

Туменбаева Жанар Сапархановнаның 8D10141 – «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға ұсынылған «Өкпе обырындағы таргетті терапияның тиімділігін бағалау» тақырыбында орындалған диссертациялық жұмысының

## АҢДАТПАСЫ

**Зерттеу тақырыбының өзектілігі.** Әлеуметтік шарықтау шегі мен медицинаның жетістіктеріне қарамастан, өкпе обыры жыл сайын өсіп келеді және қазіргі уақытта өлім саны азаймауда. Таргетті терапия ұсақ жасушалы емес өкпе обырының науқастарын емдеуде өзінің келешегін көрсетті, мақсат ретінде EGFR таңдалды және өкпе обырын емдеуде клиникалық маңызды және молекулалық генетикалық зерттеу тиісті таргет терапиясын таңдатуда [Gallant J.N., Lovly C.M., et al., 2018].

Өкпе обыры бар науқастарды емдеу қазіргі медицинаның өзекті мәселелерінің бірі болғандықтан, EGFR мутациясын анықтау кең таралған ұсақ жасушалы емес өкпе обырын емдеудегі маңызды қадам болып табылады, өйткені бұл тәсіл арнайы әзірленген таргетті терапия препараттарын қолдану клиникалық тиімді және науқастардың белгілі бір тобын анықтауға мүмкіндік береді [Yang J.C., Sequist L.V., et al., 2015]. Молекулалық және жекелендірілген терапия дәуірінде өкпе аденокарциномасының 15-20% EGFR мутациясының ашылуы және EGFR-ге бағытталған тирозинкиназа ингибиторларына байланысты жауап асқынған сатысындағы аденокарциномаларға шабуылдың сәтті бағытын қамтамасыз етті [Siegelin M.D., Borczuk A.C., et al., 2014]. Ұсақ жасушалы емес өкпе обырының EGFR мутациясының болуы науқастардың химиотерапия нәтижелерімен салыстырғанда объективті әсерлер жиілігінің, үрдістің үдеуіне дейінгі уақыттың едәуір артуына және жалпы өмір сүру сапасының жақсаруына әкеледі [Greenhalgh J., Boland A., et al., 2021].

Сондай-ақ, өкпе обырын емдеудегі иммунотерапия PD-L1 экспрессиясы бар науқастардың жалпы өміршеңдігін ұзартады және онкологиялық науқастарды емдеу мен оңалтудағы кешенді тәсіл дамудың кез келген сатысында метастатикалық ұсақ жасушалы емес өкпе обыры бар науқастарда диагностиканы оңтайландыру және жағымсыз нәтижелер қаупін азайтуда маңыздылығын айқындап көрсетті, ал молекулалық генетикалық зерттеудің анықталуы науқасқа дұрыс ем таңдауына мүмкіндік берді [Herbst R.S., Baas P., et al., 2016]. Осылайша, өкпе обыры бар науқастарда таргетті терапияны жақсарту мәселесі өзекті болып қала береді және осы бағытта ғылыми зерттеулерді қажет етеді.

**Зерттеудің мақсаты:** Қазақстан Республикасының Түркістан облысындағы мысалы ретіндегі өкпе обырымен ауыратын науқастардың арасында таргетті терапияның тиімділігін бағалау.

**Зерттеу объектісі:** Түркістан облысындағы онкологиялық орталығының базасында 2019-2022жж. таргетті терапия және химиотерапия қабылдаған өкпе обыры диагнозы қойылған науқастардың амбулаториялық карталары мен ауру тарихы.

**Зерттеу субъектісі (пәні):** таргетті терапия қабылдаған науқастарда, өкпе обырын ерте диагностикалау әдістері.

**Зерттеудің міндеттері:**

1.Қазақстан Республикасының Түркістан облысындағы өкпе обырының сырқаттанушылығының эпидемиологиялық сипаттамасын талдау.

2.Қазақстан Республикасының Түркістан облысындағы өкпе обырының молекулалық генетикалық сипаттамасын (EGFR, ALK, PD-L1) зерттеу.

3.Өкпе обырының гистологиялық формаларының ерекшеліктерін анықтау.

4.Өкпе обырындағы науқастардың таргетті терапияның тиімділігін бағалау.

**Зерттеу әдістері:**

1.Аналитикалық-ақпараттық:ұқсас тақырыпқа байланысты әдеби деректерді талдау және ақпаратты жинау.

2.Клиникалық: тыныс алу жүйесін бағалау (өкпе обыры бар науқастарда отбасылық және ауру тарихы барысында зерттелуіндегі клиникалық қарау, объективті бағалау, әлеуметтік сауалнама (EORTCQLQ-C30, LC-13).

3.Аспаптық:кеуде қуысының компьютерлік томографиясы, бастың магнитті-резонанстық томографиясы, іш қуысының компьютерлік томографиясы, кеуде бел омыртқасының компьютерлік томографиясы.

4.Зертханалық: гистологиялық зерттеу нәтижелері, иммуногистохимиялық зерттеу қорытындысы, молекулалық-генетикалық зерттеуі.

5.Статистикалық: барлық статистикалық есептеулер SPSS (25.0 нұсқасы, IBM Inc., Чикаго, АҚШ) және STATISTICA 12 бағдарламасының көмегімен жүргізілді,  $p < 0,05$  мәні статистикалық маңызды болып саналды. Барлық деректер сипаттамалық статистика әдістерін қолдана отырып жинақталды. Барлық параметрлер қаралып тексерілді, сонымен қатар Шапиро-Уилк,  $\chi^2$  Пирсон критерийлері арқылы сыналды, RECIST 1.1 критерийлері арқылы бағаланды және логистикалық регрессия әдісі қолданылды.Таргетті терапияның «EGFR мутация» бар науқастарда үрдістің үдеусіз өміршеңдігіне әсерін зерттеу мақсатында емдеу нәтижелерін ретроспективті статистикалық зерттеуде Каплан-Майер әдісімен талдау арқылы жүргізілді.

**Ғылыми жаңалығы:**

1.Алғаш рет Қазақстан Республикасының Түркістан облысындағы өкпе обырының сырқаттанушылығы бойынша талдау жүргізілді. Өкпе обырының «EGFR мутация» бар науқастарға клиникалық-морфологиялық сипаттамалары мен молекулалық генетикалық нәтижелерінің бейніне кешенді талдау жүргізілді.

2.Алғаш рет Қазақстан Республикасының Түркістан облысындағы ұсақ жасушалы емес өкпе обырындағы «EGFR мутация» бар науқастардың жиі кездесетін экзондары зерттелді.

3.Өкпе обырының гистологиялық формалардың ерекшеліктері анықталды.

4.Қазақстан Республикасының Түркістан облысындағы өкпе обырының науқастарында таргетті терапияның тиімділігі бағаланды (Авторлық куәлік алынды № 41404 «Ұсақ жасушалы емес өкпе обыры бар науқастарда таргетті терапияның тиімділігін бағалау»).

### **Қорғауға шығарылатын диссертацияның негізгі ережелері:**

1.Өкпе обырын кешенді тексерудегі бағалау және алынған деректерді статистикалық өңдеу негізінде, таргетті терапия қабылдаған науқастар арасында біз алғаш рет «EGFR мутациясы» бар кездесу жиілігі бойынша экзондары анықталды ( $\chi^2$  есеп=38.6,  $p=0.000<0.05$ ).

2.Өкпе обыры бар науқастарда гистологиялық формалардың ерекшеліктерін талдауда емдеу тактикасын таңдауға мүмкіндік берді және таргетті терапияның нәтижелерін салыстыру негізінде аурудың III-IV сатысындағы науқастардың таңдау мүмкіншілігі артты ( $\chi^2$  есеп=42.2,  $p=0.000<0.05$ ).

3.«EGFR мутациясы» бар науқастарда қолданылатын терапия түрі (таргетті немесе химиотерапия) емдеу басталғаннан кейін, науқастардың өмір сүру ұзақтығына әсер ететіні атап өтілді, яғни таргетті терапияның тиімділігі бағаланды ( $\chi^2$  есеп=27.37,  $p=0.000<0.05$ ).

4.Өкпе обыры бар науқастарда әлеуметтік сауалнама деректерімен интеграцияда біз алған клиникалық-аспаптық зерттеу нәтижелерін кешенді бағалау «EGFR мутациясы» бар науқастарда қолданылатын таргетті терапия емдеу басталғаннан бастап үрдістің үдеусіз өміршеңдігінің ұзаруы және өмір сүру сапасының жақсаруы байқалды.

#### **Енгізу**

Оқу үрдісінде:

- «Хирургия, онкология және травматология» кафедрасы, АҚ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» (Шымкент қаласы, Қазақстан Республикасы).

Емдеу мекемелерінің тәжірибесіне:

- Түркістан облысындағы онкологиялық орталық (Шымкент қаласы, Қазақстан Республикасы),

- Шымкент қаласындағы онкологиялық орталық (Шымкент қаласы, Қазақстан Республикасы).

#### **Диссертациялық зерттеудің ғылыми-тәжірибелік маңыздылығы:**

1.Өкпе обырын және аурудың асқынуын ертерек анықтау үшін қабылдаған таргетті терапияны кешенді тексеруден алынған нәтижелер клиникалық-аспаптық зерттеу әдістері мен әлеуметтік сауалнама негізінде онкологиялық қызмет дәрігерлеріне әзірленген «Өкпе обыры бар науқастардың емдеу тактикасындағы алгоритм» кеңес алуға мүмкіндік береді.

2.«Ұсақ жасушалы емес өкпе бар науқастарда таргетті терапияның тиімділігін бағалау» бойынша дайындалған әдістемелік ұсыныстар оқыту вебинарларын ұйымдастыру арқылы алдын алу шараларын қамтамасыз ету және денсаулықты нығайту үшін өкпе обырын ерте диагностикалау мәселелерінде теориялық білім мен тәжірибелік дағдыларды нығайту қажеттілігін талап етеді.

3.Анықталған EGFR мутациясы, ALK, PD-L1 өкпе обыры бар науқастарда таргетті және иммунотерапияны бағалау үшін өкпе обырын ерте диагностикалау мен емдеуді қамтамасыз ете алады, бұл әрине онкология, хирургия және оңалту бойынша дәрігерлерді оқыту кезінде білім беру бағдарламаларына ұсынуға мүмкіндік береді.

4.«EGFR мутациясы» бар, асқынуымен кездесетін өкпе обырының науқастарын зерттеуде біз алған кешенді тәсілдің нәтижелері амбулаториялық және химиотерапиялық бөлімшелерде кейіннен қолдану үшін таргетті және иммунотерапиялық терапияны емдеудегі жақсарту шараларын әзірлеуге мүмкіндік береді. Диссертациялық жұмыстың тәжірибелік бөлімінде келтірілген және зерттеу барысында өкпе обырының таралуы мен сырқаттанушылығы, олардың туындауына әкелетін тәуекел факторлары туралы алынған мәліметтер онкологиялық және химиотерапиялық ем көрсетуінде жақсартуға бағытталған және мониторинг жүргізіп отыруға ұсынылуға болады.

#### **Докторанттың қосқан жеке үлесі**

Автор зерттеудің мақсаты мен тиісті міндеттерін тұжырымдады, сондай-ақ барлық есепке алу және статистикалық құжаттарды жасады, алынған материалдар мен зерттеу нәтижелерін толығымен жинады және кейіннен мұқият талдады.

**Диссертация нәтижелерін апробациялау.** Диссертациялық зерттеудің негізгі материалдары ұсынылды:

Үздік жас ғалымдар-2020» халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында (Нұр-Сұлтан, 2020 – 28 қыркүйек);

«Биология, медицина және фармация» атты VII-халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияда (Шымкент, 2020 – 10 желтоқсан);

«Қазақстан онкологтары мен радиологтары» VIII-ші съезінің халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында (Түркістан, 2021 – 14 қазан);

«Қазіргі әлемдегі ғылым мен білімге шақыру» халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында (Нұр-Сұлтан, 2021 – 22 сәуір);

«Онкологиядағы дәрілік терапияға, радиологияға және хирургияға заманауи тәсілдері» халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында (Нукус, 2022 – 20 мамыр, Өзбекстан Республикасы);

«Тәжірибен жобаға» атты III халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында (Алматы, 2023 – 14 сәуір);

«Ғылым және жастар: медициналық көмектің сапасы және медициналық сауаттылық жөніндегі конференция» жас ғалымдардың халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (Алматы, 25 сәуір 2023ж.);

«Ертеңгі Медицина: академик М. А. Әлиевтің ғылыми мұрасы» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (Алматы, 19 маусым 2023ж.) жарияланды.

#### **Қорытындылар:**

1.Қазақстан Республикасының Түркістан облысындағы алғаш рет өкпе обырының сырқаттанушылығы динамикада төмендеуімен байқалды. Өкпе обырының морфологиялық верификациясының анықталу көрсеткіштерінің жақсаруы байқалды, бұл науқастарды емдеу тактикасының өзгеруіне әкелді. Өкпе обырының ең көп таралған нұсқасы аденокарцинома болып анықталуына байланысты, ол 85% -ды құрды. Ал 50% - дан астам жағдайда дәл морфологиялық диагноз қою кезінде қосымша зерттеу әдістерін (иммуногистохимиялық және молекулалық генетикалық) жүргізуі қажет болады.

2.Қазақстан Республикасының Түркістан облысындағы «EGFR мутация» бар 48 науқастың жиі кездесу жиілігіндегі EGFR экзондары : Ex19 del – 36 (75%) науқас, Ex 20Ins – 3 (6%) науқас, Ex 21InsL858R – 9 (19 %) науқас анықталды. Яғни, EGFR генінде - Ex19 del ең жиі кездесетіндігі анықталды ( $\chi^2$  есеп=38.6,  $p=0.000<0.05$ ).

3.Гистологиялық зерттеулер нәтижесінде, 2019 жылы кездесу жиілігі бойынша: 41 (85,4%) науқаста - аденокарцинома, 4 (8,3%) науқаста - жалпақ жасушалы обыр, 3 (6,3%) науқаста - сараланбаған обыр анықталды. Яғни, аденокарцинома ұсақ жасушалы емес өкпе обырының ең көп таралған гистологиялық түрі болып табылды ( $\chi^2$  есеп=58,62,  $p=0.000<0.05$ ).

4.Таргетті терапияның тиімділігін бағалау мақсатында, таргетті терапияны ( $n=48$ ) қабылдаған өкпе обыры бар науқастарды жүргізілген емнің тиімділігін бағалау мақсатында келесі нәтижелер алынды: 9 (19%) науқаста - ішінара регрессия, 33 (68%) науқаста - үрдістің тұрақтануы, 6 (13%) науқастан - үрдістің үдеуі анықталды. Науқастарда әр түрлі емдеу нәтижелерінің жиілігінің теңдігі туралы гипотезаны тексеру  $\chi^2$  Пирсонның келісім критерийі арқылы жүзеге асырылды ( $\chi^2$  есеп=27.37,  $p=0.000<0.05$ ). Осылайша,  $p$ -мәні  $\alpha = 0.05$  маңыздылық деңгейінен едәуір аз болғандықтан, жиілік теңдігі туралы гипотеза қабылданбайды. Бұл үрдістің тұрақтануы, ішінара регрессия немесе үрдістің өршуі болған науқастар санының арасындағы айырмашылықтар статистикалық маңызды екенін білдіреді. Басқаша айтқанда, таргетті терапияны қабылдайтын науқастар арасында үрдістің тұрақтануы басым болды.

### **Жарияланымдар**

Диссертация тақырыбына байланысты 15 жұмыс жарияланды, оның ішінде - 6 мақала ( Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғарғы білім министрлігінің Ғылым және жоғарғы білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналында - 3 мақала, онда осы ғылыми жұмыстың авторы негізгі авторы болып табылады және Scopus халықаралық базаларында индекстелетін журналда 1 мақала: «Journal of of Physical Education and Sport» журналында (Румыния) 2023ж.; 1568-1575 б.; квартиль-Q2, процентиль-58, ғылыми-тәжірибелік конференциясында 2 мақала), 9 тезис және 1 әдістемелік ұсыныс ISBN 978-601-08-4279-3;ОЭЖ:616-006:615; ББК:55.6; Т79.

4 авторлық куәлік алынды:

1. № 41404 «Ұсақ жасушалы емес өкпе обыры бар науқастарда таргетті терапияның тиімділігін бағалау» авторлық куәлігі. 2. № 41274 «Өкпе обыры бар науқастардың ерте диагностикасы, маршруттау және алдын алу» авторлық куәлігі. 3. № 41275 «Өкпе обыры бар науқастарды емдеу тактикасының алгоритмі» авторлық куәлігі. 4. № 39670 «Таргетті терапиядағы науқастарға арналған жадынама» авторлық куәлігі.

### **Диссертацияның құрылымы мен көлемі**

Диссертация кіріспе, 5 тараудан, қорытынды, тәжірибелік ұсыныстардан, қосымшалар мен пайдаланылған әдебиеттер тізімі 125 атаудан тұрады. Диссертация материалы компьютерлік терімнің 111 беттен құралған, 6 кесте және 34 суретті қамтиды.