

Получена: 01 Сентября 2023 / Принята: 05 Декабря 2023 / Опубликовано online: 28 декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.004

УДК 61.616-006.6-024-22

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО В ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2019-2022 ГОДЫ

Жанар С. Туменбаева¹, <https://orcid.org/0009-0004-9104-8954>

Абай К. Макишев², <https://orcid.org/0000-0001-9874-4005>

¹ Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Введение: Лечение пациентов раком легкого является одной из актуальных проблем современной медицины. Обнаружение мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR-Epidermal Growth Factor Receptor) является важным шагом в лечении широко распространенного немелкоклеточного рака легких. Исследования ученых показывают, что использование препаратов таргетной терапии у пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого и наличием мутации EGFR является клинически эффективным, так как приводит к существенному увеличению частоты объективных эффектов и улучшению выживаемости без прогрессирования, в сравнении с результатами химиотерапии.

Цель исследования. Оценка эффективности таргетной терапии рака легкого в Туркестанской области за 2019-2022 годы.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное статистическое исследование результатов лечения при помощи анализа выживаемости методом Каплана-Мейера и по критериям RECIST. Пациенты были рандомизированы (1:1) с использованием процедуры минимизации и стратифицированы в соответствии с типом мутации EGFR. Первичным результатом была выживаемость без прогрессирования, проанализированная у пациентов с подтвержденным заболеванием, получивших хотя бы несколько доз исследуемого препарата. За исследуемый период в Туркестанской области рассматривались 96 пациентов с заболеванием рак легкого с мутацией EGFR, из них 48 получали таргетную терапию (афатиниб – 28 (58%) пациентов, эрлотиниб – 11 (58%), пациентов, осимертиниб – 9 (58%) пациентов), а остальные 48 получали химиотерапию. В качестве анализируемых показателей рассматривались: возраст пациента, пол, гистологические данные, диагноз, стадии, виды лечения. Все статистические расчеты проводились с использованием программы SPSS (версия 25.0, IBM SPSS Inc., Чикаго, США). Данные были обобщены с использованием методов описательной статистики.

Результаты: медиана выживаемости без прогрессирования при приеме афатаниба составляет 12,6 месяцев, при химиотерапии – 5,8 месяцев. У пациентов, принимающих препарат афатиниб, прогрессирование наблюдается в 0,266667 раза реже, чем у пациентов, получавших химиотерапию, т.к. доверительный интервал не содержит 1, то связь между приемом афатаниба и временем наступления прогрессирования является статистически значимой ($p < 0,05$). То есть, медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше у пациентов, получавших афатиниб, чем у пациентов, получавших химиотерапию (12,6 против 5,8 месяцев; $OR=0,26667$, 95% ДИ 0,10088–0,703733; $p < 0,05$). Медиана выживаемости без прогрессирования при приеме эрлотиниба составляет 13,8 месяцев, при химиотерапии – 4,8 месяцев. У пациентов, принимавших эрлотиниб, прогрессирование наблюдается в 0,2223 раза реже, чем у пациентов, получавших химиотерапию, то связь между приемом эрлотиниба и временем наступления прогрессирования является статистически значимой ($p < 0,05$). То есть, медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше у пациентов, получавших эрлотиниб, чем у пациентов, получавших химиотерапию (13,8 против 5,8 месяцев; $OR=0,2223$, 95% ДИ 0,187457–0,932733; $p < 0,05$). Медиана выживаемости без прогрессирования при приеме осимертиниба составляет 10 месяцев, при химиотерапии – 4,6 месяцев. У пациентов, принимающих препарат осимертиниб, прогрессирование наблюдается в 0,42857 раза реже, чем у пациентов, получавших химиотерапию, связь между приемом осимертиниба и временем наступления прогрессирования является статистически значимой ($p < 0,05$). То есть, медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше у пациентов, получавших осимертиниб, чем у пациентов, получавших химиотерапию (10 против 4,6 месяцев; $OR=0,42857$, 95% ДИ 0,161232–0,737965; $p < 0,05$).

Заключение: впервые проведена оценка эффективности таргетной терапии рака легкого в Туркестанской области за 2019-2022 годы. У 6 (13%) пациентов, получавших таргетную терапию наблюдалось прогрессирование процесса, у 33 (68%) пациентов стабилизация процесса, у 9 (19%) пациентов - частичная регрессия. Стабилизация процесса составила 68%, то есть сохранялась более 12 месяцев. В сравнении со стандартной химиотерапией таргетная терапия обеспечивала значительное улучшение выживаемости без прогрессирования у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR и ассоциировалась с более благоприятной переносимостью.

Ключевые слова: рак легкого, аденокарцинома, мутации EGFR, таргетная терапия.

Abstract

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF TARGETED LUNG CANCER THERAPY IN THE TURKESTAN REGION FOR 2019-2022**Zhanar S. Tumenbayeva¹**, <https://orcid.org/0009-0004-9104-8954>**Abai K. Makishev²**, <https://orcid.org/0000-0001-9874-4005>¹ South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan;² NJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan.

Introduction: The treatment of patients with lung cancer is one of the urgent problems of modern medicine. The detection of a mutation in the epidermal growth factor receptor gene (EGFR-Epidermal Growth Factor Receptor) is an important step in the treatment of widespread non-small cell lung cancer, since this approach consists in the fact that the use of specially developed targeted therapy drugs is clinically effective and allows you to identify a special group of patients. Research by scientists shows that the use of targeted therapy drugs in patients with disseminated non-small cell lung cancer and the presence of an EGFR mutation is clinically effective, as it leads to a significant increase in the frequency of objective effects and improved progression-free survival, compared with the results of chemotherapy.

Цель исследования. Evaluation of the effectiveness of targeted lung cancer therapy in the Turkestan region for 2019-2022.

Materials and methods: A retrospective statistical study of treatment results was conducted using the Kaplan-Meier survival analysis and RECIST criteria. Patients were randomized (1:1) using a minimization procedure and stratified according to the type of EGFR mutation. The primary result was progression-free survival, analyzed in patients with confirmed disease who received at least a few doses of the investigational drug. During the study period, 96 patients with lung cancer with EGFR mutation were considered in the Turkestan region, 48 of them received targeted therapy (afatinib – 28 (58%) patients, erlotinib – 11 (58%) patients, osimertinib – 9 (58%) patients), and the remaining 48 received chemotherapy. The analyzed indicators were: patient's age, gender, histological data, diagnosis, stages, types of treatment. All statistical calculations were performed using the SPSS program (version 25.0, IBM SPSS Inc., Chicago, USA). The data were summarized using descriptive statistics methods.

Results: Thus, the median progression-free survival with afatinib is 12.6 months, with chemotherapy - 5.8 months. In patients taking afatinib, progression is observed 0.266.67 times less frequently than in patients receiving chemotherapy, since the confidence interval does not contain 1, the relationship between taking afatinib and the time of onset of progression is statistically significant ($p < 0.05$). That is, the median progression-free survival was significantly higher in patients receiving erlotinib than in patients receiving chemotherapy (12.6 vs. 5.8 months; HR=0.26667, 95% CI 0.10088–0.703733; $p < 0.05$).

The median progression-free survival with erlotinib is 13.8 months, with chemotherapy - 4.8 months. In patients receiving erlotinib, progression is 0.2223 times less frequent than in patients receiving chemotherapy, then the relationship between taking erlotinib and the time of onset of progression is statistically significant ($p < 0.05$). That is, the median progression-free survival was significantly higher in patients receiving erlotinib than in patients receiving chemotherapy (13.8 versus 5.8 months; HR=0.2223, 95% CI 0.187457–0.932733; $p < 0.05$). The median progression-free survival with osimertinib is 10 months, with chemotherapy - 4.6 months. In patients taking the drug osimertinib, progression is observed 0.42857 times less frequently than in patients receiving chemotherapy, the relationship between taking osimertinib and the time of onset of progression is statistically significant ($p < 0.05$). That is, the median progression-free survival was significantly higher in patients receiving osimertinib than in patients receiving chemotherapy (10 vs. 4.6 months; HR=0.42857, 95% CI 0.161232–0.737965; $p < 0.05$).

Conclusion: The effectiveness of targeted lung cancer therapy in the Turkestan region for 2019-2022 was evaluated for the first time. The progression of the process was observed in 6 (13%) patients receiving targeted therapy, stabilization of the process was observed in 33 (68%) patients, and partial regression was observed in 9 (19%) patients. The stabilization of the process was 68%, that is, it lasted for more than 12 months. It should be noted that, compared with standard chemotherapy, targeted therapy provided a significant improvement in progression-free survival in patients with advanced non-small cell lung cancer with an EGFR mutation and was associated with more favorable tolerability.

Keywords: lung cancer, adenocarcinoma, EGFR mutations, targeted therapy.

Түйіндеме

**ТҮРКІСТАН ОБЛЫСЫНДА 2019-2022 ЖЫЛДАРДАҒЫ
ӨКПЕ ОБЫРЫНЫҢ ТАРГЕТТІ ТЕРАПИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ****Жанар С. Туменбаева¹**, <https://orcid.org/0009-0004-9104-8954>**Абай К. Макишев²**, <https://orcid.org/0000-0001-9874-4005>¹ Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.² «Астана медицина Университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

Кіріспе: Өкпе обырымен ауыратын науқастарды емдеу қазіргі таңда медицинаның өзекті мәселелерінің бірі болып табылады. Эпидермиялық өсу факторы рецепторы (EGFR-Epidermal Growth Factor Receptor) генінің мутациясын анықтау ұсақ жасушалы емес өкпе обырын емдеудегі маңызды қадам болып табылады, өйткені бұл тәсіл арнайы әзірленген таргетті терапия препараттарын қолдану клиникалық тиімді және науқастардың арнайы тобын анықтауға мүмкіндік береді. Ғалымдардың зерттеулері көрсеткендей, ұсақ жасушалы емес өкпе обырының EGFR мутациясы бар науқастарда таргетті терапия препараттарын қолдануы клиникалық тиімділігі

бар екенін айқындайды, өйткені бұл химиотерапия нәтижелерімен салыстырғанда объективті әсерлердің айтарлықтай жоғарылауына және үрдістің үдеусіз өміршеңдігінің жақсаруына әсер етеді.

Зерттеудің мақсаты - Түркістан облысында 2019-2022 жылдардағы өкпе обырындағы таргетті терапияның тиімділігін бағалау.

Материалдар мен әдістер: Зерттеу мақсатында Каплан-Мейер әдісімен және RECIST критерийлері бойынша емдеу нәтижелеріне ретроспективті статистикалық зерттеу жүргізілді. Науқастар минимизация процедурасын қолдана отырып рандомизацияланған (1:1) және EGFR мутация түріне сәйкес стратификацияланған. Бастапқы нәтиже зерттелетін препараттың кем дегенде бірнеше дозасын алған, расталған өкпе обыры бар науқастарда талданған үрдістің үдеусіз өміршеңдігін бағалау болды. Зерттеу кезеңінде Түркістан облысында өкпе обырының EGFR мутациясы бар 96 науқас қаралды, оның 48 – і таргетті терапия қабылдады (афатиниб – 28 (58%) науқас, эрлотиниб – 11(23%) науқас, осимертиниб – 9(19%) науқас), ал қалған 48-і химиотерапия қабылдады. Талданатын көрсеткіштер ретінде қарастырылды: науқастың жасы, жынысы, гистологиялық қорытындысы, диагнозы, сатысы, ем түрлері. Барлық статистикалық есептеулер SPSS бағдарламасының көмегімен жүргізілді (25.0 нұсқасы, IBM SPSS Inc., Чикаго, АҚШ). Деректер сипаттамалық статистика әдістерін қолдана отырып жинақталды.

Нәтижелер: Осылайша, афатинибпен үрдістің үдеусіз өміршеңдігі - 12,6 ай, химиотерапиямен - 5,8 айды құрайды. Афатиниб препаратын қабылдайтын науқастарда үрдістің үдеуі химиотерапия қабылдайтын науқастарға қарағанда 0,266667 есе аз байқалады, өйткені сенімділік интервалында 1 болмайды, афатинибті қабылдау мен үрдістің үдеуі басталу уақыты арасындағы байланыс статистикалық маңызды ($p < 0,05$). Яғни, үрдістің үдеусіз өміршеңдік медианасы афатиниб қабылдаған науқастарда химиотерапия алған науқастарға қарағанда айтарлықтай жоғары болды (12,6 қарсы 5,8 ай; $ST=0,26667$, 95% CI 0,10088–0,703733; $p < 0,05$). Ал, Эрлотиниб қабылдаған кезде үрдістің үдеусіз өміршеңдігі - 13,8 ай, химиотерапия қабылдаған кезде – 4,8 ай. Эрлотиниб препаратын қабылдайтын науқастарда үрдістің үдеуі химиотерапия қабылдайтын науқастарға қарағанда 0,2223 есе аз байқалады, содан кейін эрлотинибті қабылдау мен үрдістің үдеуі басталу уақыты арасындағы байланыс статистикалық маңызды ($p < 0,05$). Яғни, эрлотинибпен емделген науқастарда химиотерапиямен емделген науқастарға қарағанда үрдістің үдеусіз өміршеңдік медианасы айтарлықтай жоғары болды (13,8 қарсы 5,8 ай; $ST=0,2223$, 95% CI 0,187457–0,932733; $p < 0,05$). Сонымен қатар, Осимертинибпен үрдістің үдеусіз өміршеңдігі - 10 ай, химиотерапиямен - 4,6 ай. Осимертиниб препаратын қабылдайтын науқастарда үрдістің үдеуі химиотерапия қабылдайтын науқастарға қарағанда 0,42857 есе аз байқалады, осимертинибті қабылдау мен үрдістің үдеуі басталу уақыты арасындағы байланыс статистикалық маңызды ($p < 0,05$). Яғни, үрдістің үдеусіз өміршеңдік медианасы химиотерапиямен емделген науқастарға қарағанда осимертинибпен емделген науқастарда айтарлықтай жоғары болды (10 қарсы 4,6 ай; $ST=0,42857$, 95% CI 0,161232–0,737965; $p < 0,05$).

Қорытынды: Алғаш рет Түркістан облысында 2019-2022 жылдардағы өкпе обырының таргетті терапияның тиімділігі бағаланды. Таргетті терапиямен емделген науқастарда 6 (13%) – үрдістің үдеуі, науқастарда 33 (68%) - үрдістің тұрақтануы, науқастарда 9 (19%) - ішінара регрессия байқалды. Үрдістің тұрақтануы 68% құрады, яғни 12 айдан астам уақыт Үрдістің тұрақтануы сақталды. Осы зерттеудің нәтижелері, Lux-Lung 6 зерттеулеріне сәйкес келді. Стандартты химиотерапиямен салыстырғанда, таргетті терапия ұсақ жасушалы емес өкпе обырының EGFR мутациясы бар науқастарда үрдістің үдеусіз өміршеңдігі айтарлықтай жақсаруын қамтамасыз етті және жағымсыз әсерлердің төзімділігі артты.

Түйін сөздер: өкпе обыры, аденокарцинома, EGFR мутациясы, таргетті терапия.

Библиографическая ссылка:

Туменбаева Ж.С., Макишев А.К. Оценка эффективности таргетной терапии рака легкого в Туркестанской области за 2019-2022 годы // Наука и Здоровоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 30-37. doi 10.34689/SH.2023.25.6.004

Tumenbayeva Zh.S., Makishev A.K. Evaluating the effectiveness of targeted lung cancer therapy in the Turkestan region for 2019-2022 // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 30-37. doi 10.34689/SH.2023.25.6.004

Туменбаева Ж.С., Макишев А.К. Түркістан облысында 2019-2022 жылдардағы өкпе обырының таргетті терапияның тиімділігін бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б.30-37. doi 10.34689/SH.2023.25.6.004

Введение

Онкологические заболевания в Казахстане, как и во всем мире, продолжают занимать первые позиции и в структуре заболеваемости в тройке лидеров на 1 месте стоит рак молочной железы (13,2%), на 2 месте – рак легкого (10%) и на 3 месте — колоректальный рак (9,3%). В структуре смертности от злокачественных заболеваний, рак легких остается ведущей причиной (16,3%). [1]

Многими учеными проводятся поиски новых методов диагностики и лечения онкологических заболеваний [9,15,37].

К современным и наиболее безопасным видам лекарственного противоопухолевого лечения, где препараты воздействуют только на опухолевые клетки, не затрагивая здоровые ткани, можно отнести таргетную терапию (от англ. target – цель, мишень). Это наиболее перспективный метод лекарственного лечения рака, а также и самый «молодой», ведь только в 60-х гг. прошлого века были выявлены первые хромосомные нарушения при раке, а первые онкогены обнаружены в 1980-х. [18,23,24,25,27,29,35]

Действие таргетных препаратов основано на следующих воздействиях на раковую клетку

- Блокирование химических сигналов, которые заставляют раковую клетку расти и делиться;
- Изменение ферментов в раковых клетках, что приводит клетки к смерти;
- Прекращение роста кровеносных сосудов (ангиогенеза) для питания раковых клеток;
- Запуск иммунной системы организма, направленный на борьбу с раковыми клетками.

Ранее, до таргетной терапии, продолжительность жизни пациентов с последней стадией рака легкого, к сожалению, не превышала 6-8 месяцев, а в настоящее время, при правильно подобранном таргетном препарате, пациент может жить 3-4 года и более. И остается важным вопрос выявления и включения в протоколы лечения большого количества таргетных и иммунных препаратов, клинически эффективных, существенно увеличивающих частоту объективных эффектов и улучшающих выживаемость без прогрессирования и в целом помогающих продлевать жизнь пациентов,

Цель исследования. Оценить эффективность таргетной терапии у пациентов с раком легких с мутацией EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) в Туркестанской области за 2019-2022годы.

Материалы и методы: Исследование ретроспективное наблюдательное. На базе онкологического центра в Туркестанской области с 2019 года по 2022 года было исследовано 96 пациентов с диагнозом рак легких, с мутацией EGFR. Из них 48 пациентов получали таргетную терапию (афатиниб, эрлотиниб, осимертини), а остальные 48 получали химиотерапию.

Афатиниб (Afatinib) 40мг – мощный, селективный и необратимый блокатор протеинтирозинкиназы рецепторов семейства ErbB (рецепторы эпидермального фактора роста), производитель: Берингер Ингельхайм, Германия.

Эрлотиниб (Erlotinib) 150 мг - противоопухолевый препарат, ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста EGFR - рецептор эпидермального фактора роста), производитель: Ф. Хоффман -Ля Рош, Швейцария.

Осимертиниб (Osimertinib) 80 мг – антинеопластический препарат, ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста EGFR - рецептор эпидермального фактора роста), производитель: AstraZeneca, Швейцария.

Данные таргетные препараты применяются в соответствии с Клиническим протоколом диагностики и лечения рака легкого №164 от 01.07.2022 г. [2]. Химиотерапия применялась по стандартной схеме: «Гемцитабин+Карбоплатин». Гемцитабин (Gemcitabine) 1000мг. - противоопухолевый препарат, антиметаболиты, производитель - ТОО «Kelun Kazpharm». Карбоплатин (Carboplatin) 150 мг./15 мл. – платина - содержащие препараты, антинеопластический препарат, производитель - ТОО «Kelun Kazpharm».

В качестве анализируемых показателей рассматривались: возраст, пол, гистологические данные, окончательный диагноз, стадии, виды лечения.

Исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом Южно-Казахстанской медицинской академии, протокол № 044-65/08-45, от 16.03.2021г.

Критерии включения:

- пациенты с клиническим диагнозом рак легких;
- наличие мутации EGFR;
- возраст пациента – 18 лет и старше;
- наличие информированного согласия пациента на инвазивные лечебные и диагностические процедуры;
- наличие направления местного онколога для определения дальнейшей тактики лечения;
- наличие у пациента верифицированных данных по гистологии и цитологии;
- наличие у пациента результатов лабораторно-инструментальных исследований;
- наличие Заключения мультидисциплинарной (МД) группы и направления на дальнейшее лечение.

Все протоколы мультидисциплинарной группы были зарегистрированы в онкорегистре онкологического центра Туркестанской области.

Критерии исключения: - пациенты, с отсутствием верифицированной гистологии и цитологии с диагнозом рака легкого в течение 48 месяцев;

- отсутствие мутации EGFR;
- другие формы (или виды) рака.

МД группой изучались показатели молекулярно-генетических исследований метастатического немелкоклеточного рака легкого. Гистопатологические данные были собраны для изучения мутации генов EGFR, ALK. Молекулярное тестирование проводилось в референс-центре Казахского Научно-Исследовательского Института Онкологии и Радиологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан на архивном формалинфиксированном материале. Для исследования мутации гена EGFR из формалинфиксированной ткани ДНК выделяли с помощью наборов для выделения ДНК прибором Cobas z480, набор реактивов cobas EGFR Mutation Test v2. Тестирование перестроек гена ALK проводилось иммуногистохимическим методом (ИГХ). Оценка осуществлялась путем подсчета соотношения опухолевых клеток с позитивным окрашиванием мембраны к общему количеству опухолевых клеток (TPS – tumor proportion score), результат выражался в процентах от 0 до 100. Производитель «Roche Diagnostics GmbH, Германия, 2014г.

Анализ данных. Данные были обобщены с использованием методов описательной статистики, по критериям RECIST и анализа выживаемости методом Каплана-Мейера. Все статистические расчеты проводились с использованием программы SPSS (версия 25.0, IBM SPSS Inc., Чикаго, США).

Результаты

48 пациентов с мутацией EGFR получали таргетную терапию (афатиниб – 28 пациентов, эрлотиниб – 11 пациентов, осимертиниб – 9 пациентов), а остальные 48 получали химиотерапию.

Средний возраст пациентов составил - 55 лет. Распространенность опухолевого процесса определялась согласно Международной классификации

стадий TNM (Tumor, Nodus и Metastasis) (8-е издание, 2017) [4].

Анализ гистологии показал по частоте встречаемости: аденокарцинома - у 41, плоскоклеточный рак – у 4, недифференцированный рак – у 3 пациентов. Следует отметить, что именно аденокарцинома дала самый высокий процент по встречаемости при раке легкого (Диаграмма 1).

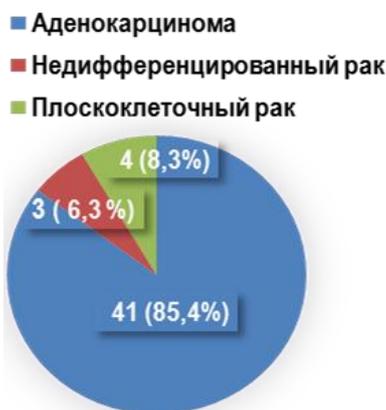


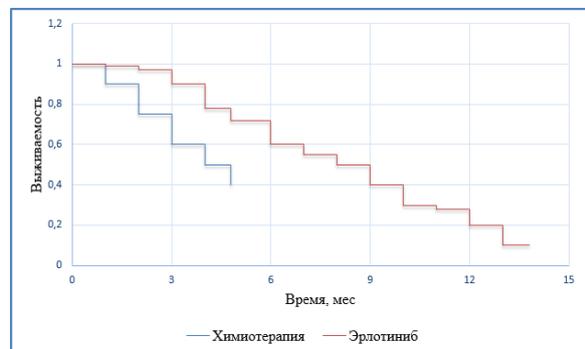
Диаграмма 1. Типа рака легкого в Туркестанской области за 2019-2022 гг.

(Diagram 2. Type of lung cancer in the Turkestan region for 2019-2022).

У выявленных 48 пациентов с мутацией EGFR обнаружены экзоны: Ex19del – у 36 (75%), Ex20Ins – 3 (6%), Ex 21 L858R – 9 (19%). То есть было обнаружено, что в гене EGFR чаще встречается Ex19 del.

Выживаемость без прогрессирования у пациентов с мутацией EGFR при применении препарата афатиниб (рисунок 1) составила 12,6 месяцев, а при химиотерапии – 5,8 месяцев.

Половина наблюдаемых пациентов (50%) при приеме афатиниба доживают до 12 месяцев без прогрессирования, при химиотерапии – до 4,8 месяцев без прогрессирования. У пациентов, принимающих препарат афатиниб, прогрессирование наблюдается в 0,266667 раза реже, чем у пациентов, получающих химиотерапию, т.к. доверительный интервал не содержит 1, то связь между приемом афатиниба и



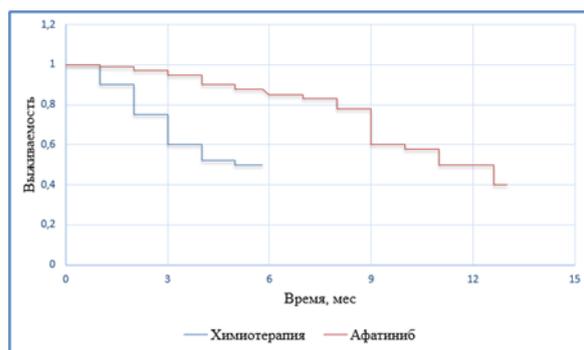
(Рисунок 2. Кривые выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Майера (сравнение влияния препарата эрлотиниб и химиотерапии)).

(Figure 2. Kaplan-Meier progression-free survival curves (comparison of the effects of erlotinib and chemotherapy))

временем наступления прогрессирования является статистически значимой ($p < 0,05$).

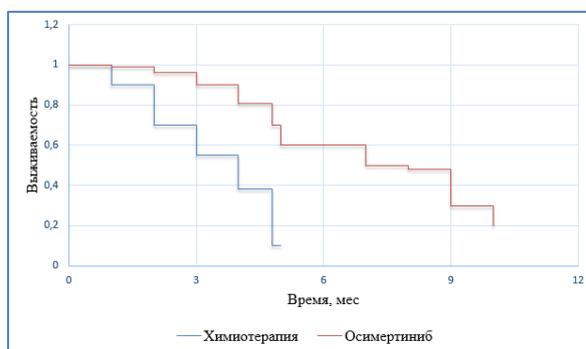
В сравнении влияния таргетной терапии (препарат эрлотиниб) и химиотерапии на выживаемость без прогрессирования у пациентов с мутацией EGFR (рисунок 2). больший срок был отмечен при приеме эрлотиниба и составил - 13,8 месяцев, при химиотерапии – 4,8 месяцев. Половина наблюдаемых пациентов (50%) при приеме эрлотиниба доживают до 8 месяцев без прогрессирования, при химиотерапии – до 4 месяцев без прогрессирования. У пациентов, принимающих препарат эрлотиниб, прогрессирование наблюдается в 0,2223 раза реже, чем у пациентов, получающих химиотерапию, то связь между приемом эрлотиниба и временем наступления прогрессирования является статистически значимой ($p < 0,05$).

Анализ выживаемости без прогрессирования при приеме осимертиниба (рисунок 3) составляет 10 месяцев, при химиотерапии – 4,6 месяцев. Половина наблюдаемых пациентов (50%) при приеме осимертиниба доживают до 7,1 месяцев без прогрессирования, при химиотерапии – до 4 месяцев без прогрессирования. У пациентов, принимающих препарат осимертиниб, прогрессирование наблюдается в 0,42857 раза реже, чем у пациентов, получающих химиотерапию, связь между приемом осимертиниба и временем наступления прогрессирования является статистически значимой ($p < 0,05$).



(Рисунок 1. Кривые выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Майера (сравнение влияния препарата афатиниб и химиотерапии)).

(Figure 1. Kaplan-Meier progression-free survival curves (comparison of the effects of afatinib and chemotherapy)).



(Рисунок 3. Кривые выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Майера (сравнение влияния препарата осимертиниб и химиотерапии)).

(Figure. 3. Progression-free survival curves according to the Kaplan-Mayer method (comparison of the effect of the drug osimertinib and chemotherapy)).

У 6 (13%) пациентов, получавших таргетную терапию наблюдалось прогрессирующее процесса, у 33 (68%) пациентов - стабилизация процесса, у 9 (19%) пациентов - частичная регрессия. Стабилизация

процесса составила 68%, то есть сохранялось более 12 месяцев (Диаграмма 2). Результаты нашего исследования, соответствовали результатам исследования Lux-Lung 6 [36].

Таблица 2.

Сравнение влияния таргетной терапии и химиотерапии на выживаемость без прогрессирования у пациентов с мутацией EGFR.

(Table 2. Comparisons of the effect of targeted therapy and chemotherapy on progression-free survival in patients with EGFR mutation).

Показатель	Афатиниб (N=28)	Химиотерапия (N=28)	Эрлотиниб (N=11)	Химиотерапия (N=11)	Осимертиниб (N=9)	Химиотерапия (N=9)
Выживаемость без прогрессирования (мес)	12,6	5,8	13,8	4,8	10	4,6
Медиана выживаемости (мес)	12	4,8	8	4	7,1	4
Относительный риск, 95% доверительный интервал	OR=0,266667, (0,10088; 0,703733), p=0,0019, p<0,05		OR=0,2223, (0,187457; 0,932733), p=0,003, p<0,05		OR=0,42857, (0,161232; 0,737965), p=0,0078, p<0,05	



Диаграмма 2. Эффект таргетной терапии.
(Diagram 2. Effect of targeted therapy).

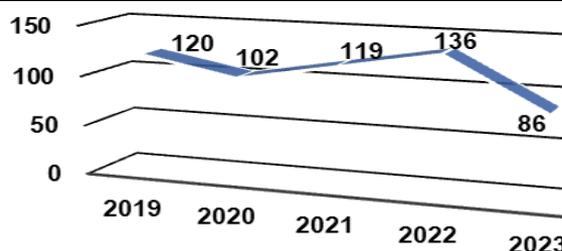


Диаграмма 3. Смертность от рака легких в Туркестанской области за 2019-2023гг.
(Diagram 3. Mortality from lung cancer in the Turkestan region for 2019-2023).

Обсуждение.

Заболееваемость раком легкого была зарегистрирована во всех регионах Казахстана. Анализ данных статистического отчета за 2019-2020гг. по Туркестанской области говорит о росте первичной регистрации случаев рака легкого. В 2019 году зарегистрировано 129, а в 2022 году уже 151 случай рака легкого. (Таблица 3) [1]. Этому способствовала работа МД групп.

В Республике Казахстан, в структуре смертности от злокачественных заболеваний, рак легких остается ведущей причиной (16,3%). За время реализации мероприятий Комплексного плана смертность от злокачественных новообразований снизилась на 15%: 2018 год – 78,1 на 100 тыс. населения; 2022 год – 66,8 на 100 тыс. населения, но не достигла целевого показателя [1].

Смертность от рака легкого в Туркестанской области дала снижение к 2023 году, 2022 год - 136 пациентов, на 30.11.2023 год - 86 пациентов (Диаграмма 3). [1].

В динамике увеличивается регистрация IV стадии рака легких у пациентов, что подтверждает факт поздней обращаемости пациентов с тяжелыми степенями и прогноз выживаемости и летальности для которых очевиден (Таблица 3).

Ученые Gridelli C., Rossi A. в своем исследовании «EURTAC», тоже подтверждают, что поздняя обращаемость дает большой процент тяжелых степеней и летальности, и соответственно, меньший процент выживаемости.

В исследованиях ученых Chen G., Feng J., Zhou C., «Optimal»; Yang J.C., Sequist L.V., Geater S.L. «LUX-Lung 6»; Soria J.-C., Ohe Y., Vansteenkiste J. «FLAURA» так же подтверждают, что таргетная терапия по сравнению с химиотерапией влияет на улучшение выживаемости без прогрессирования у пациентов с немелкоклеточным раком легких [6,12,30,36].

Таблица 3.

Выявления стадии заболевания раком легких за 2019-2022гг.

(Table 3. Identification of the stage of lung cancer for 2019-2022).

Годы	Случай рака легкого	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	5-летняя выживаемость (%)	Умершие
2019	129	4	11	57	57	36,0	120
2020	137	2	18	61	56	33,7	102
2021	140	0	14	55	71	34,3	119
2022	151	2	22	62	65	35,7	136

Согласно данным исследования El Telbani A., Ma P.C. по эпидемиологии рака легкого, средний возраст пациентов с раком легкого приходится на 55-65 лет. У

мужчин рак легкого развивается в 8,7 раза чаще, чем у женщин. Эта опухоль уже давно стало проблемой номер один среди мужского населения и становится одной

наиболее частых причин смерти среди женщин [8]. В нашем исследовании эта патология регистрировалась больше у женщин 31 (65%), у мужчин – 17(35%). Курительный статус в нашем исследовании отмечен у 46(96%) пациентов, как у мужчин, так и у женщин, подтверждая факт, что одним из самых распространенных факторов возникновения заболевания является - курение. [3,5,17,31,32,33,34].

Существует два основных типа первичного рака легких: немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) - наиболее распространенный тип рака легких и конечно же на его долю приходится 85% всех случаев рака легкого и мелкоклеточный рак легкого [10,26]. Наиболее часто встречаемые гистологические подтипы немелкоклеточного рака легкого это аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточная (недифференцированная) карцинома [21]. В наших результатах аденокарцинома также является самым часто встречаемым гистологическим подтипом немелкоклеточного рака легкого - у 41 (85,4%).

В настоящее время биологическое тестирование опухолевых образцов ткани из метастатического немелкоклеточного рака легкого, принадлежащих к неплюскоклеточному подтипу, должны быть проверены на наличие специфических мутаций в гене EGFR, поскольку обнаружение мутации гена EGFR имеет важное значение для определения прогноза и тактики лечения [13,19,20,22,35].

Целенаправленная идентификация мутаций гена EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легких в значительной степени способствовала разработке таргетной терапии и оказала большую помощь в лечении пациентов, включая значительное улучшение качества и продолжительности жизни [11,21,25,26].

Результаты этого исследования, соответствовали результатам исследования Lux-Lung 6 [36].

Выводы. Таргетная терапия у пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого и наличием мутации EGFR в Туркестанской области за 2019-2022 годы является клинически эффективнее, в сравнении с результатами химиотерапии, так как приводит к существенному увеличению частоты объективных эффектов и улучшению выживаемости без прогрессирования.

У 33 (68%) пациентов, получавших таргетную терапию – отмечена стабилизация процесса, у 9 (19%) - частичная регрессия и только у 6 (13%) пациентов наблюдалось - прогрессирование процесса. Стабилизация процесса сохранялась более 12 месяцев, что говорит клинической эффективности данного метода терапии.

Заключение. в целях совершенствования онкологической помощи населению в соответствие с передовыми международными практиками по поручению Президента Республики Казахстан в предвыборной программе «Справедливый Казахстан – для всех и для каждого. Сейчас и навсегда», разработан проект Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2023-2025 годы, третьим пунктом которого является развитие специализированного лечения. В этом пункте предусмотрена работа по расширению линейки таргетных и иммуноонкологических препаратов [2,30,38]

Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

Сведения о публикации: Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Кайдарова Д.Р., Балтабекова Н.Т., Душимова З.Д. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 – 09.02.2021 годы (статистические и аналитические материалы), Almaty. https://onco.kz/Pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-Respubliki-Kazahstan-za-2019-g_09.02.2021_compressed-1.pdf. (Дата обращения 01.04.2023)
2. Клинический протокол диагностики и лечения рака легкого от 01.07.2022г., №164. (Дата обращения 17.05.2023)<https://diseases.medelement.com/>
3. Bailey-Wilson J.E., Amos C.I., Pinney S.M. et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. // J Hum Genet 2004. 75(3):460–474.
4. Brierley J., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition, 1-241
5. City J., Buffett P. What proportion of lung cancer in non-smokers can be attributed to known risk factors? // Int J Cancer. 2012. 131 (2): 265–275. DOI: 10.1002/ijc.27477
6. Chen G., Feng J., Zhou C., et al. Quality of life (QoL) analyses from Optimal (CTONG-0802), a phase III, randomized, open-label study of first – line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) // Annals of oncology. 2013. 24: 1615–1622.
7. Chen N., Fang W., Zhan J. [et al.] Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation // J Thorac Oncol. 2015. Vol. 6. №10. P. 910-923.
8. El Telbani A., Ma P.C. Cancer genes in lung cancer: racial differences: are there? // Cancer genes. 2012. 3 (7–8): 467–480. DOI: 10.1177 / 1947601912465177
9. Fujikawa A., Takiguchi Y., Mizuno S., et al. Lung cancer screening - comparison of computed tomography and radiography // Lung cancer. 2008. 61 (2): 195–201. DOI: 10.1016 / j. lungcan.2007.12.010
10. Goldstraw P., Ball D., Jett J.R. et al. Non-small-cell lung cancer // Lancet, 2011. 378: 1727–40.
11. Greenhalgh J., Boland A., Bates V., Vecchio F., Dundar Y., Chaplin M., Green J.A. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer // Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 1. 3(3):CD010383. doi: 10.1002/14651858.CD010383.pub3.
12. Gridelli C., Rossi A., et al. EURLAC first-line phase III randomized study in advanced non-small cell lung cancer: Erlotinib works also in European population // J Thorac Dis.- 2012. 4(2): 219–220.
13. Janne P.A., Yang J.S., Kim D.W. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer // N Engl J Med. 2015. 372:1700-1709.
14. Kalemkerian G.P. et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the

College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update // J Clin Oncol. 2018. Vol. 9. №36. P. 911-919.

15. Kang H.R., ChOj.Y., Li Sh. et al. The role of low-dose computed tomography in screening for lung cancer in non-smokers // J Thorac Oncol. 2019. 14 (3): 436-444. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.11.002

16. Li C., Jia R., Liu H. et al. EGFR T790M detection and osimertinib treatment response evaluation by liquid biopsy in lung adenocarcinoma patients with acquired resistance to first generation EGFR tyrosine kinase inhibitors // Diagn. Pathol. 2018. Vol. 13. №1. P. 49.

17. Lin L., Li Z., Yan L., Liu Y., Yang H., Li H. Global, regional, and national cancer incidence and death for 29 cancer groups in 2019 and trends analysis of the global cancer burden, 1990-2019 // J Hematol Oncol. 2021 Nov. 22. 14(1):197. doi: 10.1186/s13045-021-01213-z.

18. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR // N. Engl. J. Med 2010, 362(25): 2380-8.

19. Mendelson J., aselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer // Journal Clinical Oncology. 2003. Vol.21. P.2787-99.

20. Midcha A., Dirnden S., McCormack R. Prevalence of EGFR mutation in non-small cell lung cancer in adenocarcinoma histology: a systematic review and a global map by ethnicity (mutMapII) // J Cancer Res. 2015; 5 (9): 2892-2911.

21. Mok TS, Wu Y, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // N Engl // J Med 2009. 361: 947-957.

22. Murray S., Dahabreh I.J., Linardou H., et al. Somatic mutations of the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor and tyrosine kinase inhibitor response to TKIs in non-small cell lung cancer: an analytical database // J Thorac Oncol. 2008. 3:832-839.

23. Nicholson A.G. [et al.] Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis // J Thorac Oncol. 2010. Vol. 4. №5. P. 436-441.

24. Novello S. [et al.] Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. 2016. №27. Suppl 5. P. v1-v27.

25. Pirker R. [et al.] Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop // J Thorac Oncol. 2010. Vol. 10. №5. P. 1706-1713.

26. Planchard D., Popat S., Kerr K. et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. 2018. 29(Suppl 5): iv192-iv237.

27. Sequist L.V., Martins R.G., Spigel D. et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung

cancer harboring somatic EGFR mutations // J Clin Oncol. 2008. 26: 2442-2449.

28. Siegelin M.D., Borczuk A.C. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma // Lab Invest. 2014. Vol. 2. №94. P. 129-137.

29. Shepherd F., Pereira J., Cinleanu T.E., et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2005, 353:123-32.

30. Soria J.-C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med.-2018. Vol. 378. № 2. P. 113-125.

31. Sun Y., Ren Y., Fang Z. et al. Lung adenocarcinoma in never-smokers from East Asia is a disease largely determined by guided oncogenic mutant kinases // J Clin Oncol. 2010. 28 (30): 4616-4620. DOI:10.1200/JCO.2010.29.6038

32. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. 2021; 71: 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

33. Timofeeva M.N., Hung J., Rafnar T. et al. The effect of common genetic variations on lung cancer risk: meta-analysis of 14,900 cases and 29,485 controls // Hum Mol Genet. 2012. 21 (22): 4980-4995. DOI: 10.1093/hmg/dds334

34. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012 // CA Cancer J Clin. 2015. 65:87-108.

35. Warth A. [et al.] Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies // Histopathology. 2012. Vol. 6. №61. P. 1017-1025.

36. Yang J.C., Sequist L.V., Geater S.L. et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6 // Lancet Oncol. 2015. Vol.7. №16. P. 830-838.

37. Yang V., Qian F., Teng J, et al. Community-based lung cancer screening with low-dose CT in China: results of basic screening // Lung cancer. 2018. 117: 20-26. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.01.003

References: [1]

1. Kaidarova D.R., Baltabekova N.T., Dushimova Z.D. i dr. Pokazateli onkologicheskoi sluzhby Respubliki Kazakhstan za 2019-09.02.2021 gody (statisticheskie i analiticheskie materialy) [Indicators of the oncological service of the Republic of Kazakhstan for 2019 - 09.02.2021 (statistical and analytical materials)], Almaty. https://Pokazateli-onkologicheskoi-sluzhby-Respubliki-Kazakhstan-za-2019-g_09.02.2021_compressed-1.pdf (accessed 01.04.2023) [in Russian]

2. Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniya raka legkogo [Clinical protocol for the diagnosis and treatment of lung cancer] at 01.07.2022g., №164. (accessed 17.05.2023) <https://diseases.medelement.com/> [in Russian]

Контактная информация:

Туменбаева Жанар Сапархановна - докторант 3 года обучения Южно-Казахстанской медицинской академии, г. Шымкент, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 160000, г. Шымкент, мкр. Нурсат 103;

e-mail: zhantumen@mail.ru

Моб. телефон: +7 702 175 60 00