

## АННОТАЦИЯ

Диссертационной работы Туменбаевой Жанар Сапархановны на тему «Оценка эффективности таргетной терапии рака легкого», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10141 – «Медицина»

**Актуальность темы диссертации.** Несмотря на достижения социальной кульминации и медицины, рак легкого с каждым годом растет, и в настоящее время число смертей не уменьшается. Таргетная терапия показала свою перспективность при лечении пациентов немелкоклеточным раком легких, в качестве мишени был выбран рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и выявление клинически значимых молекулярных мишени при лечении рака легких имеет решающее значение для выбора соответствующей таргетной терапии [Gallant J.N., Lovly C.M., et al., 2018].

Лечение у пациентов с раком легких является одной из актуальных проблем современной медицины и обнаружение мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) является важным шагом в лечении широко распространенного немелкоклеточного рака легких, поскольку этот подход заключается в том, что использование специально разработанных препаратов таргетной терапии является клинически эффективным и позволяет определить особую группу пациентов [Yang J.C., Sequist L.V., et al., 2015]. В эпоху молекулярной и персонализированной терапии открытие мутации EGFR в 15-20% аденокарцином легких и связанный с этим ответ на ингибиторы тирозинкиназы, нацеленные на EGFR, обеспечили успешное направление атаки на аденокарциномы запущенной стадии [Siegelin M.D., Borczuk A.C., et al., 2014]. У пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легких и наличием мутации EGFR приводит к существенному увеличению частоты объективных эффектов, времени до прогрессирования и улучшению общей выживаемости, в сравнении с результатами химиотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легких [Greenhalgh J., Boland A., et al., 2021].

Так же хотелось бы отметить, что иммунотерапия в лечении рака легких, продлевает общее выживаемость у пациентов имеющее PD-L1 экспрессию и комплексный подход в лечении онкологических пациентов показал важность оптимизации диагностики и снижения риска неблагоприятных исходов у пациентов с раком легкого на любой стадии развития, а определение молекулярно-генетического исследования позволило пациенту выбрать правильное лечение [Herbst R.S., Baas P., et al., 2016]. Таким образом, вопрос улучшения оказания таргетной терапии у пациентов с раком легких остается актуальным и требует научных исследований в данном направлении.

**Цель исследования:** Оценка эффективности таргетной терапии среди пациентов с раком легких на примере в Туркестанской области Республики Казахстан.

**Объект исследования:** Амбулаторные карты и истории болезни пациентов с диагнозом рак легкого получивших таргетную терапию и химиотерапию за

2019-2022гг. на базе онкологического центра Туркестанской области.

**Субъект (предмет) исследования:** методы ранней диагностики рака легких у пациентов, получивших таргетную терапию.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать эпидемиологическую характеристику рака легкого в Туркестанской области Республики Казахстан.

2. Изучить молекулярно-генетическую характеристику (EGFR, ALK, PD-L1) рака легкого в Туркестанской области Республики Казахстан.

3. Определить особенности гистологических форм у пациентов с раком легких.

4. Оценить эффективность таргетной терапии у пациентов с раком легких.

**Методы исследования:**

1. Информационно-аналитический: сбор информации и анализ литературных данных со схожей тематикой.

2. Клинический: оценка состояния легочно-дыхательной системы (клинический осмотр с изучением семейного и анамнез заболевания у пациентов с раком легких, объективного статуса, анкетирование - социологический опрос (EORTCQLQ-C30, LC-13).

3. Инструментальный: компьютерная томография грудной клетки, магнитно-резонансная томография головного мозга, компьютерная томография брюшной полости, компьютерная томография грудного и поясничного отдела позвоночника.

4. Лабораторный: гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, молекулярно-генетическое исследование.

5. Статистический: Все статистические расчеты были выполнены с использованием программы SPSS (версия 25.0, IBM Inc., Чикаго, США) и STATISTICA 12, значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. Все данные были обобщены с использованием методов описательной статистики. Все параметры были визуально проверены, а также протестированы с использованием критерия Шапиро-Уилка,  $\chi^2$  Пирсона, оценены по критериям классификации RECIST 1.1 и методом логистической регрессии. С целью изучения влияния таргетной терапии на выживаемость пациентов с EGFR мутацией без прогрессирования было проведено ретроспективное статистическое исследование результатов лечения при помощи анализа выживаемости методом Каплана-Майера.

**Научная новизна:**

1. Впервые в Туркестанской области Республики Казахстан был проведен анализ заболеваемости у пациентов с раком легкого. Проведен комплексный анализ клиничко-морфологических характеристик и профиля молекулярно-генетических результатов у пациентов с раком легких «мутацией EGFR».

2. Впервые выявлены наиболее распространенные экзоны у пациентов с немелкоклеточным раком легких «мутацией EGFR» в Туркестанской области Республики Казахстан.

3. Проведен анализ особенностей гистологических форм у пациентов с раком легких.

4. Оценена эффективность таргетной терапии у пациентов с раком легких в Туркестанской области Республики Казахстан (Авторское свидетельство №41404 «Оценка эффективности таргетной терапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого»).

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. На основе комплексной оценки обследования рака легких и статистической обработке полученных данных, среди пациентов получавших таргетную терапию, нами впервые определен анализ экзонов по частоте встречаемости у пациентов с раком легких «мутацией EGFR» ( $\chi^2_{\text{расч}}=38.6$ ,  $p=0.000<0.05$ ).

2. Изучение особенностей гистологических форм у пациентов с немелкоклеточным раком легких с «мутацией EGFR» был предоставлен выбор тактики для лечения и на основе анализа результатов лечения таргетной терапии позволило нам определить улучшению выживаемости у пациентов с немелкоклеточным раком легких с «мутацией EGFR» в III-IV стадии заболевания ( $\chi^2_{\text{расч}}=42.2$ ,  $p=0.000<0.05$ ).

3. Оценена эффективность таргетной терапии рака легких с «мутацией EGFR», отмечено, что тип терапии (таргетная или химиотерапия), используемый у пациентов с «мутацией EGFR», влияет на продолжительность жизни у пациентов после начала лечения, то есть стабилизация процесса продолжалось более 12 месяцев, улучшая их качество жизни ( $\chi^2_{\text{расч}}=27.37$ ,  $p=0.000<0.05$ ).

4. Комплексная оценка полученных нами результатов клинико-инструментального исследования в интеграции с данными социологического опроса у пациентов с раком легких, отмечено, что улучшение показателей выявляемости морфологической верификации рака легких, что привело к изменению тактики лечения пациентов.

**Внедрение.**

В учебный процесс:

- Кафедра «Хирургия, онкология и травматология» АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» (г.Шымкент, Республика Казахстан).

В практику лечебных учреждений:

- Онкологический центр Туркестанской области (г.Шымкент, Республика Казахстан),

- Онкологический центр города Шымкента (г.Шымкент, Республика Казахстан).

**Научно-практическая значимость диссертационного исследования:**

1. Полученные нами результаты комплексного обследования получавших таргетную терапию на раннее выявления рака легкого и осложнения заболевания, на основе клинико-инструментальных методов исследования и социологического опроса, позволяют нам рекомендовать врачам онкологической службы руководствоваться разработанным алгоритмом «Алгоритм тактики ведения пациентов с раком легких».

2. Подготовленные методические рекомендации по «Оценке эффективности таргетной терапии у пациентов с немелкоклеточным раком легких» диктует необходимость укрепление теоретических знаний и

практических навыков в вопросах ранней диагностики рака легких, для обеспечения профилактических мер и по укреплению здоровья путем организации обучающих вебинаров.

3. Выявленные мутации EGFR, ALK, PD-L1 для оценки у пациентов с раком легких получавшихся таргетную и иммунотерапию, способен обеспечить раннюю диагностику и лечения рака легкого, что позволяет рекомендовать его в образовательные программы при обучении врачей по онкологии, хирургии и реабилитации.

4. Полученные нами результаты комплексного подхода в исследовании у пациентов с раком легких «мутацией EGFR», имеющих осложнения заболевания, позволили выработать тактику по улучшению лечения таргетной и иммунотерапии терапии, для последующего применения в амбулаторных и химиотерапевтических отделениях и мониторинг имеющихся пациентов с целью улучшения оказания медицинской помощи в здравоохранении Туркестанской области Республики Казахстан.

**Личный вклад докторанта.** Автором сформулирована цель и соответствующие задачи исследования, а также созданы все учетные и статистические документы, полностью проведен сбор и последующий скрупулезный анализ полученных материалов и результатов проведенного исследования.

**Апробация результатов диссертации.** Основные материалы диссертационного исследования были представлены на:

На международной научно-практической конференции «Лучшие молодые ученые - 2020» (Нур-Султан, 28 сентября 2020г.);

На VII международной научно-практической конференции «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, 10 декабря 2020г.);

На VIII съезд Онкологов и радиологов Казахстана с Международным участием (Туркестан, 14 октября 2021г.);

На международной научно-практической конференции «Призыв к науке и образованию в современном мире» (Нур-Султан, 22 апреля 2021г.);

На международной научно-практической конференции «Современные подходы к лекарственной терапии, радиологии и хирургии в онкологии» (Нукус, 20 мая 2022г, Республика Узбекистан);

На III международной научно-практической конференции «От опыта к проекту» (Алматы, 14 апреля 2023г.); На международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и молодежь: конференция по качеству медицинской помощи и медицинской грамотности» (Алматы, 25 апреля 2023г.); На международной научно-практической конференции «Медицина завтрашнего дня: Научное наследие академика М.А.Алиева» (Алматы, 19 июня 2023г.).

#### **Выводы:**

1. Впервые в Туркестанской области Республики Казахстан в динамике отмечалось снижение заболеваемости с раком легкого. Отмечено улучшение показателей выявляемости морфологической верификации рака легкого, что привело к изменению тактики лечения пациентов. Из-за того, что наиболее распространенной формой рака легкого была определена аденокарцинома, она

составила 85%. А в более чем 50% случаев при постановке точного морфологического диагноза потребуются проведение дополнительных методов исследования (иммуногистохимических и молекулярно-генетических).

2. В Туркестанской области Республики Казахстан выявлены экзоны с частотой встречаемости у 48 пациентов с «мутацией EGFR»: Ex19 del – 36 (75%) пациентов, Ex 20ins – 3 (6%) пациентов, Ex 21ins L 858 R – 9 (19 %) пациентов. То есть было обнаружено, что в гене EGFR чаще встречается Ex19 del ( $\chi^2_{\text{расч}}=38.6$ ,  $p=0.000<0.05$ ).

3. В результате исследований гистологических форм рака легкого среди пациентов принимавших таргетную терапию, по частоте встречаемости выявлены: у 41 (85,4%) пациентов - аденокарцинома, у 3 (6,3%) пациентов – недифференцированный рак, у 4 (8,3%) пациентов – плоскоклеточный рак. Таким образом, аденокарцинома является наиболее распространенной гистологической формой немелкоклеточного рака легкого ( $\chi^2_{\text{расч}}=58.62$ ,  $p=0.000<0.05$ ).

4. Эффективность от проведенного лечения у пациентов с раком легкого, получивших таргетную терапию ( $n=48$ ) были получены следующие результаты: у 33 пациентов (68%) - стабилизация процесса, у 9 пациентов (19%) - частичная регрессия, у 6 пациентов (13%) - прогрессирование процесса ( $\chi^2_{\text{расч}}=27.37$ ,  $p=0.000<0.05$ ). Таким образом: так как  $p$ -value значительно меньше уровня значимости  $\alpha=0.05$ , гипотеза о равенстве частот отвергается. Это значит, что различия между количеством пациентов, у которых наступила стабилизация процесса, частичная регрессия или прогрессирование процесса являются статистически значимы. Другими словами, среди пациентов, принимавших таргетную терапию преобладает стабилизация процесса.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них - 6 статей (3 статьи в журналах, включенных в Перечень Комитет по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, где автор данной научной работы является основным автором, и 1 статья в журнале индексируемых в международных базах Scopus: в журнале «Journal of of Physical Education and Sport» (Румыния) 2023г.; 1568-1575 стр.; квартиль – Q2, процентиль - 58, 2 статьи научно-практической конференции), 9 тезисов и 1 методическая рекомендация ISBN:978-601-08-4279-3; УДК:616-006:615; ББК:55.6; Т79.

Получены 4 авторских свидетельства:

1. Авторское свидетельство №41404 «Оценка эффективности таргетной терапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого»; 2. Авторское свидетельство № 41274 «Ранняя диагностика, маршрутизация и профилактика у пациентов с раком легких»; 3. Авторское свидетельство №41275 «Алгоритм тактики ведения пациентов с раком легких»; 4. Авторское свидетельство №39670 «Таргетті терапиядағы науқастарға арналған жадынама».

### **Структура и объем диссертационной работы**

Диссертация включает введение, 5 раздела, заключение, выводы, практические рекомендации, приложения и 125 источника использованной литературы. Текст диссертации представлен на 111 страницах и содержит 34 рисунка и 6 таблиц.