого типа IDH имели степень отека 34-67% и 14% имели степень отека 68-95%) [24]. Интересно, что у пациентов с диким типом IDH1 была тенденция к кровоизлиянию по сравнению с пациентами с мутацией IDH1 (15 против 5;  $p = 0,286$ ) [25]. Это может указывать на биологические различия между этими группами глиом и их влияние на клинические исходы.

Исследования подчеркивают, что мутации IDH могут влиять на активацию фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF-1 $\alpha$ ), приводя к подавлению ангиогенеза [26]. Анализ характеристик перфузии крови может способствовать оценке прогноза для глиом с разным мутационным статусом IDH. Применение динамической контрастной перфузионной визуализации (DSC-PWI) для измерения относительного объема крови (rCBV) предоставляет важную неинвазивную информацию о микроциркуляции в опухолях [27, 28].

Исследования показали, что показатель rCBV в мозге существенно различается между глиомами с мутацией IDH и диким типом. Xing Z. с соавторами выявили, что rCBV в глиобластомах с мутацией IDH значительно меньше по сравнению с опухолями дикого типа IDH [28]. Отмечается, что опухоли без мутации IDH связаны с более высоким rCBV [27]. Эти данные подчеркивают значительный потенциал rCBV в оценке ангиогенной активности опухолей с различными фенотипами IDH, где более высокие показатели коррелируют с усиленной васкуляризацией.

DTI, расширяющая возможности DWI, позволяет измерять диффузию воды в нескольких направлениях, что важно для прогнозирования прогрессирования и рецидивов глиом. Исследование Xiong J. с соавторами на образцах олигодендроглиом показало, что минимальный ADC и максимальные значения дробной анизотропии могут различать глиомы по статусу IDH [29].

Считается, что DKI может более точно отражать сложность диффузии воды и гетерогенность ткани опухоли по сравнению с DTI, благодаря чему DKI показывает лучшие результаты в выявлении микроструктурных изменений в глиомах разных степеней и генотипов [30]. Исследование, проведенное Tan Y. с соавторами по 58 случаям астроцитом, показало, что показатели DKI, такие как аксиальная, радиальная и средняя куртоза, были значительно ниже у астроцитом с мутацией IDH по сравнению с опухолями дикого типа, что указывает на их полезность в оценке прогноза заболевания [31]. Аналогичные исследования Zhao J. с соавторами, со сравнением параметров DKI у HGG и LGG также выявили более низкие значения этих параметров у LGG глиом, подчеркивая их диагностическую значимость, особенно аксиальной куртозы, в определении статуса IDH с высокой чувствительностью и специфичностью [32]. Эти параметры также показали положительную корреляцию с уровнем Ki-67, что подтверждает их важность в оценке агрессивности опухоли [33].

MRS выявляет, что 2-гидроксиглутарат (2-ГГ), сигнальный метаболит, ассоциированный с мутациями IDH, коррелирует с пролиферацией опухолевых клеток. Этот метод предоставляет возможность неинвазивного определения мутационного статуса IDH и измерения уровня 2-ГГ, что важно для генотипирования глиом.

Наблюдается, что мутированный IDH2 может производить больше 2-ГГ, чем мутированный IDH1 [34]. Однако сложность спектрального анализа *in vivo* может вести к диагностическим затруднениям [35]. Исследование Choi C. с соавторами показало, что снижение уровня 2-ГГ может свидетельствовать об эффективности лечения, особенно в случаях олигодендроглиом [35]. Также в исследовании, проведенном Yano H. с соавторами, отношения холина (Cho)/креатина (Cr), Cho/N-ацетиласпартата (NAA) значительно различались между группой мутированной IDH и группой IDH дикого типа. Снижение соотношения Cho/Cr или Cho/NAA при глиомах с нечеткими границами позволяет предположить наличие IDH-дикого типа [36].

SWAN/SWI – это метод МРТ, который используется для визуализации кровеносных сосудов и кровоизлияний с высоким разрешением. SWI без контрастных веществ может неинвазивно указывать нормальную или внутриопухолевую интенсивность сигнала чувствительности (ITSS), связанную со степенью опухоли. Исследование Yang X. и соавторов показало, что показатели ITSS имели значительную разницу между астроцитомами с мутацией IDH 2 + 3 и 4 степени, что позволяет предположить, что ITSS может служить потенциальным биомаркером для классификации астроцитарных глиом с мутацией IDH [37]. Аналогичным образом, результаты исследования Lin Y. и соавторов указывают на значительную разницу в ITSS между классами, предполагая, что ITSS могут быть ценным биомаркером для точной диагностики HGG [38].

Радиомика, представляющая собой инновационное направление в медицинской науке, фокусируется на прогнозировании и извлечении медицинских знаний путем анализа количественных данных из медицинских изображений. Этот подход выделяется как ценный дополнительный клинический инструмент благодаря его неинвазивности и способности к комплексной оценке трехмерной структуры опухоли, включая её пространственную гетерогенность. В то время как МРТ традиционно используется для первичной диагностики и оценки после лечения, радиомика расширяет возможности этой технологии, внося вклад в предоперационную градацию и прогнозирование мутационных фенотипов IDH [39]. Были разработаны многочисленные радиомические модели, специфично связанные со статусом мутации IDH в LGG и HGG [24, 40, 41]. Отмечено, что глиомы дикого типа IDH демонстрируют большее постконтрастное усиление по сравнению с глиомами, имеющими мутацию IDH [24]. Дальнейшие исследования, например, работа Liu X. с соавторами, углубились в анализ этих различий, рассматривая количественные характеристики изображений МРТ в 158 случаях LGG и HGG с разным мутационным статусом IDH, где 14 характеристик изображений были ключевыми для прогнозирования мутационного статуса [42]. Несмотря на текущие достижения, значение радиомики как прогностического фактора для пациентов с глиомами продолжает изучаться. Исследования, такие как работы Li Z. и Reeken J., подчеркивают потенциал радиомики в улучшении прогностической модели для глиом, интегрируя патологические, клинические и радиомические данные [43, 44]. В будущем ожидается, что дальнейшее развитие радиомики, увеличение объемов данных и усовершенствование математических моделей значительно улучшат точность диагностики и индивидуализи-

зированного подхода к лечению глиом, внося вклад в более точное прогнозирование исходов заболевания.

**Обсуждение:** В данном обзоре освещены современные подходы к диагностике и классификации глиом, акцентируя внимание на значении молекулярной диагностики и прогрессивных методах визуализации. Глиомы, составляющие основную долю первичных опухолей ЦНС, представляют собой гетерогенную группу заболеваний с различной степенью агрессивности и прогнозом. Традиционная классификация, основанная на гистопатологии, в последнее время дополняется молекулярными исследованиями, что значительно улучшило стратификацию пациентов и планирование лечения [4].

Важность молекулярных маркеров, таких как мутации IDH, для прогноза исхода заболевания и реакции на лечение уже хорошо документирована [6]. Мутации IDH служат не только важным прогностическим индикатором, но и определяют новую подгруппу глиом с относительно благоприятным исходом. Таким образом, интеграция молекулярной диагностики в клиническую практику является ключевым шагом в направлении персонализированной медицины для пациентов с глиомами.

МРТ играет центральную роль в диагностике глиом, предоставляя ценную информацию о размере, форме, местоположении опухоли и ее отношении к критически важным структурам головного мозга. Развитие технологий визуализации, включая DWI и MRS, расширило возможности МРТ в оценке биологических характеристик опухоли, таких как клеточная плотность и метаболический профиль [45]. Эти методы могут обеспечить дополнительную информацию, помогающую различать глиомы разной степени злокачественности и определять их молекулярный статус.

Применение радиомики к МРТ-данным позволяет не только улучшить точность диагностики, но и способствует разработке прогностических моделей, способных предсказывать исход заболевания на основе неинвазивной визуализации [45].

Таким образом, интеграция молекулярной диагностики и современных методов визуализации представляет собой многообещающий подход к улучшению управления пациентами с глиомами. Это сочетание позволяет не только более точно классифицировать опухоли, но и предоставляет важную информацию для выбора наиболее подходящего лечения, учитывая индивидуальные характеристики опухоли и пациента. В будущем, благодаря продолжающемуся развитию в области молекулярной биологии и медицинской визуализации, можно ожидать дальнейшего совершенствования стратегий лечения глиом, в том числе через разработку новых целевых терапий, основанных на специфических биомаркерах опухоли.

**Заключение:** Характеристики МРТ были связаны со степенями злокачественности глиом и статусом мутации IDH. Множественные логистические регрессионные модели, сочетающие морфологические характеристики МРТ и параметры ADC, могут предоставить неинвазивный и предоперационный подход для предсказания степеней злокачественности глиом и статуса мутации IDH. МРТ широко используется для предоперационной оценки и последующего наблюдения за глиомами, предоставляет информацию, важную для определения степени злокачественности опухоли. Злокачественность глиомы определяет выбор плана хирургического лечения и прогноз для пациентов.

**Список использованных источников:**

- Weller M., van den Bent M., Tonn J.C., Stupp R., Preusser M., Cohen-Jonathan-Moyal E., Henriksson R., Le Rhun E., Balana C., Chinot O., Bendszus M., Reijneveld J.C., Dhermain F., French P., Marosi C., Watts C., Oberg L., Pilkington G., Baumert B.G., Taphoorn M.J.B., Hegi M., Westphal M., Reifenberger G., Soffietti R., Wick W. European Association for Neuro-Oncology (EANO) Task Force on Gliomas. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas // *Lancet Oncol.* - 2017. - Vol. 18, № 6. - P. 315-329. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30194-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30194-8)
- Eckel-Passow J.E., Lachance D.H., Molinaro A.M., Walsh K.M., Decker P.A., Sicotte H., Pekmezci M., Rice T., Kosel M.L., Smirnov I.V., Sarkar G., Caron A.A., Kollmeier T.M., Praska C.E., Chada A.R., Halder C., Hansen H.M., McCoy L.S., Bracci P.M., Marshall R., Zheng S., Reis G.F., Pico A.R., O'Neill B.P., Buckner J.C., Giannini C., Huse J.T., Perry A., Tihan T., Berger M.S., Chang S.M., Prados M.D., Wiemels J., Wiencke J.K., Wrensch M.R., Jenkins R.B. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors // *N. Engl. J. Med.* - 2015. - Vol. 372, №26. - P. 2499-2508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407279>
- Louis D.N., Perry A., Burger P., Ellison D.W., Reifenberger G., von Deimling A., Aldape K., Brat D., Collins V.P., Eberhart C., Figarella-Branger D., Fuller G.N., Giangaspero F., Giannini C., Hawkins C., Kleihues P., Korshunov A., Kros J.M., Beatriz Lopes M., Ng H.K., Ohgaki H., Paulus W., Pietsch T., Rosenblum M., Rushing E., Soylemezoglu F., Wiestler O., Wesseling P. International Society Of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading // *Brain Pathol.* - 2014. - Vol. 24, № 5. - P. 429-435. <https://doi.org/10.1111/bpa.12171>
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Acta Neuropathol.* - 2016. - Vol. 131, № 6. - P. 803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Neuro Oncol.* - 2021. - Vol. 23, № 8. - P. 1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Delgado-López P.D., Corrales-García E.M., Martino J., Lastra-Aras E., Dueñas-Polo M.T. Diffuse low-grade glioma: a review on the new molecular classification, natural history and current management strategies // *Clin. Transl. Oncol.* - 2017. - Vol. 19, № 8. - P. 931-944. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1631-4>
- Lee M.K., Park J.E., Jo Y., Park S.Y., Kim S.J., Kim H.S. Advanced imaging parameters improve the prediction of diffuse lower-grade gliomas subtype, IDH mutant with no 1p19q codeletion: added value to the T2/FLAIR mismatch sign // *Eur. Radiol.* - 2020. - Vol. 30, № 2. - P. 844-854. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06395-2>
- Song S.S., Yu F., Yan X.T., Pu Y.S., Xu J.X., Lu J. Value of MRI in Prediction of Glioma Isocitrate Dehydrogenase Mutation Status // *Chin. J. Med. Imaging Technol.* - 2019. - Vol. 35, № 11. - P. 1632-1637. <https://doi.org/10.13929/j.1003-3289.201901063>
- Broen M.P.G., Smits M., Wijnenga M.M.J., Dubbink H.J., Anten M.H.M.E., Schijns O.E.M.G., Beckervordersandforth J., Postma A.A., van den Bent M.J. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study // *Neuro Oncol.* - 2018. - Vol. 20, № 10. - P. 1393-1399. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy048>
- Maynard J., Okuchi S., Wastling S., Busaidi A.A., Almossawi O., Mbatha W., Brandner S., Jaunmuktane Z., Koc A.M., Mancini L., Jäger R., Thust S. World Health Organization Grade II/III Glioma Molecular Status: Prediction by MRI Morphologic Features and Apparent Diffusion Coefficient // *Radiology.* - 2020. - Vol. 296, № 1. - P. 111-121. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191832>
- Zhang G., Chen W.S., Chen F., Zhao Y.M. Relationship Between Multimodal MRI and Pathology on Diagnosis of Grade II-IV Supratentorial Glioma // *Radiol Pract.* - 2021. - Vol. 36, № 07. - P. 837-842. <https://doi.org/10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.07.003>
- Du N., Zhou X., Mao R., Shu W., Xiao L., Ye Y., Xu X., Shen Y., Lin G., Fang X., Li S. Preoperative and Noninvasive Prediction of Gliomas Histopathological Grades and IDH Molecular Types Using Multiple MRI Characteristics // *Front Oncol.* - 2022. - Vol. 12. - P. 873839. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.873839>
- Wang Y.Y., Wang K., Li S.W., Wang J.F., Ma J., Jiang T., Dai J.P. Patterns of Tumor Contrast Enhancement Predict the Prognosis of Anaplastic Gliomas with IDH1 Mutation // *AJNR Am J Neuroradiol.* - 2015. - Vol. 36, № 11. - P. 2023-2029. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4407>
- Толешбаев Д.К., Жолдыбай Ж.Ж., Ахметова Г.С., Бекбосынов Н.Н. Магнитно-резонансная томография в диагностике метастатических опухолей головного мозга // *Онко. и Рад. Каз. - Алматы, 2016. - Т. 3, № 41. - С. 159-161. [Toleshbaev D.K., Zholdybay Zh.Zh., Akhmetova G.S., Bekbosynov N.N. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of metastatic brain tumors // Onco. And Rad. Kaz. - Almaty, 2016. - T. 3, № 41. - S. 159-161. (in Russ., Kaz., En.)].* [https://oncojournal.kz/wp-content/uploads/2016/2016.3.41\\_09.pdf](https://oncojournal.kz/wp-content/uploads/2016/2016.3.41_09.pdf)
- Alkanhal H., Das K., Poptani H. Diffusion- and Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Methods in Nonenhancing Gliomas // *World Neurosurg.* - 2020. - Vol. 141. - P. 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.278>
- Lasocki A., Anjari M., Örs Kukurcan S., Thust S.C. Conventional MRI Features of Adult Diffuse Glioma Molecular Subtypes: A Systematic Review // *Neuroradiology.* - 2021. - Vol. 63, № 3. - P. 353-362. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02532-7>
- Qi S., Yu L., Li H., Ou Y., Qiu X., Ding Y., Han H., Zhang X. Isocitrate dehydrogenase mutation is associated with tumor location and magnetic resonance imaging characteristics in astrocytic neoplasms // *Oncol Lett.* - 2014. - Vol. 7, № 6. - P. 1895-1902. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2013>
- Wang Y., Zhang T., Li S., Fan X., Ma J., Wang L., Jiang T. Anatomical localization of isocitrate dehydrogenase 1 mutation: a voxel-based radiographic study of 146 low-grade gliomas // *Eur J Neurol.* - 2015. - Vol. 22, № 2. - P. 348-354. <https://doi.org/10.1111/ene.12578>
- Gozé C., Mansour L., Rigau V., Duffau H. Distinct IDH1/IDH2 Mutation Profiles in Purely Insular Versus Paralimbic WHO Grade II Gliomas // *J Neurosurg.* - 2013. - Vol. 118, № 4. - P. 866-872. <https://doi.org/10.3171/2012>
- Chen L., Liu M., Bao J., Xia Y., Zhang J., Zhang L., Huang X., Wang J. The correlation between apparent diffusion coefficient and tumor cellularity in patients: a meta-analysis // *PLoS One.* - 2013. - Vol. 8, № 11. - P. 79008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079008>
- Xing Z., Yang X., She D., Lin Y., Zhang Y., Cao D. Noninvasive Assessment of IDH Mutational Status in World Health Organization Grade II and III Astrocytomas Using DWI and DSC-PWI Combined With Conventional MR Imaging // *AJNR Am J Neuroradiol.* - 2017. - Vol. 38, № 6. - P. 1138-1144. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5171>
- Patel S.H., Poisson L.M., Brat D.J., Zhou Y., Cooper L., Snuderl M., Thomas C., Franceschi A.M., Griffith B., Flanders A.E., Golfino J.G., Chi A.S., Jain R. T2-FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TICIA Project // *Clin Cancer Res.* - 2017. - Vol. 23, № 20. - P. 6078-6085. <https://doi.org/10.1158/1078-0432>
- Wang K., Wang Y., Fan X., Wang J., Li G., Ma J., Jiang T., Dai J. Radiological features combined with IDH1 status for predicting the survival outcome of glioblastoma patients // *Neuro Oncol.* - 2016. - Vol. 18, № 4. - P. 589-597. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov239>
- Lasocki A., Tsui A., Gaillard F., Tacey M., Drummond K., Stuckey S. Reliability of Noncontrast-Enhancing Tumor as a Biomarker of IDH1 Mutation Status in Glioblastoma // *J Clin Neurosci.* - 2017. - Vol. 39. - P. 170-175. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.01.007>
- Suchorska B., Schüller U., Biczok A., Lenski M., Albert N.L., Giese A., Kreth F.W., Ertl-Wagner B., Tonn J.C., Ingrisch M. Contrast enhancement is a prognostic factor in IDH1/2 mutant, but not in wild-type WHO grade II/III glioma as confirmed by machine learning // *Eur. J. Cancer.* - 2019. - Vol. 107. - P. 15-27. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.019>
- Losman J.A., Looper R.E., Koivunen P., Lee S., Schneider R.K., McMahon C., Cowley G.S., Root D.E., Ebert B.L., Kaelin W.G. Jr. (R)-2-hydroxyglutamate is sufficient to promote leukemogenesis and its effects are reversible // *Science.* - 2013. - Vol. 339, № 6127. - P. 1621-1625. <https://doi.org/10.1126/science.1231677>
- Kickingereeder P., Sahn F., Radbruch A., Wick W., Heiland S., Deimling A., Bendszus M., Wiestler B. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma // *Sci Rep.* - 2015. - Vol. 5. - P. 16238. <https://doi.org/10.1038/srep16238>
- Xing Z., Zhang H., She D., Lin Y., Zhou X., Zeng Z., Cao D. IDH genotypes differentiation in glioblastomas using DWI and DSC-PWI in the enhancing and peri-enhancing region // *Acta Radiol.* - 2019. - Vol. 60, № 12. - P. 1663-1672. <https://doi.org/10.1177/0284185119842288>
- Xiong J., Tan W.L., Pan J.W., Wang Y., Yin B., Zhang J., Geng D.Y. Detecting isocitrate dehydrogenase gene mutations in oligodendroglial tumors using diffusion tensor imaging metrics and their correlations with proliferation and microvascular density // *J Magn Reson Imaging.* - 2016. - Vol 43, № 1. - P. 45-54. <https://doi.org/10.1002/jmri.24958>
- Zheng W., Wu C., Huang L., Wu R. Diffusion Kurtosis Imaging of Microstructural Alterations in the Brains of Paediatric Patients with Congenital Sensorineural Hearing Loss // *Sci Rep.* - 2017. - Vol. 7, № 1. - P. 1543. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01263-9>
- Tan Y., Zhang H., Wang X., Qin J., Wang L., Yang G., Yan H. Comparing the value of DKI and DTI in detecting isocitrate dehydrogenase genotype of astrocytomas // *Clin Radiol.* - 2019/ - Vol. 74, № 4. - P. 314-320. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.12.004>
- Zhao J., Wang Y.L., Li X.B., Hu M.S., Li Z.H., Song Y.K., Wang J.Y., Tian Y.S., Liu D.W., Yan X., Jiang L., Yang Z.Y., Chu J.P. Comparative analysis of the diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in grading gliomas, predicting tumour cell proliferation and IDH-1 gene mutation status // *J Neurooncol.* - 2019. - Vol. 141, № 1. - P. 195-203. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03025-7>
- Emir U.E., Larkin S.J., de Pennington N., Voets N., Plaha P., Stacey R., Al-Qahtani K., McCullagh J., Schofield C.J., Clare S., Jezzard P., Cadoux-Hudson T., Ansorge O. Noninvasive Quantification of 2-Hydroxyglutamate in Human Gliomas with IDH1 and IDH2 Mutations // *Cancer Res.* - 2016. - Vol. 76, № 1. - P. 43-49. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0934>

34. Leather T., Jenkinson M.D., Das K., Poptani H. Magnetic Resonance Spectroscopy for Detection of 2-Hydroxyglutarate as a Biomarker for IDH Mutation in Gliomas // *Metabolites*. - 2017. - Vol. 7, № 2. - P. 29. <https://doi.org/10.3390/metabo7020029>
35. Choi C., Raisanen J.M., Ganji S.K., Zhang S., McNeil S.S., An Z., Madan A., Hatanpaa K.J., Vemireddy V., Sheppard C.A., Oliver D., Hulsey K.M., Tiwari V., Mashimo T., Battiste J., Barnett S., Madden C.J., Patel T.R., Pan E., Malloy C.R., Mickey B.E., Bachoo R.M., Maher E.A. Prospective Longitudinal Analysis of 2-Hydroxyglutarate Magnetic Resonance Spectroscopy Identifies Broad Clinical Utility for the Management of Patients With IDH-Mutant Glioma // *J. Clin. Oncol.* - 2016. - Vol. 34, № 33. - P. 4030-4039. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1222>
36. Yano H., Ikegami Y., Miwa K., Nakayama N., Maruyama T., Ikuta S., Yokoyama K., Muragaki Y., Iwama T., Shinoda J. Radiological Prediction of Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutational Status and Pathological Verification for Lower-Grade Astrocytomas // *Cureus*. - 2022. - Vol. 14, № 7. - P. 27157. <https://doi.org/10.7759/cureus.27157>
37. Yang X., Xing Z., She D., Lin Y., Zhang H., Su Y., Cao D. Grading of IDH-mutant astrocytoma using diffusion, susceptibility and perfusion-weighted imaging // *BMC Med Imaging*. - 2022. - Vol. 22, № 1. - P. 105. <https://doi.org/10.1186/s12880-022-00832-3>
38. Lin Y., Xing Z., She D., Yang X., Zheng Y., Xiao Z., Wang X., Cao D. IDH mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas: tumor grade stratification using diffusion-, susceptibility-, and perfusion-weighted MRI // *Neuro-radiology*. - 2017. - Vol. 59, № 6. - P. 555-562. <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1839-6>
39. Gutman D.A., Cooper L.A., Hwang S.N., Holder C.A., Gao J., Aurora T.D., Dunn W.D. Jr., Scarpace L., Mikkelsen T., Jain R., Wintermark M., Jilwan M., Raghavan P., Huang E., Clifford R.J., Mongkolwat P., Kleper V., Freymann J., Kirby J., Zinn P.O., Moreno C.S., Jaffe C., Colen R., Rubin D.L., Saltz J., Flanders A., Brat D.J. MR imaging predictors of molecular profile and survival: multi-institutional study of the TCGA glioblastoma data set // *Radiology*. - 2013. - Vol. 267, № 2. - P. 560-569. <https://doi.org/10.1148/radiol.13120118>
40. Chang K., Bai H.X., Zhou H., Su C., Bi W.L., Agbodza E., Kavouridis V.K., Senders J.T., Boaro A., Beers A., Zhang B., Capellini A., Liao W., Shen Q., Li X., Xiao B., Cryan J., Ramkissoon S., Ramkissoon L., Ligon K., Wen P.Y., Bindra R.S., Woo J., Arnaout O., Gerstner E.R., Zhang P.J., Rosen B.R., Yang L., Huang R.Y., Kalpathy-Cramer J. Residual Convolutional Neural Network for the Determination of IDH Status in Low- and High-Grade Gliomas from MR Imaging // *Clin Cancer Res.* - 2018. - Vol. 24, № 5. - P. 1073-1081. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2236>
41. Yu J., Shi Z., Lian Y., Li Z., Liu T., Gao Y., Wang Y., Chen L., Mao Y. Non-invasive IDH1 mutation estimation based on a quantitative radiomics approach for grade II glioma // *Eur. Radiol.* - 2017. - Vol. 27, № 8. - P. 3509-3522. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4653-3>
42. Liu X., Li Y., Li S., Fan X., Sun Z., Yang Z., Wang K., Zhang Z., Jiang T., Liu Y., Wang L., Wang Y. IDH mutation-specific radiomic signature in lower-grade gliomas // *Aging (Albany NY)*. - 2019. - Vol. 11, № 2. - P. 673-696. <https://doi.org/10.18632/aging.101769>
43. Li Z.C., Bai H., Sun Q., Zhao Y., Lv Y., Zhou J., Liang C., Chen Y., Liang D., Zheng H. Multiregional radiomics profiling from multiparametric MRI: Identifying an imaging predictor of IDH1 mutation status in glioblastoma // *Cancer Med.* - 2018. - Vol. 7, № 12. - P. 5999-6009. <https://doi.org/10.1002/cam4.1863>
44. Peecken J.C., Hesse J., Haller B., Kessel K.A., Nüsslin F., Combs S.E. Semantic imaging features predict disease progression and survival in glioblastoma multiforme patients // *Strahlenther Onkol.* - 2018. - Vol. 194, № 6. - P. 580-590. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1276-4>
45. Gillies R.J., Kinahan P.E., Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data // *Radiology*. - 2016. - Vol. 278, № 2. - P. 563-577. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>

## АНДАТПА

## ГЛИАЛЬДЫ МИ ІСІКТЕРІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІК ДӘРЕЖЕСІН БАҒАЛАУДАҒЫ ЗАМАНАУИ БЕЙНЕЛЕУ ӘДІСТЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Д.К. Толешбаев<sup>1,2</sup>, А.С. Айнакулова<sup>1,2</sup>, Ж.К. Жақенова<sup>2</sup>, К.А. Акимтай<sup>2</sup>, Г.Б. Мырзабаева<sup>2</sup>, А.Б. Рамазан<sup>2</sup>, Ж.Ж. Жолдыбай<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>«С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Глиомалар мидың барлық қатерлі ісіктерінің шамамен 80% алып жатқан орталық жүйке жүйесінің бастапқы ісіктерінің негізгі тобы болып табылады. Молекулалық диагностикадағы заманауи жетістіктер, соның ішінде изоцитратдегидрогеназа (IDH) геніндегі мутацияларды анықтау глиомалардың жіктелуін жақсартуға және олардың даму механизмдерін түсінуге жана мүмкіндіктер ашады. Глиомалардың көп бөлігінде кездесетін IDH мутациялары анық болжаммен байланысты және мақсатты терапевтік стратегияларды әзірлеуге ықпал ететін маңызды биомаркер болып табылады. Сондай-ақ, диагностика әдістері, атап айтқанда МРТ маңызды рөл атқарады, олар глиомалардың морфологиялық және биологиялық сипаттамаларын бағалауға қосымша мүмкіндіктер береді, ісіктердің қатерлі ісік дәрежесін және олардың молекулалық профилін дәлірек анықтауға ықпал етеді, бұл емдеу туралы шешім қабылдауда маңызды.

**Зерттеудің мақсаты** – мидың глиальды ісіктерінің қатерлілік дәрежесін бағалауда магнитті-резонанстық томографияның мүмкіндіктерін зерттеу.

**Әдістері:** PubMed, BMC Medicine және Google Scholar мәліметтер базасында глиома, IDH мутациясы, IDH жабайы түрі, МРТ, магниттік резонансты спектроскопиясы (MRS), аппараттық диффузия коэффициенті (ADC), диффузиялық өшіенген бейнелеу (DWI), диффузиялық тензорлық бейнелеу (DTI), диффузиялық куртозды бейнелеу (DKI), магниттік сезімталдық өлшемі (SWI) сияқты түйін сөздер бойынша әдеби шолу жасалды. Шолу глиоманың қатерлі ісігін бағалау үшін молекулалық диагностика мен МРТ-ның мүмкіндіктерін қарастыратын 45 әдеби дереккөздердің талдау нәтижелерін қамтиды.

**Нәтижелер:** Бұл әдебиеттер шолуында глиомаларды диагностикалаудың ағымдағы тәсілдерінің өзектілігі көрсетілген, әртүрлі қатерлілік дәрежелері мен IDH мутациялық статусы MR кескіндерінде соның ішінде орналасу, сигнал және күшею паттеріндегі айырмашылықтармен байланысты бірегей мүмкіндіктер көрсетеді. (DTI) және (DWI) тіндердің микроқұрылымын бағалау үшін МРТ мүмкіндіктерін кеңейтіп, ісік сипаттамасын дәлірек анықтауға мүмкіндік береді. МРТ морфологиялық ерекшеліктерін, ADC параметрлерін және DTI параметрлерін біріктіретін зерттеулер глиоманың болжамына инвазивті емес тәсілді ұсынады, диагностика мен терапияны жақсарту үшін бейнелеу әдістерін кеңейтіп пайдаланудың маңыздылығын көрсетеді.

**Қорытынды:** Магнитті-резонансты бейнелеуді қолдану глиомалардың морфологиялық және метаболикалық сипаттамаларын дәлірек анықтауға мүмкіндік береді, бұл дәрігерлерге дәл болжамды бағалауға және тиісті емдеу стратегиясын таңдауға тиімді етеді.

**Түйінді сөздер:** глиома, IDH мутациясы, IDH жабайы түрі, МРТ, магниттік резонанстық спектроскопия, ADC, DWI, DTI, DKI, SWI.

## ABSTRACT

## MODERN IMAGING TECHNIQUES IN THE ASSESSMENT OF MALIGNANCY IN GLIAL BRAIN TUMORS: LITERATURE REVIEW

D.K. Toleshbaev<sup>1,2</sup>, A.S. Ainakulova<sup>1,2</sup>, Zh.K. Zhakenova<sup>2</sup>, K.A. Akimtay<sup>2</sup>, G.B. Myrzabaeva<sup>2</sup>, A.B. Ramazan<sup>2</sup>, Zh.Zh. Zholdybay<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, Kazakhstan Republic

**Relevance:** Gliomas represent a major group of primary central nervous system tumors, accounting for approximately 80% of all malignant brain neoplasms. Recent advances in molecular diagnostics, including the identification of mutations in the isocitrate dehydrogenase



(IDH) gene, offer new opportunities to improve the classification of gliomas and to understand the mechanisms of their development. IDH mutations, which are found in a large proportion of gliomas, are associated with a better prognosis and represent an important biomarker for the development of targeted therapeutic strategies. Diagnostic techniques, particularly magnetic resonance imaging (MRI), also play an important role, providing additional ways to assess the morphological and biological characteristics of gliomas, contributing to a more accurate determination of tumor malignancy and molecular profile, which is key to treatment decisions.

**The purpose:** To study the possibilities of magnetic resonance imaging in assessing the degree of malignancy of glial brain tumors.

**Method:** A literature review was performed using the keywords: glioma, IDH mutation, IDH wild-type, MRI, magnetic resonance spectroscopy (MRS), apparent diffusion coefficient (ADC), diffusion-weighted imaging (DWI), diffusion tensor imaging (DTI), diffusion kurtosis image (DKI), Susceptibility Weighted Imaging (SWI) in PubMed, BMC Medicine, and Google Scholar databases. The review includes the results of an analysis of 45 literature reviews on the diagnostic capabilities of molecular diagnostics and MRI to assess the malignancy of gliomas.

**Results:** This review highlights the importance of current approaches to the diagnosis of gliomas, demonstrating that different grades of malignancy and IDH mutation status are associated with unique features on MR imaging, including differences in localization, signal, and enhancement patterns. DTI and DWI extend the ability of MRI to assess tissue microstructure, allowing for more precise tumor characterization. Studies combining MRI morphologic features, ADC and DTI parameters offer a non-invasive approach to glioma prognosis, highlighting the importance of integrated use of imaging modalities to improve diagnosis and therapy.

**Conclusion:** The use of magnetic resonance imaging allows for more accurate morphologic and metabolic characterization of gliomas in assessing the degree of malignancy, allowing physicians to make more accurate prognostic assessments and select the most appropriate treatment strategy.

**Keywords:** Glioma, IDH mutation, wild-type IDH, MRI, magnetic resonance spectroscopy, ADC, DWI, DTI, DKI, SWI.

---

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

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Вклад авторов:** вклад в концепцию – Толешбаев Д.К., Айнакулова А.С., Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К.; научный дизайн – Айнакулова А.С., Толешбаев Д.К.; исполнение заявленного научного исследования – Айнакулова А.С., Толешбаев Д.К., Акимтай К.А., Рамазан А.Б.; интерпретация заявленного научного исследования – Айнакулова А.С., Толешбаев Д.К., Мырзабаева Г.Б.; создание научной статьи – Айнакулова А.С., Толешбаев Д.К., Акимтай К.А.

**Сведения об авторах:**

**Толешбаев Диас Кайратович** – врач лучевой диагностики отд. Радиологии и Ядерной медицины АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», докторант PhD, ассистент кафедры «Визуальная диагностика», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77475574025, e-mail: d1sk.88@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-7010-8776;

**Айнакулова Акмарал Сериковна** – PhD, доцент кафедры «Визуальная диагностика», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова», врач лучевой диагностики отд. Радиологии и Ядерной медицины АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017242429, e-mail: ar89@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-1773-5145;

**Жакенова Жанара Кабдуалиевна** – к.м.н., проф. каф. «Визуальная диагностика», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77754983950, e-mail: jja18@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-6764-6821;

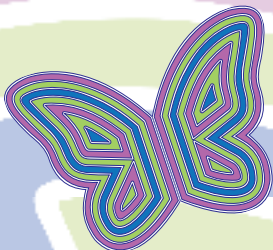
**Акимтай Касиет Абусейтовна (корреспондирующий автор)** – резидент кафедры «Визуальная диагностика», НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7076444255, e-mail: a\_akimtayeva@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-1475-731X;

**Мырзабаева Гулнур Боскымбаевна** – ассистент кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77759474578, e-mail: gulnur\_myrzabaeva@mail.ru, ORCID ID: 0009-0009-7627-276X;

**Рамазан Ардақ Булатұлы** – магистр медицинских наук, ассистент кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77758888567, e-mail: baksuleimenov@yandex.kz, ORCID ID: 0009-0008-9804-0970;

**Жолдыбай Жамила Жолдыбаевна** – д.м.н., проф., зав. каф. «Визуальная диагностика», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77772101612, e-mail: joldybay.j@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0553-9016.

**Адрес для корреспонденции:** Акимтай К.А., Таугуль-1, дом 70, кв. 62, г. Алматы, 050052, Республика Казахстан.



**Созданный  
в 2008 году  
общественный фонд**

# **ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА**

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

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

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

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

Общественный фонд «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»

Исполнительный директор: **Гульнара Кунирова**

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

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

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

e-mail: [oncologykz@gmail.com](mailto:oncologykz@gmail.com), web: [www.oncology.kz](http://www.oncology.kz)

**Банковские реквизиты:**

IBAN (KZT): KZ526017131000056375

IBAN (USD): KZ406017131000054457

IBAN (EUR): KZ456017131000053785

IBAN (RUB): KZ636017131000057923

Алматинский Областной Филиал

Народного Банка Казахстана

БИК: HSBKZZKX

Кбе-18

**Для спонсорских переводов:**

КНП-119



ҚАТЕРЛІ ІСІКПЕН КҮРЕСЕЙІК  
TOGETHER AGAINST CANCER  
ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

ҚОҒАМДЫҚ ҚОРЫ • PUBLIC FUND • ОБЩЕСТВЕННЫЙ ФОНД



