

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет»

УДК: 618.11-006.6-07-08:575. 224.2(043)

На правах рукописи

АЙДАРОВ АСКАР ЕСХОЖАЕВИЧ

**Персонализированная диагностика и лечение
рака яичников**

8D10102 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный консультант
д.м.н., проф., академик НАН РК,
Кайдарова Д.Р.

Зарубежный научный консультант
PhD, проф. Науманн Р.В.

Республика Казахстан
Алматы, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ	8
1 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Современные тенденции заболеваемости и смертности от рака яичников в мире	13
1.2 Ген BRCA как ключевой фактор в патогенезе наследственного рака яичников	20
1.3 Роль гена BRCA в клинической практике	22
1.4 Клиническое значение ингибиторов PARP при BRCA-ассоциированном раке яичников	24
1.5 Качество жизни у женщин с раком яичников	26
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1 Дизайн исследования	28
2.2 Этапы диссертационного исследования	29
2.3 Методы исследования	34
2.3.1 Методы эпидемиологического анализа	34
2.3.2 Сбор анкетных и клинико-anamnestических данных пациенток	34
2.3.3 Молекулярно-генетическое исследование мутаций BRCA1/2 и их клинико-anamnestические корреляции	36
2.3.4 Методики секвенирования и молекулярно-генетического анализа	37
2.4 Методы статистической обработки	41
3 РЕЗУЛЬТАТЫ	43
3.1 Эпидемиологический анализ заболеваемости и смертности от рака яичников в Республике Казахстан за 2004-2024 гг	43
3.2 Клинико-anamnestическая характеристика, качество жизни и доступность диагностики и лечения пациенток с раком яичников	52
3.3 Молекулярно-генетическое исследование биологических образцов пациенток с раком яичников методом секвенирования нового поколения с целью определения мутаций в генах BRCA1 и BRCA2	55
3.3.1 Частота выявления соматических мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у пациенток с серозной карциномой яичников	58
3.3.2 Частота подтипов BRCA-мутаций	61
3.4 Ассоциации BRCA-статуса с клиническими характеристиками	61
3.4.1 Возрастная структура исследуемой когорты	61
3.4.2 Возраст на момент постановки диагноза	62
3.4.3 Состояние пациенток на момент завершения наблюдения	63
3.4.4 Клинико-морфологические характеристики опухолевого процесса	63
3.4.5 Анализ распределения FIGO-стадий в зависимости от BRCA-статуса	64
3.4.6 Характеристика уровня онкомаркера СА-125	66
3.4.7 Семейный анамнез (наличие случаев РМЖ и РЯ у родственников)	67

3.4.8 Частота применения неoadъювантной химиотерапии	68
3.4.9 Анализ взаимосвязи BRCA-статуса с проведением НАПХТ	69
3.4.10 Частота применения адъювантной химиотерапии	69
3.4.11 Анализ взаимосвязи BRCA-статуса с проведением АПХТ	70
3.4.12 Хирургические характеристики и объем выполненных операций	70
3.4.13 Применение таргентной терапии (бевацизумаба) в первичном лечении	71
3.4.14 Анализ времени до рецидива в зависимости от BRCA-статуса (n = 73)	72
3.4.15 Анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от выполнения лимфаденэктомии (n = 73)	73
3.4.16 Анализ общей выживаемости в зависимости от BRCA-статуса и применения PARP-ингибитора олапариба	74
3.4.17 Анализ времени до рецидива в зависимости от BRCA-статуса и применения PARP-ингибитора олапариба	78
3.4.18 BRCA-ассоциированный РЯ: клиническое наблюдение	82
3.4.19 BRCA-негативный РЯ: клиническое наблюдение	83
3.5 Алгоритм лечения и оценки прогноза при BRCA-ассоциированном раке яичников	83
3.5.1 Алгоритм лечения при BRCA-ассоциированном раке яичников	83
3.5.2 Прогностическое значение BRCA-мутаций	86
3.5.3 Влияние BRCA-статуса на профилактику и семейное консультирование	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	95
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	96
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Информированное согласие участников исследования для анкетирования	108
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Анкета для участников исследования	110
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Информированное согласие участников исследования для генетического исследования	125
ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Акт внедрения	126
ПРИЛОЖЕНИЕ Д – Методические рекомендации	132
ПРИЛОЖЕНИЕ Е – Авторское свидетельство	133

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие нормативные документы:

Конституция Республики Казахстан: принята 30.08.1995 г.

(с изменениями и дополнениями по состоянию на 19.09.2022 г).

Кодекс Республики Казахстан от 7.07.2020 г. № 360-VI ЗРК «О здоровье народа и системе здравоохранения» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 16.09.2025 г.).

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12.11.2021 г. № ҚР ДСМ-112 Об утверждении стандарта организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан (с изменениями и дополнениями по состоянию на 01.10.2025 г.).

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 24.03.2022 № ҚР-ДСМ-27 «Об утверждении Стандарта оказания медицинской помощи в РК».

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27.04.2022 № ҚР ДСМ-37 «Об утверждении правил оказания специализированной медицинской помощи в амбулаторных условиях».

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 14.09.2023 г. № 149 «Об утверждении Стандарта организации оказания медико-генетической помощи в РК» (с изменениями и дополнениями от 08.03.25 г.).

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 24.06.2024

№ 30 «Об утверждении Стандарта оказания медицинской помощи в стационарных условиях в Республике Казахстан».

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АПХТ	– Адьювантная полихимиотерапия
ВБП	– Выживаемость без прогрессирования
ДГР	– Дефицит гомологичной рекомбинации
ДИ:	– Доверительный интервал
ДНК	– Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕС	– Европейский Союз
ЗНО	– Злокачественные новообразования
ИРЧП	– Индекс развития человеческого потенциала
ИЧР	– Индекс человеческого развития
КазНИИОиР	– Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии
КЖ	– Качество жизни
ЛЭК	– Локально-этическая комиссия
МАИР	– Международное агентство по изучению рака
МКБ-10	– Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ	– Магнитно-резонансная томография
НАПХТ	– Неoadьювантная полихимиотерапия
ОВ	– Общая выживаемость
ОКП	– Оральные контрацептивные препараты
ООН	– Организация Объединенных Наций
ПГ	– Потеря гетерозиготности
ППК	– Первично-перитонеальная карцинома
ПЭТ-КТ	– Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
РК	– Республика Казахстан
РМТ	– Рак маточных труб
РМЖ	– Рак молочной железы
РЯ	– Рак яичников
РЭ	– Рак эндометрия
СО	– Сальпингоооариэктомия
СКВЗ	– Серозная карцинома высокой степени злокачественности
СКНЗ	– Серозная карцинома низкой степени злокачественности
СПО	– Средняя продолжительность ответа
ЭРЯ	– Эпителиальный рак яичников
ЭРОБ	– Электронный регистр онкологических больных
ASCO	– American Society of Clinical Oncology (Американское общество клинической онкологии)
BER	– Base Excision Repair (эксцизионная репарация основания)
BRCAness	– Homologous recombination deficiency (HRD) phenotype in BRCA-wild (фенотип дефицита гомологичной рекомбинации (HRD) у пациенток с диким типом BRCA)

BRCA1/2	– Breast Cancer Susceptibility Genes 1 and 2 (гены предрасположенности к раку молочной железы BRCA1 и BRCA2)
CIMBA	– Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (консорциум исследователей модификаторов BRCA)
C-NHEJ	– Classic nonhomologous end-joining (классическое негомологичное соединение концов)
CNV	– Copy Number Variants (варианты числа копий)
DSB	– Double Strand Breaks (двухцепочечные разрывы)
EMA	– European Medicines Agency (европейское агентство лекарственных средств)
ESGO	– European Society of Gynaecological Oncology (европейское общество гинекологической онкологии)
ESMO	– European Society for Medical Oncology (европейское общество медицинской онкологии)
FDA	– Food and Drug Administration (управление по контролю за продуктами и лекарствами США)
FFPE	– Formalin-fixed paraffin-embedded tissue (фиксированные формалином залитые в парафин ткани)
GC	– Gene conversion (преобразование генов)
gBRCAms	– Caused by germline BRCA1/2 pathogenic mutations (вызывается патогенными мутациями BRCA1/2 зародышевой линии)
HBOC	– Hereditary breast and ovarian cancer (наследственный рак молочной железы и яичников)
NGS	– Next-Generation Sequencing (секвенирование нового поколения)
HR	– Homologous Recombination (гомологичная рекомбинация)
HRD	– Homologous Recombination Deficiency (дефицит гомологичной рекомбинации)
H&E	– Hematoxylin and Eosin (гематоксилин-эозином)
IGCS	– International Gynecologic Cancer Society (международное общество по гинекологическому раку)
Ki-67	– Proliferation marker (маркер пролиферативной активности)
LOH	– Loss of Heterozygosity (потеря гетерозиготности)
MDR	– Multidrug resistance (множественная лекарственная устойчивость)
MMR	– Mismatch Repair (исправление несоответствий)
NCCN	– National Comprehensive Cancer Network (национальная комплексная онкологическая сеть)
NER	– Nucleotide excision repair (эксцизионная репарация нуклеотидов)
NHEJ	– Non-homologous end joining (негомологичное соединение концов)
OCCR	– Ovarian cancer cluster region (область кластера рака)

	яичников)
ORR	– Objective Response Rate (частота объективного ответа)
PARP	– Poly (ADP Ribose) Polymerase (поли (АДФ-рибоза) Полимераза)
PARPi	– Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors (ингибиторы поли (АДФ рибозо) полимеразы (PARP))
PFI	– Platinum-free interval (бесплатиновый интервал)
PFS	– Progression-free Survival (выживаемость без прогрессирования)
SSA	– Single strand annealing (отжиг одной нити)
SSBs	– Single strand breaks (разрывы одной нити)
SGO	– Society of Gynecologic Oncology (Общество гинекологической онкологии)
STICs	– Serous intraepithelial tubal carcinomas (серозные внутриэпителиальные карциномы маточных труб)
VAF	– Variant allele frequency (частота вариантного аллеля)
VEGF	– Vascular Endothelial Growth Factor (сосудистый эндотелиальный фактор роста)
VUS	– Variants of unknown significance (варианты неизвестного значения)
WT1	– Wilms' tumor 1 (marker for Wilms' tumor and serous carcinomas) (маркер опухоли Вильмса и серозной карциномы)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования: По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), рак яичников (РЯ) занимает восьмое место в структуре онкопатологии у женщин. По данным GLOBOCAN, в 2022 году в мире было зарегистрировано 324 603 новых случаев РЯ и 206 956 смертей от данного заболевания [1]. Большинство новых случаев РЯ (75–80%) диагностируется на поздних стадиях, а показатель общей 5-летней выживаемости остается на уровне 40 %, несмотря на значительные улучшения в области хирургического и системного лечения [2]. МАИР прогнозирует увеличение заболеваемости РЯ до 371 000 новых случаев и до 271 000 летальных исходов в год [1,с. 209], что подтверждает необходимость персонализированного лечения данного заболевания.

Результаты исследований подтвердили значительное влияние мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* на риск развития РЯ, рака молочной железы (РМЖ) и других видов рака [3-6]. Риск развития *BRCA*-ассоциированного рака возрастает при наличии отягощенного семейного онкологического анамнеза [7]. Пожизненный риск развития РЯ у носительниц мутаций *BRCA1* оценивается в 40-60 % [8,9], тогда как у носительниц мутаций *BRCA2* – в 10-30 % [10]. *BRCA*-ассоциированный РЯ отличается более высокой чувствительностью к препаратам платины и PARP-ингибиторам, что сопровождается более благоприятными показателями общей выживаемости [11-21]. Результаты крупных исследований показали высокую чувствительность опухолей к препаратам – ингибиторам поли (АДФ-рибозы) полимеразы (PARP-ингибиторам). Клиническое доказательство этой концепции при РЯ впервые было показано в исследовании SOLO-1: медиана выживаемости без прогрессирования составила 56 месяцев в группе с применением олапариба по сравнению с группой плацебо – 13,8 месяцев. Результаты данного исследования подтверждают клиническое значение PARP-ингибиторов (PARPi) в улучшении показателей выживаемости пациенток с РЯ [22-24].

В Республике Казахстан (РК) РЯ остается одним из наиболее значимых онкологических заболеваний у женщин, занимая в структуре злокачественных новообразований (ЗНО) женской репродуктивной системы четвертое место по частоте выявления и пятое место по смертности. В 2023 году, в стране выявлен 1251 новый случай заболевания, а показатель смертности достиг уровня 5,3 на 100 000 женского населения [25].

Несмотря на внедрение *BRCA*-тестирования в клиническую практику РК с 2022 года, его применение в рутинной клинической практике остается ограниченным вследствие недостаточного тарифного финансирования молекулярно-генетических исследований в системе здравоохранения РК.

Расширение применения секвенирования *BRCA1/2* в клинической практике позволит прогнозировать течение заболевания, обосновывать применение PARP-ингибиторов и формировать персонализированные схемы лечения, что соответствует современным международным стандартам персонализированной онкологии и направлено на улучшение показателей выживаемости пациенток.

Цель исследования – Совершенствовать персонализированную диагностику и лечение пациенток с раком яичников на основе изучения мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*.

Задачи исследования:

1. Проанализировать показатели заболеваемости и смертности от РЯ в РК за 2004–2024 гг.
2. Оценить совокупность клинико-анамнестических данных у пациенток с РЯ.
3. Провести молекулярно-генетическое исследование биологических образцов пациенток с РЯ методом секвенирования нового поколения (NGS) с целью определения мутаций в генах *BRCA1/2*.
4. Проанализировать взаимосвязь между мутациями *BRCA1/2* и клиническими характеристиками заболевания, включая стадию заболевания, особенности лекарственного лечения и показатели общей выживаемости пациенток с РЯ.
5. Разработать алгоритм персонализированного лечения и прогностической оценки при *BRCA*-ассоциированном РЯ.

Научная новизна

1. Впервые проведен клинико-молекулярный анализ частоты соматических мутаций *BRCA1/2* у пациенток с серозной карциномой высокой степени злокачественности РЯ.
2. Изучены особенности клинико-морфологических характеристик, ответа на лечение и показателей выживаемости в зависимости от *BRCA*-статуса у пациенток с РЯ.
3. Установлено клиническое значение *BRCA*-статуса для оценки эффективности терапии ингибиторами PARP.

Практическая значимость результатов исследования

Полученные результаты научно обосновывают необходимость расширения применения *BRCA*-тестирования у пациенток с серозным раком яичников в рамках персонализированного подхода к диагностике и выбору терапии.

Разработанные рекомендации по диагностике и лечению *BRCA*-ассоциированного РЯ внедрены в практическую деятельность медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь и используются в образовательном процессе при подготовке врачей-онкологов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. За период 2004–2024 гг. в РК заболеваемость РЯ увеличилась с 10,2 до 12,1 на 100 000 женщин, что соответствует росту на 18,6 %, при сохраняющемся низком показателе выживаемости (20,3 %), что подчеркивает необходимость дальнейшего развития молекулярно-ориентированного подхода к диагностике и лечению.
2. Мутации *BRCA1/2* выявлены у 35,4 % пациенток с СКВЗ в исследуемой когорте, что подтверждает целесообразность расширения молекулярно-генетического тестирования.

3. Установлена взаимосвязь между клиническими характеристиками опухоли и *BRCA*-статусом у пациенток с РЯ, позволяющая прогнозировать течение заболевания и оптимизировать лечебную тактику.

4. Применение PARP-ингибиторов в лечении РЯ сопровождалось тенденцией к улучшению показателей безрецидивной и общей выживаемости у пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ.

Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами: Диссертационная работа выполнена на базе кафедры онкологии с курсом радиологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», на клинической базе КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр» УОЗ г. Алматы, а также в АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии». Работа осуществлялась в рамках научно-технической программы BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики онкологических заболеваний с учетом современных подходов геномики», реализуемой в системе программно-целевого финансирования Министерства здравоохранения РК при участии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии». Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, являются частью указанной научно-технической программы и служат основой для совершенствования молекулярно-генетической диагностики и внедрения принципов персонализированной терапии онкологических заболеваний в РК.

Апробация результатов диссертации: Основные результаты исследования представлены в докладах на научных конференциях и профессиональных научных мероприятиях: Современные подходы к ведению гинекологических опухолей (Алматы, Казахстан, 26–28 апреля 2023 года; устный доклад); XIV съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, посвященный 30-летию АДИ: ОР = СНГ и Евразии (Конкурс молодых ученых 24 апреля 2024 года.; устный доклад), (Душанбе, Таджикистан, 25–27 апреля 2024 года); Международный научно-практический форум «KazONCO: Онкоурология. Онкогинекология» (Алматы, Казахстан, 21–22 августа 2025 г.; устный доклад); Международная конференция ҚАМСА и Сателлитные симпозиумы в рамках официальной программы Best of ASCO Kazakhstan 2025 (Алматы, Казахстан, 5 сентября 2025 года; устный доклад).

Публикации по теме диссертации: По материалам диссертационной работы опубликовано 9 научных работ, из них: одна статья опубликована в зарубежном научном журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus; четыре статьи – в научных журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан; четыре научные публикации по теме диссертации опубликованы в сборниках материалов международных конференций и конгрессов. Получено 6 актов внедрения в практическое здравоохранение. В рамках исследования разработана одна методическая рекомендация. Кроме того, по результатам исследования получены авторские свидетельства на изобретения: «Алгоритм тестирования на мутации *BRCA1* и *BRCA2* у казахстанских женщин с эпителиальным раком яичников» (05.10.2023

г., №39423); «Алгоритм лечения и оценки прогноза при *BRCA1* и *BRCA2*-ассоциированном раке яичников» (16.10.2025 г., № 63067) (Приложения Г, Д, Е).

Личный вклад автора: Автором самостоятельно выполнен весь комплекс исследований: сформулированы цель и задачи работы, определены методологические подходы, разработана структура исследования. Проведен сбор, обработка и анализ эпидемиологических данных о РЯ в РК за 2004–2024 годы. Осуществлено анкетирование пациенток с верифицированным диагнозом РЯ с целью изучения клинико-anamнестических особенностей. Выполнены отбор опухолевого материала, подготовка к молекулярно-генетическому анализу и его проведение методом таргетного секвенирования на платформе Illumina MiniSeq, интерпретированы результаты секвенирования *BRCA1/2*. Проведен статистический анализ и визуализация данных. На основании полученных результатов сформулированы научные выводы и разработаны практические рекомендации. Все публикации по теме диссертации выполнены в соавторстве, при этом идея, структура, основное содержание и оформление статей принадлежат автору.

Структура и объем диссертации: Диссертационная работа изложена на 136 страницах машинописного текста и структурирована по основным разделам: введение, обзор литературы, посвященный современным подходам к диагностике и лечению РЯ, описание материала и методов исследования, главы с результатами и их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованных источников и приложения. Иллюстративный материал включает 19 таблиц, 32 рисунка и 6 приложений. Библиографический указатель содержит 107 источников, представленных как на русском, так и на иностранных языках.

1 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Рак яичников (РЯ) представляет собой злокачественное заболевание женских половых органов, характеризующееся высокой летальностью. Прогноз для пациентов ухудшается из-за частого обнаружения опухоли на поздних стадиях, присутствия химиорезистентности и высокой частоты рецидивов. Для повышения выживаемости и качества жизни пациентов необходимы эффективный скрининг, точная диагностика и персонализированное междисциплинарное лечение. Традиционные методы лечения включают циторедуктивную хирургию и химиотерапию на основе платины. Несмотря на разработку новых терапевтических подходов, отсутствие установленных прогностических биомаркеров создает сложности в управлении заболеванием.

Благодаря улучшенному пониманию опухолевого процесса яичников и прогрессу в области генетического и молекулярного профилирования произошел сдвиг парадигмы в направлении новых биомаркеров и таргетных терапевтических подходов. Эти достижения направлены на отсрочку рецидивов и снижение побочных эффектов, что способствует повышению выживаемости пациенток. Несмотря на прогресс, предстоит преодолеть вызовы, такие как гетерогенность заболеваний и лекарственная устойчивость, для достижения более эффективных стратегий лечения [26].

Генетическое тестирование на наличие генных мутаций, влияющих на лечение, стало стандартом ведения женщин с эпителиальным раком яичников (ЭРЯ). Поскольку риск рецидива остается высоким, лечение рецидивирующего РЯ требует внимательного рассмотрения современных методов, обеспечивающих баланс между эффективностью и качеством жизни пациенток. Поддерживающая терапия с использованием ингибиторов поли-АДФ-рибозо-полимеразы, бевацизумаба или препаратов, направленных на дефицит гомологичной рекомбинации, получает все более широкое применение в лечении РЯ. Развитие иммунотерапии дополнительно меняет стратегии лечения, что расширяет возможности в борьбе с этим тяжелым заболеванием [27].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2020 года, РЯ представляет собой разнообразие гистопатологических образований, включая эпителиальные опухоли – преобладающий тип, составляющий около 90 % случаев, зародышевые опухоли – примерно 5 %, и стромальные опухоли полового канатика – примерно 2–5 %.

ЭРЯ, более известный как карцинома яичников, представляет собой наиболее распространенный тип РЯ и охватывает пять ключевых подтипов, которые были выделены на основе молекулярного анализа, гистологического строения и иммунного профиля. Эти подтипы включают СКВЗ – примерно 70 %, эндометриоидную карциному – 10 %, светлоклеточную – 10 %, серозную карциному низкой степени злокачественности (СКНЗ) – 5 % и муцинозную карциному – около 3%. Такое разнообразие подтипов подчеркивает сложность и гетерогенность РЯ, что имеет важное значение для выбора оптимальных стратегий диагностики и лечения [28,29]. Более 90 % случаев злокачественных

опухолей яичников представлены tuboовариальными карциномами, среди которых наиболее распространенным и агрессивным подтипом является СКВЗ [30]. РЯ относится к числу наиболее распространенных ЗНО репродуктивной системы у женщин и остается одной из ведущих причин смертности среди онкогинекологических заболеваний [31].

1.1 Современные тенденции заболеваемости и смертности от рака яичников в мире

Согласно данным GLOBOCAN на 2022 год (рисунки 1,2), РЯ был диагностирован у 324 603 женщин, и в глобальном масштабе РЯ занимает восьмое место как по распространенности, так и по смертности среди женщин. Эти цифры подчеркивают важность широкомасштабных усилий в области диагностики, лечения и предупреждения этого серьезного заболевания, которое оказывает существенное воздействие на здоровье женщин во всем мире [32].

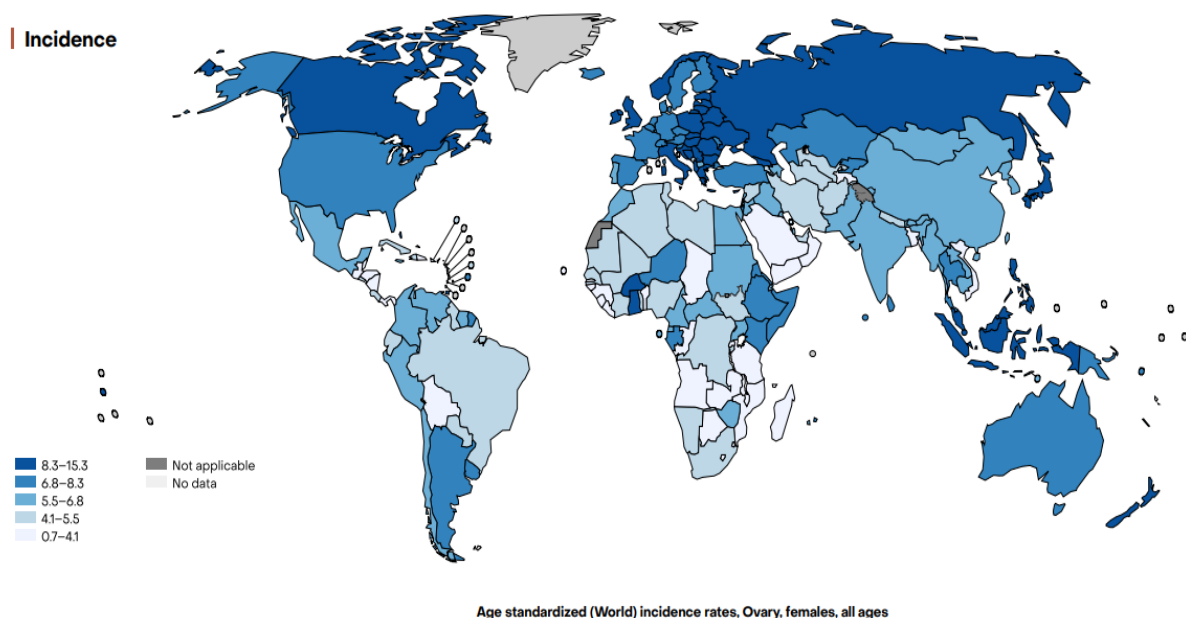


Рисунок 1 – Заболеваемость от РЯ в 2022г. по данным Globocan 2022,%000

Примечание – Источник [32, р. 7]

В Европе отмечается значительный рост уровня заболеваемости РЯ с 4,9 до 6,1 случая на 100 000 женщин за период с 1982 по 2008 год. Максимальный уровень заболеваемости в 2012 году был зафиксирован в Соединенных Штатах Америки (США) (81,8 % всех случаев), Китае (14,60 % всех случаев) и Индии (11,33 % всех случаев). Среди азиатских стран с высокой распространенностью карциномы яичников выделяются Сингапур, Бруней и Казахстан [33].

В 2020 году более 70 % случаев РЯ были диагностированы в странах с очень высоким и высоким уровнем Индекса развития человеческого потенциала (ИРЧП). Наивысший уровень заболеваемости – 8,3 на 100 000 – отмечен в странах с очень высоким ИРЧП, в то время как в странах с низким ИРЧП этот

показатель составил 5,1 на 100 000. В регионе Европы наивысшие уровни заболеваемости были выявлены, особенно в Центрально-Восточной Европе – 10,7 на 100 000 и Северной Европе – 8,8 на 100 000. Низкие показатели заболеваемости отмечены в странах Африки, с региональными значениями, варьирующимися от 4,4 на 100 000 в Средней Африке до 5,7 на 100 000 в Северной Африке [34].

Согласно региональной классификации ВОЗ, страны Западной части Тихого океана (26,2 на 100 000), Европа (23,8 на 100 000) и Юго-Восточная Азия (23,2 на 100 000) выделяются высокими показателями заболеваемости РЯ. В то время как страны Америки (16 на 100 000), Восточная Африка (5,9 на 100 000) и Восточное Средиземноморье (4,9 на 100 000) характеризуются более низким уровнем заболеваемости (рисунок 2) [35].

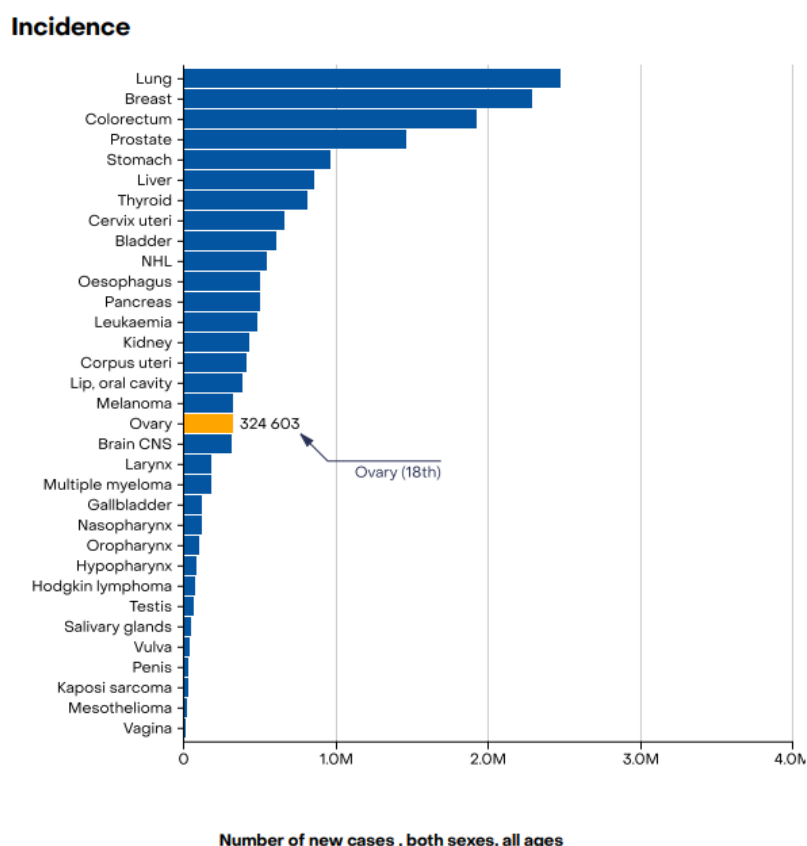


Рисунок 2 – Место РЯ в структуре глобальной заболеваемости ЗНО (оба пола, все возрастные группы, по данным Globocan, 2022)

Примечание – Источник [32, р. 3]

Согласно данным Национального института рака США, в 2020 году в стране насчитывалось 236 511 женщин с диагнозом РЯ. В период с 2016 по 2020 год ежегодно регистрировалось 10,3 новых случая РЯ на 100 000 женщин, а уровень смертности составлял 6,3 на 100 000 женщин с учетом возрастной коррекции. Относительная 5-летняя выживаемость за период с 2013 по 2019 годы составила 50,8 % [36]. ЭРЯ занимает лидирующее место среди гинекологических

заболеваний по уровню смертности в США и является пятой по значимости причиной смерти от рака среди женщин. Согласно оценкам, в 2022 году в США было зарегистрировано 19 880 новых случаев этого заболевания, а количество смертей составило 12 810 [37].

В Великобритании ежегодно регистрируется около 7 500 новых случаев РЯ, что в среднем составляет 21 случай в день, согласно данным за период с 2016 по 2018 годы. РЯ является шестым по распространенности среди всех онкологических заболеваний у женщин в стране и составляет около 4 % от общего числа новых случаев рака среди женского населения. Ожидается, что уровень заболеваемости РЯ в Великобритании увеличится на 5 % в период с 2023–2025 по 2038–2040 годы [38].

Согласно оценкам GLOBOCAN на 2022 год, число смертей от РЯ составило 206 956 (рисунки 3, 4) [32, р. 6]. По данным ВОЗ, регионы с высокими показателями смертности от РЯ включают страны Западной части Тихого океана (25,4 на 100 000), Юго-Восточной Азии (24,1 на 100 000) и Европу (23,8 на 100 000). С другой стороны, регионы с самыми низкими показателями смертности включают страны Америки (15,3 на 100 000), Африки (6,3 на 100 000) и Восточного Средиземноморья (5,1 на 100 000). Эти данные подчеркивают различия в уровнях смертности от РЯ между различными регионами мира, что может быть связано с различиями в доступе к медицинской помощи, образом жизни и другими факторами [39]. Показатели смертности оказались сопоставимыми: в странах с высоким ИРЧП они составили 3,8, тогда как в странах со средним и очень высоким ИРЧП – 4,3.

Наивысшие уровни смертности отмечены в Микронезии/Полинезии (6,9 на 100 000) и Центрально-Восточной Европе (5,6 на 100 000), в то время как наименьший уровень смертности зарегистрирован в Карибском бассейне (3,2 на 100 000), за которым следуют юг Африки (3,3 на 100 000) и Восточная Азия (3,3 на 100 000) (рисунок 3,4) [40].

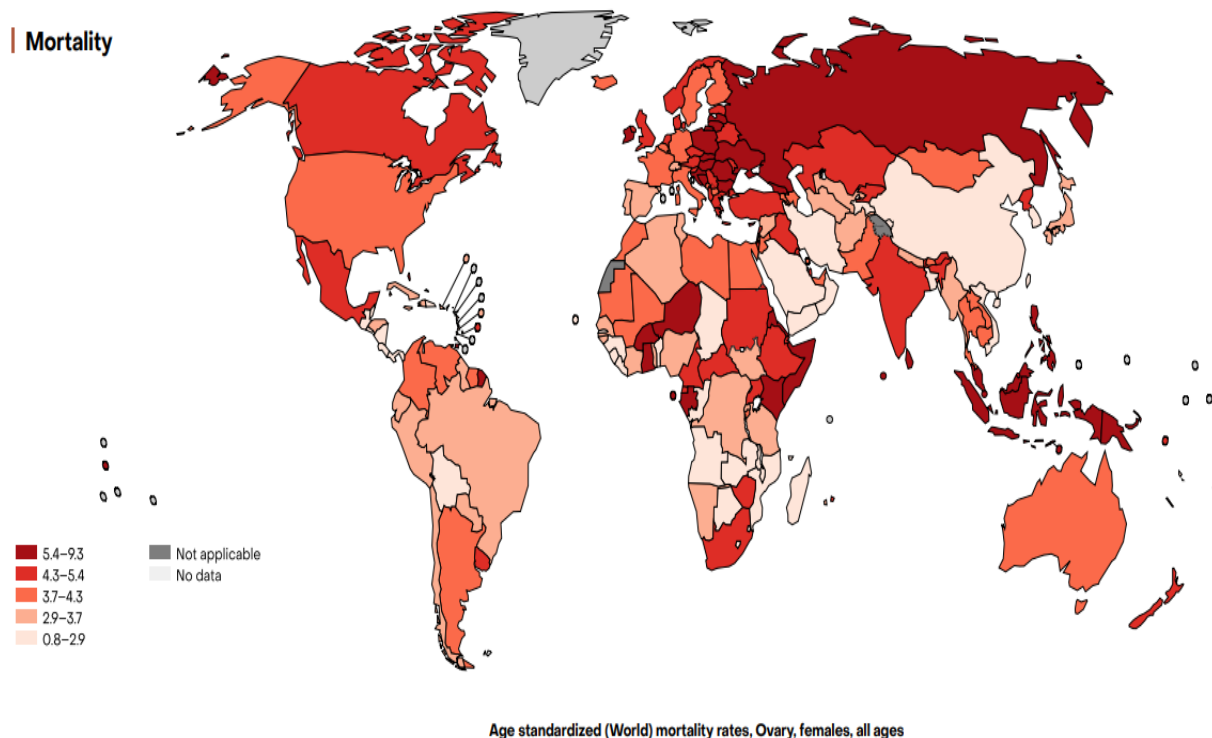


Рисунок 3 – Смертность от РЯ в 2022 г. по данным Globocan 2022, %000

Примечание – Источник [32, р. 7]

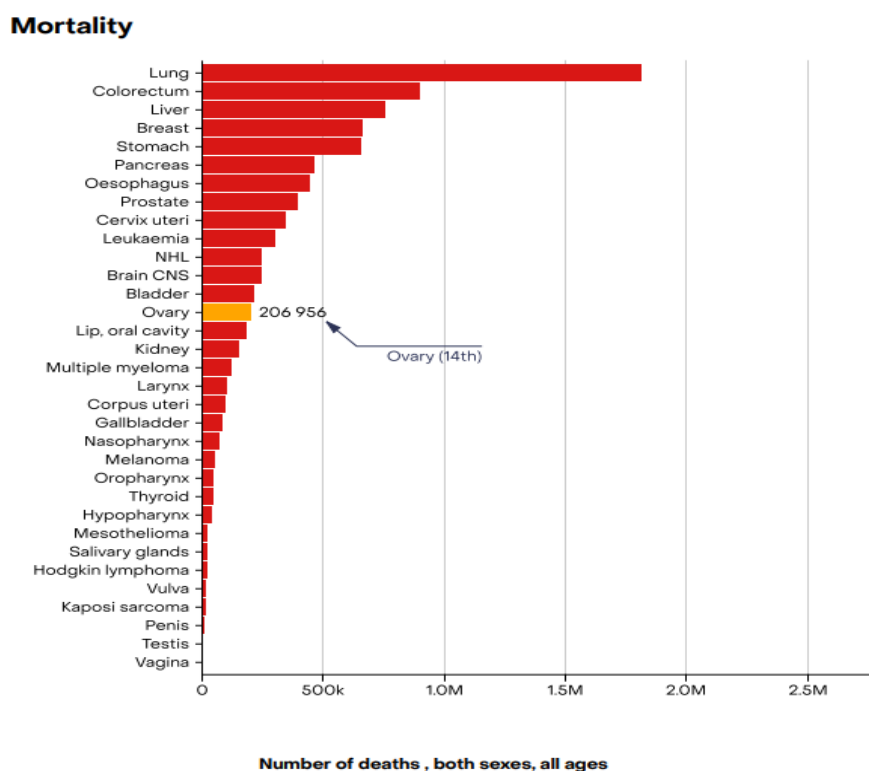


Рисунок 4 – Место РЯ в структуре глобальной онкологической смертности (оба пола, все возрастные группы, по данным Globocan, 2022)

Примечание – Источник [32, р. 7]

На основе данных Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) были проанализированы прогнозируемые на 2022 год показатели смертности от РЯ в сравнении с данными за пятилетние периоды 2005–2009 и 2010–2014 гг. Установлено, что в период 2010–2014 гг. во всех проанализированных странах Европейского союза (ЕС) отмечалось снижение смертности. Наиболее низкий прогнозируемый показатель смертности в 2022 году был спрогнозирован для Франции – 3,4 на 100 000 женщин, что соответствует снижению на 22 % по сравнению с уровнем 2010-2014 гг. Схожая динамика наблюдалась в Испании (3,6 на 100 000; –6 %), Италии (3,7 на 100 000; –6 %), Германии (4,0 на 100 000; -12 %) и Польше (6,1 на 100 000; -12 %). При этом в Испании и Польше в период между 2017 и 2022 годами показатели оставались относительно стабильными.

В целом по странам ЕС смертность от РЯ уменьшилась на 22 % в период 2010-2014 гг., при этом наиболее выраженное снижение (-26 %) отмечено среди женщин в возрасте 20–49 лет. В возрастных группах 50–69 и 70–79 лет уменьшение составило около 11 % [41].

По данным национального канцер-регистра Великобритании, в период 2017–2019 гг. ежегодно регистрировалось около 4 100 смертей от РЯ, что соответствует в среднем 11 летальным исходам в сутки. РЯ занимает шестое место среди причин смертности от онкологических заболеваний у женщин в стране, составляя около 5 % всех онкологических летальных исходов. С начала 1970-х годов показатель смертности от данного заболевания снизился приблизительно на 23 %. Существенное уменьшение смертности наблюдалось и в последние годы: в период 2017–2019 гг. снижение составило около 16 %. Согласно прогнозным оценкам, к 2038–2040 гг. ежегодное количество смертей от РЯ сохранится на уровне примерно 4 100 случаев [42].

Согласно прогнозам Globocan, в 2040 году по всему миру ожидается появление приблизительно 428 000 новых случаев РЯ и 307 000 смертей, при условии, что показатели заболеваемости останутся на уровне базового 2020 года. Для достижения снижения бремени на 30 % к 2040 году требуется глобальное ежегодное снижение заболеваемости и смертности на 2 %. Данные по регионам суммированы в представленной ниже таблице (таблица 1).

Таблица 1 – Заболеваемость и смертность от РЯ по континентам: показатели за 2020 год и прогноз на 2024 год

Регион	Заболеваемость			Смертность		
	(2020)	(2040)	%	(2020)	(2040)	%
Азия	170,759	238,748	+40 %	112,936	171,676	+52 %
Европа	66,693	73,124	+10 %	44,053	51,796	+18 %
Северная Америка	26,630	33,531	+26 %	16,451	22,528	+37 %
Латинская Америка	23,513	35,183	+50 %	15,266	24,755	+62 %
Африка	24,263	45,332	+87 %	17,008	32,701	+92 %
Океания	2,101	3,048	+45 %	1,538	2,392	+56 %
Общий	313,959	428,966	+37 %	207,252	305,848	+48 %

Примечание - составлено по источнику [34, p. 1535]

Согласно данным исследования Cabasag С.Ј. и соавторов, выполненного на основе глобальной статистики GLOBOCAN 2020, в ближайшие десятилетия ожидается существенный рост глобального бремени РЯ в зависимости от уровня индекса человеческого развития. По оценкам авторов, к 2040 году в странах с низким ИРЧП число случаев заболевания и смертности может увеличиться почти на 100%, тогда как в странах с очень высоким ИРЧП прогнозируемый прирост составит около 20–30%. Эти прогнозы подчеркивают возможное увеличение бремени РЯ в различных регионах в будущем, что подчеркивает необходимость предпринятия действий для сдерживания распространения заболевания [34, р. 1535].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в странах Европы в период 1990–2020 гг. отмечалась устойчивая тенденция к снижению возрастно-стандартизованных коэффициентов смертности от РЯ. В странах Европейского союза (EU-27, объединяющего 27 государств–членов после выхода Великобритании) данный показатель уменьшился с 4,66 на 100 000 женского населения в 2015–2019 гг. до прогнозных 4,17 на 100 000 к 2025 году.

В государствах «старого» Европейского союза (EU–14), то есть странах, входивших в состав ЕС до расширения 2004 года, снижение смертности оказалось более выраженным – с 4,22 до 3,62 на 100 000 населения. В то же время в Европейском союзе в составе 27 государств, включающем как «старые», так и новые государства-члены, динамика сокращения показателей была менее значительной: в группе стран с переходной экономикой смертность снизилась с 5,92 до 5,07 на 100 000 женского населения.

Выявленные различия отражают неоднородность эпидемиологических тенденций и могут быть обусловлены как различиями в социально-экономических условиях, так и доступностью специализированной медицинской помощи и профилактических мероприятий [43].

В проведенном в Китае ретроспективном исследовании, анализировавшем 63 патологических случая РЯ в период с 2000 по 2018 год, были выявлены значимые результаты. Пациентки, подвергнутые оперативному лечению, продемонстрировали 5-летнюю выживаемость на уровне 69 %. Кроме того, общая 5-летняя выживаемость для всех пациентов составила 80 % [44].

Согласно данным исследования Maleki L. и соавторов, основанного на систематическом обзоре и мета-анализе 108 когортных работ из 12 азиатских стран, 5-летняя выживаемость при РЯ, рассчитанная по модели случайных эффектов, составила 59,60 %. Наивысшие значения отмечены в Турции (пятилетняя – 85,27 %), тогда как в Индии зарегистрирован минимальный показатель – 36,06 %. Для сравнения, в США пятилетняя выживаемость составляет около 53 %, в Канаде – 43 %, в Японии – 55 %, в Великобритании и Франции – по 43 %, а в Швеции – 45 %. Метарегрессионный анализ не выявил статистически значимой динамики изменений, что указывает на стабильность тенденций. Полученные данные имеют значение для сравнительной оценки эффективности диагностики и лечения, а также для сопоставления с европейскими и североамериканскими показателями, где пятилетняя выживаемость варьирует в пределах 31–55 % [45].

Согласно данным исследования Hansinger J. и соавторов, проведенного на основании ретроспективного анализа пациенток с РЯ, получавших лечение в Германии в период с 2009 по 2017 годы, показатели выживаемости существенно различались в зависимости от уровня специализации медицинских учреждений. По результатам расчетов методом Каплана–Мейера, пятилетняя общая выживаемость среди пациенток, лечившихся в сертифицированных онкогинекологических центрах, составила 42,6 %, тогда как в несертифицированных клиниках данный показатель достигал лишь 35,7 %. Мультивариантный анализ показал снижение риска смерти при лечении в сертифицированных учреждениях (HR = 0,883; 95 % ДИ: 0,824–0,948), что демонстрирует положительное влияние стандартизированного подхода, оптимизации хирургической тактики и мультидисциплинарного ведения на показатели выживаемости [46].

Исследование, проведенное Beachler и коллегами в 2020 году в США, выявило общую пятилетнюю выживаемость на уровне 47,7 % среди пациенток с РЯ за период с 2010 по 2018 годы [47].

В исследовании, выполненном Vian и соавторами в 2020 году, была проанализирована выживаемость пациенток с РЯ в зависимости от наличия ранее перенесенного онкологического заболевания, за период с 2004 по 2015 годы. Авторы установили, что среди пациенток, у которых ранее был диагностирован другой злокачественный процесс, 5-летняя выживаемость составила 35,1 %, тогда как у женщин, для которых РЯ был первым онкологическим заболеванием, данный показатель был выше и достигал 43,2 % [48].

Согласно данным исследования Shachar E. и соавторов, основанного на ретроспективном анализе 1049 пациенток с ЭРЯ, даже при распространенных стадиях заболевания определяется значимая доля больных с длительной выживаемостью: 20,3 % пациенток проживают более 7 лет, а 9,8 % – свыше 10 лет после установления диагноза. Более благоприятные показатели общей выживаемости ассоциировались с более молодым возрастом, меньшей распространенностью опухолевого процесса и циторедуктивной операцией, наличием герминальных или соматических патогенных вариантов в генах *BRCA1/2* и применением поддерживающей терапии ингибиторами PARP, тогда как субоптимальная циторедуктивная операция, IV стадия заболевания и платинорезистентность характеризовали группу с наиболее неблагоприятными исходами. Исследование также показало, что носительницы мутаций *BRCA2* имели более высокие показатели выживаемости по сравнению с пациентками с мутациями *BRCA1*, а наличие дефицита гомологичной рекомбинации ассоциировалось с лучшими результатами лечения. На основании установленных прогностических параметров авторами разработана модель прогнозирования вероятности выживаемости и риска рецидива на 2-, 5-, 7- и 10-летних временных интервалах, что расширяет возможности персонализированного подхода и клинического принятия решений [49].

В исследовании, выполненном на основании национального регистра рака и охватившем анализ пациенток с РЯ в Казахстане за период с 2004 по 2019

годов, показатели долгосрочной выживаемости остаются низкими. Несмотря на стабильные уровни заболеваемости и снижение доли выявления заболевания на IV стадии с 18,1% до 8,4%, смертность сохраняется высокой и достигает 5,3 на 100 000 женского населения. По результатам расчета, проведенного с использованием метода Каплана–Мейера, наблюдаемая пятилетняя общая выживаемость составила $20,3 \pm 0,88$ % (95 % ДИ: 18,7–21,9), что относит Казахстан к странам с низкими показателями выживаемости при РЯ. Указанные данные отражают сохраняющиеся проблемы позднего обращения, ограниченные возможности выполнения оптимальной циторедуктивной операции и недостаточный доступ к современным методам персонализированной терапии, что обуславливает необходимость совершенствования диагностических и лечебных подходов на национальном уровне [50].

1.2 Ген *BRCA* как ключевой фактор в патогенезе наследственного рака яичников

Актуальные международные клинические рекомендации ведущих профессиональных сообществ – Национальной комплексной онкологической сети (NCCN), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Европейского общества медицинской онкологии совместно с Европейским обществом гинекологической онкологии (ESMO–ESGO), а также Общества гинекологической онкологии (SGO) – единообразно указывают на необходимость обязательного проведения тестирования на мутации генов *BRCA1/2* всем пациенткам с впервые установленным диагнозом ЭРЯ, а также рака маточных труб или первичной перитонеальной карциномы, независимо от наличия семейного онкологического анамнеза. Считается, что опухоли, ассоциированные с герминальными патогенными вариантами *BRCA1/2*, составляют приблизительно 5 % случаев РМЖ и 15–18 % всех ЭРЯ. Дополнительно у 5–7 % пациенток выявляются соматические патогенные мутации этих генов, что имеет самостоятельное клиническое значение при выборе персонализированной терапии [51, 52].

Патогенные мутации в генах *BRCA1/2*, расположенных на аутосомах, передаются по аутосомно–доминантному механизму, что типично для нарушений в генах-супрессорах опухолевого роста. В большинстве случаев указанные варианты передаются от одного из родителей и формируют выраженную наследственную предрасположенность к развитию ЗНО. Пенетрантность мутаций *BRCA1* к возрасту 70 лет для РМЖ составляет 64,6 % (95 % ДИ: 59,5–69,4 %), а для мутаций *BRCA2* – 61,0 % (95 % ДИ: 48,1–72,5 %). Риск развития РЯ у носительниц мутаций *BRCA1* оценивается в 48,3 % (95 % ДИ: 38,8–57,9 %), а при наличии мутации *BRCA2* – в 20,0 % (95% ДИ: 13,3–29,0 %) [53]. Помимо высокой вероятности опухолей молочной железы и яичников, носители патогенных вариантов *BRCA1/2* характеризуются повышенным риском развития других ЗНО, включая меланому, рак эндометрия, поджелудочной железы, предстательной железы, а также колоректальный рак [54].

Несмотря на наличие ряда известных мутаций-основателей в генах *BRCA1* и *BRCA2*, современные данные свидетельствуют о том, что индивидуальный

риск развития РМЖ и РЯ варьирует в зависимости от конкретного типа и локализации патогенного варианта. В частности, установлено, что мутации, расположенные в кластерной области повышенного риска РЯ, преимущественно в пределах экзона 11 или в его непосредственной близости как в *BRCA1*, так и в *BRCA2*, ассоциируются с более высокой вероятностью развития заболевания. Крупные международные исследования, включающие около 30 000 носителей герминальных мутаций *BRCA* из 33 стран, подтверждают значительную распространенность и клиническую значимость этих вариантов в формировании риска РЯ [55].

При выявлении соматической патогенной или вероятно патогенной мутации *BRCA1/2* с использованием современных платформ генетического тестирования пациент подлежит обязательному направлению на консультацию врача-генетика для проведения анализа герминальной линии [56].

Информация о наличии патогенных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* имеет важное прогностическое значение, поскольку позволяет своевременно выявлять лиц с высоким риском развития ЗНО и проводить меры первичной и вторичной профилактики, способствующие снижению смертности от РЯ. Проведение генетического консультирования у пациентов с отягощенным семейным анамнезом РЯ обеспечивает возможность раннего выявления предрасположенности и выбора оптимальной стратегии наблюдения, лечения или профилактических хирургических вмешательств [57].

У носителей патогенных вариантов *BRCA1/2* существенно повышается риск развития РЯ, маточных труб и первичной перитонеальной карциномы. Наиболее часто у таких пациентов диагностируется СКВЗ – ее частота, по данным литературы, достигает 67–100 %. Хотя описаны случаи эндометриоидного и светлоклеточного РЯ, их встречаемость среди носителей *BRCA* сопоставима с общей популяцией [58,59]. Другие морфологические типы формируют менее 10% всех опухолей яичников в этой группе. СКВЗ у носителей *BRCA* характеризуется особенностями биологического течения и высокой чувствительностью к платиносодержащей терапии, что подтверждено данными морфологических и ультраструктурных исследований [60]. Современные данные свидетельствуют о том, что опухоли яичников с низким злокачественным потенциалом (пограничные опухоли), как правило, не ассоциированы с мутациями *BRCA1/2*. Аналогично, муцинозные карциномы, а также неэпителиальные опухоли, включая герминогенные и стромальные опухоли полового тяжа, не имеют клинически значимой связи с патогенными вариантами *BRCA* [61].

Установлено, что у женщин с мутацией гена *BRCA1* вероятность развития РЯ в возрасте до 40 лет составляет около 1,5 %, при этом с увеличением возраста отмечается выраженный рост кумулятивного риска, достигающий к 50 годам 10-21 %. В свою очередь, у носительниц мутации *BRCA2* возрастной риск манифестации заболевания ниже и к 50-летнему возрасту, как правило, не превышает 3–5 % [62,63]. С учетом выявленных возрастных различий в уровне риска международные профессиональные сообщества рекомендуют проведение профилактической двусторонней сальпингоофорэктомии после завершения

репродуктивной функции. Для носительниц мутаций *BRCA1* оптимальным считается выполнение вмешательства в возрасте 35–40 лет, тогда как для женщин с мутацией *BRCA2* – в возрасте 40–45 лет. Проведение риск-редуцирующей операции позволяет снизить вероятность развития РЯ в среднем на 79–83 %, а также уменьшает риск возникновения РМЖ приблизительно на 50% [64]. Это вмешательство ассоциируется со значительным снижением показателей смертности: ожидаемое уменьшение летальности от РЯ составляет 80–96 %, а от РМЖ – около 42 % [65].

В официальной позиции FIGO, представленной Mor-Nadar D. и соавторами, оппортунистическая сальпингэктомия рассматривается как перспективная стратегия профилактики ЭРЯ, учитывая современные представления о тубарном происхождении значительной части серозных карцином. Авторы подчеркивают, что двусторонняя сальпингэктомия является безопасным вмешательством, не сопровождается увеличением частоты послеоперационных осложнений и не оказывает отрицательного влияния на овариальный резерв. По данным анализа, выполнение данной процедуры ассоциируется со снижением риска РЯ на 42–77%, особенно у женщин со средним популяционным уровнем риска. Вместе с тем отмечается, что удаление маточных труб не обеспечивает полной элиминации онкологического риска. Это связано с тем, что часть серозных карцином может развиваться из эпителия яичника либо брюшины, что объясняет сохранение остаточной вероятности возникновения первичного перитонеального рака даже после проведения профилактической сальпингэктомии [66].

По данным клинических исследований, у 3–10 % носительниц мутаций *BRCA1/2*, перенесших профилактическую двустороннюю сальпингоофорэктомию, при последующем гистологическом анализе операционного материала выявляются ранее не диагностированные злокачественные новообразования яичников или фаллопиевых труб. Учитывая вероятность субклинического течения заболевания, действующие клинические рекомендации предусматривают обязательное проведение полного и тщательного морфологического исследования удаленных яичников и маточных труб с целью исключения латентного РЯ и серозных интраэпителиальных трубных карцином [67]. Для женщин, отказывающихся от выполнения профилактической двусторонней сальпингоофорэктомии либо откладывающих данное вмешательство до наступления естественной менопаузы, начиная с 30-летнего возраста может быть рекомендовано динамическое наблюдение, включающее проведение трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза и определение уровня сывороточного СА–125 с периодичностью один раз в 6 месяцев. Следует учитывать, что эффективность данного подхода в снижении смертности от РЯ остается ограниченной [68, 69].

1.3 Роль гена *BRCA* в клинической практике

Пациенты с РЯ, имеющие мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, демонстрируют более высокий уровень чувствительности к платиновой химиотерапии, что ассоциируется с благоприятным прогнозом. Это обусловлено нарушением

механизма гомологичной рекомбинации – основного пути восстановления двуцепочечных разрывов ДНК. При отсутствии эффективной гомологичной рекомбинации клетки не могут устранить повреждения, вызванные соединениями платины, что приводит к их гибели. Таким образом, пациенты с мутациями *BRCA* чаще демонстрируют лучший терапевтический ответ на химиотерапию, чем пациенты с диким типом генов *BRCA* [70,71]. Однако одной из основных причин возникновения резистентности к препаратам платины является восстановление функции гомологичной рекомбинации, что улучшает способность опухоли к репарации. Несмотря на это, понимание платина-чувствительности опухоли открывает возможности для использования альтернативных методов лечения. Например, препараты, влияющие на механизмы гомологичной рекомбинации, такие как топотекан или доксорубин, могут быть эффективны. Более того, комбинация платиносодержащих препаратов с гемцитабином продемонстрировала улучшение клинических исходов у пациентов с резистентностью к платине за счет их синергетического эффекта [72].

Крупные исследования подтверждают, что наличие герминальных или соматических мутаций *BRCA1* и *BRCA2* ассоциировано с более благоприятными показателями выживаемости как при РЯ, так и при РМЖ. Анализы показывают, что пациенты с *BRCA*-ассоциированным РЯ имеют более высокие показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) вне зависимости от стадии заболевания, гистологического подтипа или степени дифференцировки опухоли. Например, Австралийская группа по изучению РЯ выявила, что пациентки с герминальными мутациями *BRCA* характеризуются более высокими показателями ОВ и ВБП [71, р. 2654].

Оптимальная циторедуктивная операция, при которой удаляются все макроскопические опухоли, имеет решающее значение для улучшения прогнозов у пациентов с *BRCA*-ассоциированным РЯ. Мета-анализ итальянской группы МТО подтвердил, что пациенты с мутациями *BRCA*, перенесшие такие операции, имеют лучшие показатели выживаемости. Эти данные отражены в международных рекомендациях, которые подчеркивают важность полной циторедуктивной операции независимо от *BRCA*-статуса [73]. Согласно мета-анализу Zhong Q., пациенты с мутациями *BRCA* демонстрируют значительно более высокую чувствительность к химиотерапии, чем пациенты с другими генетическими изменениями. Частота положительного ответа на терапию составила 87 % у пациентов с *BRCA1*, 92 % – с *BRCA2* и 71 % у пациентов со спорадическими случаями РЯ [74,75].

Интересным наблюдением является различие между прогностическим значением мутаций *BRCA1* и *BRCA2*. Пациенты с мутацией *BRCA2* демонстрируют более высокий ответ на платиновую химиотерапию и увеличенную ВБП по сравнению с носителями мутации *BRCA1* [76–78].

Фермент поли(АДФ-рибоза) полимеразы (PARP) играет ключевую роль в восстановлении одноцепочечных разрывов ДНК, обеспечивая стабильность генома клеток. Применение PARP-ингибиторов (PARPi), разработанных для блокирования этого механизма, стало прорывом в терапии *BRCA*-

ассоциированных опухолей. У пациентов с мутациями в генах *BRCA1/2*, которые нарушают функцию гомологичной рекомбинации (HRD), использование PARPi приводит к накоплению повреждений ДНК, остановке клеточного цикла и апоптозу клеток. Таким образом, синтетическая летальность становится основой действия этих препаратов. Тем не менее, механизмы действия PARPi в клетках с дефицитом HRD остаются недостаточно изученными. Исследования показывают, что ингибирование PARP вызывает нарушение базовой эксцизионной репарации, приводя к разрушению клеток. Кроме того, блокада PARPi способствует активизации негомологичного соединения концов, что увеличивает нестабильность генома и усиливает синтетическую летальность в клетках с дефектом *BRCA1/2* [79].

По данным мета-анализа, проведенного Li и соавторами, PARPi демонстрируют высокую эффективность у пациентов с *BRCA*-ассоциированными опухолями, включая РЯ, РМЖ, поджелудочной железы и простаты. Результаты показывают, что ВВП для пациентов с мутацией *BRCA1* составила 0,42 (95 % ДИ: 0,35–0,50), а для *BRCA2* – 0,35 (95 % ДИ: 0,24–0,51). Интересно, что исследование не выявило значительных различий в эффективности PARPi между подгруппами пациентов в зависимости от типа опухоли, методологии исследования и линий терапии. Это свидетельствует о том, что носители мутаций *BRCA1* и *BRCA2* получают равнозначную терапевтическую пользу от применения этих препаратов [80]. Отсутствие различий в эффективности PARPi может быть связано с дополнительными функциями белков *BRCA*. Например, *BRCA2* участвует в направлении RAD51 к участкам повреждений ДНК, что является важным элементом репарации. *BRCA1*, помимо восстановления ДНК, играет роль в таких процессах, как контроль митотического веретена, декатенация сестринских хроматид и дупликация центросом [81].

1.4 Клиническое значение ингибиторов PARP при *BRCA*-ассоциированном раке яичников

Внедрение PARP-ингибиторов (PARPi) в клиническую практику значительно изменило подход к лечению пациентов с распространенным РЯ. Согласно международным исследованиям, PARPi доказали свою эффективность как в условиях рецидива заболевания, так и в первой линии химиотерапии. Эти препараты используются в качестве поддерживающей терапии после химиотерапии на основе препаратов платины. Исследования, такие как NOVA/ENGOT–Ov16, NORA и ARIEL-3, подтвердили их эффективность при рецидиве, а PRIMA/ENGOT–Ov26/GOG 3012 продемонстрировало высокую результативность в первой линии терапии. Наибольший эффект наблюдается у пациентов с мутацией *BRCA*, что делает *BRCA*-статус важным биомаркером ответа на PARPi.

PARP-ингибиторы впервые были оценены как поддерживающая терапия у пациентов с рецидивирующим РЯ, которые продемонстрировали частичный или полный ответ на повторную платиновую химиотерапию. Одним из первых исследований, подтвердивших концепцию применения PARPi, стало

рандомизированное клиническое исследование фазы II (Study-19). В этом исследовании добавление олапариба после платиновой химиотерапии увеличивало медиану ВВП с 4,8 до 8,4 месяцев для всей популяции пациентов (OR = 0,35; 95 % ДИ: 0,25–0,49; $p < 0,001$) [81, p. 1382]. Особенно впечатляющими оказались результаты анализа пациентов с мутациями *BRCA*, где ВВП увеличилась на 6,9 месяцев (OR = 0,18; 95 % ДИ: 0,10–0,31; $p < 0,0001$) [82]. Эти данные были подтверждены более масштабным исследованием SOLO–2/ENGOT–Ov21, в рамках которого 327 пациенток с платина-чувствительным рецидивом РЯ были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения олапариба в таблетках (300 мг) или плацебо. Результаты исследования SOLO–2 продемонстрировали значительное увеличение ВВП на 13,6 месяцев у пациентов, принимавших олапариб (OR = 0,30; 95 % ДИ: 0,22–0,41; $p < 0,0001$). Кроме того, было отмечено улучшение ОВ, которая увеличилась на 12,9 месяцев (OR = 0,74; 95 % ДИ: 0,54–1,00; $p = 0,054$) [83, 84].

Исследование NOVA/ENGOT–Ov16 стало первым рандомизированным исследованием фазы III, которое показало, что PARP-ингибиторы (PARPi) эффективны в качестве поддерживающей терапии независимо от наличия мутации *BRCA*. Однако максимальный эффект был достигнут у пациенток с мутацией *BRCA*, что подчеркивает значимость этого биомаркера [85]. Эти выводы были подтверждены в исследовании NORA, которое включало китайскую популяцию пациенток с РЯ. Результаты также продемонстрировали преимущество использования PARPi в поддерживающей терапии [86].

В исследовании ARIEL-3, где участвовали пациентки с рецидивирующим РЯ, которые ранее получили положительный ответ на химиотерапию препаратами платины, наибольший эффект был зафиксирован у пациенток, получавших риапариб, и особенно у тех, у кого была выявлена мутация *BRCA* [87]. Ряд других исследований оценивали PARPi в качестве поддерживающей терапии после первой линии химиотерапии на основе препаратов платины.

В исследовании SOLO–1 терапия олапарибом проводилась у пациенток с мутацией *BRCA* [88].

В исследовании PRIMA/ENGOT–Ov26 оценивался нирапариб, который показал свою эффективность независимо от *BRCA*-статуса [89].

В PAOLA–1/ENGOT–Ov25 рассматривалось комбинированное применение бевацизумаба и олапариба, и эта комбинация показала преимущество по сравнению с бевацизумабом в качестве монотерапии [90].

В исследовании VELIA велипариб добавлялся к химиотерапии с последующей поддерживающей терапией этим же препаратом [91]. Эти исследования продемонстрировали, что пациентки с *BRCA*-ассоциированным РЯ достигли наилучших результатов при применении PARPi как в первой линии терапии, так и в поддерживающем режиме. Кроме того, PARPi оказались эффективны у пациенток с дефицитом HRD даже при отсутствии мутации *BRCA*, если показатель геномной нестабильности был выше 42 (по шкале Myriad MyChoice), как было подтверждено в исследованиях PRIMA и PAOLA. Нирапариб был единственным препаратом, показавшим положительный эффект у пациенток с опухолями с высокой гомологичной рекомбинацией [92].

Долгосрочные результаты исследования SOLO-1, основанные на наблюдении более чем за 5 лет, показали устойчивое соотношение рисков и продолжающееся расхождение кривых выживаемости. Примерно у 50 % пациенток не наблюдалось прогрессирования заболевания, что позволяет предположить, что значительная часть из них могла быть вылечена благодаря включению PARP-ингибиторов в поддерживающую терапию [93].

У 15–25 % больных СКВЗ РЯ встречаются мутации *BRCA1/2*, определяющие различия в агрессивности течения и прогнозе: *BRCA2* чаще ассоциирован с лучшим ответом на терапию. Ингибиторы PARP реализуют механизм синтетической летальности и доказали эффективность в ключевых исследованиях, став стандартом лечения. Международные гайдлайны рекомендуют обязательное *BRCA*-тестирование для персонализации терапии и профилактики в семьях [94]. На основе этих данных рекомендуется, чтобы все пациентки с зародышевыми или соматическими мутациями *BRCA* получали PARP-ингибиторы в качестве поддерживающей терапии после первой линии химиотерапии. Варианты лечения включают нирапариб или олапариб в режиме монотерапии, а также комбинацию олапариба с бевацизумабом. Эти подходы являются предпочтительными для пациенток с мутациями *BRCA* в соответствии с международными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению РЯ.

1.5 Качество жизни у женщин с раком яичников

Качество жизни (КЖ) женщин с РЯ представляет собой сложный и многокомпонентный показатель, отражающий воздействие заболевания и лечения на физическое состояние, эмоциональную устойчивость, социальную активность и способность к самостоятельному функционированию. Поздняя диагностика, высокая частота распространенных стадий и значительная нагрузка симптомов приводят к выраженному снижению КЖ уже на момент установления диагноза. В международных аналитических материалах подчеркивается, что ограниченный доступ к специализированной помощи и неравномерность маршрутизации пациенток усугубляют влияние заболевания на жизнедеятельность и психологическое состояние женщин [95].

Существенное ухудшение КЖ связано с диагностическими задержками, обусловленными неспецифичностью симптомов, недостаточной информированностью как пациенток, так и врачей, а также отсутствием надежных программ раннего выявления. Женщины часто сталкиваются с длительным периодом до постановки диагноза, что сопровождается усилением боли, слабости, нарушений пищеварения, накоплением асцита и ограничением повседневной активности. Эти факторы формируют высокий уровень тревожности, неопределенности и социальной уязвимости, подчеркивая необходимость системного подхода к улучшению КЖ на ранних этапах ведения заболевания [96].

В странах с низким и средним уровнем дохода ситуация усугубляется структурными и социальными барьерами, влияющими на доступ женщин к лечению, симптоматическому ведению, генетическому консультированию и

поддерживающим услугам. Клинические наблюдения демонстрируют выраженные различия в возможностях получения специализированной помощи как между странами, так и внутри них, что усиливает психологическое напряжение, нарушает приверженность лечению и снижает ощущение контроля над заболеванием. Культурные установки, низкий уровень информированности и ограниченные системы поддержки семьи рассматриваются как ключевые факторы, усугубляющие снижение КЖ пациенток с РЯ [97].

Эмоциональные и психосоциальные аспекты занимают важное место в оценке КЖ. У значительной части пациенток наблюдаются депрессивные проявления, тревога, снижение самооценки, изменение восприятия тела, нарушение сексуальной функции и утрата привычной роли в семье и обществе. Эти состояния нередко усиливаются на фоне рецидивов, необходимости повторных линий терапии, неопределенности прогноза и снижения физической переносимости нагрузки. Международные исследования подчеркивают, что системные меры психологической и информационной поддержки, участие структур пациентской поддержки и развитие программ реабилитации способны улучшать адаптацию, устойчивость к стрессу и восприятие лечения, тем самым способствуя повышению КЖ. Существенное влияние на КЖ оказывает экономическое давление, связанное с затратами на лечение, поездками к месту терапии, потерей трудоспособности и необходимостью постоянного ухода. В ряде регионов финансовые трудности, связанные с лечением, приводят к отказу от терапии, нарушению преемственности наблюдения и позднему обращению за медицинской помощью. В аналитических обзорах подчеркивается, что недостаточное финансирование онкологической службы, ограниченность инфраструктуры, дефицит медицинского персонала и неравномерное распределение ресурсов формируют устойчивое неравенство в уровне КЖ женщин с РЯ, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [98].

Таким образом, улучшение КЖ пациенток с РЯ требует многоуровневого подхода, включающего раннюю диагностику, доступность современных методов лекарственного и хирургического лечения, развитие служб паллиативной помощи, психосоциальную поддержку, информирование населения и устранение культурных и социально-экономических барьеров. Международные инициативы и результаты крупных исследований подчеркивают необходимость интеграции оценки КЖ в клинические маршруты, национальные программы онкологической помощи и стратегии по снижению неравенства в доступе к лечению, особенно в условиях ограниченных ресурсов.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование было построено по трем взаимодополняющим направлениям: ретроспективному, проспективному и одномоментному клинико-молекулярному. Ретроспективный этап включал анализ официальных статистических данных и первичной медицинской документации с целью оценки динамики показателей заболеваемости и смертности от РЯ. Проспективный этап предусматривал анкетирование пациенток и оценку клинико–анамнестических особенностей заболевания. Одномоментный клинико–молекулярный этап с ретроспективным анализом клинических исходов включал молекулярно-генетическое исследование архивных опухолевых образцов с определением соматических мутаций *BRCA1/2* методом NGS и последующим ретроспективным анализом клинических исходов, включая показатели безрецидивной и общей выживаемости, а также оценку эффективности терапии олапарибом.

Выбранный дизайн исследования обеспечил последовательную реализацию поставленных задач, системность анализа и достоверность полученных результатов (рисунок 5).

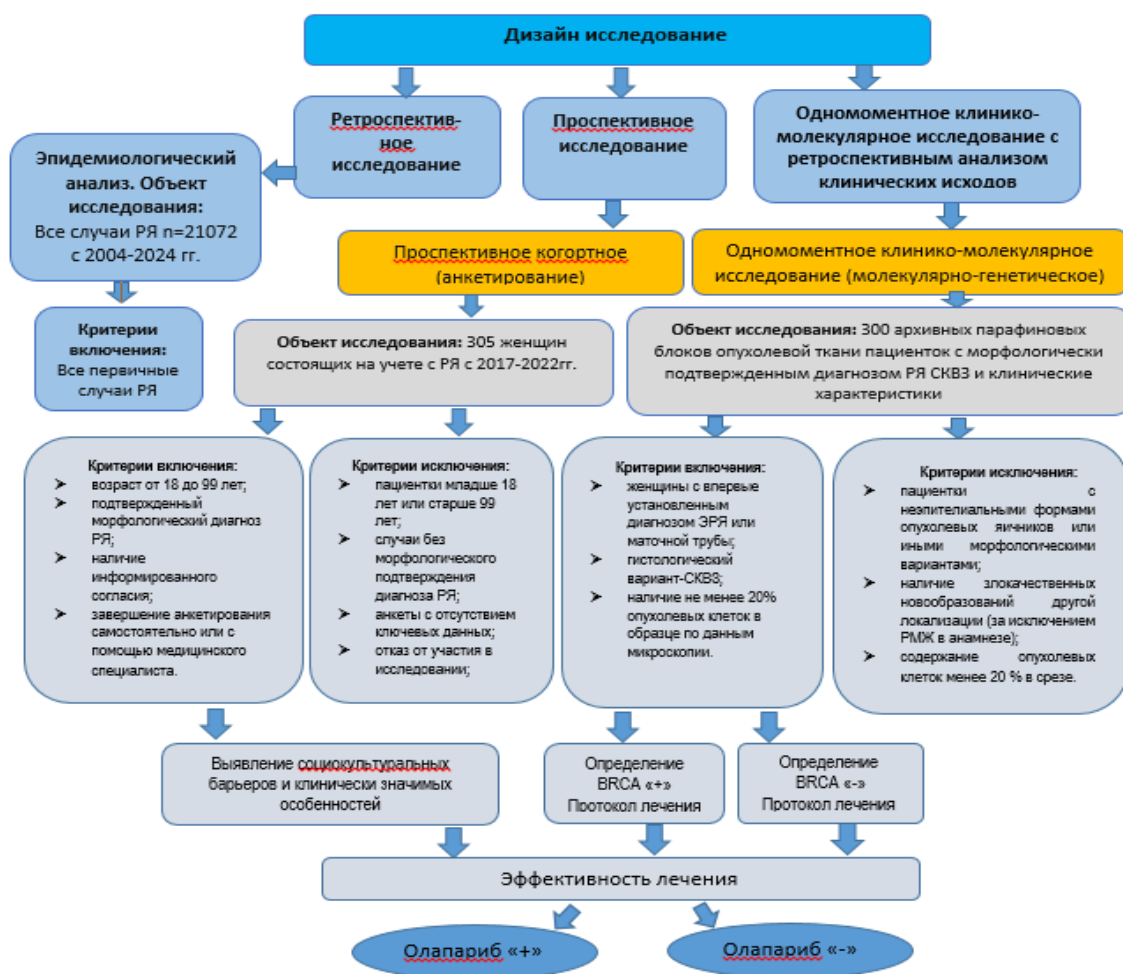


Рисунок 5 – Дизайн и структура диссертационного исследования

Ретроспективный эпидемиологический этап охватывал период с 2004 по 2024 гг. и включал 21 072 случая РЯ, зарегистрированных в Национальном канцер-регистре и официальных формах статистической отчетности (№7, № 090/У, №030–6/у). На данном этапе были определены основные эпидемиологические характеристики: динамика заболеваемости, показатели смертности за 2004–2024 гг.

Проспективное когортное исследование включало 305 пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом РЯ, состоявших на диспансерном учете в период 2017–2022 гг. Сбор данных осуществлялся посредством анкетирования. Изучались демографические параметры, анамнестические сведения, особенности течения заболевания, проведенное лечение, результаты генетического тестирования и показатели качества жизни.

Одномоментный клиничко-молекулярный этап с ретроспективным анализом клинических исходов основывался на исследовании 300 архивных FFPE-блоков опухолевой ткани пациенток с РЯ, состоявших на диспансерном учете в период 2017–2022 гг. Методом секвенирования нового поколения проводилось определение соматических мутаций *BRCA1/2* с последующим сопоставлением молекулярно-генетических и клинических данных. Анализ *BRCA*-статуса позволил оценить особенности применяемого лечения, показатели безрецидивной и общей выживаемости, а также эффективность поддерживающей терапии PARP-ингибитором олапарибом у пациенток с различным молекулярным статусом.

Представленный дизайн исследования позволил интегрировать эпидемиологические, клинические и молекулярно-генетические данные в единый научный подход. Это обеспечило обоснованность разработки персонализированного алгоритма лечения и прогностической оценки при *BRCA*-ассоциированном РЯ.

2.2 Этапы диссертационного исследования

В соответствии с целью и задачами диссертационной работы исследование проводилось поэтапно, с последовательным применением соответствующих методов анализа. Каждый этап включал сбор, обработку и интерпретацию данных, обеспечивающие решение конкретных научных задач. В таблице 2 представлены основные этапы диссертационного исследования с краткой характеристикой их содержания и методологического подхода.

Проведение диссертационного исследования требовало последовательной реализации комплекса взаимосвязанных этапов, каждый из которых был направлен на решение определенных научных задач и в совокупности обеспечивал достижение поставленной цели. Логика исследования строилась от общего к частному: от анализа эпидемиологической ситуации в масштабах популяции до глубокой молекулярно-генетической характеристики опухолей и разработки практического алгоритма ведения пациенток. Такая методологическая структура позволила не только всесторонне изучить проблему *BRCA*-ассоциированного РЯ, но и сформировать научно обоснованные рекомендации для клинической практики (таблица 2).

Таблица 2 – Алгоритм диссертационного исследования

Задача исследования	Этап исследования	Метод и объект исследования	Ожидаемый результат
1. Проанализировать показатели заболеваемости и смертности от РЯ в РК за 2004–2024 гг.	Эпидемиологический анализ	Анализ 21072 случаев РЯ по формам №7, №090/У, №030-6/у, Национальный канцер–регистр	Определены тенденции заболеваемости, смертности от РЯ в РК
2. Оценить совокупность клинических данных и анамнестических факторов у пациенток с РЯ	Сбор клинических и анкетных данных	Анкетирование 305 пациенток: демография, диагноз, лечение, генетика, качество жизни.	Выявлены факторы риска и клинические особенности
3. Провести молекулярно-генетическое исследование биологических образцов пациенток с РЯ методом секвенирования нового поколения с целью определения мутаций в генах <i>BRCA1/2</i> .	Получение опухолевого материала и лабораторный анализ. Молекулярно-генетическая диагностика	300 архивных блоков секвенирование нового поколения, Изучение <i>BRCA</i> -статуса по архивным блокам	Создан профиль мутаций, пригодный для анализа <i>BRCA</i> . Определены частоты и распределение <i>BRCA1/2</i> мутаций
4. Проанализировать взаимосвязь между мутациями <i>BRCA1/2</i> и клиническими характеристиками заболевания, включая стадию, особенности лекарственного лечения и показатели общей выживаемости пациенток с РЯ	Клинико-статистический анализ	SPSS: сравнение <i>BRCA</i> –статуса с гистологией, FIGO-стадией, частота применения НАПХТ и АПХТ, Общая выживаемость пациенток с РЯ	Выявлены тенденции взаимосвязи генетических и клинических параметров
5. Разработать алгоритм персонализированного лечения и прогностической оценки при <i>BRCA1/2</i> -ассоциированном РЯ.	Формирование алгоритма	Сопоставление результатов с международными гайдлайнами, анализ применимости PARP-ингибиторов	Разработан алгоритм лечения РЯ на основе молекулярного профиля

Исследования, охватывающие ключевые аспекты персонализированной диагностики и лечения РЯ, были систематизированы с учетом современных представлений о патогенезе, молекулярно-генетических механизмах развития заболевания и клинических стратегиях ведения пациенток. В соответствии с поставленными задачами они были структурированы и распределены на три взаимосвязанные группы, отражающие основные направления научного поиска в данной области. Такое разделение позволило обеспечить логичную последовательность анализа, комплексность рассмотрения проблемы и обоснованность интерпретации полученных результатов (рисунок 6).

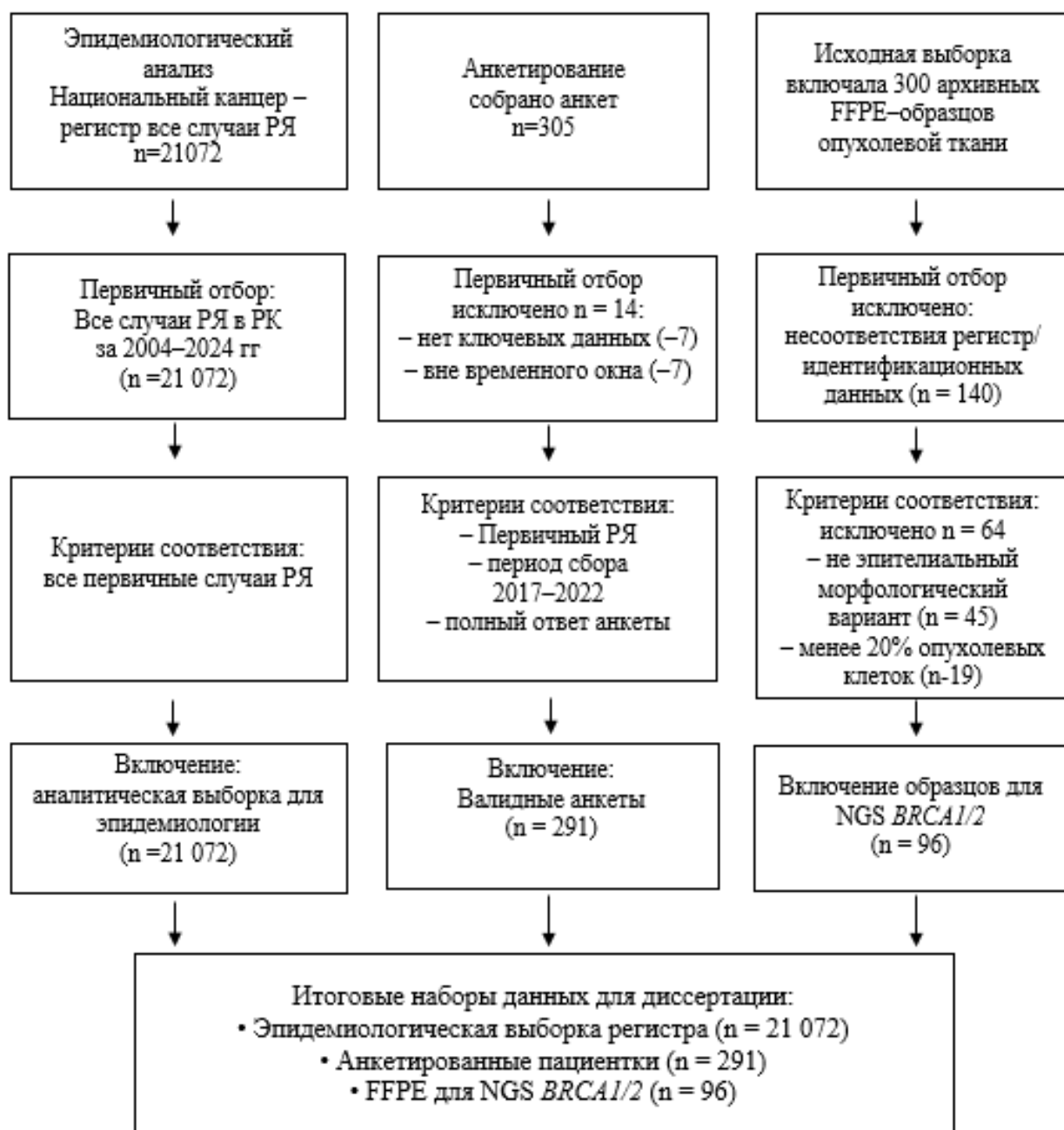


Рисунок 6 – Характеристика формирования окончательной выборки

Этап 1. Исследование эпидемиологических показателей проведено в ретроспективном формате и основано на официальных статистических данных о заболеваемости и смертности от РЯ в РК за период с 2004 по 2024 год. В анализ включено 21 072 случая РЯ, зарегистрированных в Национальном канцер-регистре РК.

Источниками информации послужили официальные учетно-отчетные формы Министерства здравоохранения РК:

1. Отчет о заболеваниях злокачественными новообразованиями (форма № 7);
2. Карта пациента с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования (форма № 090/У);

3. Контрольная карта диспансерного наблюдения (форма № 030–6/У);
4. Национальный канцер-регистр РК (электронная база данных онкологических больных);
5. Статистические материалы Агентства по стратегическому планированию и реформам РК, включающие сведения о численности и половозрастной структуре женского населения по регионам.

Эти источники обеспечили формирование репрезентативной информационной базы для анализа динамики, структуры и результатов заболеваемости РЯ в стране за 20–летний период.

Этап 2. Изучение клинико-anamнестических особенностей проводилось в проспективном формате, направленном на анализ клинико-anamнестических, социально-демографических и поведенческих особенностей женщин с РЯ. Целью данного этапа исследования являлось выявление ключевых барьеров и возможностей для повышения выживаемости и улучшения качества жизни женщин с РЯ в странах с низким и средним уровнем дохода.

Исследование выполнено в рамках международного проекта The Every Woman Study™: LMIC Edition, координируемого World Ovarian Cancer Coalition совместно с International Gynecologic Cancer Society (IGCS). Сбор данных проводился в РК в период с 7 октября 2022 года по 30 сентября 2023 года на базе девяти онкологических учреждений, охватывающих различные регионы страны. В рамках исследования было собрано 305 анкет. Из них 14 анкет были исключены: 7 – по причине отсутствия ключевых данных, а 7 – вследствие превышения установленного временного критерия по дате постановки диагноза.

В исследование включались женщины с подтвержденным диагнозом РЯ, получившие лечение или находящиеся под наблюдением в участвующих учреждениях в течение не более пяти лет (2017-2022 гг.) на момент проведения анкетирования.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом при акционерном обществе «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (АО «КазНИИОР», г. Алматы, Республика Казахстан). По итогам заседания, состоявшегося 5 сентября 2022 года, исследовательский протокол был утвержден (Протокол №IRB/2022/09-05).

К участию в исследовании допускались женщины, подписавшие информированное согласие и заполнившие анкету в электронном онлайн-формате (Приложение А, Б).

Критерии включения:

- возраст от 18 до 99 лет;
- подтвержденный морфологически диагноз РЯ;
- наличие информированного согласия;
- завершение анкетирования самостоятельно или с помощью медицинского специалиста.

Критерии исключения:

- пациентки младше 18 лет или старше 99 лет;
- случаи без морфологического подтверждения диагноза;
- анкеты с отсутствием ключевых данных;

- отказ от участия в исследовании;
- отсутствие информированного согласие.

Отбор участниц проводился в соответствии с рекомендациями координационного комитета проекта и включал три утвержденных подхода:

1. последовательное включение женщин, проходивших лечение в течение предыдущих пяти лет (2017–2022 гг.);
2. приглашение пациенток, недавно обратившихся в онкологическое учреждение;
3. анкетирование проводилось во время плановых визитов пациенток в клинику в рамках диспансерного наблюдения.

Этап 3. Одномоментный клинико-молекулярный этап с ретроспективным анализом клинических исходов включал молекулярно-генетическое исследование архивных FFPE-блоков опухолевой ткани пациенток с морфологически подтвержденной СКВЗ. Методом NGS определялись соматические мутации *BRCA1/2* с последующим сопоставлением молекулярно-генетических и клинических данных.

Отбор материала осуществлялся из архивов патоморфологических отделений онкологических учреждений РК и АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (АО «КазНИИОиР») за период 2017–2022 гг. в соответствии с установленными морфологическими критериями. Для молекулярно-генетического анализа было идентифицировано 300 архивных формалином-фиксированных парафиновых блоков опухолевой ткани, которые были направлены в АО «КазНИИОиР» для проведения морфологической верификации и формирования окончательной выборки.

На этапе первичного отбора исключено 140 образцов вследствие несоответствия требованиям исследования. При последующей морфологической оценке, выполненной в АО «КазНИИОиР», дополнительно исключены 64 блока: 45 – в связи с выявлением неэпителиальных или иных морфологических вариантов, и 19 – из-за низкого содержания опухолевых клеток (менее 20 %). В итоговую выборку для проведения анализа методом секвенирования нового поколения были включены 96 архивных формалином-фиксированных парафиновых блоков опухолевой ткани, удовлетворяющих установленным критериям качества и пригодности для молекулярно-генетического исследования.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Казахстанско-Российского медицинского университета, что подтверждается выпиской из протокола № 19/107 от 06.01.2023 года.

Каждая пациентка подписывала информированное согласие на сбор и обработку биологического материала и клинических данных (Приложение В).

Критерии включения:

- женщины с впервые установленным диагнозом серозного ЭРЯ или маточной трубы;
- гистологический вариант – СКВЗ;
- наличие не менее 20% опухолевых клеток в образце по данным микроскопии.

Критерии исключения:

- пациентки с неэпителиальными формами опухолей яичников или иными морфологическими вариантами;
- наличие ЗНО другой локализации (за исключением рака молочной железы в анамнезе);
- содержание опухолевых клеток менее 20 % в исследуемом срезе.

Из каждого парафинового блока методом микротомии получали 8–10 серийных срезов толщиной 4–5 мкм, что обеспечивало достаточный объем материала для гистологической верификации и последующей экстракции ДНК.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Методы эпидемиологического анализа

Для выполнения поставленных задач были использованы следующие методы исследования: информационно-аналитический, эпидемиологический, клинический, инструментальный и статистический.

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ динамики и структуры заболеваемости и смертности от РЯ в РК за 2004–2024 гг. с использованием общепринятых методик санитарной статистики и эпидемиологического анализа.

Аналитические этапы включали:

1. Анализ динамики заболеваемости и смертности за 21–летний период;
2. Расчет абсолютных и относительных показателей (грубые коэффициенты на 100 000 женского населения);
3. Сравнительный анализ по возрастным группам;
4. Возрастно-специфический анализ для выявления закономерностей распределения по возрасту;
5. Анализ структуры стадий по классификации FIGO за 2004–2024 гг.;

Ретроспективный анализ позволил определить основные тенденции и особенности эпидемиологической ситуации по РЯ в РК за 2004–2024 годы.

2.3.2 Сбор анкетных и клиничко-анамнестических данных пациенток

Для оценки клиничко-анамнестических особенностей женщин с опухолями яичников было проведено структурированное анкетирование 305 пациенток в рамках международного проекта The Every Woman Study™: LMIC Edition, координируемого World Ovarian Cancer Coalition совместно с International Gynecologic Cancer Society (IGCS). Метод анкетирования был направлен на получение репрезентативных данных о социально-демографических, клинических, поведенческих и психоэмоциональных особенностях пациенток с РЯ.

Анкетирование проводилось исключительно в онлайн-формате с использованием защищенной исследовательской платформы REDCap (Research Electronic Data Capture), обеспечивающей анонимность, конфиденциальность и целостность данных. Участницам направлялись индивидуальные ссылки для заполнения анкеты по электронной почте или через мессенджер WhatsApp. В

исследование включались женщины с подтвержденным диагнозом РЯ, получившие лечение либо находившиеся под наблюдением в участвующих учреждениях в течение не более пяти лет (2017–2022 гг.) на момент проведения анкетирования.

Опросник был переведен на казахский и русский языки с проведением обратной проверки перевода, что обеспечило точность терминологии и смысловое соответствие оригиналу. Для сбора данных применялся стандартизированный опросник, включающий 57 вопросов закрытого типа и два открытых вопроса, направленных на получение комплексной информации о клинических, социально-демографических и поведенческих особенностях пациенток.

Опросник охватывал все ключевые блоки, отражающие путь пациентки от появления первых симптомов до этапа реабилитации. В разделе, посвященном социально-демографическим характеристикам, собирались данные о возрасте, семейном положении, уровне образования, профессиональной занятости, доходе и жилищных условиях.

Репродуктивный и медицинский анамнез включал сведения о возрасте менархе и менопаузы, количестве беременностей и родов, а также о семейных случаях РЯ и РМЖ, что позволило оценить наследственные факторы риска.

Раздел клинической симптоматики и диагностического маршрута охватывал вопросы о характере и длительности первых симптомов (боль, вздутие, утомляемость, потеря аппетита и другие симптомы), последовательности обращений за медицинской помощью, количестве консультаций до постановки диагноза и времени от первых симптомов до окончательной диагностики. Отдельно анализировались субъективные причины диагностических задержек и восприятие пациенткой реакции врача на ее жалобы. Блок, посвященный лечению, включал данные о проведенных вмешательствах (хирургическое лечение, химиотерапия, таргетная терапия), доступе к молекулярно-генетическому тестированию и участию в клинических исследованиях. Уточнялись факторы, влияющие на выбор тактики лечения, переносимость и побочные эффекты терапии, а также степень вовлеченности пациентки в принятие решений.

Раздел психоэмоциональной и социальной поддержки содержал вопросы о потребности в эмоциональной помощи, источниках поддержки (врачи, семья, общественные или религиозные организации), а также о психологических и социальных трудностях, связанных со страхом рецидива, изменением самооценки и социальной изоляцией.

Раздел практической поддержки и качества жизни включал оценку влияния заболевания на материальное положение, профессиональную занятость, необходимость бытовой или транспортной помощи, а также самооценку физического и психологического состояния после лечения.

Отдельный блок был посвящен доступу к информации и образовательным потребностям пациенток: оценивались информированность о заболевании, доступность данных о возможных вариантах лечения, клинических

исследованиях, генетическом тестировании, а также знание способов преодоления долгосрочных последствий терапии.

Заключительная часть анкеты касалась отношения к участию в клинических исследованиях, восприятия ключевых приоритетов в развитии системы помощи женщинам с РЯ. Для обеспечения конфиденциальности каждой участнице присваивался уникальный идентификационный номер. Вся информация сохранялась в защищенной базе данных REDCap, размещенной на платформе IGCS, при этом персональные данные хранились локально и не подлежали передаче третьим лицам.

2.3.3 Молекулярно-генетическое исследование мутаций *BRCA1/2* и их клиничко-anamнестические корреляции

Определение мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* осуществлялось методом NGS в рамках одномоментного клиничко-молекулярного исследования с ретроспективным анализом клинических исходов пациенток с РЯ за период 2017–2022 гг. Полученные молекулярно-генетические данные сопоставлялись с клиничко-anamнестическими характеристиками пациенток для оценки взаимосвязи мутационного статуса с особенностями клинического течения заболевания.

А) С целью изучения клиничко-anamнестических характеристик пациенток проводился анализ следующих параметров: анамнестические данные (возраст, семейный анамнез), стадия опухолевого процесса по классификации FIGO, гистологический вариант опухоли, ответ на проведенное лечение, показатели уровня онкомаркера СА–125 при первичном выявлении и в динамике, состояние пациенток на момент завершения наблюдения, общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от *BRCA*-статуса, частота применения неoadъювантной и адъювантной химиотерапии, особенности хирургического вмешательства (объем, радикальность), использование таргетной терапии, включая бевацизумаб и PARP-ингибиторы.

Б) Для молекулярно-генетического анализа мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* использованы 300 архивных FFPE-образцов опухолевой ткани СКВЗ, отобранных в патоморфологических отделениях онкологических учреждений РК и направленных в КазНИИОР. На этапе первичной обработки и верификации в КазНИИОР были исключены 140 образцов вследствие несоответствия идентификационной документации. При морфологической оценке дополнительно исключены 64 блока, включая 45 с неэпителиальным вариантом и 19 с содержанием опухолевых клеток менее 20 %. В итоговую выборку для проведения NGS-анализа *BRCA1/2* включены 96 FFPE-образцов, удовлетворяющих установленным критериям качества.

Отбор блоков осуществлялся по строгим морфологическим критериям качества. Содержание опухолевых клеток в исследуемом срезе должно было составлять не менее 20 % по результатам предварительной микроскопии. Из каждого парафинового блока методом микротомии изготавливались серийные срезы (8–10 штук толщиной 4–5 мкм). Часть срезов использовалась для

гистологической верификации с окраской гематоксилином и эозином, остальные – для выделения нуклеиновых кислот (ДНК) с последующим проведением NGS.

Выделение ДНК из гистологических блоков и проведение массивного параллельного секвенирования выполнялись в Центре молекулярно-генетических исследований КазНИИОР с использованием платформы MiniSeq (Illumina, США). Биоинформатическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения BaseSpace Variant Interpreter (Illumina). В ходе анализа идентифицировались патогенные и вероятно патогенные варианты в генах *BRCA1* и *BRCA2*, определялись их частота, распределение и возможные ассоциации с клинико-морфологическими характеристиками и исходами заболевания.

2.3.4 Методики секвенирования и молекулярно-генетического анализа

Результаты морфологической оценки служили основанием для окончательного подтверждения диагноза и допуска образцов к молекулярно-генетическому анализу. Образцы опухолевой ткани, удовлетворяющие критериям морфологической адекватности (наличие ≥ 20 % опухолевых клеток), направлялись на секвенирование нового поколения. Анализ проводился с использованием платформы Illumina MiniSeq (Illumina, США), что обеспечивало высокую точность и воспроизводимость результатов при определении мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

Подготовка библиотек является ключевым этапом молекулярно-биологического анализа, обеспечивающим получение качественного материала для последующего высокопроизводительного секвенирования. Процесс включает ряд последовательных стадий: начиная с количественной оценки входного материала и заканчивая амплификацией и очисткой полученных библиотек.

На первом этапе проводилась количественная оценка входной ДНК методом флуориметрии (Qubit, PicoGreen). При наличии достаточного количества биоматериала выполнялось его поэтапное разбавление с использованием буфера Low TE: сначала до промежуточной концентрации (20–50 нг/мкл), затем – до требуемой рабочей концентрации (10 нг/реакцию). Такая стандартизация обеспечивала сопоставимость результатов при работе с несколькими пулами праймеров. Хранение биоматериала осуществлялось при температуре от -25 °C до -15 °C (долгосрочно) и $+2...+8$ °C (кратковременно).

Для амплификации целевых фрагментов использовались панели 2X AmpliSeq for Illumina *BRCA* Panel или On-Demand DNA Panel. В реакционную смесь включались: 5X AmpliSeq HiFi Mix, праймерные пулы, входная ДНК (1–100 нг/реакцию) и нуклеазная вода. Амплификация проводилась в 96-луночных ПЦР-планшетах. Все компоненты дозировались с учетом их вязкости, после чего планшет герметизировался, центрифугировался и помещался в термоциклер (программа AMP DNA).

Полученные ампликоны обрабатывались реагентом FuPa для ферментативной деградации участков, не предназначенных для дальнейшего анализа. В каждую лунку добавлялось по 2 мкл реагента, реакционная смесь

перемешивалась и инкубировалась на термоциклере (программа FUPA). FuPa представлял собой вязкий ферментный раствор, требующий предварительного размораживания на льду и хранения в холоде в течение всего времени проведения реакции.

На следующем этапе к каждому образцу присоединялись уникальные адаптеры – индексы i7 и i5, необходимые для идентификации библиотек при секвенировании. Индексы предварительно распределялись в отдельной планшетной форме, исключающей повторное использование. К ампликонам добавлялись: 4 мкл Switch Solution, 2 мкл индексного раствора и 2 мкл ДНК-лигазы. После перемешивания смесь подвергалась термоциклированию (программа LIGATE).

Для удаления праймеров, ферментов и неконечных продуктов использовались магнитные шарики AMPure XP. Каждая проба очищалась двумя циклами 70 % этанола и высушивалась на магнитном штативе. Библиотеки элюировались в 30 мкл Low TE, после чего переносились в новый планшет LoBind. Подготовка 70 % этанола осуществлялась непосредственно перед процедурой.

После очистки библиотеки подвергались дополнительной амплификации с целью увеличения количества материала для последующего анализа. В реакционную смесь входили: 1X Lib Amp Mix и 10X Library Amp Primers. Амплификация проводилась на термоциклере по программе AMP_7. Полученные продукты переходили к этапу повторной очистки.

Данный этап включал два последовательных раунда магнитной очистки. Сначала удалялись фрагменты с высокой молекулярной массой, затем – остаточные праймеры. Сначала супернатант переносился в новый планшет, затем к нему добавлялись шарики AMPure XP для захвата нужных фрагментов. После двойной промывки 70 % этанолом и высушивания, библиотеки элюировались в 30 мкл Low TE и окончательно подготавливались для секвенирования.

После этапа подготовки библиотек проводилась их качественная проверка и нормализация, а затем осуществлялся запуск секвенирования на платформе Illumina. Все процедуры выполнялись с соблюдением стандартных протоколов, рекомендованных производителем оборудования и реагентов.

Качество и распределение фрагментов библиотеки определялись с использованием капиллярного биоанализатора Agilent 2100 с набором Agilent DNA 1000 Kit. Для анализа применялся объем 1 мкл библиотеки. Полученные данные служили основанием для последующей нормализации и объединения библиотек в пул.

Перед началом секвенирования картридж Illumina размораживался на водяной бане при комнатной температуре. При этом уровень воды не должен превышать половину высоты картриджа. Параллельно готовился свежий раствор 0,1 N NaOH: для этого 100 мкл 1,0 N NaOH смешивали с 900 мкл лабораторной воды в микропробирке, перемешивали переворачиванием.

В качестве буфера разбавления использовался раствор RSB – 10 mM Tris-HCl (pH 8,5) с 0,1 % Tween 20.

Для нормализации библиотек до концентрации 10 нМ применялось расчетное уравнение с учетом индивидуальной концентрации каждой библиотеки. В каждую лунку планшета переносили по 10 мкл библиотеки, затем добавляли соответствующий объем RSB до достижения требуемой концентрации. Объемы варьировали от 10 до 400 мкл в зависимости от исходной концентрации. После приготовления пулов образцы тщательно перемешивали пипетированием.

Для денатурации библиотек смешивали 5 мкл 1 нМ библиотеки с 5 мкл 0,1 N NaOH, перемешивали и центрифугировали при $280 \times g$ в течение 1 минуты, после чего инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем добавляли 5 мкл 200 mM Tris-HCl (pH 7,0), снова перемешивали и центрифугировали. Полученный продукт разбавляли до загрузочной концентрации (например, 5 pM) путем добавления 985 мкл предварительно охлажденного гибридизационного буфера. Финальный объем составлял 1 мл. При необходимости дополнительно разбавляли до нужной концентрации.

Контроль PhiX (стандарт для Illumina) предварительно разбавляли до 4 нМ путем смешивания 10 мкл 10 нМ PhiX с 15 мкл RSB. Полученный раствор перемешивали и центрифугировали. Затем смешивали 5 мкл 4 нМ PhiX с 5 мкл 0,1 N NaOH, инкубировали 5 минут, добавляли 5 мкл 200 mM Tris-HCl (pH 7,0) и доводили до 1 мл при 20 pM добавлением 985 мкл охлажденного гибридизационного буфера.

Для обеспечения контроля качества секвенирования денатурированный пул библиотек объединялся с денатурированным PhiX-контролем. При стандартных условиях контроль добавлялся в объеме 1 % от общей массы. При работе с библиотеками с низким разнообразием контроль составлял не менее 5 %. Библиотека и PhiX объединялись в равной концентрации, объемы подбирались индивидуально.

Полученная смесь загружалась в картридж секвенатора Illumina MiniSeq. Параметры секвенирования задавались с помощью встроенного модуля Local Run Manager. Первичная обработка данных выполнялась автоматически в облачном сервисе BaseSpace Sequence Hub, где из сырых данных формировались файлы формата FASTQ. Далее осуществлялась биоинформатическая обработка, включая фильтрацию, выравнивание и аннотирование вариантов с получением итоговых файлов формата VCF. Для интерпретации мутационных профилей применялись открытые базы данных, содержащие сведения о клинически значимых вариантах.

Лабораторное оборудование и реагенты

Для выполнения гистологических и молекулярно-генетических методов использовались следующие материалы и реагенты:

Красители: гематоксилин и эозин для стандартной морфологической оценки;

Наборы для выделения ДНК из формалином-фиксированных парафиновых блоков (FFPE-образцов);

Комплекты реагентов для подготовки библиотек и проведения NGS.

Молекулярно-биологические расходные материалы:
Перчатки смотровые латексные неопудренные;
Пластиковые стерильные пробирки 1,5 мл;
Стерильные пластиковые наконечники с фильтром, совместимые с вышеуказанными пипеточными дозаторами;
Плашки и микропробирки 0,5, 0,2 мл;
Изопропан, ксилол;
Реагенты, входящие в состав набора для NGS – секвенирования: вода без нуклеаз, прозрачная клейкая пленка MicroAmp, 96-луночный планшет для ПЦР, совместимый с термоциклером;
Этиловый спирт 96,6 %;
Этиловый спирт 70 %;
Канцелярские принадлежности (маркер, стеклограф).

Оборудование

Лабораторные и диагностические этапы исследования проводились с использованием современного специализированного оборудования, обеспечивающего высокую точность морфологических, молекулярно-биологических и биоинформатических методов анализа.

Для выполнения гистологических исследований использовались следующие приборы:

- микротом – для получения серийных парафиновых срезов биопсийного материала;
- световой микроскоп Leica (оптическое увеличение $\times 27$) – для морфологической верификации опухолевой ткани;

Молекулярно-биологические исследования выполнялись на платформе секвенирования нового поколения:

- секвенатор Illumina MiniSeq – для проведения таргетного секвенирования методом NGS;
- биоанализатор Agilent 2100 – для оценки длины и качества фрагментов нуклеиновых кислот;
- спектрофотометры NanoDrop 2000/2000c (Thermo Scientific, США) и Qubit – для количественного определения концентрации ДНК.

Для амплификации, лигирования и подготовки библиотек использовались:

- термоциклер Rotor-Gene 6000 – для проведения ПЦР в режиме реального времени;
- твердотельный амплификатор с термоблоком – для стадий лигирования адаптеров;
- панели AmpliSeq и наборы для построения библиотек (AmpliSeq Library Plus for Illumina);
- наборы для выделения ДНК (DNA Sample Preparation Kit);
- магнитный штатив – для этапов очистки библиотек с использованием магнитных шариков.

Основное оборудование лабораторного комплекса включало:

- бокс ламинарного потока II класса биологической безопасности (KOJAIR, Финляндия);

- пипеточные дозаторы переменного объема (0,5–10, 10–100, 20–200, 100-1000 мкл) производства Biohit (Финляндия) и Thermo Scientific (США);
- центрифуга Mini Spin (Eppendorf, Германия);
- универсальная лабораторная центрифуга Digtor 21 (Испания);
- лабораторный вортекс Heidolph Reax top (Германия).

Вспомогательная инфраструктура лаборатории была обеспечена следующим оборудованием:

- фармацевтический холодильник (+4...+8 °С) и морозильная камера (–18...–24 °С) – для хранения биологических образцов и реагентов;
- система приточно-вытяжной вентиляции с двукратным воздухообменом;
- лабораторные рабочие столы и шкафы для размещения пробирок, штативов и вспомогательных материалов;
- ультрафиолетовый облучатель открытого типа для дезинфекции;
- пластиковые штативы и контейнеры – для хранения и утилизации расходных материалов;
- столы и кресла с поверхностями, устойчивыми к дезинфекции, для безопасной работы персонала;
- отдельное рабочее место для регистрации и документирования результатов исследований.

Компьютерные станции, оснащенные специализированным программным обеспечением (включая BaseSpace Sequence Hub и инструменты локального анализа), использовались для интерпретации полученных данных и проведения биоинформатической обработки, включая выравнивание, аннотирование и интерпретацию мутационных вариантов.

2.4 Методы статистической обработки

Все вычисления проводились с использованием современных пакетов статистического анализа MS Excel на ПК. Полученные при исследовании данные были подвергнуты статистической обработке методом вариационной статистики с использованием пробной версии программы SPSS (SPSS 20 Inc., Chicago, IL, USA).

Номинальные значения сравнивались с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Проверка нормальности распределения производилась с помощью описательной статистики, квантильных диаграмм, гистограмм, а также критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения исследуемых выборок данные представлялись в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (SD). Если данные сравниваемых групп отличались от нормального распределения, в качестве меры центральных тенденций указывались медиана (Me), 25–й и 75–й процентиля; при этом для сравнения двух независимых групп использовался непараметрический критерий Манна–Уитни (U).

Анализ количественных данных двух независимых групп при условии нормального распределения и равенства дисперсий выборок проводился с помощью t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана–Мейера. График оценки функции выживаемости представляет собой убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Метод Каплана–Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, то есть оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения.

Для выявления зависимости между несколькими величинами использовался корреляционный анализ по Пирсону – при нормальных распределениях; в случае типа распределения данных, отличающегося от нормального, использовался корреляционный анализ по Спирмену.

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Эпидемиологический анализ заболеваемости и смертности от рака яичников в Республике Казахстан за 2004–2024 гг.

По данным электронного регистра онкологических больных (ЭРОБ), в Казахстане РЯ – одно из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин. В структуре ЗНО женской репродуктивной системы в РК РЯ занимает 4-е место по уровню заболеваемости и 5-е место по уровню смертности.

В период с 2004 по 2024 год в РК наблюдалось увеличение общего числа пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу ЗНО: их количество возросло с 29 157 до 41 293 человек, что составило 41,6 %. Аналогичная тенденция отмечена и среди сельского населения – число пациентов из сельских регионов, состоящих на диспансерном учете по злокачественным новообразованиям, за период с 2004 по 2024 годы увеличилось с 10 047 до 13 320 случаев, что составляет 32,6 %. Сходная динамика прослеживается и по РЯ: общее количество женщин с данным заболеванием возросло с 797 случаев в 2004 году до 1 237 в 2024 году, что соответствует росту на 55,2 %. Среди сельских жительниц за анализируемый период число пациенток с РЯ увеличилось с 239 до 401 случая, что составляет рост на 67,8 %. Удельный вес РЯ в общей структуре онкологической заболеваемости среди женского населения оставался стабильным, составив 2,73 % как в 2004 году, так и в 2024 году.

Анализ статистики заболеваемости РЯ в РК за период 2004-2024 гг. показал, что за указанный временной промежуток впервые в жизни данный диагноз был установлен у 21 072 женщин. Проведенное распределение по возрастным группам позволило выявить значительные различия в частоте встречаемости заболевания в зависимости от возраста. Так, в группе женщин моложе 30 лет было зарегистрировано 970 случаев (4,6 %), что свидетельствует о сравнительно низкой заболеваемости в репродуктивном возрасте. В возрастной категории 30-39 лет отмечено 1 626 случаев (7,7 %), что демонстрирует незначительный рост показателя. Более выраженное увеличение заболеваемости наблюдается среди женщин старше 40 лет: в группе 40–49 лет выявлено 4 029 случаев (19,1 %). Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 50–59 лет, на долю которой приходится 6 078 случаев (28,8 %). В возрастной группе 60–69 лет зарегистрировано 5 085 случаев (24,1 %), что свидетельствует о сохраняющейся высокой частоте выявления заболевания в пожилом возрасте. В возрастной категории 70–79 лет зафиксировано 2 654 случая (12,5 %), а среди женщин 80 лет и старше – 630 случаев (3,2 %).

Таким образом, результаты анализа демонстрируют, что основная доля пациенток с впервые установленным диагнозом РЯ приходится на возрастную интервал от 45 до 74 лет. Данная возрастная категория включает до 65,4 % всех зарегистрированных случаев заболевания, что подтверждает высокий удельный вес женщин среднего и пожилого возраста в структуре заболеваемости. Выявленные данные подчеркивают значимость возрастного фактора в формировании риска развития РЯ. Учитывая высокую заболеваемость среди

женщин старшей возрастной группы, особое внимание должно уделяться проведению комплексных диагностических мероприятий, в том числе генетического тестирования, позволяющего идентифицировать группы высокого риска (рисунок 7).

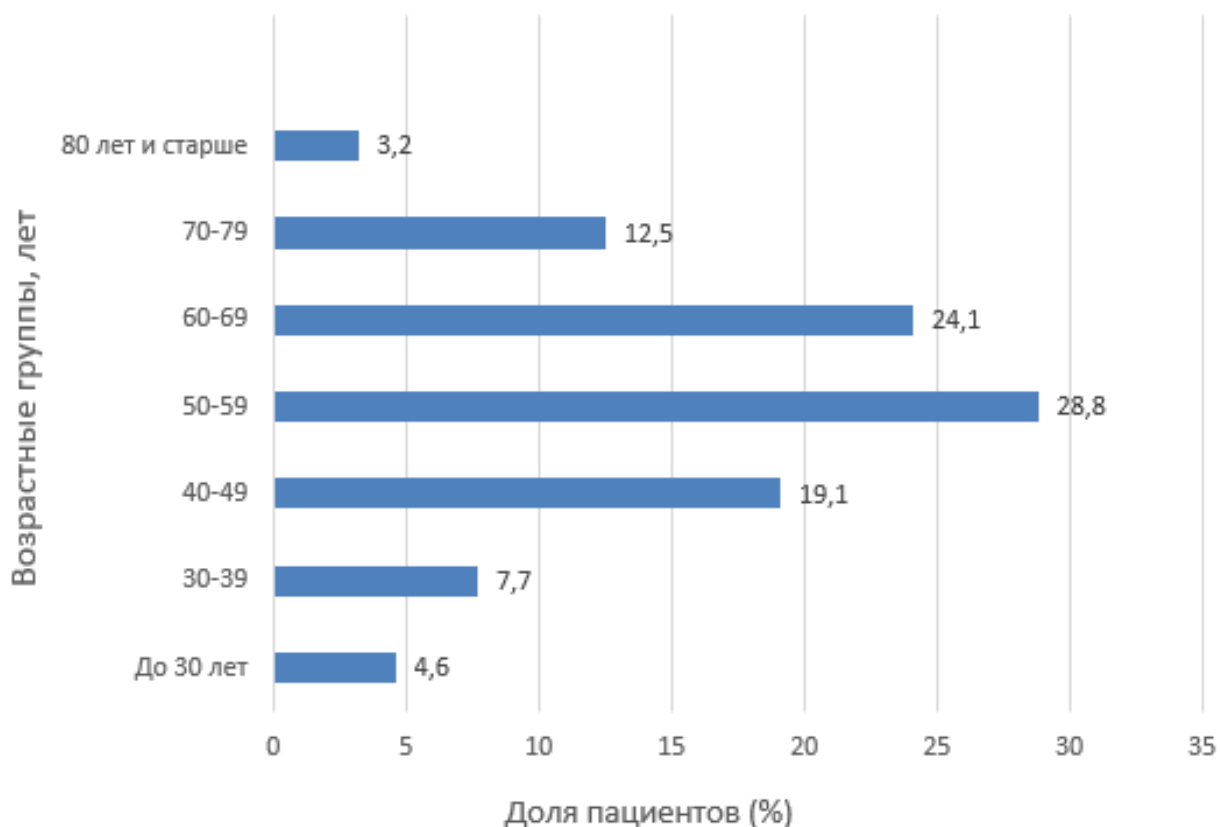


Рисунок 7 – Возрастное распределение пациенток с РЯ, %

Результаты анализа динамики интенсивных и стандартизованных по мировому стандарту (World) показателей заболеваемости РЯ среди женского населения РК за период с 2004 по 2024 год свидетельствуют о наличии умеренного, но устойчивого роста заболеваемости данным видом ЗНО.

Интенсивные показатели заболеваемости колебались в пределах от 9,8 до 12,9 случая на 100 000 женщин. Если в 2004 году этот показатель составлял 10,2 на 100 000, то к 2024 году он вырос до 12,1 на 100 000. Наибольший уровень интенсивного показателя был зафиксирован в 2021 году и составил 12,9 на 100 000. Самые низкие значения отмечены в 2005–2006 годах (по 9,8 на 100 000). Особенно выделяется рост интенсивных показателей в период с 2011 по 2015 гг., когда значение увеличилось с 11,3 до 12,5 на 100 000, что указывает на значительное увеличение числа новых случаев заболевания именно в этот промежуток времени.

Стандартизованные показатели заболеваемости варьировали от 9,4 до 11,8 на 100 000 женского населения. В 2004 году данный показатель составлял 10,0, а к 2024 году немного увеличился до 10,2 на 100 000. При этом в 2015 году был зафиксирован максимум за весь период наблюдения – 11,8 на 100 000, после чего

наблюдалось постепенное снижение и последующая стабилизация показателя. Минимальное значение отмечено в 2020 году – 9,4 на 100 000 (рисунок 8).

Стандартизованные показатели в течение исследуемого периода демонстрируют относительную стабильность, что может свидетельствовать о том, что увеличение общего числа выявленных случаев РЯ связано в большей степени с демографическими изменениями – ростом численности и увеличением продолжительности жизни женского населения (рисунок 8).

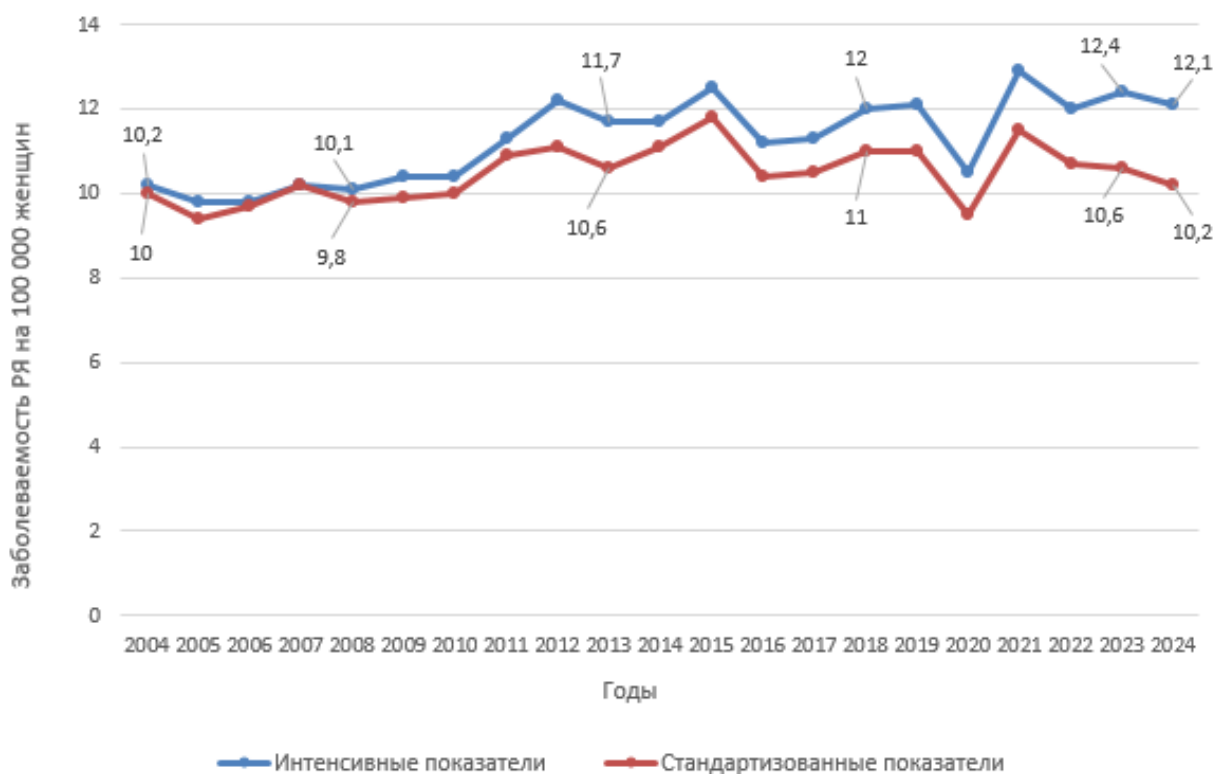


Рисунок 8 – Анализ изменений интенсивных и стандартизованных по мировому стандарту показателей заболеваемости РЯ среди женского населения Казахстана на 100 000 человек в период 2004-2024 гг.

В целом за 20-летний период с 2004 по 2024 год в РК прослеживается умеренный рост заболеваемости РЯ, что подтверждается динамикой интенсивных показателей при относительно стабильных стандартизованных показателях. Рост заболеваемости РЯ можно объяснить несколькими факторами. С одной стороны, это связано с улучшением методов диагностики, которые позволяют выявлять заболевание на более ранних стадиях. Важную роль играет повышение онкологической настороженности среди врачей-гинекологов первичного звена, что способствует более тщательному обследованию пациенток с факторами риска. Кроме того, увеличение средней продолжительности жизни населения приводит к тому, что возрастные группы, наиболее подверженные этому заболеванию, становятся более многочисленными, что отражается на показателях заболеваемости.

При проведении анализа повозрастных показателей заболеваемости РЯ (на 100 000 населения) по четырем временным интервалам: 2004–2008, 2009–2013, 2014–2018 и 2019–2023 гг., динамика демонстрирует отчетливую возрастную зависимость уровня заболеваемости – с увеличением возраста показатели заболеваемости существенно возрастают. В младших возрастных группах (0-24 года) заболеваемость РЯ остается стабильно низкой и практически не отличается между временными интервалами. Начиная с возрастной группы 25–29 лет фиксируется постепенный рост показателей. Так, к возрастной группе 30–34 года показатель достигает 5,0 на 100 000, а в группе 35–39 лет – уже 7,9 на 100 000. Наиболее выраженный рост начинается с возрастной группы 45–49 лет, где заболеваемость РЯ резко увеличивается до 22,7 на 100 000 (по данным за 2014–2018 гг.), с дальнейшим ростом в старших возрастных группах. Максимальные значения наблюдаются в возрастных когортах 60–64 и 65–69 лет. В группе 65–69 лет регистрируется наивысший показатель заболеваемости – 53,5 на 100 000 (по данным за 2009–2013 гг.), что подчеркивает пик риска развития ЗНО именно в этой возрастной группе.

Следует отметить, что в последние годы (2019–2023 гг.) в ряде возрастных групп (например, 60–64, 65–69, 70+) наблюдается некоторое снижение заболеваемости по сравнению с предыдущими периодами, что может быть связано с улучшением профилактических мероприятий и ранней диагностики, а также изменением структуры популяции и факторов риска (рисунок 9).

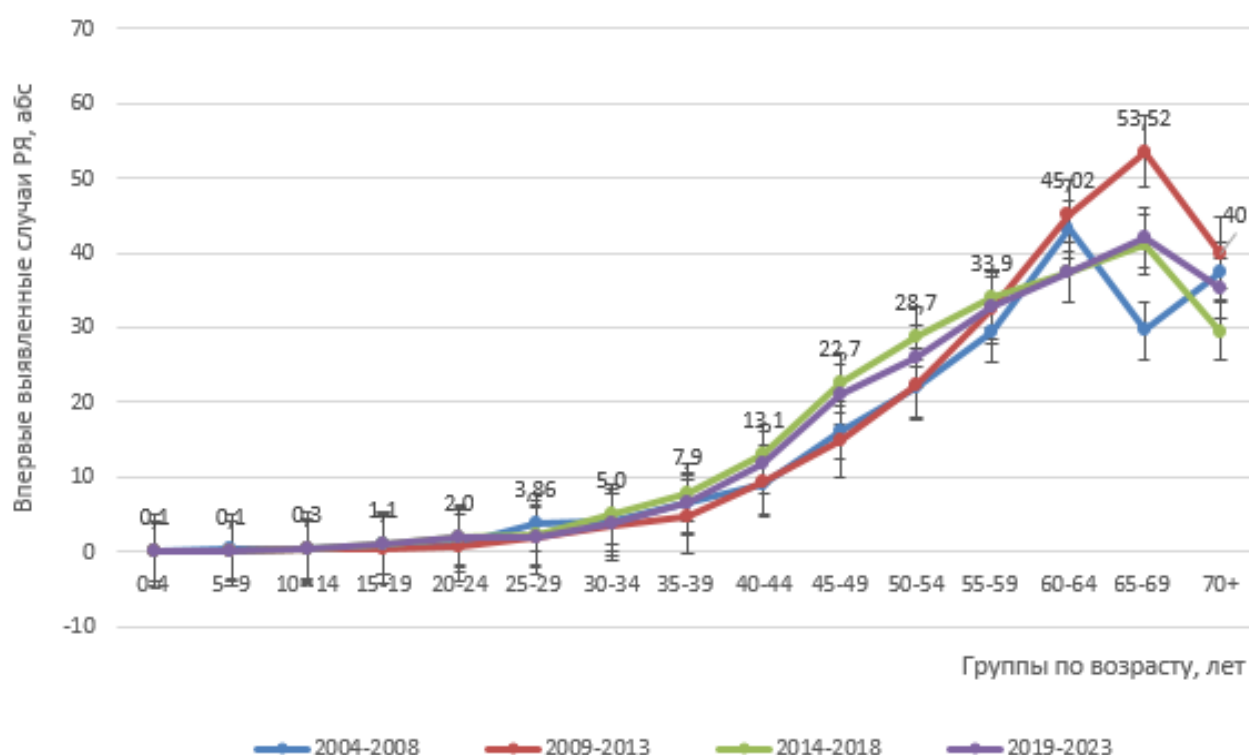


Рисунок 9 – Средние показатели заболеваемости РЯ среди женщин РК на 100 000 женского населения по возрастным группам за периоды 2004–2008, 2009–2013, 2014–2018 и 2019–2023 годы

Интенсивный показатель смертности в РК в период с 2004 – 2013 гг. демонстрировал рост, который достиг максимального значения в 2012 году (6,5 на 100 000). С 2014 года началось постепенное снижение, однако в 2015–2016 гг. показатели оставались относительно стабильными (5,7). С 2017 года зафиксировано выраженное снижение, достигшее минимума в 2023 году (4,1). В 2024 году отмечено незначительное увеличение до 4,8.

Стандартизованный показатель смертности имел аналогичную динамику, но с более низкими значениями. Максимальный уровень был зафиксирован в 2012 году (5,9). В 2014–2016 гг. наблюдалась стабилизация (5,4–5,6), после чего началось заметное снижение. В 2023 году показатель достиг минимального значения (3,5), а в 2024 году вырос до 4,0. Общее снижение стандартизованного показателя свидетельствует о возможных позитивных изменениях в демографической структуре и медицинском обслуживании (рисунок 10).



Рисунок 10 – Анализ изменений интенсивных и стандартизованных по мировым стандартам показателей смертности от РЯ среди женского населения Казахстана на 100 000 женщин за период 2004-2024 гг.

Снижение смертности может быть связано с внедрением современных методов лечения. В последние годы активно используется таргетная терапия, более эффективные схемы химиотерапии и щадящие хирургические методы. Улучшение послеоперационного ухода и развитие паллиативной помощи также способствуют увеличению продолжительности жизни пациентов.

Анализ заболеваемости РЯ за период 2004–2024 гг. показывает изменение структуры стадийности заболевания. Доля пациенток с I–II стадией увеличилась с 38,4 % до 40,5 %, что соответствует росту на 5,5 %. Доля пациенток с III стадией возросла с 43,4 % до 50 %, что соответствует увеличению на 15,2 % и отражает сохраняющееся преобладание распространенных форм заболевания. В отношении IV стадии отмечено снижение доли пациенток с 18,1 % до 9,5 %, что соответствует уменьшению на 47,5 % (рисунок 11).

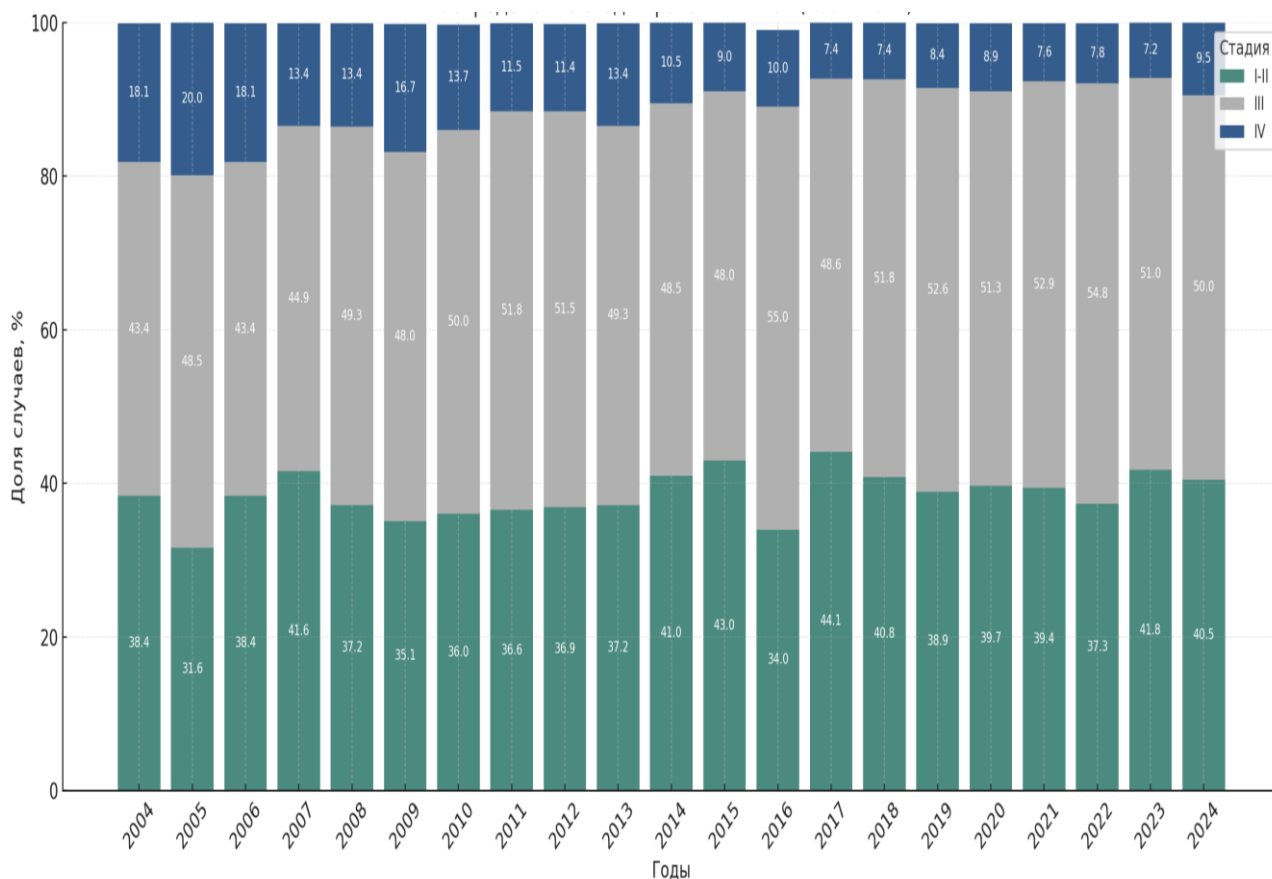
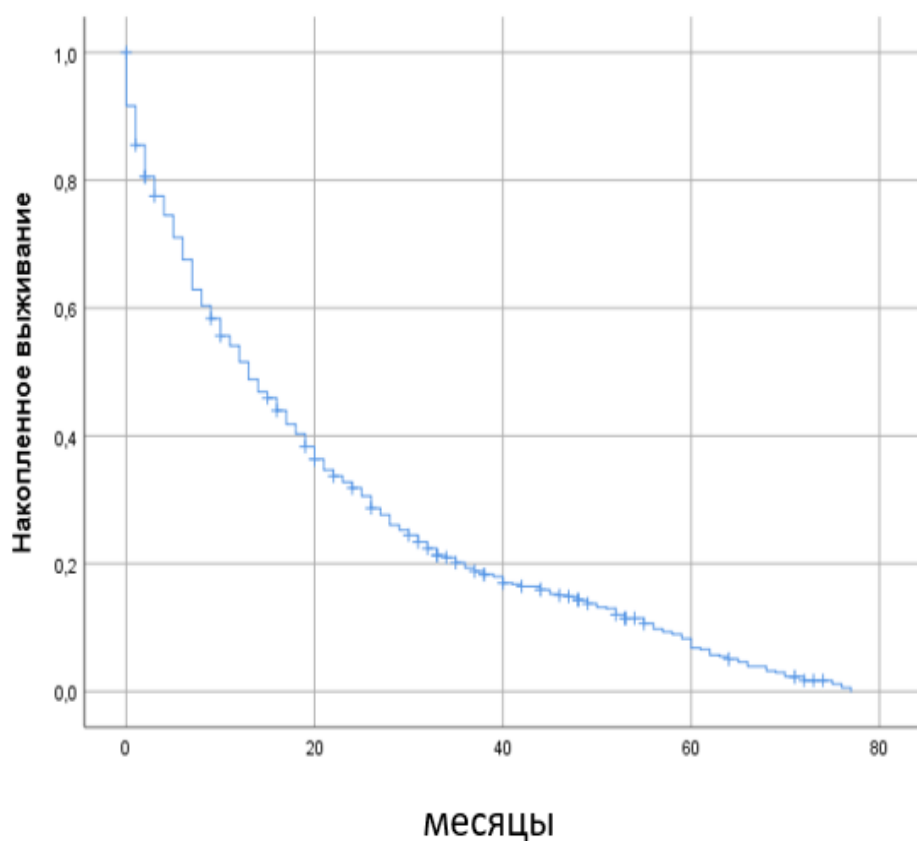


Рисунок 11 – Частота выявления I–II, III и IV стадий среди впервые выявленных случаев РЯ, %

Для оценки долгосрочных результатов лечения и прогноза использовались дополнительные данные о пациентках, первично диагностированных в период 2017–2022 гг., что позволило провести анализ пятилетней выживаемости.

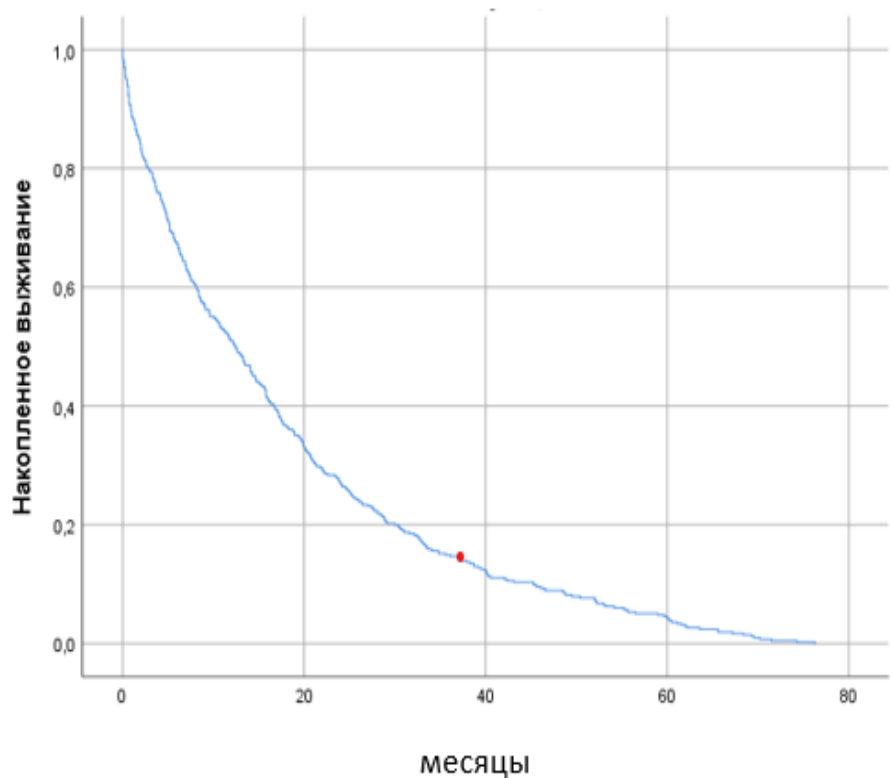
В период с 2017 по 2022г. общая выживаемость пациенток по кривой Каплана–Мейера прогрессивно снижалась на протяжении всего периода наблюдения. Наиболее выраженное снижение показателя отмечалось в первые 12-18 месяцев после постановки диагноза. Средняя продолжительность выживания составила $20,36 \pm 0,81$ месяца (95 % ДИ: 18,78–21,94 месяца). К 40-му месяцу наблюдения доля выживших пациентов снизилась до примерно 20-25%, а к 60-му месяцу составляла около 8–10 %, продолжая постепенно уменьшаться в последующие периоды наблюдения (рисунок 12).



Оценка	Стандартная ошибка	Среднее ^a 95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
20,362	,807	18,780	21,943
20,362	,807	18,780	21,943

Рисунок 12 – Анализ общей выживаемости пациенток методом Каплана–Мейера (2017-2022 гг.)

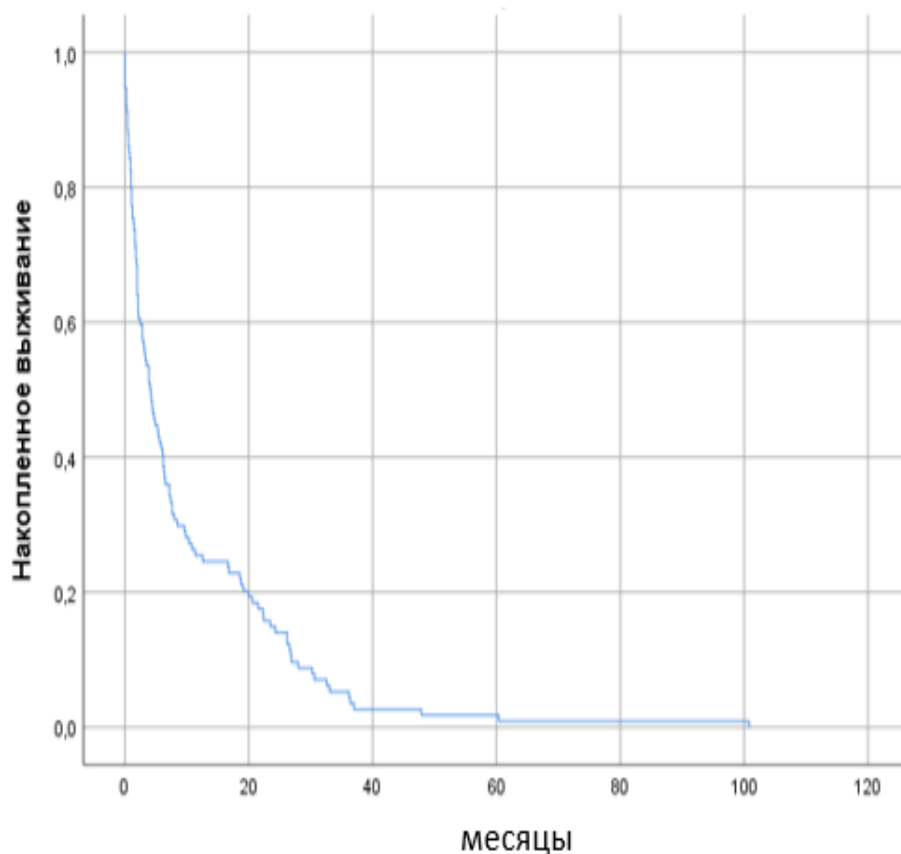
При анализе общей выживаемости пациенток с III стадией заболевания установлено, что в период с 2017 по 2022 годы кривая Каплана-Мейера демонстрировала постепенное снижение накопленной выживаемости пациентов с III стадией заболевания. Наиболее выраженный спад наблюдался в первые 12-18 месяцев после постановки диагноза, затем снижение кривой становилось более пологим. Средняя продолжительность выживания составила $17,64 \pm 0,86$ месяца (95 % ДИ: 15,96–19,33 месяца). К 36-му месяцу доля выживших пациентов снижалась до менее чем 20 %, а к 60-му месяцу приближалась к нулю (рисунок 13).



VAR00002	Оценка	Стандартная ошибка	Среднее ^a	
			Нижняя граница	Верхняя граница
III	17,644	,859	15,960	19,328
Все	17,644	,859	15,960	19,328

Рисунок 13 – Кривая Каплана–Мейера общей выживаемости пациенток с III стадией РЯ (2017–2022 гг.)

Общая выживаемость при IV стадии. При анализе пациентов с IV стадией заболевания за 2017–2022 годы отмечено быстрое снижение накопленной выживаемости: уже к концу первого года наблюдения показатель снижался более чем наполовину. В дальнейшем кривая выживаемости продолжала снижаться, достигая минимальных значений к 36–48 месяцам. Средняя продолжительность жизни в этой группе составила $10,03 \pm 1,36$ месяца при 95 % доверительном интервале 7,36–12,69 месяца, что указывает на крайне агрессивное течение заболевания и короткий прогнозируемый срок жизни (рисунок 14).



VAR00001	Оценка	Стандартная ошибка	Среднее ^a		0
			95% доверительный интервал		
			Нижняя граница	Верхняя граница	
IV	10,027	1,360	7,362	12,693	
Все	10,027	1,360	7,362	12,693	

Рисунок 14 – Кривая Каплана-Мейера выживаемости пациенток с IV стадией рака яичников (2017–2022 гг.)

Эпидемиологический анализ в г. Алматы

Алматы относится к регионам с высоким уровнем заболеваемости злокачественными новообразованиями. В связи с этим была проведена оценка показателей заболеваемости и смертности от РЯ в данном регионе.

В рамках исследования проанализированы данные за десятилетний период (2014–2023 гг.), включающие 1 472 случая впервые выявленного РЯ. Результаты показали, что за указанный период уровень заболеваемости увеличился с 14,2 на 100 000 женщин (2014 г.) до 18,3 на 100 000 женщин (2023 г.), при этом уровень смертности снизился с 6,8 до 3,9 на 100 000 женщин. Доля ранних стадий (I–II) возросла с 44,8 % до 52,2 %, тогда как доля III стадии уменьшилась с 49,6 % до 44,2 %. Одногодичная летальность сократилась более чем в два раза – с 14,1 % (2014 г.) до 5,7 % (2023 г.). Кроме того, отмечено смещение пика заболеваемости в старшие возрастные группы: если в 2014 г. максимальная заболеваемость

приходилась на возраст 50–54 года, то в 2023 г. – на группу 55–59 лет. Данные указывают на положительные изменения, связанные с совершенствованием диагностики, повышением онкологической настороженности врачей первичного звена и улучшением доступности специализированной медицинской помощи.

Результаты собственной публикации дополняют общенациональный эпидемиологический анализ, представленный в настоящей диссертации, и подтверждают выявленные тенденции снижения смертности и увеличения доли ранних стадий заболевания [99].

3.2 Клинико-anamнестическая характеристика, качество жизни и доступность диагностики и лечения пациенток с раком яичников

В рамках проведенного исследования был выполнен анализ исходной совокупности, включавшей 305 анкет пациенток с подтвержденным диагнозом РЯ. На этапе контроля качества данных из выборки были исключены 14 анкет, в том числе 7 – вследствие отсутствия ключевых клинико-anamнестических сведений и 7 – из-за превышения установленного пятилетнего диагностического окна. Таким образом, окончательная аналитическая выборка включала 291 пациентку, соответствующую критериям включения.

Средний возраст пациенток на момент установления диагноза составил $54,2 \pm 11,5$ года (разброс значений – от 18 до 99 лет).

Морфологическая структура опухолей продемонстрировала преобладание СКВЗ что составило 46 % от общей выборки. Среди иных гистологических вариантов опухолей были выявлены: СКНЗ – в 6,5 % случаев, ЭРЯ неуточненный – в 14,8 %, эндометриоидный рак – в 6,2 %, муцинозный рак – в 7,6 %, светлоклеточный рак – в 4,5 %, гранулезоклеточная опухоль – в 5,2 %, герминогенные опухоли – в 2,7 %. Редкие морфологические варианты опухолей составили 6,5 % от всех случаев.

Анализ распределения пациенток по стадиям заболевания согласно классификации FIGO подтвердил характерную для РЯ тенденцию к преобладанию поздних стадий на момент первичной диагностики. Стадии FIGO III–IV были установлены у 57,1 % пациенток, что отражает высокую долю распространенных форм заболевания в клинической практике. Наиболее значительную часть этой группы составили пациентки со стадией III, выявленной у 50,9% женщин, тогда как стадия IV была диагностирована у 6,2 %.

Ранние стадии (FIGO I–II) были определены у 42,9% пациенток. Среди них наиболее распространенной оказалась стадия I – 23,6 % случаев. Стадия II была диагностирована у 19,3 % пациенток. Полученные данные демонстрируют, что почти у половины пациенток все же была диагностирована на стадиях FIGO I–II, что имеет важное значение для оценки доступности раннего выявления, а также для анализа последующих клинических исходов и оценки прогноза.

Анализ диагностических подходов показал, что при обследовании пациенток использовался широкий спектр инструментальных и лабораторных методов, отражающий современную клиническую практику в онкогинекологии. Определение уровня опухолевого маркера СА-125 являлось наиболее распространенным методом и было выполнено у 99,3 % пациенток. Высокая

частота применения визуализационных методов также подтверждает стандартизированный подход к диагностике РЯ. Магнитно-резонансная томография (МРТ) была проведена у 93,8 % пациенток, компьютерная томография (КТ) – у 83,4 %, трансвагинальное ультразвуковое исследование – у 83,1 %, а ультразвуковое исследование органов брюшной полости – у 81 %. Использование позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), оставалось ограниченным. Несмотря на высокую диагностическую информативность метода, его применение было доступно не во всех медицинских организациях, что обусловило существенно меньшую частоту его выполнения в исследуемой группе.

Анализ структуры хирургического лечения показал, что полноценная циторедуктивная операция была выполнена у 67 % пациенток. Неполная циторедуктивная операция проведена в 26,2 % случаев, что, вероятно, связано с распространенностью опухолевого процесса или ограниченными техническими возможностями выполнения более радикального объема вмешательства. У 6,8% женщин хирургическое лечение не проводилось, что отражает наличие противопоказаний или крайне распространенного заболевания на момент обращения.

Большинство пациенток получили лекарственное лечение: химиотерапия была назначена у 85,8 % женщин. Наиболее часто применялись схемы с использованием паклитаксела (84,7 %), карбоплатина (81,0 %) и цисплатина (34,3%), что соответствует стандартам терапии РЯ. Реже использовались такие препараты, как доксорубин, гемцитабин, этопозид и блеомицин. Неoadъювантная химиотерапия была проведена в 21,8 % случаев, преимущественно пациенткам с распространенными стадиями заболевания.

Препараты персонализированного лечения применялись ограниченно. Бевацизумаб использовали у 66 пациенток (22,7 %), что отражает его доступность в отдельных клиниках. Применение ингибиторов PARP было ограниченным: олапариб назначался в 2 случаях (0,7 %), рупартиб и нирапариб – в единичных ситуациях. Проведение внутрибрюшинной и гипертермической химиотерапии также отмечалось лишь в отдельных эпизодах.

Генетическое тестирование выполнено у 13,5 % пациенток. Патогенные варианты в гене *BRCA1* выявлены у 6 пациенток (2,1 %), в *BRCA2* – у 4 (1,3 %). Синдром Линча был диагностирован у 2 пациенток (0,7 %). В остальных случаях мутаций не обнаружено. Низкий охват тестированием объясняется ограниченной доступностью молекулярно-генетических исследований в государственных медицинских организациях.

На момент проведения опроса 29,9 % пациенток находились в состоянии ремиссии. 29,6 % продолжали активное лечение первичного заболевания, в то время как 15,5 % получали терапию по поводу рецидива. 3,4 % пациенток находились на паллиативном лечении. Доля перенесших операцию или восстанавливающиеся после нее 15,5 %, отказавшихся от лечения (1,0 %), другие (5,1 %) (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты исследования по РЯ (n = 291), в абсолютных числах (n) и процентах (%)

Параметр	Значение
Общее число пациенток, n	291
Средний возраст	54,2 года
Морфология (наиболее частая форма)	Серозный РЯ – 46 %
Поздние стадии FIGO III–IV	57,1 % (III стадия – 50,9 %, IV стадия – 6,2 %)
Ранние стадии FIGO I–II	42,9 % (I стадия – 23,6 %, II стадия – 19,3 %)
Генетическое тестирование	13,5 %
Из них <i>BRCA1</i> мутация	2,1 %
Из них <i>BRCA2</i> мутация	1,3 %
Из них Синдром Линча	0,7 %
Использование CA-125	99,3 %
Использование МРТ	93,8 %
Использование КТ	83,4 %
Химиотерапия (общая)	85,8 %
Режим с карбоплатином	81,0 %
Режим с паклитакселом	84,7 %
Бевацизумаб (таргетная терапия)	22,7 %
Олапариб (PARP ингибитор)	0,7 %
Полная циторедукция	67 %
Неполная циторедукция	26,2 %
Не было операции	6,8 %
Активное лечение первичного заболевания	29,6 %
Получали терапию по поводу рецидива	15,5 %
На паллиативной терапии	3,4 %
Доля перенесших операцию или восстанавливающиеся после нее	15,5 %
В ремиссии (на момент опроса)	29,9 %
Отказавшихся от лечения	1,0 %
Другие состояния	5,1 %

Оценка психоэмоционального состояния выявила выраженную эмоциональную напряженность среди пациенток. Высокий уровень тревожности отмечали многие участницы: 56,5 % женщин испытывали страх неэффективности лечения, 51,0 % – страх смерти и 40,0 % – страх возможного рецидива заболевания. Почти половина респондентов (45,1 %) указывали на недостаток эмоциональной поддержки, особенно на этапе первичной диагностики, что подчеркивает необходимость развития психологического сопровождения в онкологической службе.

В исследовании также были выявлены факторы культурного характера, оказывающие влияние на своевременность обращения и приверженность лечению. К наиболее значимым относились: страх обращаться за медицинской помощью, укорененные представления о «фатальности» онкологического заболевания, дезинформация и склонность к использованию методов

нетрадиционной медицины. Эти факторы формируют неблагоприятную модель поведения пациентов и могут задерживать обращение за специализированной помощью.

Финансовые трудности, связанные с лечением и сопутствующими расходами, испытывали 54,5 % пациенток. Только 43,0 % пациенток сообщили, что получали медицинскую помощь полностью бесплатно. Анализ принятия решений показал, что более 66,0 % пациенток при выборе тактики лечения полностью зависели от рекомендаций лечащего врача, что отражено в таблице 4.

Таблица 4 – Социальные и культурные барьеры у пациенток с РЯ (n = 291), в процентах

Социальный параметр	Доля участниц, %
Финансовые трудности при лечении	54,5
Получали полностью бесплатное лечение	43,0
Полагались на рекомендации врача при выборе лечения	66,0
Ощущали страх неэффективности терапии	56,5
Испытывали страх смерти	51,0
Боялись рецидива заболевания	40,0
Не получали психологической поддержки	45,1
Испытывали страх обращаться за медицинской помощью	28,0
Доверяли нетрадиционной медицине	19,0
Не знали о симптомах рака яичника до диагноза	47,7
Не знали о влиянии наследственности на риск РЯ	35,8

Данные подчеркивают необходимость внедрения комплексного подхода, включающего не только клиническое лечение, но и психосоциальную поддержку, образовательные программы для повышения осведомленности о симптомах и наследственной предрасположенности, а также меры по устранению социально-экономических барьеров.

3.3 Молекулярно-генетическое исследование биологических образцов пациенток с раком яичников методом секвенирования нового поколения с целью определения мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*

В рамках морфологической верификации диагноза была проведена оценка степени злокачественности опухоли, а также определена пригодность биологического материала для последующего секвенирования геномных и транскриптомных вариантов. Гистологическое исследование, выполненное на данном этапе, явилось обязательным условием для подтверждения диагноза и обеспечения качества образцов, что обеспечило достоверность дальнейших молекулярно-генетических исследований.

Гистологическое исследование опухолевого материала проводилось на парафиновых срезах, окрашенных по методике гематоксилин-эозином. Анализ показал, что во всех наблюдениях морфологическая картина соответствовала СКВ3.

Основными характеристиками опухоли являлись:

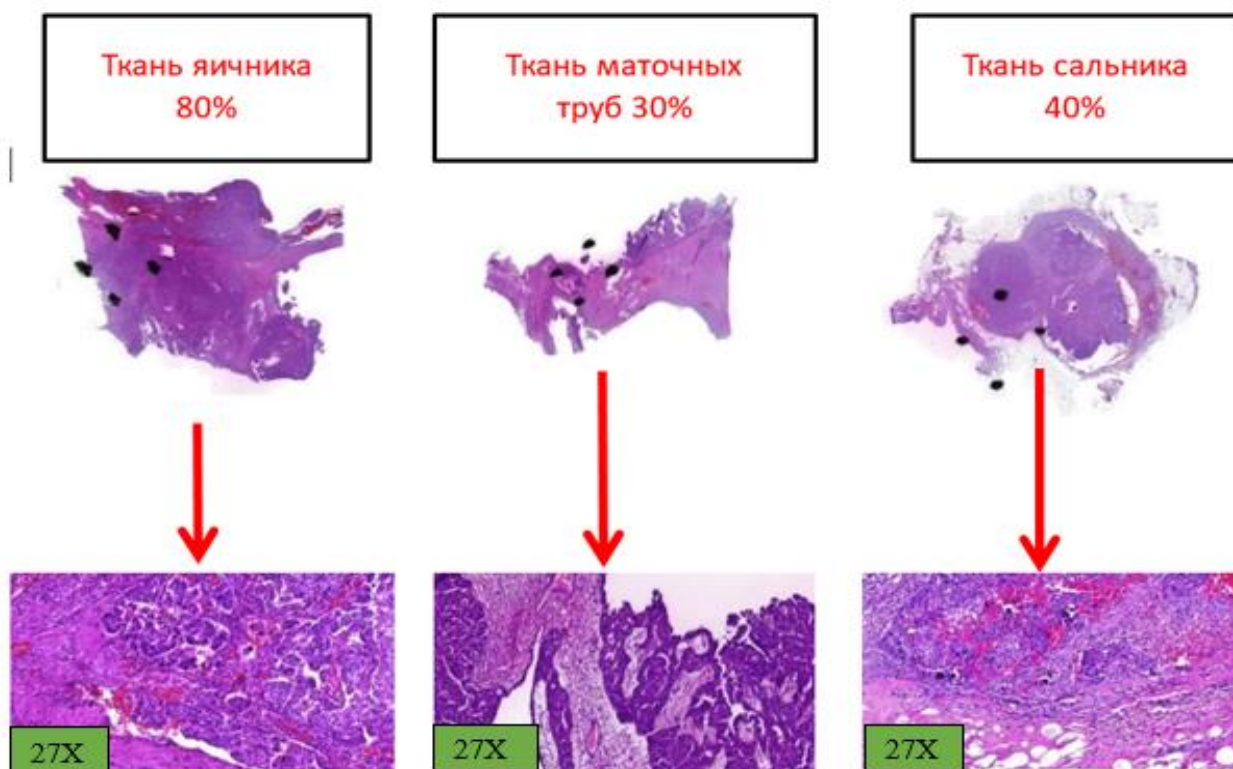
- выраженная клеточная и ядерная атипия;
- крупные полиморфные клетки с гиперхромными ядрами;
- высокий уровень митотической активности, включая атипичные митозы;
- наличие зон коагуляционного некроза и кровоизлияний;
- выраженный ядерно-цитоплазматический дисбаланс.

Особенности распределения гистологических изменений по анатомическим структурам:

- Яичники (80 % образцов): массивная опухолевая пролиферация с формированием сосочковых и солидных структур; клетки крупные, полиморфные, с гиперхромными ядрами; множественные митозы, в том числе атипичные; участки коагуляционного некроза.

- Маточные трубы (30 % образцов): инвазия опухолевых клеток в толщу стенки трубы, разрушение ворсинок, десквамация эпителия и распространение опухолевых элементов вдоль серозной оболочки, что указывает на тубарный путь прогрессирования.

- Сальник (40 % образцов): инфильтрация опухолевыми клетками, наличие очагов кровоизлияний и отека, выраженная реакция стромы и лимфоидная инфильтрация, что соответствует картине метастатического поражения (рисунок 15).



Верхний ряд – общий вид среза; нижний ряд – увеличение $\times 27$. Окраска: гематоксилин и эозин (H&E)

Рисунок 15 – Микроскопическая картина поражения тканей яичника (слева), маточных труб (в центре) и сальника (справа) у пациенток с СКВЗ РЯ

Таким образом, гистологический анализ подтвердил, что исследуемые опухоли соответствуют СКВЗ. Характерные морфологические признаки (атипия, высокая митотическая активность, наличие некрозов и кровоизлияний) свидетельствуют о высокой агрессивности процесса. Локализация поражения (яичники, трубы, сальник) отражает особенности распространения опухоли в малом тазу и брюшной полости. Полученные данные послужили основанием для допуска образцов к последующему этапу исследования – секвенированию геномных и транскриптомных вариантов.

При световой микроскопии гистологических срезов, окрашенных гематоксилин-эозином, во всех наблюдениях выявлена характерная морфологическая структура, соответствующая СКВЗ. Опухоль была представлена клеточными комплексами, формирующими сосочковые, железистоподобные и солидные структуры. Опухолевые клетки отличались крупными размерами, выраженным полиморфизмом, увеличенными гиперхромными ядрами и нарушенным ядерно-цитоплазматическим соотношением.

В ряде участков выявлены зоны коагуляционного некроза и кровоизлияний, а также высокая митотическая активность, включая атипичные митозы. Совокупность этих признаков свидетельствует о высокой агрессивности и быстром темпе роста опухоли (рисунок 16).

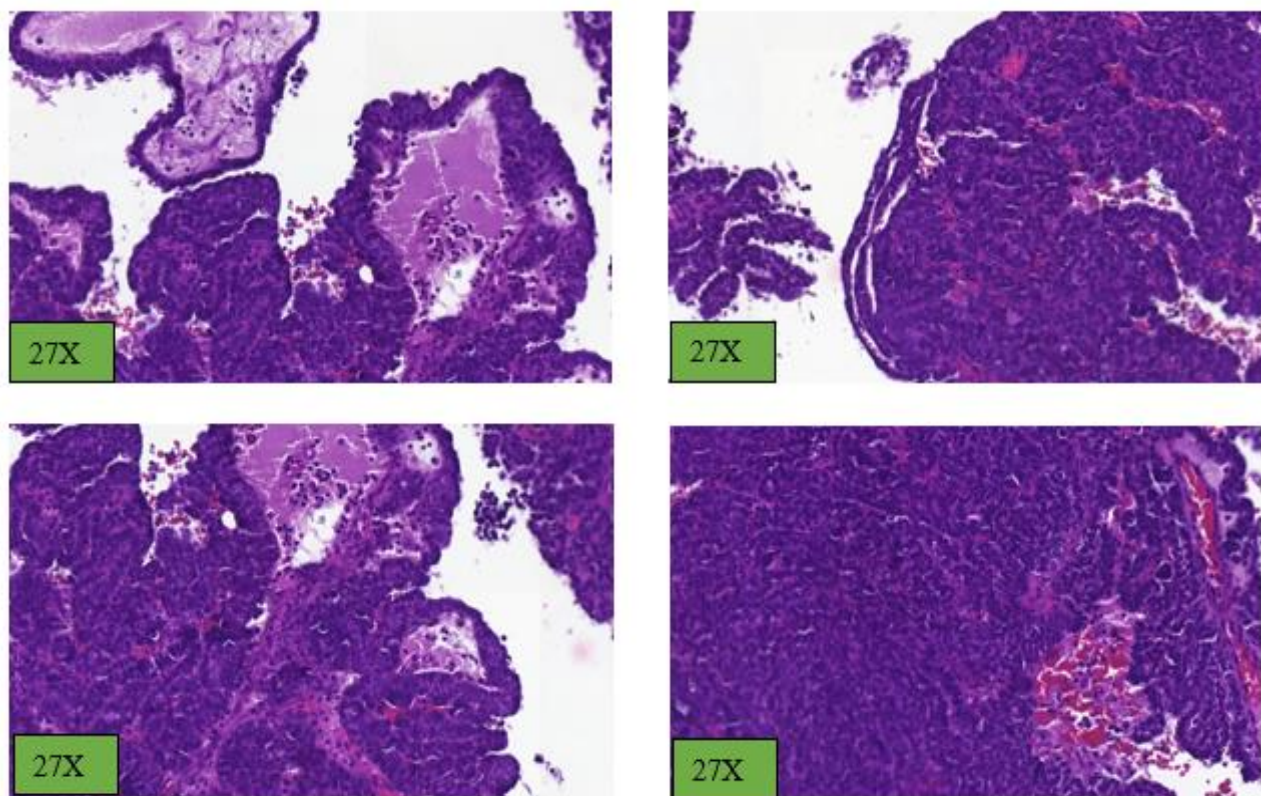


Рисунок 16 – Общая архитектура опухоли с сосочковыми структурами, выраженным клеточным атипизмом и митотической активностью-СКВЗ РЯ

3.3.1 Частота выявления соматических мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у пациенток с серозной карциномой яичников

По данным проведенного молекулярно-генетического анализа, соматические мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* были выявлены у 34 из 96 пациенток, что составило 35,4 % от всей изученной когорты. Таким образом, более чем у каждой третьей пациентки с СКВЗ выявлены нарушения, затрагивающие ключевые компоненты механизма гомологичной рекомбинации. Это подтверждает высокую частоту поражения *BRCA*-зависимого пути репарации ДНК при данном гистологическом варианте опухоли (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациенток (n = 96) по *BRCA*-статусу, в абсолютных числах (n) и процентах (%)

Наличие мутации <i>BRCA</i>	Частота случаев, n	Процент, %
Мутация выявлена	34	35,4
Мутация не выявлена	62	64,6
Итого	96	100,0

Высокая частота выявления мутаций *BRCA1/2* подтверждает необходимость не только нормативного включения *BRCA*-тестирования в стандартах диагностики серозного РЯ, но и его реального внедрения в рутинную клиническую практику. Несмотря на то что молекулярно-генетическое тестирование *BRCA1/2* уже предусмотрено национальными клиническими протоколами РК, его выполнение остается ограниченным и в рамках данного исследования было реализовано преимущественно за счет научного проекта. Это подчеркивает необходимость расширения доступности *BRCA*-тестирования для всех пациенток с серозным РЯ с целью персонализации лечения и своевременного назначения таргетной поддерживающей терапии.

Анализ мутационного спектра выявил его выраженную гетерогенность: Среди обнаруженных вариантов доминировали уникальные, встречавшиеся однократно мутации, что указывает на отсутствие одного основного повторяющегося варианта и отражает индивидуальную генетическую структуру опухолей.

Наиболее часто встречающейся оказалась мутация *BRCA2 c.336_337insCTGTC*, выявленная в четырех случаях. Еще десять вариантов регистрировались по два раза, включая *BRCA1 c.5278-2delA*, *BRCA2 c.5108Q1509insPVSYT* и *BRCA1 c.181T>G*, тогда как остальные 23 варианта были выявлены однократно. Подобная комбинация единичных и повторяющихся изменений свидетельствует о разнотипности механизмов повреждения ДНК и многообразии молекулярных путей, сопровождающих развитие СКВЗ.

Следует отметить, что в исследуемой когорте пациенток с СКВЗ не были выявлены наиболее известные founder-мутации *BRCA1/2*, характерные для отдельных этнических популяций, в частности *BRCA1 c.68_69delAG*, *BRCA1 c.5266dupC* и *BRCA2 c.5946delT*, широко распространенные среди лиц

ашкеназского происхождения. При этом выявленный спектр генетических изменений характеризовался преобладанием редких и уникальных вариантов при отсутствии доминирования отдельных повторяющихся мутаций, что свидетельствует о выраженной гетерогенности молекулярно-генетического профиля исследуемых опухолей. Полученные результаты указывают на ограниченную информативность подходов, основанных на поиске отдельных наиболее распространенных вариантов, и обосновывают целесообразность применения полноэкзонного NGS-секвенирования для комплексного анализа генов *BRCA1/2* у пациенток с СКВЗ.

Полученные результаты подчеркивают клиническую значимость выявления соматических мутаций в генах *BRCA1/2*, поскольку наличие таких изменений влияет не только на выбор лечебной тактики, включая возможность применения ингибиторов PARP, но и на стратификацию пациенток в рамках персонализированного подхода к лечению. Высокая частота нарушений гомологичной рекомбинации в исследуемой когорте подтверждает необходимость рутинного молекулярно-генетического тестирования пациенток с серозным РЯ для своевременного определения терапевтической стратегии и формирования индивидуализированного плана лечения (рисунок 17).

Дополнительно в рамках молекулярного анализа для каждой из выявленных мутаций был рассчитан показатель аллельной фракции (Allelic Fraction, AF), отражающий долю фрагментов ДНК, содержащих мутацию, по отношению к общему числу прочтений в конкретной позиции. Этот параметр рассматривается как дополнительный критерий при предположении герминативного или соматического происхождения. Градация значений аллельной фракции позволила условно выделить три диапазона. Значения AF выше 70 % преимущественно свидетельствуют о герминативной природе мутации, поскольку такие изменения, как правило, присутствуют во всех клетках организма. В то же время значения ниже 30 % характерны для соматических или мозаичных вариантов, ограниченных опухолевой тканью. Промежуточный диапазон аллельной фракции 30-70 % выявлен у 5 вариантов мутаций, что не позволяет однозначно определить их происхождение (герминальное или соматическое) и требует дополнительной верификации, включая анализ ДНК нормальной ткани и проведение клинико-генетического консультирования. В настоящем исследовании в промежуточную зону вошли пять вариантов мутаций, все – в гене *BRCA1*, и поскольку их значения AF близки к верхней границе диапазона, для окончательной оценки их природы необходим комплексный диагностический подход (рисунок 17, 18).

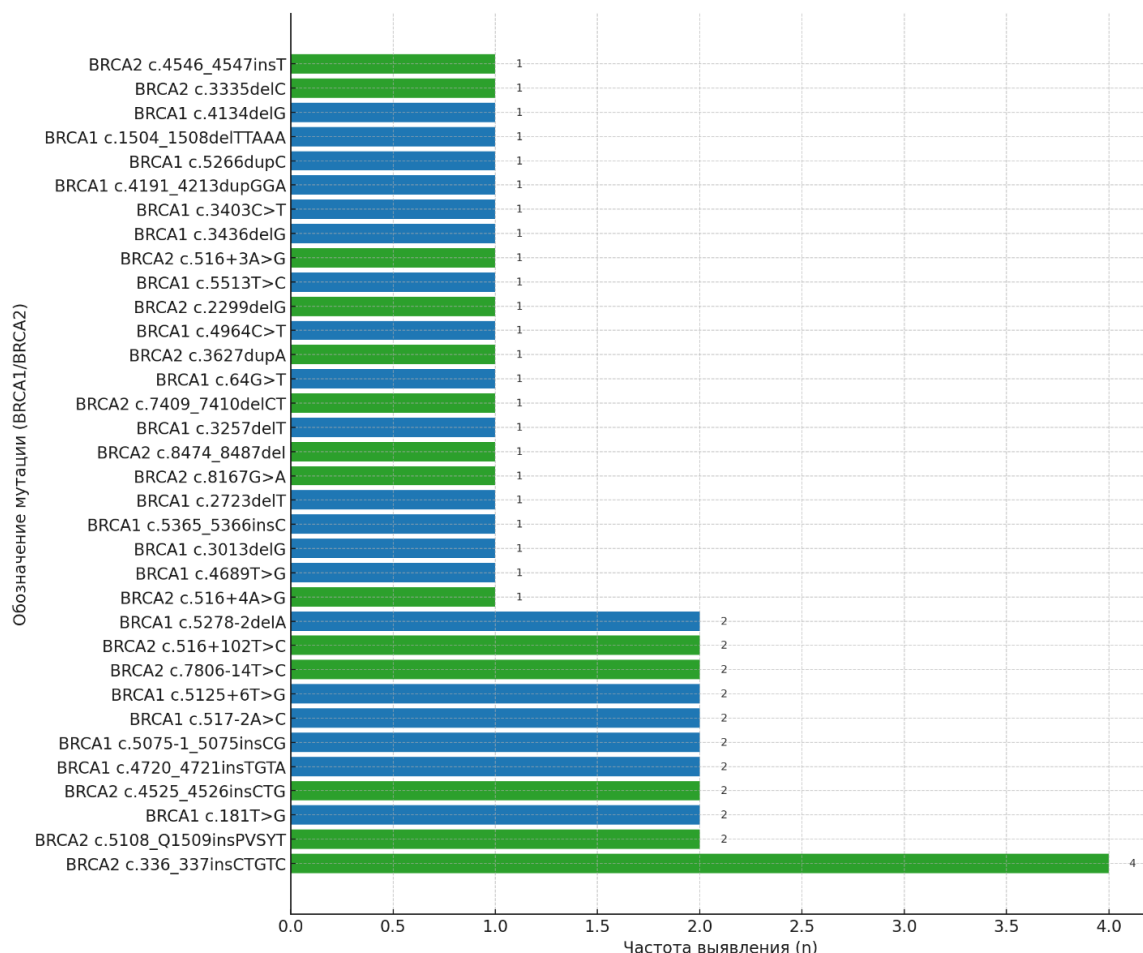
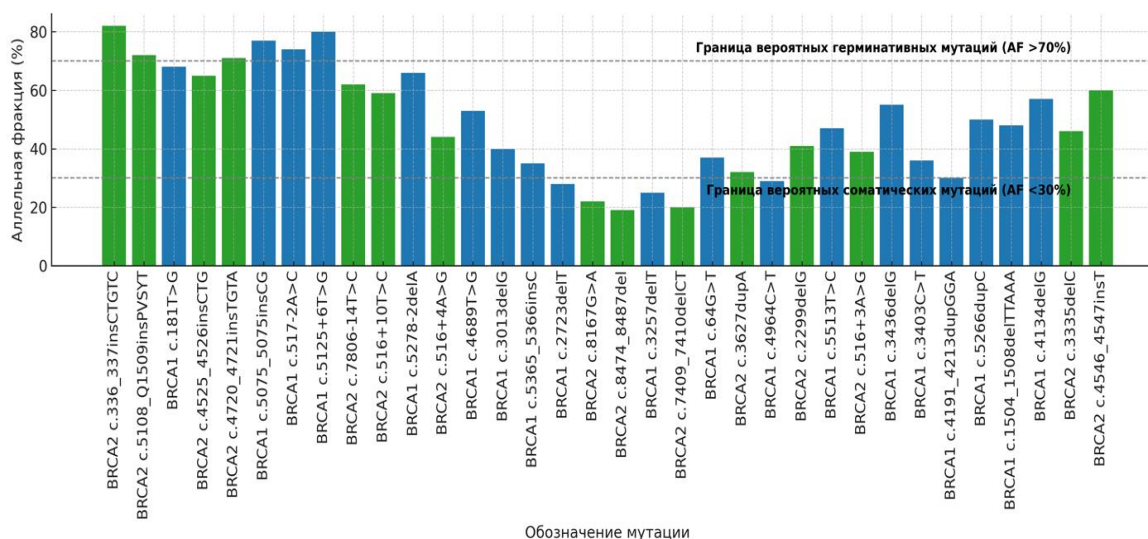


Рисунок 17 – Частота встречаемости различных соматических мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у пациенток с СКВЗ (n = 34)



Пунктирными линиями обозначены условные границы: AF < 30 % – вероятно соматические, AF > 70 % – вероятно герминативные

Рисунок 18 – Распределение аллельной фракции (%) выявленных вариантов *BRCA1* и *BRCA2* у 34 пациенток

3.3.2 Частота подтипов *BRCA*-мутаций

Из 96 пациенток, включенных в исследование, у 64,6 % ($n = 62$) не было выявлено соматических мутаций в генах *BRCA*. Положительный *BRCA*-статус зарегистрирован у 35,4 % ($n = 34$) пациенток. Среди них мутации *BRCA1* обнаружены у 24,0 % ($n = 23$) пациенток, тогда как мутации *BRCA2* выявлены у 11,4 % ($n = 11$). Таким образом, мутации в *BRCA1* встречались примерно в два раза чаще, чем мутации *BRCA2*, что соответствует данным мировой литературы, указывающим на более высокую распространенность нарушений *BRCA1* при РЯ СКВ3. Пациентки с мутацией *BRCA1*, как правило, отличаются более ранним возрастом постановки диагноза, большей чувствительностью к препаратам платины и лучшими показателями выживаемости без прогрессирования. Носительство *BRCA2*, напротив, ассоциируется с наиболее благоприятным прогнозом среди *BRCA*-ассоциированных опухолей, включая более длительные ответы на химиотерапию и PARP-ингибиторы.

Полученные данные подчеркивают важность стратификации пациенток не только по факту наличия мутации *BRCA*, но и по ее типу (*BRCA1* или *BRCA2*), что позволяет формировать более точные прогнозы и подбирать оптимальную схему поддерживающей терапии (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пациенток ($n = 96$) по подтипам *BRCA*-мутаций, в абсолютных числах (n) и процентах (%)

<i>BRCA</i> -статус	Частота случаев, n	Процент, %
<i>BRCA1</i>	23	24,0
<i>BRCA2</i>	11	11,4
Нет мутации	62	64,6
Итого	96	100,0

3.4 Ассоциации *BRCA*-статуса с клиническими характеристиками

3.4.1 Возрастная структура исследуемой когорты

Анализ возрастных характеристик обследованных пациенток ($n = 96$) показал, что заболевание преимущественно диагностируется у женщин старших возрастных групп. Средний возраст всех включенных пациенток составил $59,49 \pm 9,77$ года, при минимальном значении 31 год и максимальном 86 лет, что соответствует размаху в 55 лет. Такая структура согласуется с общепризнанными эпидемиологическими данными, согласно которым пик заболеваемости серозным РЯ приходится на постменопаузальный период. В исследуемой выборке большинство пациенток находилось в диапазоне позднего репродуктивного и перименопаузального возраста, что подтверждает типичный профиль риска для данной нозологии. Широкий возрастной диапазон отражает гетерогенность популяции и указывает на возможность развития заболевания как у относительно молодых женщин, так и у лиц пожилого возраста.

Сравнение полученных данных с международными эпидемиологическими исследованиями показывает их полную сопоставимость. В зарубежных когортах

медианный возраст при серозном РЯ обычно составляет 55-63 года, что подтверждает репрезентативность нашей выборки и ее соответствие общемировым трендам (рисунок 19).

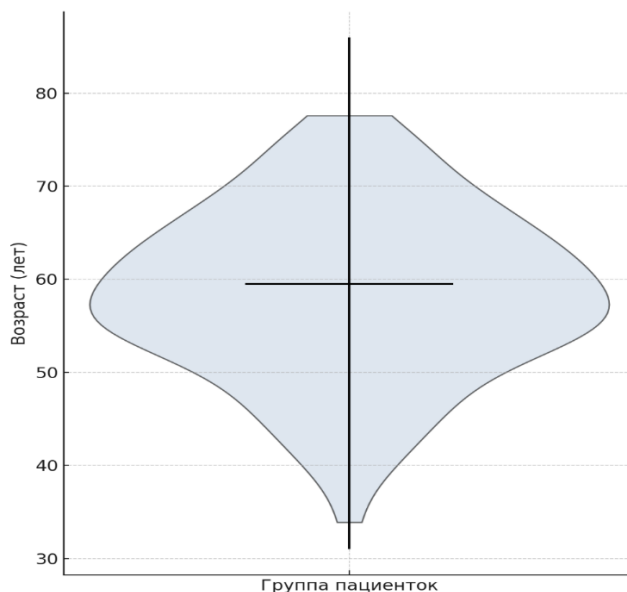


Рисунок 19 – Распределение возраста участниц исследования

3.4.2 Возраст на момент постановки диагноза

Средний возраст пациенток на момент первичного установления диагноза составил $55,85 \pm 9,90$ года, при границах от 27 до 84 лет и размахе 57 лет, что указывает на умеренную, но значимую вариабельность возрастных характеристик когорты.

Полученные данные свидетельствуют, что половина пациенток была диагностирована в интервале 49–61 года, что полностью согласуется с международными эпидемиологическими исследованиями, где медианный возраст постановки диагноза при РЯ составляет от 55 до 60 лет. Пациентки молодого возраста (моложе 40 лет) встречались значительно реже; однако данная группа представляет особый клинический интерес, поскольку в ней возрастает вероятность наличия герминальных мутаций *BRCA1/2*, что требует обязательного направления на генетическое консультирование (рисунок 20).

Таким образом, возрастная структура выборки и возраст на момент диагностики полностью соответствуют общемировым закономерностям распространенности серозного РЯ, что подтверждает репрезентативность и достоверность собранных данных.

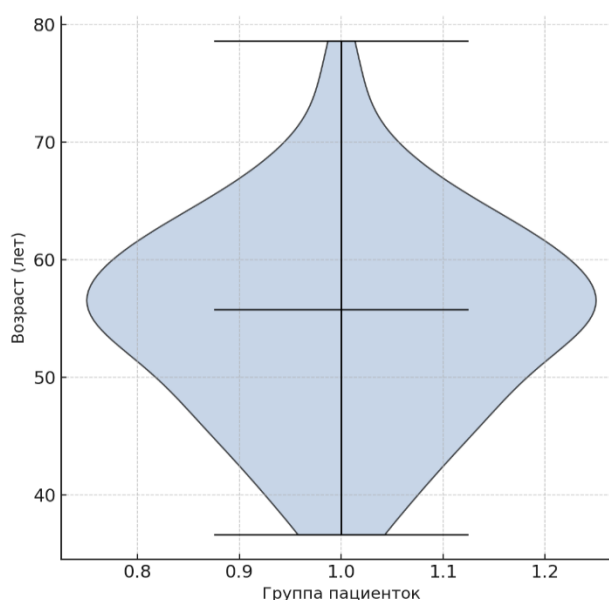


Рисунок 20 – Распределение возраста пациенток на момент постановки диагноза

3.4.3 Состояние пациенток на момент завершения наблюдения

Согласно проведенному анализу, из 96 пациенток, включенных в исследование, 55 (57,3 %) были живы на момент завершения наблюдения, тогда как 41 пациентка (42,7 %) имела зарегистрированный летальный исход. Таким образом, общая выживаемость в исследуемой когорте составила 57,3 %, что согласуется с данными международных источников, где 5-летняя общая выживаемость при ЭРЯ варьирует в диапазоне 40–60 % в зависимости от стадии, объема хирургического вмешательства и особенностей проведенного лечения.

Полученные результаты подтверждают актуальность персонализированного подхода к лечению: выявление *BRCA*-мутаций и стратификация риска позволяют индивидуализировать тактику ведения и потенциально снижать летальность (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациенток по исходам наблюдения (живы/летальный исход), в абсолютных числах (n) и процентах (%)

Состояние пациенток	Частота случаев, n	Процент, %
Живы на момент завершения наблюдения	55	57,3
Летальный исход	41	42,7
Итого	96	100,0

3.4.4 Клинико-морфологические характеристики опухолевого процесса

Анализ распределения пациенток по степени дифференцировки опухоли показал преобладание низкодифференцированных новообразований высокой степени злокачественности (G3), которые были выявлены у 59,4 % (n = 57) пациенток. Умеренно дифференцированные опухоли (G2) зарегистрированы у 29,2 % (n = 28), тогда как высокодифференцированные варианты (G1)

встречались значительно реже – лишь в 3,1 % (n = 3) случаев. Кроме того, у 8,3% (n = 8) пациенток степень дифференцировки не была определена (Gx), что отражает крайне агрессивный биологический потенциал опухоли (таблица 8).

Таблица 8 – Распределение пациенток в зависимости от степени дифференцировки опухоли, в абсолютных числах (n) и процентах (%)

Степень дифференцировки	Частота случаев, n	Процент, %
G1	3	3,1
G2	28	29,2
G3	57	59,4
Gx	8	8,3
Итого	96	100,0

Распределение по стадиям FIGO также указывает на преимущественно позднюю диагностику заболевания. Подавляющее большинство пациенток имели стадию III – 71,9 % (n = 69), а стадия IV была диагностирована у 11,5 % (n = 11), что суммарно отражает высокую долю распространенных опухолевых процессов.

Ранние стадии встречались существенно реже: стадия I зарегистрирована у 10,4 % (n = 10) пациенток, а стадия II – у 6,2 % (n = 6). Такое распределение подтверждает типичную для ЭРЯ тенденцию к позднему выявлению заболевания (таблица 9).

Таблица 9 – Распределение по стадиям FIGO, в абсолютных числах (n) и процентах (%)

Стадия по FIGO	Частота случаев, n	Процент, %
St I	10	10,4
St II	6	6,2
St III	69	71,9
St IV	11	11,5
Итого	96	100,0

3.4.5 Анализ распределения FIGO-стадий в зависимости от *BRCA*-статуса

Анализ распределения FIGO-стадий среди 96 пациенток показал схожую клиническую структуру заболевания независимо от *BRCA*-статуса. У пациенток без мутаций *BRCA1/2* стадия III была выявлена в большинстве случаев – 67,8%, что свидетельствует о преобладании поздней диагностики серозного РЯ. Ранние стадии регистрировались значительно реже (I стадия – 14,5 %, II стадия – 8,0 %), тогда как стадия IV встречалась у 9,7 % пациенток.

Сходная картина наблюдалась и у носительниц мутаций *BRCA1*, среди которых также преобладала стадия III – 78,3 %. Ранние стадии выявлялись крайне редко (I стадия – 4,3 %, II стадия – 0 %), а стадия IV была диагностирована у 17,4 %, что несколько выше, чем в *BRCA*-негативной группе.

У пациенток с мутациями *BRCA2* распределение FIGO-стадий также преимущественно смещено в сторону распространенных форм заболевания: стадия III составила 81,8 %, стадия IV – 9,1 %, тогда как стадии I и II диагностированы в 0 % и 9,1 % случаев, соответственно (рисунок 21).

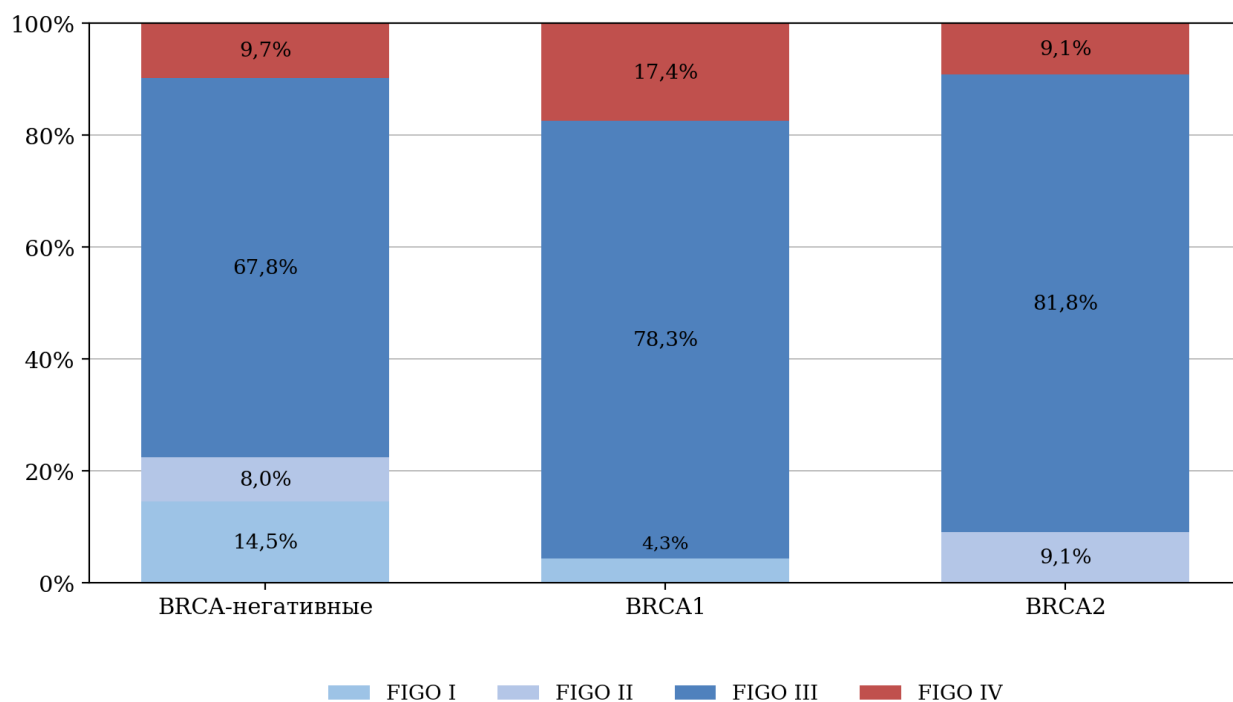


Рисунок 21 – Распределение стадий FIGO у пациенток с РЯ в зависимости от *BRCA*-статуса, в процентах

Проведенный сравнительный анализ с использованием критерия хи-квадрат Пирсона не выявил статистически значимых различий в распределении FIGO-стадий между тремя подгруппами ($\chi^2 = 6,227$; $df = 6$; $p = 0,398$). Таким образом, анализ распределения FIGO-стадий продемонстрировал единую для всех подгрупп тенденцию к позднему выявлению заболевания. Независимо от *BRCA*-статуса, у подавляющего большинства пациенток диагностировались распространенные формы серозного РЯ (III–IV стадии). Отсутствие статистически значимых различий между группами подтверждает, что наличие или отсутствие мутаций *BRCA1/2* не оказывает существенного влияния на стадии выявления заболевания в данной когорте. Эти данные подчеркивают сохраняющуюся проблему поздней диагностики и необходимость совершенствования программ раннего выявления РЯ.

По данным наблюдения на момент исследования, более половины пациенток (51%) находились в ремиссии, у 24 % отмечено лечение по поводу рецидива, первичное лечение – 2,1 %, паллиативное лечение – 2,1 %, у 20,8 % – иные клинические состояния.

Рецидив опухолевого процесса на момент завершения наблюдения зарегистрирован у 73 пациенток (76,0 %), в то время как у 23 пациенток (24,0 %) рецидивов не отмечалось.

Анализ первичного локализационного типа показал, что в большинстве случаев (96,9 %) опухоль имела яичниковое происхождение. Лишь у 3 пациенток (3,1 %) выявлено первичное поражение маточных труб и перитонеальная форма.

По результатам гистологического анализа у всех пациенток (100 %) был выявлен СКВЗ, что подтверждает однородность исследуемой когорты по морфологическому типу опухоли (таблица 10).

Таблица 10 – Клинико-морфологические характеристики пациенток (n = 96), в абсолютных числах (n) и процентах (%)

Показатель	Категория	Частота случаев, n	Доля случаев, %
Клинический статус на момент исследования	Ремиссия	49	51,0
	Лечение рецидива	23	24,0
	Первичное лечения	2	2,1
	Паллиатвное лечения	2	2,1
	Иные состояния	20	20,8
Наличие рецидива на момент завершения	Нет	23	24,0
	Да	73	76,0
Первичная локализация	Яичники	93	96,9
	Маточные трубы / перитонеальная форма	3	3,1
Гистологическая структура	Серозный РЯ	96	100,0
Итого		96	100,0

3.4.6 Характеристика уровня онкомаркера СА-125

Анализ концентраций СА-125 в общей выборке пациенток (n = 96) выявил выраженную вариабельность как исходных значений маркера, так и его уровней при рецидиве заболевания. Средний уровень СА-125 в совокупности составил 1619,8 Ед/мл, однако показатели существенно колебались – от 11 до 15 540 Ед/мл, что отражает значительную биологическую гетерогенность серозного РЯ.

У пациенток *BRCA*-негативной группы (n = 62) отмечены наиболее высокие исходные значения СА-125 среди всех подгрупп. Средний уровень маркера составил 1863,9 Ед/мл, при интервале от 11 до 15 540 Ед/мл. При рецидиве среднее значение СА-125 составило 321,8 Ед/мл, варьируя в пределах 0–4789 Ед/мл. Высокий размах значений указывает на выраженную неоднородность опухолевого процесса в данной группе и различия в биологическом поведении опухолей, не ассоциированных с мутациями *BRCA*.

У носительниц мутаций *BRCA1* (n = 23) исходный средний уровень СА-125 составил 1229,7 Ед/мл, при существенных колебаниях от 99 до 5000 Ед/мл. Эти показатели ниже, чем у *BRCA*-негативных пациенток, что может отражать иные биологические особенности *BRCA1*-ассоциированных опухолей. В момент рецидива средний уровень СА-125 равнялся 390,5 Ед/мл, диапазон показателей – 0–4562 Ед/мл. Широкий интервал значений подчеркивает гетерогенность течения заболевания и вариабельность ответа на терапию.

У пациенток с мутациями *BRCA2* ($n = 11$) исходный уровень СА-125 был самым низким среди всех подгрупп: среднее значение составило 1059,3 Ед/мл, при интервале 47–6081 Ед/мл. В период рецидива концентрации СА-125 также были ниже по сравнению с другими категориями пациенток: среднее значение составило 259,2 Ед/мл, диапазон – 7–1090 Ед/мл. Меньшая вариабельность данных может указывать на более однородное биологическое поведение *BRCA2*-ассоциированных опухолей и потенциально более благоприятный ответ на противоопухолевую терапию (рисунок 22).

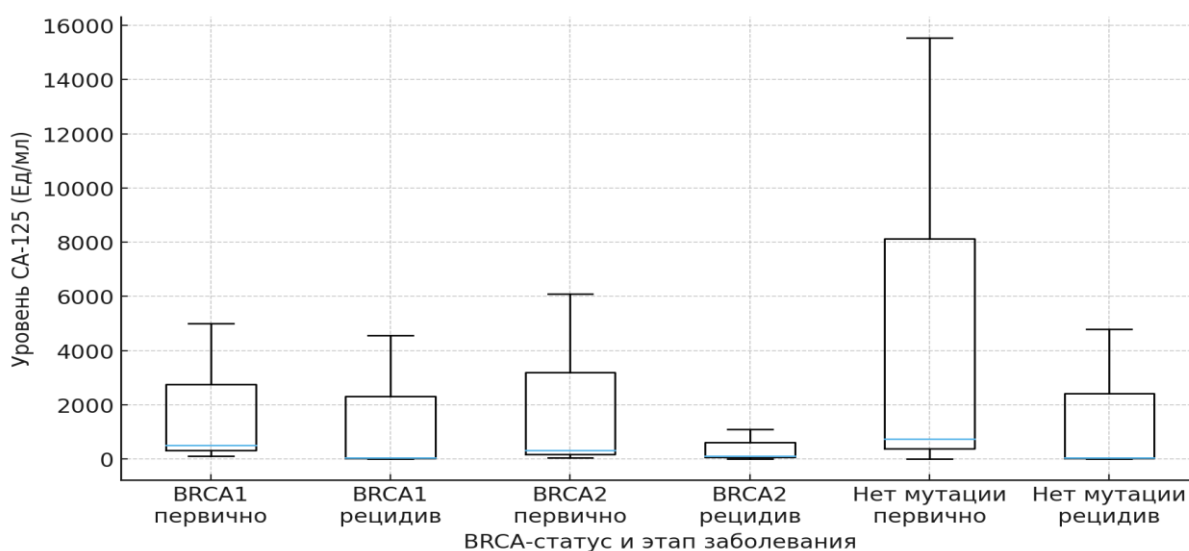


Рисунок 22 – Распределение уровней СА-125 при первичном выявлении и рецидиве заболевания в зависимости от *BRCA*-статуса пациенток с РЯ ($n = 96$)

Полученные результаты демонстрируют, что уровни СА-125 существенно различаются между подгруппами пациенток с разным *BRCA*-статусом. Наиболее высокие уровни СА-125 отмечены у пациенток без мутаций *BRCA1/2*, тогда как в группах *BRCA1* и особенно *BRCA2*-положительных больных средние значения маркера были ниже. Эта закономерность, выявленная в рамках настоящего исследования, может быть связана с биологическими особенностями *BRCA*-ассоциированных опухолей, для которых характерна повышенная чувствительность к платинсодержащей химиотерапии и PARP-ингибиторам. Более выраженный терапевтический ответ в этих подгруппах часто сопровождается более быстрым снижением уровня СА-125, что позволяет рассматривать данный показатель как дополнительный прогностический критерий при оценке динамики заболевания.

3.4.7 Семейный анамнез (наличие случаев РМЖ и РЯ у родственников)

Анализ семейного анамнеза показал, что у подавляющего большинства пациенток (94,8 %, $n = 91$) отсутствовали сведения о случаях РМЖ или РЯ у родственников первой линии. Наличие отягощенного семейного анамнеза было зафиксировано лишь у 5 пациенток (5,2 %), что может отражать как низкую выявляемость семейных форм заболевания в популяции, так и недостаточную

информированность пациенток о здоровье ближайших родственников (таблица 11).

Таблица 11 – Частота выявления отягощенного семейного анамнеза (n = 96), в абсолютных числах (n) и процентах (%)

Семейный анамнез (РМЖ и/или РЯ)	Частота случаев, n	Процент, %
нет	91	94,8
есть	5	5,2
Итого	96	100,0

3.4.8 Частота применения неоадьювантной химиотерапии

Золотым стандартом лекарственного лечения ЭРЯ является платинсодержащая комбинированная химиотерапия, преимущественно в режиме паклитаксел + карбоплатин. Данный режим применяется как в адьювантном, так и в неоадьювантном формате и рекомендован пациенткам со стадиями FIGO II–IV, демонстрируя оптимальное соотношение эффективности и переносимости. В случаях, когда первичная оптимальная циторедуктивная операция невозможна или сопряжена с высоким риском осложнений, национальные клинические рекомендации предусматривают проведение неоадьювантной химиотерапии (НАПХТ) с последующей интервальной циторедуктивной операцией. Такой подход позволяет уменьшить объем опухоли, повысить вероятность достижения оптимальной циторедукции и улучшить результаты хирургического лечения. В исследуемой когорте (n = 96) НАПХТ была проведена 54 пациенткам (56,2 %), тогда как 42 пациентки (43,8%) получили первичное хирургическое лечение без предоперационных курсов. Таким образом, более половины пациенток были направлены на НАПХТ, что соответствует современным клиническим рекомендациям при наличии распространенного опухолевого процесса (FIGO III–IV), значительного онкологического объема или сомнительных перспектив радикальной первичной операции (таблица 12).

Таблица 12 – Частота применения неоадьювантной химиотерапии (НАПХТ) у пациенток с РЯ (n = 96), в абсолютных числах (n) и процентах (%)

Применение НАПХТ	Частота случаев, n	Процент, %
нет	42	43,8
да	54	56,2
Итого	96	100,0

Среднее количество назначенных курсов составило $2,44 \pm 2,50$ (от 0 до 8), что отражает вариабельность тактики лечения и индивидуализацию схем в зависимости от распространенности процесса, клинического ответа и переносимости терапии. Высокая доля пациенток, получивших НАПХТ, соответствует современным подходам к лечению местнораспространенных

форм РЯ, ориентированный на максимальное снижение опухолевой массы и обеспечение условий для достижения оптимальной циторедукции.

3.4.9 Анализ взаимосвязи *BRCA*-статуса с проведением НАПХТ

Сравнительный анализ частоты применения НАПХТ показал, что у пациенток с выявленными мутациями *BRCA1* и *BRCA2* данный вид лечения проводился чаще, чем у *BRCA*-отрицательных пациенток (65,2% и 72,7% против 50,0 %, соответственно). Различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$), однако наблюдается выраженная клиническая тенденция к более частому использованию НАПХТ в группе пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ.

Эти результаты могут косвенно свидетельствовать о более частом выявлении заболевания на распространенных стадиях у носительниц *BRCA*-мутаций, что требует проведения предоперационной химиотерапии для уменьшения объема опухолевого поражения и повышения вероятности выполнения оптимальной циторедуктивной операции. Подобная зависимость подтверждается литературными данными, согласно которым наличие *BRCA*-мутаций ассоциируется с высокой чувствительностью опухоли к препаратам платины, что делает неоадьювантные режимы наиболее эффективными в данной группе (таблица 13).

Таблица 13 – Ассоциация *BRCA*-статуса с проведением неоадьювантной химиотерапии (НАПХТ), в абсолютных числах (n) и процентах (%)

<i>BRCA</i> -статус	НАПХТ «да» (n,%)	НАПХТ «нет» (n,%)	Частота случаев, n	Доля случаев, %
<i>BRCA1</i>	15 (65,2 %)	8 (34,8 %)	23	100,0
<i>BRCA2</i>	8 (72,7 %)	3 (27,3 %)	11	100,0
Нет мутации	31 (50 %)	31 (50 %)	62	100,0
Итого	54 (56,2 %)	42 (43,8 %)	96	100,0

3.4.10 Частота применения адьювантной химиотерапии

Среди 96 пациенток 86 (89,6 %) получили адьювантную химиотерапию (АПХТ) после хирургического вмешательства, тогда как 10 пациенток (10,4 %) не получали ее по различным причинам (медицинские противопоказания, отказ пациентки, прогрессирование до начала лечения). Таким образом, большинство пациенток проходили комбинированное лечение, что соответствует международным стандартам ведения больных с ЭРЯ. Среднее количество курсов АПХТ составило $4,37 \pm 2,01$ (от 0 до 9) (таблица 14).

Таблица 14 – Частота применения адьювантной полихимиотерапии (АПХТ) у пациенток с РЯ (n = 96), в абсолютных числах (n) и процентах (%)

Применение АПХТ	Частота случаев, n	Доля случаев, %
нет	10	10,4
да	86	89,6
Итого	96	100,0

Эти данные отражают индивидуальный подход к лечению: часть пациенток завершили полный рекомендованный курс (6–8 циклов), тогда как у некоторых лечение было прервано преждевременно (0–3 курса) из-за токсичности или осложнений. Высокая частота назначения АПХТ (89,6 %) отражает активное применение комбинированного лечения у пациенток с ЭРЯ и стремление к достижению максимального контроля над заболеванием. Анализ количества проведенных курсов имеет важное прогностическое значение, так как неполное выполнение химиотерапевтического протокола может ассоциироваться с более высоким риском рецидива и снижением общей выживаемости.

3.4.11 Анализ взаимосвязи *BRCA*-статуса с проведением АПХТ

Дополнительно была проведена оценка частоты назначения АПХТ в зависимости от *BRCA*-статуса. Согласно полученным данным, АПХТ была проведена у 91,3 % пациенток с мутациями *BRCA1* и у 91,0 % пациенток мутациями *BRCA2*, тогда как среди *BRCA*-отрицательных больных данный показатель составил 88,7 %. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p > 0,05$), отмечалась тенденция к более высокой частоте проведения АПХТ у пациенток с наличием мутаций в генах *BRCA1/2*, что может свидетельствовать о более последовательном выполнении рекомендованных схем системного лечения в данной когорте (таблица 15).

Таблица 15 – Ассоциация *BRCA*-статуса с проведением адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) ($n = 96$), в абсолютных числах (n) и процентах (%)

<i>BRCA</i> -статус	АПХТ «да» (n , %)	АПХТ «нет» (n , %)	Частота случаев, n	Доля случаев, %
<i>BRCA1</i>	21 (91,3 %)	2 (8,7 %)	23	100,0
<i>BRCA2</i>	10 (91,0 %)	1 (9,0 %)	11	100,0
Нет мутации	55 (88,7 %)	7 (11,3 %)	62	100,0
Итого	86 (89,6 %)	10 (10,4 %)	96	100,0

3.4.12 Хирургические характеристики и объем выполненных операций

Как показано в таблице 16, более половины пациенток (52,1 %) начинали лечение с диагностической биопсии, что отражает высокую долю клинических случаев, требовавших морфологической верификации диагноза до начала системной терапии. Циторедуктивное оперативное вмешательство на первом этапе было выполнено у 47,9 % больных.

Среди пациенток, которым проводилась циторедукция, преобладала отсроченная циторедуктивная операция после проведения НАПХТ (57,3 %), тогда как первичная циторедукция была выполнена в 42,7 % случаев. Такая тактика соответствует современным международным рекомендациям по лечению распространенных стадий РЯ (FIGO III–IV) и направлена на повышение вероятности достижения оптимальной циторедукции.

Преобладание открытого доступа (лапаротомии) (75,0 %) объясняется необходимостью выполнения расширенного объема хирургического вмешательства, включающего резекцию пораженных органов и структур брюшной полости с целью максимального удаления опухолевой массы.

Миниинвазивный доступ (лапароскопия) применялся в 17,7 % случаев: при этом в 7,3 % наблюдений была выполнена конверсия лапароскопического доступа в лапаротомический на основании интраоперационной оценки распространенности опухолевого процесса.

У 90,6 % пациенток хирургическое вмешательство включало выполнение гистерэктомии с двусторонней сальпингоофорэктомией и оментэктомией, что соответствует принципам онкогинекологической хирургии и свидетельствует о следовании тактике максимально возможной циторедукции, являющейся ключевым прогностическим фактором общей и безрецидивной выживаемости.

Таблица 16 – Хирургические характеристики пациенток с РЯ (n = 96), в абсолютных числах (n) и процентах (%)

Параметр	Категория	Частота случаев, n	Доля случаев, %
Этап операции	Биопсия	50	52,1
	Циторедукция операция	46	47,9
Тип циторедуктивной операции	Первичная циторедуктивная операция	41	42,7
	Отсроченная циторедуктивная операция	55	57,3
Хирургический доступ	Лапароскопия	17	17,7
	Лапаротомия	72	75,0
	Конверсия лапароскопии	7	7,3
Объем операции	Гистерэктомия с оментэктомией – нет	9	9,4
	Гистерэктомия с оментэктомией – да	87	90,6

3.4.13 Применение таргентной терапии (бевацизумаба) в первичном лечении

Бевацизумаб – это моноклональное антитело, относящееся к группе таргетных противоопухолевых препаратов. Его механизм действия основан на нейтрализации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который играет ключевую роль в формировании новых кровеносных сосудов, обеспечивающих рост и распространение опухоли. Блокируя VEGF, бевацизумаб подавляет ангиогенез, тем самым снижая способность опухоли к прогрессированию и метастазированию. Препарат применяется в комплексном лечении РЯ в сочетании с химиотерапией и в последующей поддерживающей терапии.

В выборке из 96 пациенток с СКВЗ проведен анализ частоты назначения бевацизумаба в составе первичного лечения. Согласно полученным данным,

анти-VEGF таргетная терапия была включена в схемы лечения у 19 пациенток, что составило 19,8 % от общего числа наблюдений. В то же время у большинства больных ($n = 77$; 80,2 %) применение данного препарата в первичной линии терапии не проводилось. В реальной клинической практике использование бевацизумаба на этапе первичного лечения ограничено и отмечается только у пятой части пациенток (таблица 17).

Полученные результаты отражают существующую клиническую практику, при которой антиангиогенная терапия назначается селективно – преимущественно пациенткам с высоким риском прогрессирования и неблагоприятными прогностическими признаками. В таких случаях препарат применяется в составе первичного лечения или при терапии рецидива заболевания.

Таблица 17 – Частота применения бевацизумаба в первичном лечении пациенток с серозным РЯ ($n = 96$), в абсолютных числах (n) и процентах (%)

Применение бевацизумаба	Частота случаев, n	Доля случаев, %
нет	77	80,2
да	19	19,8
Итого	96	100,0

3.4.14 Анализ времени до рецидива в зависимости от *BRCA*-статуса ($n = 73$)

Для оценки влияния *BRCA*-статуса на время до рецидива проведен анализ выживаемости методом Каплана–Мейера в когорте из 73 пациенток с ЭРЯ, у которых имелись рецидив и полные клинико-anamnestические данные. Распределение по подгруппам составило: *BRCA1* – 20 пациенток, *BRCA2* – 10 пациенток, *BRCA*-негативные – 43 пациентки.

По совокупной выборке среднее время до рецидива составило 17,3 месяца (95 % ДИ: 15,0–19,7).

При стратификации по *BRCA*-статусу установлено: среднее время до рецидива составило 16,9 мес. (95 % ДИ: 12,8–21,0) у пациенток с *BRCA1*-мутацией, 24,3 мес. (95 % ДИ: 17,3–31,4) у носительниц *BRCA2* и 15,8 мес. (95 % ДИ: 12,7–19,0) в *BRCA* -негативной группе (таблица 18).

Анализ времени до рецидива, выполненный методом Каплана–Мейера с применением критерия Log-rank (Mantel–Cox), не выявил статистически значимых различий между группами, сформированными по *BRCA*-статусу ($\chi^2 = 3,908$; $p = 0,142$). Полученные результаты не продемонстрировали статистически значимого влияния *BRCA1/2*-статуса на риск развития рецидива заболевания в исследуемой когорте. Вместе с тем наблюдалась тенденция к различиям показателей времени до рецидива между подгруппами (рисунок 23). Данная тенденция согласуется с литературными данными, предполагающими более высокую чувствительность *BRCA*-ассоциированных опухолей к препаратам платины, однако требует подтверждения в более масштабных и репрезентативных выборках.

Таблица 18 – Время до рецидива в зависимости от *BRCA*-статуса в исследуемой выборке (n = 73)

<i>BRCA</i> -статус	Месяц	Доверительный интервал (ДИ)	Статистический критерий
<i>BRCA1</i> (n = 20)	16,9	(95 % ДИ: 12,8-21,0)	$\chi^2 = 3,908$; p = 0,142
<i>BRCA2</i> (n = 10)	24,3	(95 % ДИ: 17,3-31,4)	
<i>BRCA</i> отрицательный (n = 43)	15,8	(95 % ДИ: 12,7-19,0)	
Среднее время до рецидива в совокупности (n = 73)	17,3	(95 % ДИ: 15,0-19,7)	

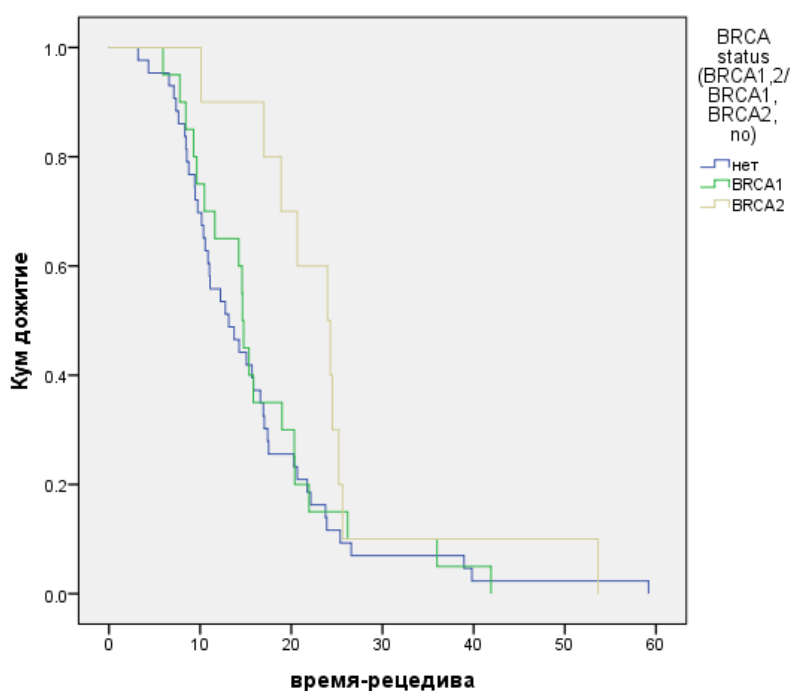


Рисунок 23 – Кривые Каплана–Мейера безрецидивной выживаемости в зависимости от *BRCA*-статуса (n = 73)

3.4.15 Анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от выполнения лимфаденэктомии (n = 73)

В анализ включены 73 пациентки с ЭРЯ, из которых 59 (80,8 %) не подвергались лимфаденэктомии и 14 (19,2 %) перенесли ее в рамках хирургического вмешательства. Все наблюдения были несцензурированными, то есть рецидив был зафиксирован у всех пациенток.

Анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от выполнения лимфаденэктомии показал сопоставимые результаты между группами. В подгруппе пациенток без лимфаденэктомии среднее время до рецидива составило 17,3 месяца (95 % ДИ: 14,5–20,1). У пациенток, которым была выполнена лимфаденэктомия, среднее время без прогрессирования достигало 17,5 месяца (95 % ДИ: 13,3–21,8).

В совокупной выборке среднее время безрецидивной выживаемости составило 17,3 месяца (95 % ДИ: 14,9–19,7), что отражает общую характеристику длительности периода до прогрессирования у пациенток исследуемой когорты.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии существенного влияния лимфаденэктомии на продолжительность безрецидивного периода в данной когорте.

Кривые Каплана–Мейера продемонстрировали сопоставимые показатели безрецидивной выживаемости в обеих подгруппах. Согласно результатам сравнительного анализа с применением Log-rank теста (Mantel–Cox), статистически значимых различий между группами не выявлено ($\chi^2 = 0,022$; $p = 0,882$). Эти данные указывают на отсутствие достоверного влияния выполнения лимфаденэктомии на время до рецидива в исследуемой когорте (рисунок 24).

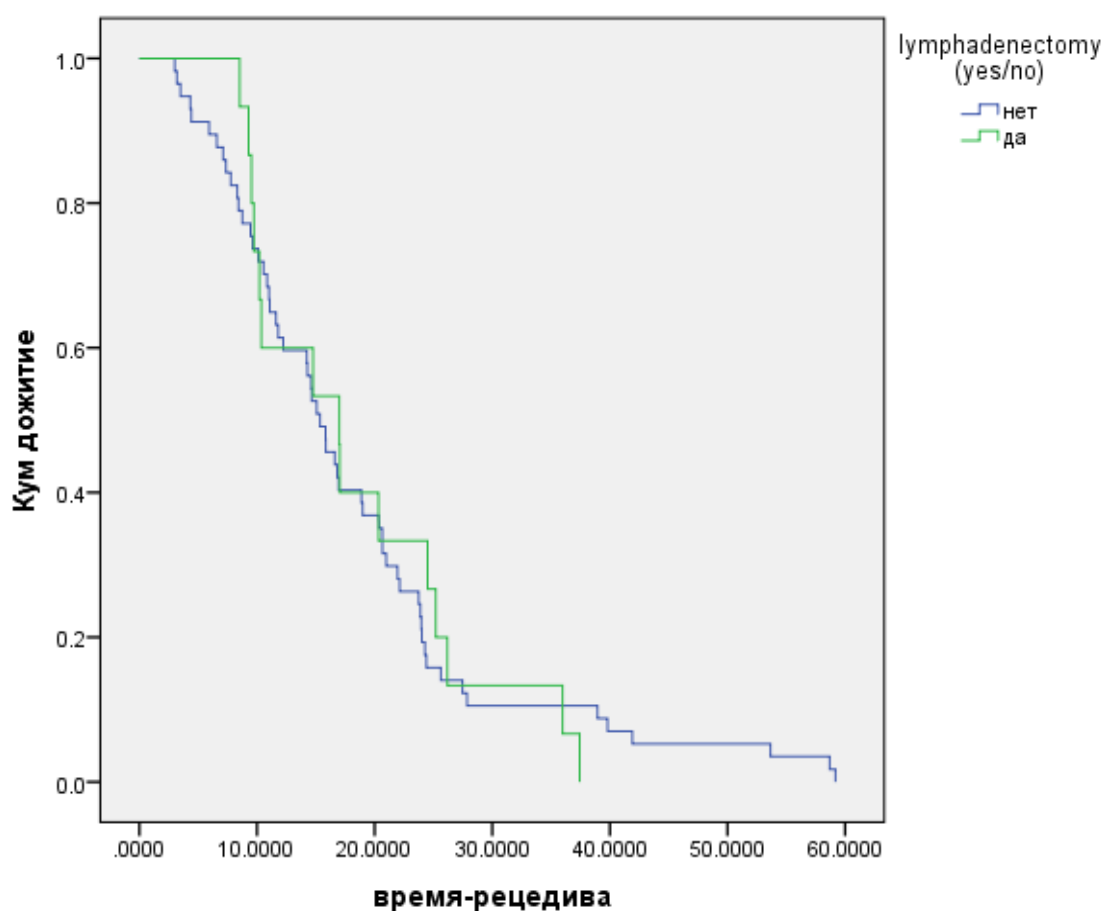


Рисунок 24 – Кривые Каплана–Мейера безрецидивной выживаемости в зависимости от выполнения лимфаденэктомии (n = 73)

3.4.16 Анализ общей выживаемости в зависимости от *BRCA*-статуса и применения PARP-ингибитора олапариба

Анализ показателей общей выживаемости в исследуемой когорте (n = 96) продемонстрировал выраженную зависимость исходов заболевания от молекулярно-генетических характеристик и использования таргетной терапии.

Анализ применения олапариба в исследуемой когорте показал, что поддерживающая терапия ингибитором PARP назначалась исключительно пациенткам с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*, тогда как среди *BRCA*-негативных случаев олапариб не применялся.

В подгруппе *BRCA1*-положительных пациенток олапариб был использован у 14 из 23 больных (60,9 %), что отражает высокую частоту назначения препарата данной категории. Среди пациенток с мутациями *BRCA2* поддерживающая терапия была проведена у 7 из 11 пациенток (63,6 %).

В целом по выборке олапариб был назначен 21 из 96 пациенток (21,9 %), причем во всех случаях препарат назначался пациенткам с положительным *BRCA*-статусом. Эти данные подчеркивают соответствие реальной клинической практики международным рекомендациям, предусматривающим назначение ингибиторов PARP преимущественно пациенткам с мутациями *BRCA1/2* (рисунок 25).

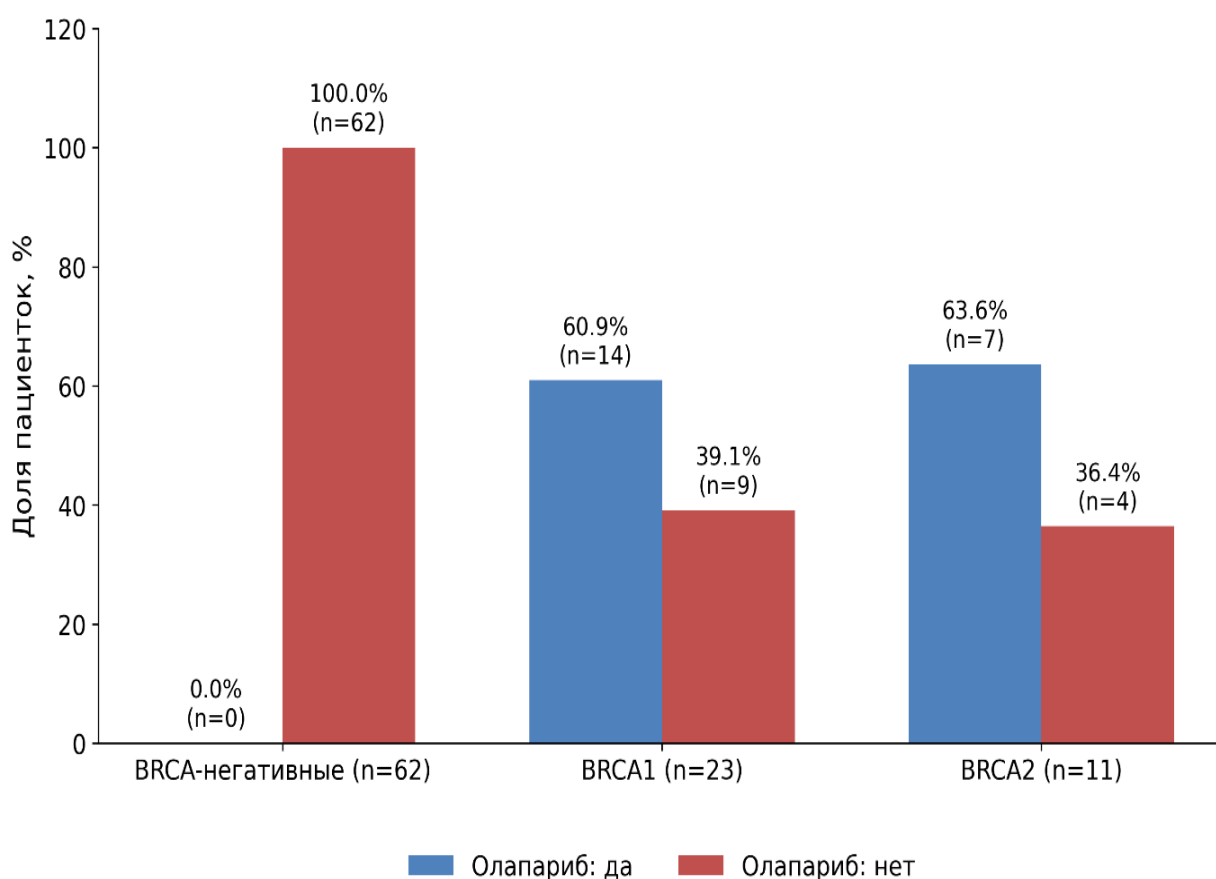


Рисунок 25 – Частота применения PARP-ингибитора олапариба у пациенток с серьезным РЯ (n = 96)

Построенные кривые Каплана–Мейера позволили оценить особенности общей выживаемости в зависимости от применения олапариба и *BRCA*-статуса пациенток. В группе с отрицательным *BRCA*-статусом, где подавляющее большинство пациенток не получали олапариб (n = 62), наблюдалось

постепенное снижение кривой общей выживаемости с сохранением наблюдения более 90 месяцев. Среднее время дожития в этой подгруппе составило 58,8 месяца (95 % ДИ: 49,5–68,1), что соответствует наблюдаемым показателям общей выживаемости при отсутствии поддерживающей терапии PARP-ингибитором (рисунок 26).

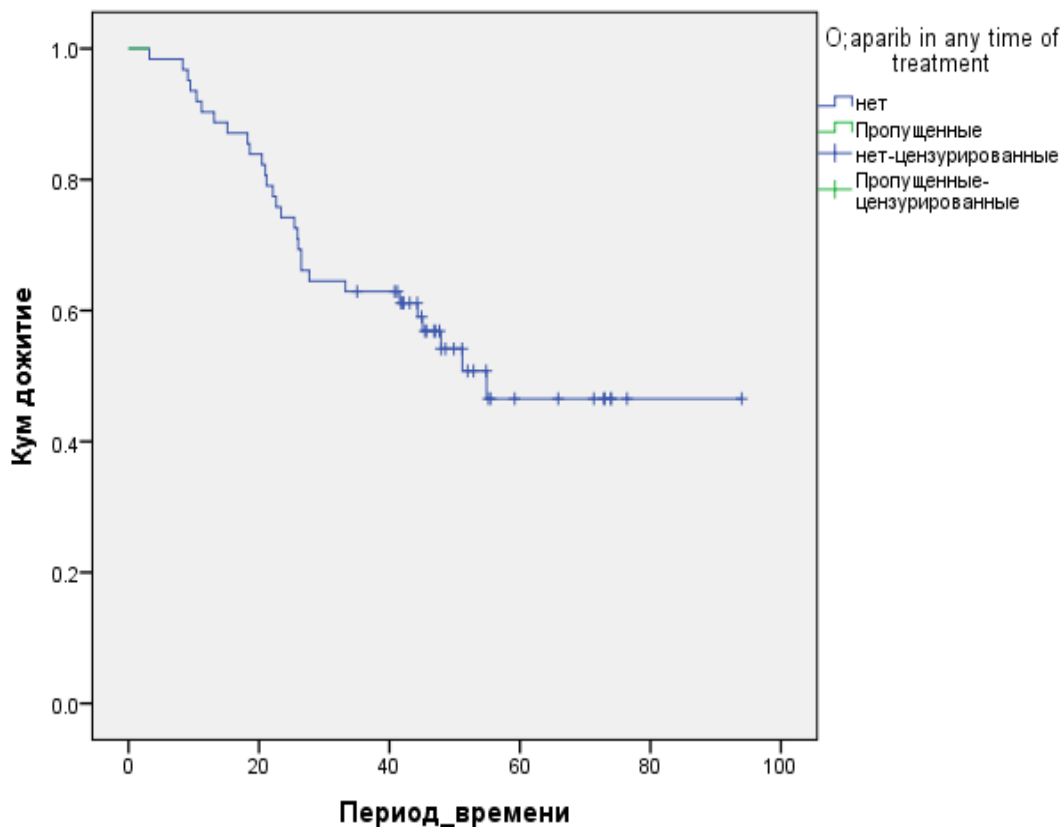


Рисунок 26 – Кривая Каплана–Мейера общей выживаемости у пациенток с отрицательным *BRCA*-статусом (n = 62)

У пациенток с мутациями *BRCA1* (n = 23) были получены иные результаты анализа выживаемости: большинство из них получали терапию олапарибом (14 из 23; 60,9 %). На кривой Каплана–Мейера в данной подгруппе формировалось выраженное плато, что отражает длительное сохранение высокой кумулятивной доли выживших. Среднее время общей выживаемости у пациенток с *BRCA1*-мутациями составило 67,3 месяца (95 % ДИ: 57,3–77,2), что превышает показатели *BRCA*-негативной группы (рисунок 27).

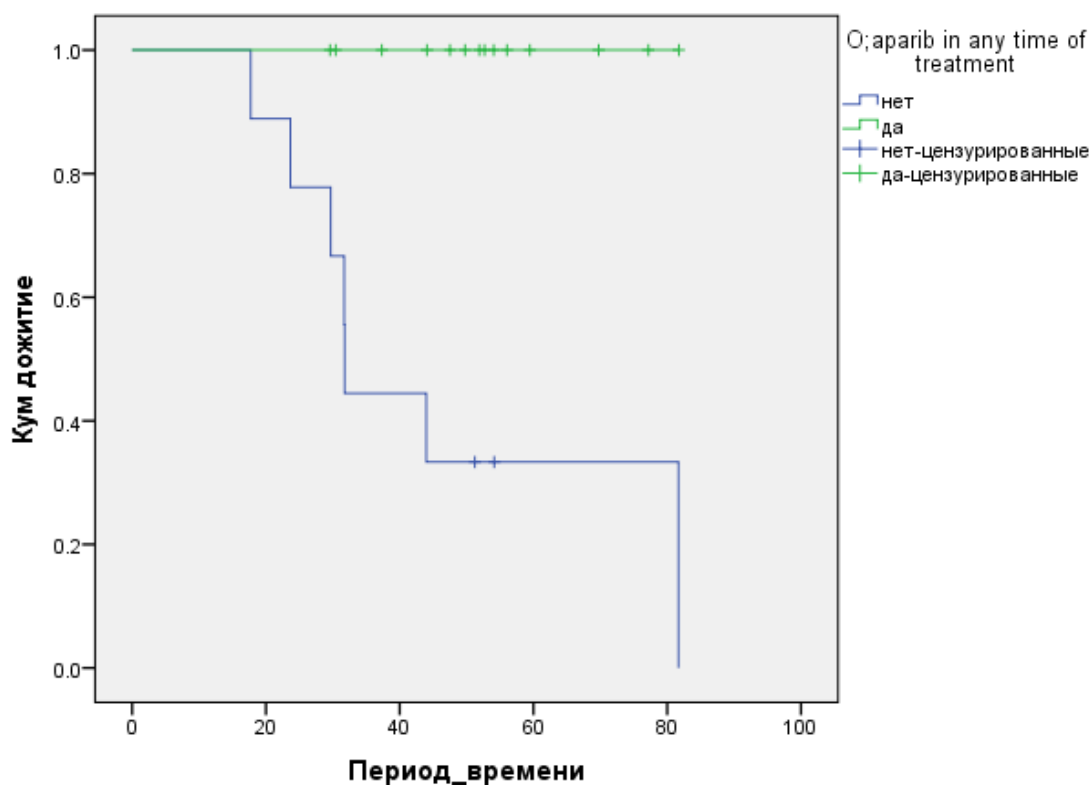


Рисунок 27 – Кривые Каплана–Мейера общей выживаемости у пациенток с положительным *BRCA1*-статусом в зависимости от применения олапариба (n = 23)

Для носительниц *BRCA2* (n = 11), среди которых также преобладали пациентки, получавшие олапариб (7 из 11; 63,6 %), характерно также продолжительное сохранение высокой выживаемости. Средняя общая выживаемость составила 59,8 месяца (95 % ДИ: 47,4–72,2), а на кривой формировалось выраженное длительное плато, что отражает благоприятную динамику при использовании поддерживающей терапии PARP-ингибитором.

Несмотря на видимые различия кривых, Log-rank тест не подтвердил их статистическую значимость ($\chi^2 = 3,908$; p = 0,142). Вероятнее всего, отсутствие достоверности связано с ограниченной численностью подгрупп и высокой долей пациентов, которые оставались живы на момент завершения наблюдения. Тем не менее визуальный анализ демонстрирует выраженную тенденцию к более высокой общей выживаемости у пациенток, получавших олапариб, особенно среди носительниц мутаций *BRCA1/2*. Такой характер кривых согласуется с литературными данными о высокой эффективности PARP-ингибиторов у пациенток с *BRCA*-ассоциированными опухолями и подчеркивает клиническую значимость назначения олапариба как поддерживающей терапии (рисунок 28).

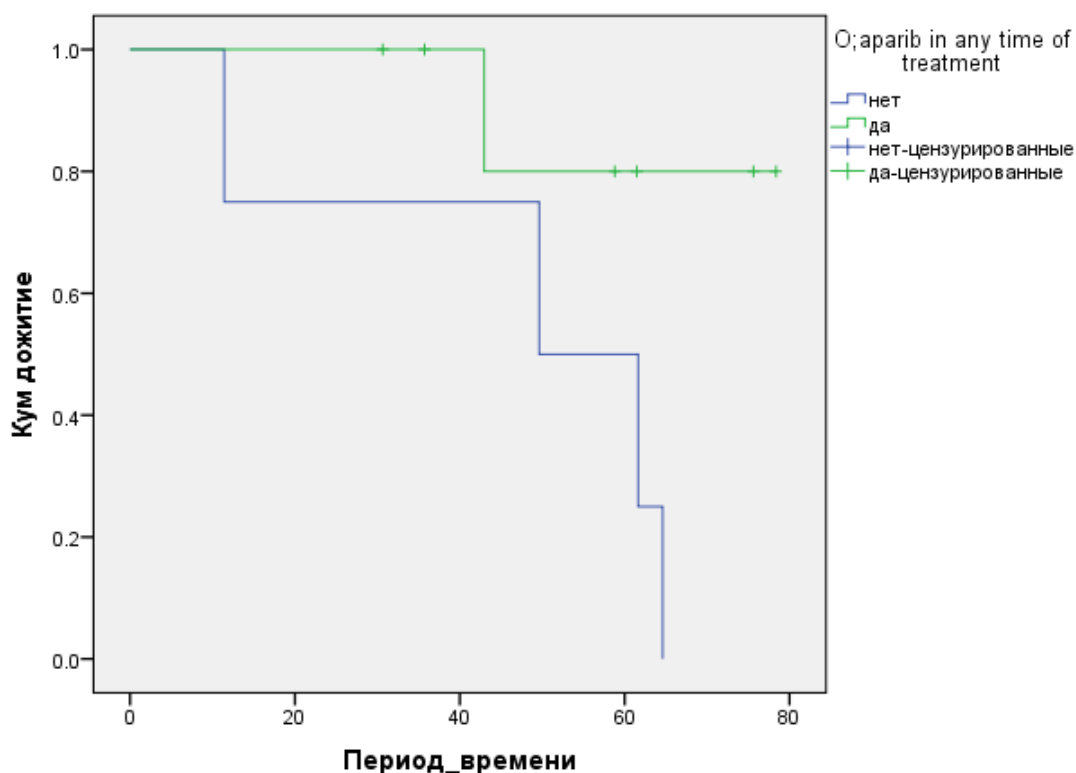


Рисунок 28 – Кривые Каплана–Мейера общей выживаемости у пациенток с положительным *BRCA2*-статусом в зависимости от применения олапариба (n = 11)

Наличие *BRCA*-мутаций и применение олапариба ассоциировались с тенденцией к увеличению времени до прогрессирования и общей выживаемости. Эти результаты согласуются с международными данными (исследования SOLO1, SOLO2, PRIMA), подтверждающими эффективность поддерживающей терапии PARP-ингибиторами у *BRCA*-положительных пациенток и подчеркивают важность молекулярного тестирования при постановке диагноза, а также расширения доступа к персонализированной терапии в клинической практике Казахстана.

3.4.17 Анализ времени до рецидива в зависимости от *BRCA*-статуса и применения PARP-ингибитора олапариба

В исследуемую когорту включены 73 пациентки с зарегистрированным рецидивом заболевания, распределенные по *BRCA*-статусу и факту получения PARP-ингибитора олапариба в составе лечения. Основное сравнение проводилось между тремя клиническими подгруппами:

- *BRCA*-отрицательные без терапии олапарибом (n = 43);
- *BRCA*-положительные пациентки без терапии олапарибом, включая носительниц *BRCA1* (n = 8) и *BRCA2* (n = 4), всего n = 12;
- *BRCA*-положительные пациентки, получавшие олапариб, включая носительниц *BRCA1* (n = 12) и *BRCA2* (n = 6), всего n = 18.

У *BRCA*-отрицательных пациенток, не получавших олапариб, среднее время до рецидива составило 15,9 месяца (95 % ДИ: 12,78–19,01). Этот показатель соответствует типичному течению заболевания при отсутствии мутаций *BRCA* и без применения поддерживающей терапии PARP-ингибитором.

В группе *BRCA1*-положительных пациенток, не получавших олапариб, среднее время до рецидива было сопоставимым и составило 16,9 месяца (95 % ДИ: 9,05–24,87). У *BRCA2*-положительных пациенток без терапии соответствующий показатель составил – 19,6 месяца (95 % ДИ: 12,80–26,49), что согласуется с данными литературы о более благоприятной динамике при *BRCA2*-ассоциированных опухолях.

Среднее время до рецидива отмечен у пациенток, получавших олапариб. В этой группе среднее время до рецидива составило: 16,8 месяца у носительниц *BRCA1*, получавших олапариб (95 % ДИ: 12,37–21,39), 27,5 месяца у носительниц *BRCA2* (95 % ДИ: 17,02–38,08), что подчеркивает выраженный клинический эффект поддерживающей терапии PARP-ингибитором у *BRCA*-ассоциированных опухолей, особенно при наличии мутаций *BRCA2* (таблица 19).

Таблица 19 – Взаимосвязь *BRCA*-статуса, применения олапариба и времени до рецидива (n = 73), представленная в абсолютных числах

<i>BRCA</i> -статус	Месяц	ДИ:	Статистический критерий
<i>BRCA1</i> «+», не получавшие Олапариб (n = 8)	16,9	(95 % ДИ: 9,05-24,87)	$\chi^2 = 0,379$; p = 0,538
<i>BRCA2</i> «+», не получавшие Олапариб (n = 4)	19,6	(95 % ДИ: 12,80-26,49)	
<i>BRCA1</i> «+», получавшие Олапариб (n = 12)	16,8	(95 % ДИ: 12,37-21,39)	
<i>BRCA2</i> «+», получавшие Олапариб (n = 6)	27,5	(95 % ДИ: 17,02-38,08)	
<i>BRCA</i> «-», (n = 43)	15,9	(95 % ДИ: 12,78-19,01)	

В группе пациенток с отрицательным *BRCA*-статусом, не получавших поддерживающую терапию олапарибом (n = 43), на кривой Каплана–Мейера отмечалось наиболее быстрое снижение показателей безрецидивной выживаемости среди исследованных подгрупп. Уже в первые 10–15 месяцев наблюдения отмечалось выраженное накопление событий (рецидивов), что отражает раннее прогрессирование заболевания в данной группе.

По мере увеличения времени наблюдения кривая продолжает последовательно снижаться, достигая минимальных значений к 40–60 месяцам. Полученные результаты согласуются с опубликованными данными о том, что при отсутствии дефектов системы гомологичной рекомбинации и без назначения PARP-ингибиторов серозный РЯ протекает более агрессивно, характеризуясь более коротким временем до рецидива и низкой вероятностью долгосрочного безрецидивного выживания (рисунок 29).

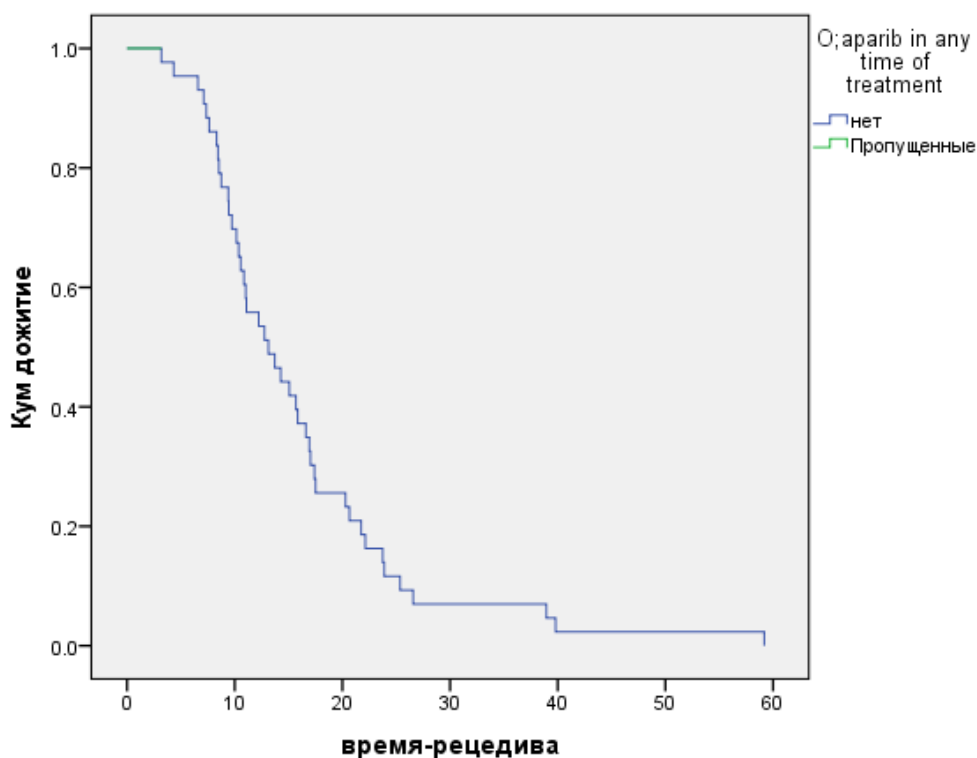


Рисунок 29 – Кривая Каплана–Мейера времени до рецидива у *BRCA*-отрицательных пациенток (n = 43)

Анализ времени до рецидива у пациенток с мутациями *BRCA1* (n = 20), стратифицированный по факту применения олапариба, продемонстрировал схожую форму кривых Каплана–Мейера, однако с умеренным преимуществом в группе, получавшей PARP-ингибитор.

У пациенток с мутацией *BRCA1*, не получавших олапариб (n = 8), отмечалось постепенное снижение показателей безрецидивной выживаемости, при этом у большинства пациенток рецидив развивается в первые 20 месяцев наблюдения.

В группе с мутациями *BRCA1*, получавших поддерживающую терапию олапарибом (n = 12), кривая Каплана–Мейера демонстрирует более плавное снижение по сравнению с подгруппой без лечения. Для данной группы наблюдалось более медленное накопление событий, у части пациенток оставалась без признаков рецидива в более поздних сроках наблюдения. Такая динамика указывает на потенциальный клинический эффект PARP-ингибитора в отсрочке прогрессирования заболевания у носительниц *BRCA1*-мутаций (рисунок 30).

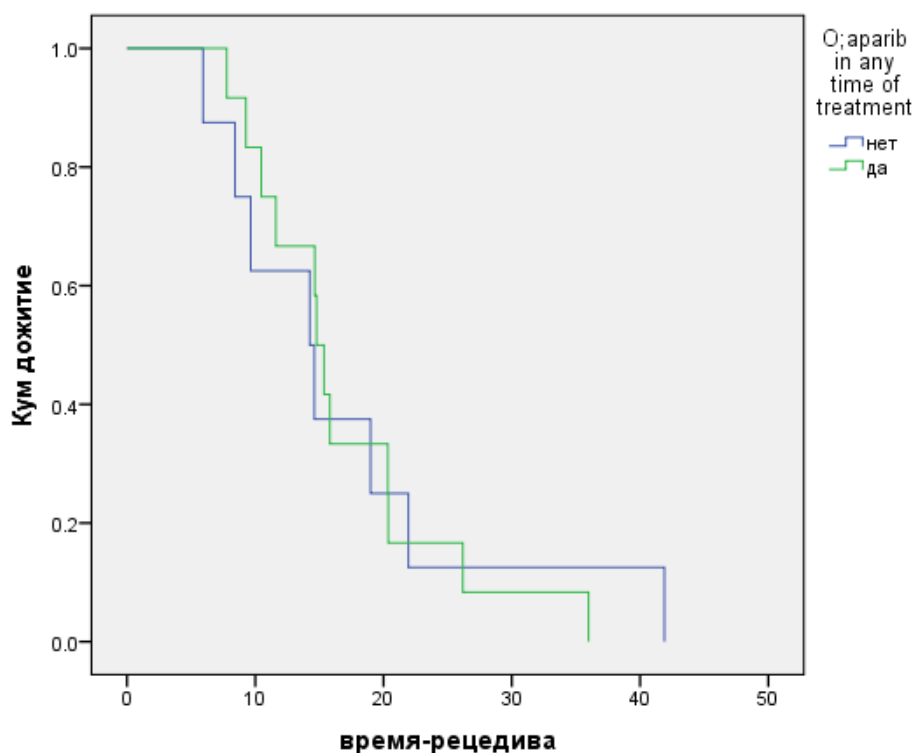


Рисунок 30– Кривые Каплана–Мейера времени до рецидива у *BRCA1* положительных пациенток в зависимости от применения олапариба (n = 20)

Анализ подгруппы пациенток с мутациями *BRCA2* (n = 10) продемонстрировал отчетливые различия в характере наступления рецидива в зависимости от применения поддерживающей терапии олапарибом.

У пациенток с мутацией *BRCA2*, не получавших олапариб (n = 4), кривая Каплана–Мейера демонстрирует более быстрое снижение кумулятивной доли безрецидивной выживаемости. Рецидивы в этой группе возникали в более ранние сроки, что отражает менее благоприятное течение заболевания при отсутствии PARP-ингибиторной терапии. Напротив этому, у пациенток с мутацией *BRCA2*, получавших олапариб (n = 6) наблюдалась выражено более пологая и стабильная динамика кривой. Снижение показателей безрецидивной выживаемости происходило позже и более медленно, что может свидетельствовать об увеличении времени до рецидива. Поддерживающая терапия ассоциируется с сохранением безрецидивного статуса на протяжении значительно более длительного времени по сравнению с пациентками без олапариба. Такое различие в форме и наклоне кривых согласуется с данными мировой литературы, согласно которым *BRCA2*-ассоциированные опухоли демонстрировали высокую чувствительность к PARP-ингибиторам, что обеспечило более выраженный клинический эффект и отсроченное прогрессирование заболевания при использовании олапариба (рисунок 31).

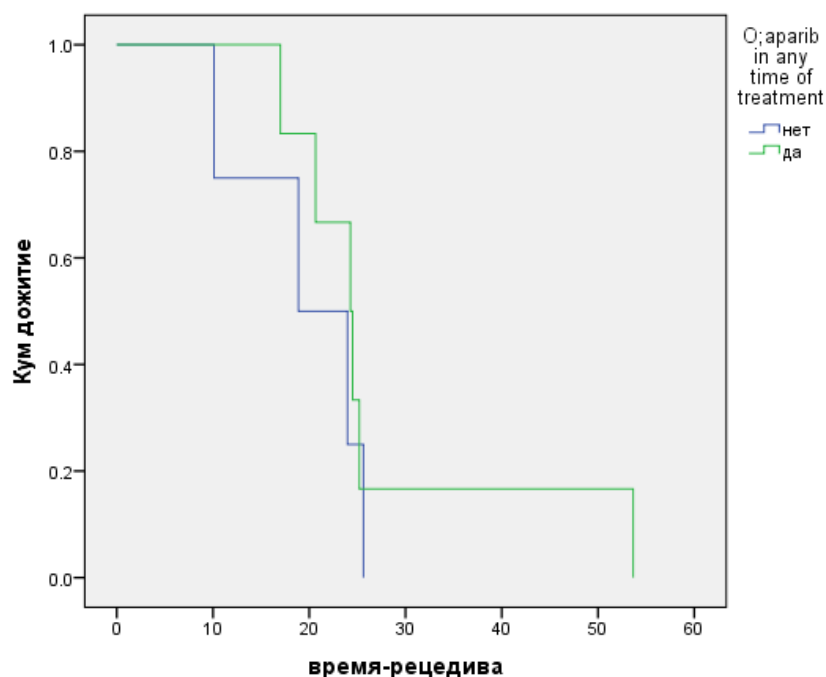


Рисунок 31– Кривые Каплана–Мейера времени до рецидива у *BRCA2* положительных пациенток с/без терапии олапарибом (n = 10)

Полученные результаты подтверждают, что *BRCA*-статус является значимым прогностическим фактором, а применение PARP-ингибитора олапариба способно удлинять время без прогрессирования. Эти данные согласуются с результатами международных исследований SOLO1 и PRIMA, в которых поддерживающая терапия олапарибом у *BRCA*-положительных пациенток снижала риск рецидива и продлевала безрецидивный период.

3.4.18 *BRCA*-ассоциированный РЯ: клиническое наблюдение

В рамках диссертационного исследования ранее опубликованы результаты, включающие клиническое наблюдение *BRCA*-ассоциированного РЯ с редкой мутацией *BRCA1*, что подтверждает значимость молекулярно-генетического профиля опухоли для выбора лечебной тактики. У пациентки с СКВЗ РЯ (FIGO IIIС) отмечена высокая чувствительность к платиносодержащей химиотерапии и благоприятный эффект терапии PARP-ингибитором (олапариб), сопровождающийся увеличением безрецидивного периода.

Комплексное лечение (неoadъювантная химиотерапия, интервальная циторедукция, адъювантная терапия с бевацизумабом и поддерживающая терапия олапарибом) сопровождалось достижением выраженного клинического ответа, что согласуется с данными собственных исследований о высокой эффективности PARP-ингибиторов у *BRCA*-положительных пациенток [100].

Дополнительно, в собственных тезисах показано, что частота мутаций *BRCA1/2* у пациенток с СКВЗ РЯ в Казахстане достигает 35,4 %, что подтверждает целесообразность расширения молекулярно-генетического тестирования для выбора персонализированной терапии [101,102].

Таким образом, *BRCA*-статус рассматривается как важный предиктивный и прогностический маркер, определяющий эффективность терапии и необходимость применения PARP-ингибиторов.

3.4.19 *BRCA*-негативный РЯ: клиническое наблюдение

В рамках диссертационного исследования представлен клинический случай *BRCA*-негативного серозного РЯ, характеризующийся агрессивным течением, ранним развитием лекарственной резистентности и ограниченной эффективностью таргетной терапии. Несмотря на проведение многоэтапного комбинированного лечения (циторедукция, последовательные линии химиотерапии с включением платиносодержащих режимов, бевацизумаба и последующей терапии PARP-ингибитором), достигнутый терапевтический эффект носил временный характер с последующим прогрессированием заболевания и ростом уровня СА-125. Отсутствие мутаций *BRCA1/2* и промежуточный уровень HRD ассоциировались с низкой чувствительностью к PARP-ингибиторам, что согласуется с данными литературы о неоднородности ответа у *BRCA*-негативных пациенток [103]. В данном случае клиническое течение заболевания соответствует одному из типичных сценариев развития резистентности, что ограничивает возможности длительного контроля болезни и ухудшает прогноз.

В отличие от ЭРЯ, редкие опухоли, такие как гранулезоклеточные, имеют иную биологию и демонстрируют более благоприятное течение и выживаемость, что подтверждено данными национального регистра [104,105]. Данные различия подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к оценке прогноза и выбору лечебной тактики в зависимости от морфологического варианта опухоли.

Дополнительно следует отметить, что серозный РЯ характеризуется высокой способностью к метастазированию, включая редкие локализации, метастазов в частности в молочную железу, что отражает агрессивность опухоли и сложность дифференциальной диагностики [106]. Это требует комплексного междисциплинарного подхода и повышает значимость своевременной морфологической верификации диагноза.

Таким образом, *BRCA*-негативный статус ассоциируется с менее благоприятным прогнозом, ограниченной эффективностью PARP-ингибиторов и необходимостью поиска альтернативных терапевтических подходов. Представленный клинический случай дополнительно подчеркивает важность учета молекулярно-генетических характеристик опухоли при выборе персонализированной стратегии лечения.

3.5 Алгоритм лечения и оценки прогноза при *BRCA*-ассоциированном раке яичников

3.5.1 Алгоритм лечения при *BRCA*-ассоциированном раке яичников

Предложенный алгоритм (рисунок 32), разработанный на основании результатов настоящего исследования, представляет собой интегрированную

модель ведения пациенток с ЭРЯ, ассоциированным с мутациями в генах *BRCA1/2*. Алгоритм объединяет этапы диагностики, лечения, молекулярно-генетической стратификации и профилактики, обеспечивая клиническую реализацию принципов персонализированной терапии. Следует отметить, что согласно клиническому протоколу диагностики и лечения РЯ РК (2022 г.), определение мутаций *BRCA1/2* рекомендовано как предиктор прогноза и фактор выбора терапии. Вместе с тем, представленный алгоритм не ограничивается нормативными рекомендациями, а отражает их практическую реализацию с учетом полученных в настоящем исследовании клинических и молекулярно-генетических данных [107].

Первоначальным этапом является хирургическое лечение, направленное на достижение полной циторедукции (R0), являющейся ключевым прогностическим фактором. Если выполнение такой операции невозможно, выполняется биопсия опухолевой ткани, после чего назначается курс неoadъювантной химиотерапии (4–6 циклов РР). В дальнейшем проводится интервальная циторедуктивная операция, дополненная 3–4 циклами схемы РР адъювантной химиотерапии, что позволяет достичь оптимального контроля над опухолевым процессом.

Принципиальным компонентом алгоритма является молекулярно-генетическая верификация, включающая определение соматических мутаций *BRCA1/2* методом NGS. В отличие от существующих рекомендаций, в рамках данного исследования показана клиническая значимость оценки *BRCA*-статуса для стратификации пациенток и выбора последующей терапии.

Стандартом первой линии лечения является комбинация карбоплатина и паклитаксела (6 циклов). При наличии факторов высокого риска возможно добавление антиангиогенной терапии (бевацизумаб), что согласуется с современными подходами и повышает эффективность лечения.

Ключевым этапом алгоритма является поддерживающая терапия, выбор которой осуществляется на основании *BRCA*-статуса. В рамках настоящего исследования продемонстрирована клиническая эффективность применения ингибитора PARP (олапариб) у пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ, что подтверждает целесообразность его использование в качестве одного из компонентов поддерживающей терапии. У пациенток с сочетанием *BRCA*-мутации и предшествующей антиангиогенной терапии возможно применение комбинированного режима (олапариб + бевацизумаб).

Отдельное значение имеет генетическое консультирование, включающее обследование родственников первой и второй степени родства с целью выявления носительства мутаций *BRCA1/2*, при выявлении наследственного характера предрасположенности обсуждаются индивидуальные профилактические меры, включая возможность выполнения профилактической сальпингоофорэктомии.

Завершающим этапом алгоритма является прогностическая стратификация. На основании полученных данных установлены различия клинического течения *BRCA*-ассоциированного РЯ, для *BRCA1* характерно более раннее начало заболевания и высокая чувствительность к препаратам платины, тогда как

BRCA2 ассоциирован с более благоприятным прогнозом и более длительным ответом на терапию ингибиторами PARP (Приложение Г, Д, Е).

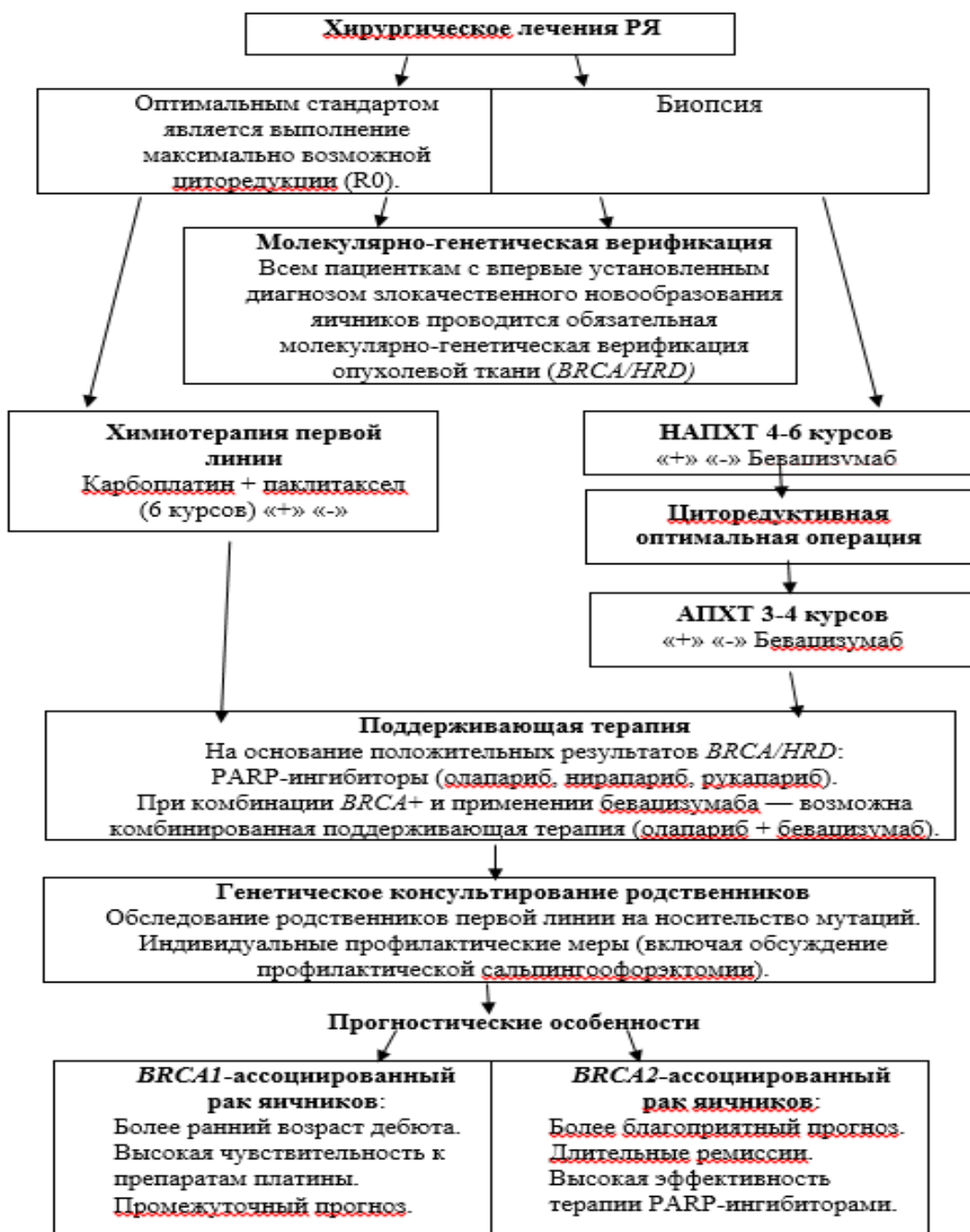


Рисунок 32 – Алгоритм лечения и оценки прогноза при *BRCA*-ассоциированном РЯ

Предложенный алгоритм представляет собой клинически обоснованную модель ведения пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ, обеспечивающую интеграцию молекулярно-генетических данных в лечебную тактику и позволяющую повысить эффективность терапии и улучшить отдаленные результаты лечения.

3.5.2 Прогностическое значение *BRCA*-мутаций

Наличие мутаций в генах *BRCA1/2* имеет не только терапевтическое, но и прогностическое значение при РЯ. Согласно данным крупных международных исследований и метаанализов, у пациенток с *BRCA*-ассоциированными формами заболевания отмечаются более благоприятные показатели ответа на лечение и выживаемости по сравнению с пациентками без таких мутаций.

Одним из наиболее выраженных эффектов является повышенная частота объективного ответа на химиотерапию, особенно при наличии мутаций в гене *BRCA2*. Такие опухоли характеризуются дефектами механизмов восстановления ДНК, что повышает их чувствительность к препаратам, вызывающим повреждение генома, в первую очередь к производным платины. Кроме того, у пациенток с *BRCA*-позитивным статусом отмечались более длительные сроки безрецидивного периода, а также увеличение общей выживаемости. Это объясняется как повышенной эффективностью химиотерапии, так и возможностью использования таргетной терапии. Особую роль в улучшении прогноза играет назначение ингибиторов PARP, эффективность которых наиболее выражена именно у носителей *BRCA*-мутаций. Такие пациентки демонстрируют более продолжительный контроль заболевания и отсрочку его прогрессирования, что делает *BRCA*-статус важным биомаркером для персонализированного подхода к лечению и прогнозированию течения заболевания.

Однако важно учитывать различия между мутациями *BRCA1* и *BRCA2*. Так, носители мутации *BRCA2* демонстрируют более благоприятный прогноз по сравнению с *BRCA1*, что, вероятно, связано с различиями в функциях белков и вовлеченности в процесс репарации ДНК. Также следует учитывать риски резистентности, особенно при длительном применении PARPi. Основные механизмы резистентности включают: восстановление функции гомологичной рекомбинации, мутации в других компонентах репаративного аппарата, повышение экспрессии P-gp и снижение внутриклеточной концентрации препарата.

3.5.3 Влияние *BRCA*-статуса на профилактику и семейное консультирование

Выявление мутации в генах *BRCA1/2* имеет важное значение не только для выбора тактики лечения самой пациентки, но и для оценки онкологического риска среди ее ближайших родственников. Поскольку такие мутации передаются по наследству, наличие патогенного варианта требует проведения генетического консультирования и молекулярного обследования родственников первой степени родства.

При подтверждении мутации у родственников рассматривается возможность проведения превентивных мероприятий, направленных на снижение риска развития злокачественных опухолей. Одним из наиболее эффективных профилактических вмешательств признана двусторонняя сальпингоофорэктомия, выполняемая в возрасте от 35 до 45 лет, особенно после

завершения репродуктивной функции. Эта мера значительно снижает риск развития как РЯ и РМЖ.

Кроме хирургической профилактики, носителям мутаций может быть рекомендовано регулярное динамическое наблюдение, включающее ультразвуковое исследование органов малого таза и определение уровня онкомаркера СА-125. Такой подход позволяет своевременно выявлять патологические изменения и повышает шансы на раннюю диагностику.

Профилактические хирургические вмешательства позволяют снизить риск РЯ до 80 %, а смертность – почти на 90 %.

BRCA-ассоциированный РЯ представляет собой отдельный молекулярный подтип заболевания, требующий особого диагностического, терапевтического и прогностического подхода. Проведение обязательного тестирования на мутации *BRCA1/2*, рациональное использование таргетной терапии, а также профилактические стратегии среди членов семьи больных – важнейшие элементы современной персонализированной онкогинекологической помощи. Расширение применения молекулярно-генетической стратификации пациенток и персонализированного подхода к лечению позволит повысить эффективность терапии, оптимизировать выбор поддерживающего лечения и улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологический анализ показал, что РЯ остается одним из наиболее значимых онкологических заболеваний у женщин в РК, занимая в структуре ЗНО женской репродуктивной системы четвертое место по частоте выявления и пятое – по смертности.

За двадцатилетний период (2004–2024 гг.) общее количество пациентов с онкологическими заболеваниями, состоящих на диспансерном учете, увеличилось с 29 157 до 41 293 (на 41,6 %). Аналогичная тенденция наблюдалась среди сельского населения – рост с 10 047 до 13 320 случаев (на 32,6 %). Количество женщин с диагнозом РЯ возросло с 797 в 2004 году до 1 237 в 2024 году (на 55,2 %), в сельских регионах – с 239 до 401 случая (на 67,8 %). Удельный вес заболевания в структуре онкологической патологии у женщин оставался стабильным и составил 2,73 % как в 2004, так и в 2024 году.

Проведенный анализ эпидемиологических показателей РЯ в РК за 2004–2024 гг. выявил устойчивую тенденцию к росту заболеваемости. Интенсивный показатель увеличился с 10,2 до 12,1 на 100 000 женского населения, что соответствует росту на 18,6 %. Высший уровень заболеваемости зарегистрирован в 2021 году – 12,9 на 100 000, минимальные значения отмечались в 2005–2006 гг. – 9,8 на 100 000. Стандартизованный показатель заболеваемости также имел тенденцию к увеличению – с 10,0 до 10,2 на 100 000 женщин (на 2 %), достигая максимального значения в 2015 году – 11,8 на 100 000. Минимальное значение отмечено в 2020 году – 9,4 на 100 000 женщин.

Несмотря на рост заболеваемости, показатели смертности продемонстрировали тенденцию к снижению. Интенсивный показатель смертности уменьшился с 5,5 в 2004 году до 4,8 на 100 000 женского населения в 2024 году. Максимальный уровень смертности зарегистрирован в 2012 году – 6,5 на 100 000, минимальный – в 2023 году – 4,1 на 100 000. Стандартизованный показатель смертности снизился с 5,3 до 4,0 на 100 000 женщин, что соответствует снижению на 24,5 %. Полученные данные свидетельствуют о сохраняющейся высокой медико-социальной значимости РЯ и необходимости дальнейшего совершенствования ранней диагностики и персонализированного подхода к лечению.

Анализ 21 072 впервые выявленных случаев РЯ подтвердил выраженную возрастную зависимость заболеваемости. В возрасте до 30 лет зарегистрировано 970 случаев (4,6 %), в 30–39 лет – 1 626 (7,7 %). С 40 лет наблюдается резкий рост: 4 029 случаев (19,1 %) в 40–49 лет, 6 078 случаев (28,8 %) в 50–59 лет (пик), 5 085 (24,1 %) в 60–69 лет. В старших возрастных группах отмечено снижение: 2 654 (12,5 %) в 70–79 лет и 630 (3,2 %) в 80+ лет. Совокупно 65,4% всех диагнозов приходится на возраст 45–74 лет.

Повозрастной анализ по четырем временным интервалам (2004–2008, 2009–2013, 2014–2018, 2019–2023 гг.) подтвердил закономерный рост заболеваемости с увеличением возраста. Максимальные показатели зарегистрированы в группе 65–69 лет – до 53,5 на 100 000 (2009–2013 гг.). В последние годы (2019–2023 гг.) отмечено снижение заболеваемости в старших возрастных когортах (60+ лет).

Анализ стадийности впервые выявленных случаев РЯ показал увеличение доли ранних форм заболевания: частота I–II стадий возросла с 38,4 % в 2004 году до 40,5 % в 2024 году, что соответствует росту на 5,5 %. Доля пациенток с III стадией увеличилась с 43,4 % до 50 % (рост на 15,2 %), что отражает сохраняющееся преобладание распространенных форм заболевания. В то же время доля IV стадии снизилась с 18,1 % до 9,5 %, что соответствует уменьшению на 47,5 %. Это отражает улучшение диагностики и повышение настороженности среди специалистов первичного звена.

Эпидемиологический анализ за двадцатилетний период выявил: устойчивый рост заболеваемости, умеренное снижение смертности, выраженную возрастную зависимость с пиком в 50–69 лет, а также позитивные сдвиги в структуре стадийности с увеличением доли ранних форм и сокращением запущенных случаев.

Анализ общей выживаемости пациенток с ЭРЯ за период 2017–2022 гг., проведенный с использованием метода Каплана–Мейера, продемонстрировал закономерное снижение показателей в динамике наблюдения. Наиболее выраженное уменьшение фиксировалось в первые 12–18 месяцев после постановки диагноза, что указывает на высокий риск летальности в ранние сроки. В общей выборке средняя продолжительность выживания составила $20,36 \pm 0,81$ месяца (95 % ДИ: 18,78–21,94). К 40-му месяцу наблюдения доля выживших снижалась до 20–25 %, а к 60-му месяцу приближалась к нулю.

При стратификации по стадиям выявлены значимые различия. В группе пациенток с III стадией заболевания отмечалось постепенное снижение выживаемости с наибольшим спадом в первые 12–18 месяцев. Общая выживаемость составила $17,64 \pm 0,86$ месяца (95 % ДИ: 15,96–19,33). К 36-му месяцу выживало менее 20 % пациенток, а к 60-му месяцу данный показатель приближался к нулю.

Наиболее неблагоприятные результаты зарегистрированы в группе пациенток с IV стадией заболевания. Уже к концу первого года наблюдения показатель выживаемости снижался более чем наполовину, а в дальнейшем продолжал прогрессивно уменьшаться, достигая минимальных значений к 36–48 месяцам. Средняя продолжительность жизни в данной когорте составила лишь $10,03 \pm 1,36$ месяца (95 % ДИ: 7,36–12,69), что свидетельствует об агрессивном течении опухолевого процесса и крайне неблагоприятном прогнозе.

Анализ клинико-anamнестических характеристик пациенток с РЯ в РК (по данным исследования The Every Woman Study™: LMIC edition) показал ряд значимых особенностей. В исследование была включена 291 женщина, средний возраст на момент постановки диагноза составил 54,2 года. Морфологически доминировала СКВЗ (46 %), что согласуется с общемировыми тенденциями. Более половины случаев (57,1 %) диагностированы на поздних стадиях (III–IV FIGO), преимущественно на стадии III, что подтверждает сохраняющиеся сложности ранней диагностики.

Наиболее распространенными методами обследования являлись определение уровня СА-125, МРТ и КТ, тогда как ПЭТ-КТ применялась ограниченно. Хирургическое лечение с полной циторедукцией удалось

выполнить у 67 % пациенток, тогда как химиотерапия проводилась в 85,8 % случаев с преобладанием режимов на основе паклитаксела и препаратов платины. Таргетная терапия, включая применение PARP-ингибиторов, использовалась ограниченно.

Генетическое тестирование охватило лишь 13,5 % пациенток, при этом мутации в генах *BRCA1/2* и синдром Линча были выявлены у небольшой части обследованных, что подчеркивает необходимость расширения молекулярно-генетической диагностики.

Социально-психологический анализ выявил высокий уровень тревожности, страх неэффективности лечения и риск рецидива, а также недостаточную психологическую поддержку. Культурные барьеры включали позднее обращение за медицинской помощью, приверженность нетрадиционной медицине и низкий уровень информированности о симптомах и наследственной предрасположенности. Более половины женщин сталкивались с финансовыми трудностями, что в совокупности ограничивало доступ к своевременной и современной терапии.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости комплексного подхода, включающего совершенствование системы ранней диагностики, расширение доступности генетического тестирования и таргетного лечения, а также развитие программ психосоциальной поддержки и образовательных инициатив, направленных на повышение онконастороженности и преодоление культурных барьеров.

Проведенный морфологический анализ подтвердил, что во всех исследованных образцах СКВЗ характеризовалась выраженным клеточным атипизмом и высокой пролиферативной активностью, что свидетельствует об агрессивном биологическом потенциале опухоли. Полученные морфологические данные послужили основанием для проведения последующего молекулярно-генетического анализа.

Секвенирование геномных вариантов показало, что у 34 из 96 обследованных пациенток (35,4 %) были выявлены мутации в генах *BRCA1/2*, тогда как отрицательный *BRCA*-статус зафиксирован у 62 пациенток (64,6 %). Анализ распределения аллельной фракции позволил выделить три диапазона: при значениях выше 70 % мутации преимущественно имели герминальный характер, при значениях ниже 30 % – соматический или мозаичный, а при показателях в пределах 30–70 % требовалась дополнительная верификация. Значительная часть выявленных изменений имела соматический характер, однако также были зафиксированы и герминальные варианты, что подтверждает необходимость проведения комплексного генетического консультирования пациенток.

Распределение *BRCA*-статуса показало, что у 34 пациенток (35,4 %) был выявлен положительный статус, тогда как у 62 пациенток (64,6 %) мутации в генах *BRCA1/2* отсутствовали. Высокая частота выявления мутаций подчеркивает необходимость включения *BRCA*-тестирования в национальные стандарты диагностики.

Среди 34 пациенток с положительным *BRCA*-статусом мутации *BRCA1* были выявлены у 23 (24,0 % от общей когорты; 67,7 % среди *BRCA*-положительных), тогда как мутации *BRCA2* зафиксированы у 11 пациенток (11,4% от общей когорты; 32,3 % среди *BRCA*-положительных). Изменения в гене *BRCA1* встречались почти в два раза чаще, чем в *BRCA2*, что согласуется с данными мировой литературы. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что носительницы мутаций *BRCA1* характеризуются более высокой чувствительностью к препаратам платины и относительно лучшим контролем заболевания, тогда как наличие мутаций *BRCA2* ассоциируется с наиболее благоприятным прогнозом и более продолжительными ответами на терапию PARP-ингибиторами.

Анализ клинико-эпидемиологических и терапевтических характеристик показал, что средний возраст постановки диагноза составил $55,85 \pm 9,90$ года, с диапазоном от 27 до 84 лет. При этом половина пациенток находилась в интервале 49–61 года, что соответствует данным мировой литературы о СКВЗ преимущественно в постменопаузальном периоде. Анализ семейного анамнеза выявил наличие случаев РМЖ и РЯ у родственников первой и второй степени у 5 пациенток (5,2 %), в то время как у подавляющего большинства (94,8 %) отягощенность не прослеживалась.

При оценке терапевтической тактики установлено, что НАПХТ применялась у 54 пациенток (56,2 %), тогда как 42 (43,8 %) начинали лечение с хирургического вмешательства. Среднее количество проведенных курсов составило $2,44 \pm 2,50$ (от 0 до 8). Взаимосвязь с *BRCA*-статусом показала, что НАПХТ получали 65,2 % пациенток с мутациями *BRCA1*, 72,7 % – с мутациями *BRCA2* и 50,0 % – без выявленных мутаций, при этом статистически значимых различий между группами не установлено ($p > 0,05$).

АПХТ была назначена подавляющему большинству – 86 пациенткам (89,6%), не проводилась у 10 (10,4 %); среднее количество курсов составило $4,37 \pm 2,01$ (от 0 до 9). АПХТ чаще назначалась *BRCA*-положительным больным (91,3% при *BRCA1* и 91,0 % при *BRCA2* против 88,7 % у *BRCA*-негативных), однако статистическая значимость различий также не была достигнута ($p > 0,05$).

Применение бевацизумаба в первичном лечении зафиксировано у 19 пациенток (19,8 %), тогда как у 77 (80,2 %) оно не использовалось. Несмотря на ограниченное распространение, данные подтверждают его терапевтический потенциал в составе комбинированных схем при высоком риске прогрессирования.

Среднее время до рецидива по совокупной выборке составило 17,3 месяца (95 % ДИ: 15,0–19,7). При стратификации данный показатель составил 16,9 месяца (95 % ДИ: 12,8–21,0) у *BRCA1*, 24,3 месяца (95 % ДИ: 17,3–31,4) у *BRCA2* и 15,8 месяца (95 % ДИ: 12,7–19,0) у *BRCA*-негативных. Несмотря на наблюдаемые различия в показателях, статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Отдельный анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от выполнения лимфаденэктомии включил 73 пациентки (у которых был рецидив), среди которых 59 (80,8 %) не подвергались лимфаденэктомии, а у 14 (19,2 %) она

была выполнена. Среднее время безрецидивной выживаемости составило 17,3 месяца (95 % ДИ: 14,5–20,1) в группе без лимфаденэктомии и 17,5 месяца (95 % ДИ: 13,3–21,8) при ее проведении. Кривые Каплана–Мейера продемонстрировали практически идентичное течение заболевания, а сравнительный анализ с использованием Log-rank теста подтвердил отсутствие достоверных различий ($\chi^2 = 0,002$; $p = 0,882$). Эти данные указывают на отсутствие достоверного влияния выполнения лимфаденэктомии на время до рецидива в исследуемой когорте.

Анализ показателей общей выживаемости продемонстрировал различия в исходах заболевания в зависимости от *BRCA*-статуса и применения поддерживающей терапии олапарибом. В группе *BRCA*-негативных пациенток, не получавших PARP-ингибитор, среднее время дожития составило 58,8 месяца (95 % ДИ: 49,5–68,1). У носительниц мутаций *BRCA1*, среди которых большинство получали олапариб, данный показатель достиг 67,3 месяца (95 % ДИ: 57,3–77,2). В подгруппе *BRCA2*-положительных пациенток средняя продолжительность жизни составила 59,8 месяца (95 % ДИ: 47,4–72,2).

Анализ времени до рецидива показал, что *BRCA*-статус и применение поддерживающей терапии олапарибом существенно влияют на длительность безрецидивного периода. У *BRCA*-негативных пациенток без терапии среднее время до рецидива составило 15,9 месяца (95 % ДИ: 12,78–19,01), тогда как у *BRCA1*- и *BRCA2*-положительных пациенток без олапариба данный показатель увеличивался до 16,9 месяца (95 % ДИ: 9,05–24,87) и 19,6 месяца (95 % ДИ: 12,80–26,49), соответственно. Наиболее выраженный клинический эффект отмечен у пациенток, получавших олапариб: 16,8 месяца при *BRCA1* (95 % ДИ: 12,37–21,39) и 27,5 месяца при *BRCA2* (95 % ДИ: 17,02–38,08). Эти данные свидетельствуют к тенденции увеличению времени до рецидива при использовании PARP-ингибитора, особенно у носительниц мутаций *BRCA2*, и подчеркивают обоснованность его применения в поддерживающей терапии *BRCA*-ассоциированного РЯ.

В целом результаты подтверждают, что *BRCA*-ассоциированный РЯ характеризуется большей чувствительностью к платиносодержащим режимам химиотерапии, тенденцией к увеличению безрецидивного периода и более высокой общей выживаемостью по сравнению с *BRCA*-негативными формами. При этом роль лимфаденэктомии в прогнозе остается дискуссионной и требует дальнейшего изучения на расширенных выборках. Полученные данные подчеркивают необходимость обязательного молекулярного тестирования пациенток и внедрения персонализированных подходов при выборе лечебной тактики.

Разработка алгоритма лечения и оценки прогноза при *BRCA1* и *BRCA2*-ассоциированном РЯ показала высокую значимость комплексного подхода, включающего обязательное молекулярно-генетическое тестирование, индивидуализацию тактики хирургического и лекарственного лечения, а также профилактические мероприятия. Оптимальные результаты достигались при выполнении радикальной циторедукции (R0), дополненной курсами

платиносодержащей химиотерапии и последующим назначением таргетной терапии у пациенток с подтвержденными мутациями.

Прогностическая ценность мутаций *BRCA1/2* заключается в повышенной чувствительности опухолей к платиносодержащим режимам, увеличении частоты объективного ответа и общей выживаемости, особенно у носительниц мутаций *BRCA2*. Вместе с тем необходимо учитывать возможность формирования резистентности к PARP-ингибиторам при длительном применении, что требует регулярного динамического наблюдения и индивидуализации схем терапии.

Важным аспектом является и профилактическое значение *BRCA*-тестирования. Выявление мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* имеет не только терапевтическое, но и социальное значение, позволяя проводить генетическое консультирование ближайших родственников и формировать индивидуальные меры снижения риска. К наиболее эффективным методам относятся двусторонняя профилактическая сальпингоофорэктомия в возрасте 35–45 лет у женщин с завершенной репродуктивной функцией, а также регулярное динамическое наблюдение, включающее ультразвуковое исследование органов малого таза и определение уровня онкомаркера СА-125.

Наши результаты подтверждают, клиническую значимость определения *BRCA*-статуса при выборе лечебной тактики, эффективность применения PARP-ингибиторов и необходимость реализации профилактических мероприятий у родственников. Комплексный учет генетических, клинических и прогностических факторов обеспечивает возможность повышения выживаемости и улучшения качества жизни пациенток с РЯ.

Полученные результаты следует интерпретировать с учетом ограничений исследования, включая ограниченный объем выборки, преобладание пациенток с СКВЗ, ретроспективный характер части анализа и ограниченную доступность молекулярно-генетического тестирования в клинической практике РК. Вместе с тем полученные данные отражают актуальные тенденции развития персонализированного подхода к диагностике и лечению РЯ и могут служить основой для дальнейших исследований в данной области.

Выводы:

1. Показано, что за период 2004–2024 гг. в РК сохраняется стабильно высокий уровень заболеваемости РЯ (с 10,2 до 12,1 на 100 000; +18,6%) с тенденцией к росту выявления на поздних (III–IV) стадиях. Показатели смертности остаются стабильными (4,8 на 100 000 женщин), что диктует необходимость совершенствования методов ранней диагностики и персонализированной терапии.

2. Выявлено, что средний возраст пациенток на момент постановки диагноза составляет 54,2 года. Клинический профиль характеризуется преобладанием запущенных стадий заболевания (FIGO III–IV – 57,1 %) и доминированием серозного гистотипа высокой степени злокачественности (46,0 %). Несмотря на высокий охват инструментальной диагностикой (МРТ – 93,8 %, КТ – 83,4 %), выявлен критически низкий уровень молекулярно-генетического тестирования

(13,5 %) и применения таргетной терапии олапарибом (0,7 %), что в сочетании с высокой частотой циторедуктивных операций (67,0 %) определяет текущие особенности ведения пациенток в исследуемой группе.

3. Методом секвенирования нового поколения определен молекулярно-генетический статус 96 пациенток с серозным РЯ. Общая частота мутаций в генах *BRCA1/2* составила 35,4 % (n=34). В структуре выявленных нарушений доминировали мутации в гене *BRCA1* – 24,0 % (n=23), тогда как на долю *BRCA2* пришлось 11,4 % (n=11). Высокая распространенность *BRCA*-положительных статусов (каждый третий случай) подтверждает значимость генетического профилирования у пациенток с серозной карциномой яичников.

4. Установлено, что серозный РЯ диагностируется на поздних стадиях (FIGO III–IV) независимо от генетического статуса, однако у носителей мутаций частота запущенных форм выше (93,3 %) по сравнению с *BRCA*-негативной группой (77,5 %). Наличие мутаций *BRCA1/2* сопровождалось улучшением прогноза: средняя общая выживаемость у *BRCA*-положительных пациенток составила 63,5 месяца, а время до рецидива – 20,6 месяца (против 58,8 и 15,8 месяца в группе без мутаций). Преимущество в выживаемости реализуется за счет высокой чувствительности к таргетной терапии: в подгруппе пациентов, получавших поддержку PARP-ингибиторами, средняя безрецидивная выживаемость увеличилась до 22,2 месяца, что значимо превышает показатель 15,9 месяца у пациенток с мутациями без соответствующей терапии.

5. На основании результатов клиничко-молекулярного исследования разработан алгоритм персонализированного лечения пациенток с РЯ, основанный на результатах собственного исследования и согласующийся с современными рекомендациями Национальной комплексной онкологической сети Соединенных Штатов Америки (National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines®, Version 2025) по молекулярно-ориентированному лечению РЯ. Алгоритм включает выполнение циторедуктивного хирургического лечения, определение *BRCA1/2*-статуса методом NGS, проведение платиносодержащей химиотерапии и обоснованное назначение поддерживающей терапии PARP-ингибиторами у пациенток с выявленными мутациями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется расширение применения молекулярно-генетического тестирования *BRCA1/2* у пациенток с ЭРЯ, особенно при СКВЗ, с целью персонализации диагностики и лечения.

2. Результаты молекулярного профилирования целесообразно использовать при определении персонализированной лечебной тактики, включая назначение PARP-ингибиторов при наличии соответствующих показаний.

3. Рекомендуется дальнейшее развитие методов секвенирования нового поколения в онкологических учреждениях РК с совершенствованием лабораторной базы и повышением квалификации специалистов.

4. При выявлении *BRCA1/2*-мутаций у пациенток целесообразно проведение медико-генетического консультирования членов семьи с оценкой риска наследственных онкологических заболеваний.

5. При актуализации клинических протоколов и алгоритмов лечения РЯ рекомендуется учитывать современные международные рекомендации (ESMO, NCCN, ASCO).

6. Рекомендуется повышение онкологической настороженности врачей первичного звена с целью своевременного направления пациенток с подозрением на опухоли яичников в специализированные онкологические учреждения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2024. – Vol. 74, №3. – P. 229–263.
- 2 Wu J., Sun H., Yang L., Deng Y., Yan Y., Wang S., Yang G., Ma H. Improved survival in ovarian cancer, with widening survival gaps of races and socioeconomic status: a period analysis, 1983-2012 // *J Cancer*. – 2018. – Vol. 9, №19. – P. 3548-3556.
- 3 Akter S., Rahman M.A., Hasan M.N., Akhter H., Noor P., Islam R., Shin Y., Rahman M.H., Gazi M.S., Huda M.N., Nam N.M., Chung J., Han S., Kim B., Kang I., Ha J., Choe W., Choi T.G., Kim S.S. Recent advances in ovarian cancer: therapeutic strategies, potential biomarkers, and technological improvements // *Cancers*. – 2022. – Vol. 11, №4. – P. 650.
- 4 Chen L., Gu H., Zhou L., Wu J., Sun C., Han Y. Integrating cell cycle score for precise risk stratification in ovarian cancer // *Frontiers in Genetics*. – 2022. – Vol. 13. – P. 958.
- 5 Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., Phillips K.A., Mooij T.M., Roos-Blom M.J., Jervis S., van Leeuwen F.E., Milne R.L., Andrieu N., Goldgar D.E., Terry M.B., Rookus M.A., Easton D.F., Antoniou A.C., McGuffog L., Evans D.G., Barrowdale D., Frost D., Adlard J., Ong K.R., Izatt L., Tischkowitz M., Eeles R., Davidson R., Hodgson S., Ellis S., Nogues C., Lasset C., Stoppa-Lyonnet D., Fricker J.P., Faivre L., Berthet P., Hooning M.J., van der Kolk L.E., Kets C.M., Adank M.A., John E.M., Chung W.K., Andrulis I.L., Southey M., Daly M.B., Buys S.S., Osorio A., Engel C., Kast K., Schmutzler R.K., Caldes T., Jakubowska A., Simard J., Friedlander M.L., McLachlan S.A., Machackova E., Foretova L., Tan Y.Y., Singer C.F., Olah E., Gerdes A.M., Arver B., Olsson H. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317, №23. – P. 2402-2416.
- 6 Lewis K.E., Lu K.H., Klimczak A.M., Mok S.C. Recommendations and Choices for BRCA Mutation Carriers at Risk for Ovarian Cancer: A Complicated Decision // *Cancers*. – Basel, 2018. – Vol. 10, №2. – P. 57.
- 7 Breast Cancer Information Core National Human Genome Research Institute Cancer Genetics Branch <https://research.nhgri.nih.gov/bic/> 07.06.2025.
- 8 Herzog J.S., Chavarri-Guerra Y., Castillo D., Abugattas J., Villarreal-Garza C., Sand S., Clague-Dehart J., Alvarez-Gómez R.M., Wegman-Ostrosky T., Mohar A., Mora P., Del Toro-Valero A., Daneri-Navarro A., Rodriguez Y., Cruz-Correa M., Ashton-Prolla P., Alemar B., Mejia R., Gallardo L., Shaw R., Yang K., Cervantes A., Tsang K., Nehoray B., Barrera Saldana H., Neuhausen S., Weitzel J.N. Genetic epidemiology of BRCA1- and BRCA2-associated cancer across Latin America // *NPJ Breast Cancer*. – 2021. – Vol. 7. – P. 107.
- 9 Moschetta M., George A., Kaye S.B., Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27, №8. – P. 1449-1455.

- 10 Sekine M., Nishino K., Enomoto T. Differences in ovarian and other cancers risks by population and BRCA mutation location // *Genes*. – 2021. – Vol. 12, №7. – P. 1050.
- 11 Hollis R.L., Churchman M., Gourley C. Distinct implications of different BRCA mutations: efficacy of cytotoxic chemotherapy, PARP inhibition and clinical outcome in ovarian cancer // *OncoTargets and Therapy*. – 2017. – Vol. 10. – P. 2539-2551.
- 12 Biglia N., Sgandurra P., Bounous V.E., Maggiorotto F., Piva E., Pivetta E., Ponzzone R., Pasini B. Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: analysis of prognostic factors and survival // *Ecancermedicalscience*. – 2016. – Vol. 10. – P. 639.
- 13 Hollis R.L., Churchman M., Grimes G.R., Meynert A.M., Gautier P., McMahon L., Sherwood K., Oswald A.J., Croy I., Ferguson M., Martin C.W., McGoldrick T., McPhail N., Creedon H., Barrett J.C., March R., Dougherty B.A., Roxburgh P., Ewing A., Herrington C.S., Semple C.A., Gourley C. Somatic BRCA1/2 mutations are associated with a similar survival advantage to their germline counterparts in tubo-ovarian high grade serous carcinoma // *European Journal of Cancer*. – 2025. – Vol. 219. – P. 115299.
- 14 Michaelson-Cohen R., Cohen M.J., Cohen C., Greenberg D., Shmueli A., Lieberman S., Tomer A., Levy-Lahad E., Lahad A. Real world cost-effectiveness analysis of population screening for BRCA variants among Ashkenazi Jews compared with family history-based strategies // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – P. 6113.
- 15 Heemskerk-Gerritsen B.A.M., Hollestelle A., Asperen C.J., Beek I., Driel W.J., Engelen K., Gómez Garcia E.B., de Hullu J.A., Koudijs M.J., Mourits M.J.E., Hooning M.J., Boere I.A. Progression-free survival and overall survival after BRCA1/2-associated epithelial ovarian cancer: a matched cohort study // *Plos one*. – 2022. – Vol. 17, №9. – P. 275015.
- 16 Marchetti C., Ataseven B., Perrone A.M., Cassani C., Fruscio R., Sassu C.M., Apostol A.I., Harter P., De Iaco P., Camnasio C.A., Moubarak M., Giannarelli D., Scambia G., Fagotti A. Clinical characteristics and survival outcome of early-stage, high-grade, serous tubo-ovarian carcinoma according to BRCA mutational status // *Gynecologic Oncology*. – 2024. – Vol. 187. – P. 170-177.
- 17 Talwar V., Rauthan A. BRCA mutations: Implications of genetic testing in ovarian cancer // *Indian Journal of Cancer*. – 2022. – Vol. 59. – P. 56-67.
- 18 Kim S.I., Lee M., Kim H.S., Chung H.H., Kim J.W., Park N.H., Song Y.S. Effect of BRCA mutational status on survival outcome in advanced-stage high-grade serous ovarian cancer // *Journal of Ovarian Research*. – 2019. – Vol. 12. – P. 40.
- 19 Birgisdóttir A., Myklebust T.A., Bjørnslett M., Rognlien V.W., Paulsen T., Dørum A. BRCA mutation testing and association with oncologic outcome and incidence of ovarian cancer in Norway // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2025. – Vol. 35, №2. – P. 100029.
- 20 Lorusso D., Mouret-Reynier M.-A., Harter P., Cropet C., Caballero C., Wolfrum-Ristau P., Satoh T., Vergote I., Parma G., Nøttrup T.J., Lebreton C., Fasching P.A., Pisano C., Manso L., Bourgeois H., Runnebaum I., Zamagni C., Hardy-Bessard A.-C., Schnelzer A., Fabbro M., Schmalfeldt B., Berton D., Belau A., Lotz J.P., Gropp-

Meier M., Gladieff L., Lück H.-J., Abadie-Lacourtoisie S., Pujade-Lauraine E., Ray-Coquard I. Updated progression-free survival and final overall survival with maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2024. – Vol. 34, № 4. – P. 550–558

21 Nahshon C., Barnett-Griness O., Segev Y., Schmidt M., Ostrovsky L., Lavie O. Five-year survival decreases over time in patients with BRCA-mutated ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2022. – Vol. 32, №1. – P. 48–54.

22 Disilvestro P., Banerjee S., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M., Lisyanskaya A., Floquet A., Leary A., Sonke G.S., Gourley C., Oza A., González-Martín A., Aghajanian C., Bradley W., Mathews C., Liu J., McNamara J., Lowe E.S., Ah-See M.L., Moore K.N. Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: SOLO1/GOG-3004 trial // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 41, №3. – P. 609–617.

23 Candido-dos-Reis F.J., Song H., Goode E.L., Cunningham J.M., Fridley B.L., Larson M.C., Alsop K., Dicks E., Harrington P., Ramus S.J., de Fazio A., Mitchell G., Fereday S., Bolton K.L., Gourley C., Michie C., Karlan B., Lester J., Walsh C., Cass I., Olsson H., Gore M., Benitez J.J., Garcia M.J., Andrulis I., Mulligan A.M., Glendon G., Blanco I., Lazaro C., Whittemore A.S., McGuire V., Sieh W., Montagna M., Alducci E., Sadetzki S., Chetrit A., Kwong A., Kjaer S.K., Jensen A., Høgdall E., Neuhausen S., Nussbaum R., Daly M., Greene M.H., Mai P.L., Loud J.T., Moysich K., Toland A.E., Lambrechts D., Ellis S., Frost D., Brenton J.D., Tischkowitz M., Easton D.F., Antoniou A., Chenevix-Trench G., Gayther S.A., Bowtell D., Pharoah P.D. Australian Ovarian Cancer Study Group. Germline Mutation in BRCA1 or BRCA2 and Ten-Year Survival for Women Diagnosed with Epithelial Ovarian Cancer // *Clin. Cancer Res*. – 2015. – Vol. 21, №3. – P. 652-657.

24 Penson R.T., Villalobos Valencia R., Cibula D., Colombo N., Leath C.A., Bidzinski M., Kim J.W., Nam J.H., Madry R., Hernandez C., Mora P.A.R., Ryu S.Y., Milenkova T., Lowe E.S., Barker L., Scambia G. Olaparib versus nonplatinum chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation (SOLO3): a randomized phase III trial // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38, №11. – P. 1164–1174.

25 Кайдарова Д.Р., Болатбекова Р.О., Андреева О.Б., Апсаликов Б.А., Астаева А.Б., Кумарова Г.К., Жоламанова А.А., Жүнісова Ә.Ғ., Ақылбеков Б.Б. Влияние социально-экономических и психологических факторов на качество жизни женщин с раком яичников (на примере области Абай, Казахстан) // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2025. – №3(77). – С. 28-39.

26 Tavares V., Marques I.S., Melo I.G., Assis J., Pereira D., Medeiros R. Paradigm Shift: A Comprehensive Review of Ovarian Cancer Management in an Era of Advancements // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, №3. – P. 1845.

- 27 Kuroki L., Guntupalli S.R. Treatment of epithelial ovarian cancer // *BMJ*. – 2020. – Vol. 371. – P. 3773.
- 28 Höhn A.K., Brambs C.E., Hiller G.G.R., May D., Schmoeckel E., Horn L.C. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors // *Geburtshilfe und Frauenheilkd.* – 2021. – Vol. 81, №10. – P. 1145-1153.
- 29 Stewart C., Ralyea C., Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review // *Seminars in Oncology Nursing*. – 2019. – Vol. 35, №2. – P. 151-156.
- 30 Peres L.C., Cushing-Haugen K.L., Köbel M., Harris H.R., Berchuck A., Rossing M.A., Schildkraut J.M., Doherty J.A. Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2019. – Vol. 111, №1. – P. 60-68.
- 31 Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. – Lyon: IARC, 2014. – 307 p.
- 32 International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory: Cancer Today. GLOBOCAN 2022 (version 1.1). – Lyon; France: IARC, 2025 <https://gco.iarc.who.int/today> 17.09.2025.
- 33 Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2018. – Vol. 68, №6. – P. 394-424.
- 34 Cabasag C.J., Fagan P.J., Ferlay J., Vignat J., Laversanne M., Liu L., Bray F., Soerjomataram I. Ovarian cancer today and tomorrow: A global assessment by world region and Human Development Index using Globocan 2020 // *International Journal of Cancer*. – 2022. – Vol. 151, №9. – P. 1535-1541.
- 35 Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview // *International Journal of Cancer*. – 2021. – Vol. 149, №4. – P. 778-789.
- 36 Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer // National cancer institute USA – Surveillance, Epidemiology, and End Results program <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> 03.06.2025.
- 37 Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics 2022 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2022. – Vol. 72, №1. – P. 7-33.
- 38 Ovarian cancer incidence statistics // Cancer research us <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer/incidence#heading-One> 07.02.2025.
- 39 Zhuang Q., Gu G., Chen J., Tang Z., Wu C., Liu J., Qu L. Global, regional, and national burden of ovarian cancer among young women, 1990-2019 // *European Journal of Cancer Prevention*. – 2025. – Vol. 34, №1. – P. 1-10.
- 40 Zhu B., Gu H., Mao Z., Beeraka N.M., Zhao X., Mahesh P.A., Zheng Y., Zhao R., Li S., Manogaran P., Fan R., Nikolenko V.N., Wen H., Basappa B., Liu J. Global burden of gynaecological cancers in 2022 and projections to 2050 // *Journal of Global Health*. – 2024. – Vol. 14. – P. 4155.

41 Dalmartello M., Vecchia C. La, Bertuccio P., Boffetta P., Levi F., Negri E., Malvezzi M. European cancer mortality predictions for the year 2022 with focus on ovarian cancer // *Annals of oncology*. – 2022. – Vol. 33, №3. – P. 330-339.

42 Статистика заболеваемости раком яичников // *Cancer research US* <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer/incidence#heading-One> 07.02.2025.

43 Wojtyła C., Bertuccio P., Giermaziak W., Santucci C., Odone A., Ciebiera M., Negri E., Wojtyła A., La Vecchia C. European trends in ovarian cancer mortality, 1990-2020 and predictions to 2025 // *European Journal of Cancer*. – 2023. – Vol. 194. – P. 113350.

44 Wang Y., Yu M., Yang J., Cao D., Zhang Y., Shen Q., Yu Y. Clinicopathologic and survival analysis of synchronous primary endometrial and ovarian cancer // *Zhonghua fu chang ke za zhi*. – 2018. – Vol. 53, №12. – P. 816-822.

45 Maleki Z., Vali M., Nikbakht H.A., Hassanipour S., Kouhi A., Sedighi S., Farokhi R., Ghaem H. Survival rate of ovarian cancer in Asian countries: a systematic review and meta-analysis // *BMC Cancer* 23. – 2023. – Vol. 23, №1. – P. 558.

46 Hansinger J., Stadler V., Nemeth M., Mehlhorn G., Klapdor R., DeGregorio N., Burges A., Mahner S., Heitz F., Harter P. Comparison of survival in ovarian cancer patients following primary treatment at certified versus non-certified hospitals in Germany (2009-2017) // *Journal of Ovarian Research*. – 2025. – Vol. 18, №1. – P. 1-12.

47 Beachler D.C., Lamy F.S., Russo L., Taylor D.H., Dinh J., Yin R., Jamal-Allial A., Deichter S., Leines S., Verpillat P. A real-world study on characteristics, treatments and outcomes in US patients with advanced stage ovarian cancer // *Journal of Ovarian Research*. – 2020. – Vol. 13, №1. – P. 1-13.

48 Bian X., Xia J., Wang K., Wang Q., Yang L., Wu W., Li L. The effects of a prior malignancy on the survival of patients with ovarian cancer: a population-based study // *Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 11, №21. – P. 6178-6187.

49 Shachar E., Raz Y., Rotkop G., Levy B., Diner A., Laskov I., Michan N., Grisaru D., Wolf I., Safra T. Survivorship in advanced ovarian cancer: a prognostic model for overall survival and risk of recurrence // *The Oncologist*. – 2025. – Vol. 30, №9. – P. 1-12.

50 Kaidarova D., Bolatbekova R., Kukubassov Y., Aidarov A., Satanova A. Ovarian cancer statistics in Kazakhstan for 2004-2019 years // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2020. – Vol. 30, №3. – P. 189-190.

51 Hinchcliff E.M., Bednar E., Lu K.H., Rauh-Hain J.A. Disparities in gynecologic cancer genetics evaluation // *Gynecol. Oncol.* – 2019. – Vol. 153, №1. – P. 184-191.

52 Kanchi K.L., Johnson K.J., Lu C., McLellan M.D., Leiserson M.D.M., Wendl M.C., Zhang Q., Koboldt D.C., Xie M., Kandoth C. McMichael J.F., Wyczalkowski M.A., Larson D.E., Schmidt H.K., Miller C.A., Fulton R.S., Spellman P.T., Mardis E.R., Druley T.E., Graubert T.A., Goodfellow P.J., Raphael B.J., Wilson R.K., Ding L. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer // *Nat. Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 3156.

53 Chen J., Bae E., Zhang L., Hughes K., Parmigiani G., Braun D., Rebbeck T.R. Penetrance of Breast and Ovarian Cancer in Women Who Carry a BRCA1/2 Mutation and Do Not Use Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: An Updated Meta-Analysis // *JNCI Cancer Spectr.* – 2020. – Vol. 4, №4. – P. 29.

54 LevyLahad E., Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Br. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 96, №1. – P.11-15.

55 Rebbeck T.R., Mitra N., Wan F., Sinilnikova O.M., Healey S., McGuffog L., Mazoyer S., Chenevix-Trench G., Easton D.F., Antoniou A.C. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer // *JAMA.* – 2015. – Vol. 313, №13. – P. 1347-1361.

56 DeLeonardis K., Hogan L., Cannistra S.A., Rangachari D., Tung N. When Should Tumor Genomic Profiling Prompt Consideration of Germline Testing? // *Journal of Oncology Practice.* – 2019. – Vol. 15, №9. – P. 465–473.

57 González-Santiago S., Cajal T.R.Y., Aguirre E., Alés-Martínez J.E., Andrés, R., Balmaña J., Graña B., Herrero A., Llort G., González-del-Alba A. On behalf of the SEOM Hereditary Cancer Working Group. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019) // *Clinical and Translational Oncology.* – 2020. – Vol. 22, №2. – P. 193-200.

58 Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I.L., Domchek S.M., Eccles D., Nevanlinna H., Ramus S.J., Spurdle A., Robson M., Sherman M. Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) // *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.* – 2012. – Vol. 21. – P. 134-147.

59 Shaw P.A., McLaughlin J.R., Zweemer R.P., Narod S.A., Risch H., Verheijen R.H., Ryan A., Menko F.H., Kenemans P., Jacobs I.J. Histopathologic features of genetically determined ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2002. – Vol. 21, №4. – P. 407-411.

60 Giusti I., Bianchi S., Nottola S.A., Macchiarelli G., Dolo V. Clinical electron microscopy in the study of human ovarian tissues // *Euromediterranean Biomedical Journal.* – 2019. – Vol. 14. – P. 145-151.

61 Schrader K., Hurlburt J., Kalloger S.E., Hansford S., Young S., Huntsman D.G., Gilks C.B., McAlpine J.N. Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations in Ovarian Cancer // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120. – P. 235-240.

62 King M.C., Marks J.H., Mandell J.B., New York Breast Cancer Study Group. Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2 // *Science.* – 2003. – Vol. 302. – P. 643-646.

63 Finch A.P., Lubinski J., Møller P., Singer C.F., Karlan B., Senter L., Rosen B., Maehle L., Ghadirian P., Cybulski C., Huzarski T., Eisen A., Foulkes W.D., Kim-Sing C., Ainsworth P., Tung N., Lynch H.T., Neuhausen S., Metcalfe K.A., Thompson I., Murphy J., Sun P., Narod S.A. Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 1547-1553.

- 64 Xiao Y., Wang K., Liu Q., Li J., Zhang X., Li H. Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review // *Clin. Breast Cancer*. – 2019. – Vol. 19. – P. 48–65.
- 65 Eleje G.U., Eke A.C., Ezebialu I.U., Ikechebelun J.I., Ugwu E.O., Okonkwo O.O. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 8. – P. 12464.
- 66 Mor-Hadar D., Wilailak S., Berek J., McNally O.M. FIGO position statement on opportunistic salpingectomy as an ovarian cancer prevention strategy // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2024. – Vol. 167. – P. 976–980.
- 67 ACOG Committee on Practice Bulletins. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome // *Gynecol Oncol.* – 2009. – Vol. 113, №1. – P. 6-11.
- 68 Colombo N., Sessa C., Du Bois A., Ledermann J., McCluggage W.G., McNeish I., Morice P., Pignata S., Ray-Coquard I., Vergote I., Baert T., Belaroussi I., Dashora A., Olbrecht S., Planchamp F., Querleu D. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2019. – Vol. 29, №4. – P. 728-760.
- 69 Paluch-Shimon S., Cardoso F., Sessa C., Balmaña J., Cardoso M.J., Gilbert F., Senkus E. ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 27. – P. 103-110.
- 70 Tan D.S., Rothermundt C., Thomas K., Bancroft E., Eeles R., Shanley S., Ardern-Jones A., Norman A., Kaye S.B., Gore M.E. “BRCAness” Syndrome in Ovarian Cancer: A Case-Control Study Describing the Clinical Features and Outcome of Patients with Epithelial Ovarian Cancer Associated With BRCA1 and BRCA2 Mutations // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 5530-5536.
- 71 Alsop K., Fereday S., Meldrum C., DeFazio A., Emmanuel C., George J., Dobrovic A., Birrer M.J., Webb P.M., Stewart C., Friedlander M., Fox S., Bowtell D., Mitchell G. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation–Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 2654-2663.
- 72 Ledermann J.A., Gabra H., Jayson G.C., Spanswick V.J., Rustin G.J., Jitlal M., James L.E., Hartley J.A. Inhibition of carboplatin-induced DNA interstrand cross-link repair by gemcitabine in patients receiving these drugs for platinum-resistant ovarian cancer // *Clin Cancer Res.* – 2010. – Vol. 16. – P. 4899-4905.
- 73 Artioli G., Giannone G., Valabrega G., Maggiorotto F., Genta S., Pignata S., Lorusso D., Cormio G., Scalone S., Nicoletto M.O., Greco F., Rossi E., Spagnoletti I., De Giorgi U., Orditura M., Mosconi A.M., Kardhashi A., Bogliolo S., Borgato L. Characteristics and outcome of BRCA mutated epithelial ovarian cancer patients in Italy: A retrospective multicenter study (MITO 21) // *Gynecol Oncol.* – 2021. – Vol. 161, №3. – P. 755-761.
- 74 Zhong Q., Peng H., Zhao X., Zhang L., Hwang W. Effects of BRCA1- and BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: A meta-analysis // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – Vol. 21. – P. 211-220.

75 Vencken P.M.L.H., Kriege M., Hoogwerf D., Beugelink S., van der Burg M.E., Hooning M.J., Berns E.M., Jager A., Collée M., Burger C.W., Seynaeve C. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22, №6. – P. 1346-1352.

76 Liu G., Yang D., Sun Y., Shmulevich I., Xue F., Sood A.K., Zhang W. Differing clinical impact of BRCA1 and BRCA2 mutations in serous ovarian cancer. *Pharmacogenomics // Pharmacogenomics.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1523-1535.

77 Hyman D.M., Zhou Q., Iasonos A., Grisham R.N., Arnold A.G., Phillips M.F., Bhatia J., Levine D.A., Aghajanian C., Offit K., Barakat R.R., Spriggs D.R., Kauff N.D. Improved survival for BRCA2-associated serous ovarian cancer compared with both BRCA-negative and BRCA1-associated serous ovarian cancer // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118, №15. – P. 3703-3709.

78 Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C., Sadetzki S., Ramus S.J., Karlan B.Y., Lambrechts D., Despierre E., Barrowdale D., McGuffog L., Healey S., Easton D.F., Sinilnikova O., Benítez J., García M.J., Neuhausen S., Gail M.H., Hartge P., Peock S., Frost D., Evans D.G., Eeles R., Godwin A.K., Daly M.B., Kwong A., Ma E.S., Lázaro C., Blanco I., Montagna M., D'Andrea E., Nicoletto M.O., Johnatty S.E., Kjør S.K., Jensen A., Høgdall E., Goode E.L., Fridley B.L., Loud J.T., Greene M.H., Mai P.L., Chetrit A., Lubin F., Hirsh-Yechezkel G., Glendon G., Andrulis I.L., Toland A.E., Senter L., Gore M.E., Gourley C., Michie C.O., Song H., Tyrer J., Whittemore A.S., McGuire V., Sieh W., Kristoffersson U., Olsson H., Borg Å., Levine D.A., Steele L., Beattie M.S., Chan S., Nussbaum R.L., Moysich K.B., Gross J., Cass I., Walsh C., Li A.J., Leuchter R., Gordon O., Garcia-Closas M., Gayther S.A., Chanock S.J., Antoniou A.C., Pharoah P.D., Cancer Genome Atlas Research Network. Association Between BRCA1 and BRCA2 Mutations and Survival in Women With Invasive Epithelial Ovarian Cancer // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307, №4. – P. 382-390.

79 Lee E.K., Matulonis U.A. PARP Inhibitor Resistance Mechanisms and Implications for Post-Progression Combination Therapies // *Cancers.* – 2020. – Vol. 12. – P. 2054.

80 Li S., Tao L., Dai H., Gong X., Zhuo Y., Xiang H., Zhao Y., Gao Q., Deng L. BRCA1 Versus BRCA2 and PARP Inhibitors Efficacy in Solid Tumors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 718871.

81 Ledermann J., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G., Scott C., Meier W., Shapira-Frommer R., Safra T., Matei D., Macpherson E., Watkins C., Carmichael J., Matulonis U. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 1382-1392.

82 Ledermann J., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G., Scott C.L., Meier W., Shapira-Frommer R., Safra T., Matei D., Fielding A., Spencer S., Dougherty B., Orr M., Hodgson D., Barrett J.C., Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, №8. – P. 852-861.

83 Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F., GebSKI V., Penson R.T., Oza A.M., Korach J., Huzarski T., Poveda A., Pignata S., Friedlander M., Colombo N., Harter P., Fujiwara K., Ray-Coquard I., Banerjee S., Liu J., Lowe E.S., Bloomfield R., Pautier P. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, №9. – P. 1274-1284.

84 Poveda A., Floquet A., Ledermann J.A., Asher R., Penson R.T., Oza A.M., Korach J., Huzarski T., Pignata S., Friedlander M., Baldoni A., Park-Simon T.W., Tamura K., Sonke G.S., Lisyanskaya A., Kim J.H., Filho E.A., Milenkova T., Lowe E.S., Rowe P., Vergote I., Pujade-Lauraine E. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22, №5. – P. 620-631.

85 Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Oza A.M., Mahner S., Redondo A., Fabbro M., Ledermann J.A., Lorusso D., Vergote I., Ben-Baruch N.E., Marth C., Mądry R., Christensen R.D., Berek J.S., Dørum A., Tinker A.V., du Bois A., González-Martín A., Follana P., Benigno B., Rosenberg P., Gilbert L., Rimel B.J., Buscema J., Balser J.P., Agarwal S., Matulonis U.A. ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, №22. – P. 2154-2164.

86 Wu X.H., Zhu J.Q., Yin R.T., Yang J.X., Liu J.H., Wang J., Wu L.Y., Liu Z.L., Gao Y.N., Wang D.B., Lou G., Yang H.Y., Zhou Q., Kong B.H., Huang Y., Chen L.P., Li G.L., An R.F., Wang K., Zhang Y., Yan X.J., Lu X., Lu W.G., Hao M., Wang L., Cui H., Chen Q.H., Abulizi G., Tian X.F., Wen H., Zhang C., Hou J.M., Mirza M.R. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial // *Ann. Oncol.* – 2021. – Vol. 32, №4. – P. 512-521.

87 Coleman R.L., Oza A.M., Lorusso D., Aghajanian C., Oaknin A., Dean A., Colombo N., Weberpals J.I., Clamp A., Scambia G., Leary A., Holloway R.W., Gancedo M.A., Fong P.C., Goh J.C., O'Malley D.M., Armstrong D.K., Garcia-Donas J., Swisher E.M., Floquet A., Konecny G.E., McNeish I.A., Scott C.L., Cameron T., Maloney L., Isaacson J., Goble S., Grace C., Harding T.C., Raponi M., Sun J., Lin K.K., Giordano H., Ledermann J.A. ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 390, №10106. – P. 1948.

88 Moore K., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M., Lisyanskaya A., Floquet A., Leary A., Sonke G.S., Gourley C., Banerjee S., Oza A., González-Martín A., Aghajanian C., Bradley W., Mathews C., Liu J., Lowe E.S., Bloomfield R., DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379, №26. – P. 2495-2505.

89 González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M., McCormick C., Lorusso D., Hoskins P., Freyer G., Baumann K., Jardon K., Redondo A., Moore R., Vulsteke C., O'Ceirbhail R.E., Lund B., Backes F., Barretina-Ginesta P., Haggerty A., Rubio-Pérez M.J., Shahin M., Mangili G., Bradley W.H., Bruchim I., Sun K., Gupta D., Monk B.J. PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381, №25. – P. 2391-2402.

90 Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S., Pérol D., González-Martín A., Berger R., Fujiwara K., Vergote I., Colombo N., Mäenpää J., Selle F., Sehouli J., Lorusso D., Guerra Alía E.M., Reinthaller A., Nagao S., Lefevre-Plesse C., Canzler U., Scambia G., Lortholary A., Marmé F., Combe P., de Gregorio N., Rodrigues M., Buderath P., Dubot C., Burges A., You B., Pujade-Lauraine E., Harter P. PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381, №25. – P.2416-2428.

91 Coleman R.L., Fleming G.F., Brady M.F., Swisher E.M., Steffensen K.D., Friedlander M., Okamoto A., Moore K.N., Efrat Ben-Baruch N., Werner T.L., Cloven N.G., Oaknin A., DiSilvestro P.A., Morgan M.A., Nam J.H., Leath CA 3rd, Nicum S., Hagemann A.R., Littell R.D., Cella D., Baron-Hay S., Garcia-Donas J., Mizuno M., Bell-McGuinn K., Sullivan D.M., Bach B.A., Bhattacharya S., Ratajczak C.K., Ansell P.J., Dinh M.H., Aghajanian C., Bookman M.A. Veliparib with 43 First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381, №25. – P. 2403-2415.

92 Miller R.E., Leary A., Scott C.L., Serra V., Lord C.J., Bowtell D., Chang D.K., Garsed D.W., Jonkers J., Ledermann J.A., Nik-Zainal S., Ray-Coquard I., Shah S.P., Matias-Guiu X., Swisher E.M., Yates L.R. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer // *Ann. Oncol.* – 2020. – Vol. 31, №12. – P. 1606-1622.

93 Banerjee S., Moore K.N., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M., Lisyanskaya A., Floquet A., Leary A., Sonke G.S., Gourley C., Oza A., González-Martín A., Aghajanian C., Bradley W.H., Holmes E., Lowe E.S., DiSilvestro P. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22, №12. – P. 539.

94 Осикбаева С.О., Оразгалиева М.Г., Айдаров А.Е., Дубчев Д.И., Абдрахманов Р.З. Современные методы определения дефицита гомологичной рекомбинации при раке яичников // *Онкология и радиология Казахстана.* – 2025. – №2(76). – С. 123-133.

95 World Ovarian Cancer Coalition. From Evidence to Action: Strategic Plan 2023-2028. Strategic policy document. - Toronto, 2023 <http://mnt/data/2023-2028-World-Ovarian-Cancer-Coalition-Strategy.pdf> 24.11.2025.

96 Reid F., Adams T., Adel R.S., Andrade C.E., Bajwa A., Bambury I.G., Benhima N., Bolatbekova R., Cantú-De Leon D., Charlton P., Chávez Chirinos C., Cohen R., Eiken M., Estrada E.E., Funston G., Kaidarova D., Lau I., MacKay C., Makondi P.T., Mukhopadhyay A., Mustapha A., Noll F., Origa M., Pariyar J., Pervin

S., Phan N.T., Refky B., Shaffi A.F., Stromsholm E.M., Woo Y.L., Yoon S.Y., Zakirova N., Chidebe R.C., Soerjomataram I. The Every Woman Study™: Low- and middle-income countries edition protocol: A multi-country observational study to assess opportunities and challenges to improving survival and quality of life for women with ovarian cancer // Plos one. – 2024. – Vol. 19, №5. – P. 298154.

97 Bajwa A., Chidebe R.C.W., Adams T., Funston G., Soerjomataram I., Cohen R., Phan N., Kaidarova D., Bolatbekova R., Refky B., Noll F., Eiken M., Origa M., Mukhopadhyay A., Nasser S., Lau I., Konney T., Shaffi A.F., Makondi P.T., Woo Y.L., Rangeiro R., Mustapha A., Msadabwe S., Benhima N., Zahirova N., Andrade C.E.M.C., Pareja R., Cantú-De Leon D., Chávez-Chirinos C., Bambury I., Pervin S., Pariyar J., Estrada E., Stromsholm E.M. Challenges and opportunities in ovarian cancer care: A qualitative study of clinician perspectives from 24 low-and middle-income countries // Journal of Cancer Policy. – 2025. – Vol. 44. – P. 100582.

98 Bamodu O.A., Chung C.C. Cancer Care Disparities: Overcoming Barriers to Cancer Control in Low- and Middle-Income Countries // JCO Global Oncology. – 2024. – Vol. 44. – P.2300439.

99 Айдаров А.Е., Кайдарова Д.Р., Избагамбетов Н.А., Болатбекова Р.О., Валиева Т.Э. Заболеваемость и смертность от РЯ в городе Алматы за 2014-2023 гг. // Онкология и радиология Казахстана. – 2025. – №1 (75). – С. 4–9.

100 Aidarov A.E., Khaidarov S., Kaidarova D.R., Bolatbekova R.O., Aidarov D.E., Amankulov Zh.M., Orazgaliyeva M.G., Ossikbayeva S.O. BRCA-associated ovarian cancer: experience personalized treatment. A clinical case // Онкология и радиология Казахстана. – 2025. – №1(75). – С. 75–81.

101 Kaidarova D., Bolatbekova R., Brown J., Naumann R., Kukubassov Y., Goncharova T., Orazgaliyeva M., Aidarov A.E., Ossikbayeva S., Satanova A. Kaldybekov D., Ismailov S. BRCA mutations in high grade serous ovarian cancer in Kazakhstan // International Journal of Gynecological Cancer. – 2023. – №33. – P. 169-170.

102 Satanova A., Kaidarova D., Bolatbekova R., Kukubassov Y., Orazgaliyeva M., Ossikbayeva S., Kurmanova A., Aidarov A.E., Bertleuov O., Kaldybekov D. BRCA testing in Kazakhstani women with high-grade serous ovarian cancer // International Journal of Gynecological Cancer. – 2022. – Vol. 32, – №3. – P. 132.

103 Aidarov A.E., Khaidarov S.Zh., Kaidarova D.R., Izbagambetov N.A., Bolatbekova R.O., Aidarov D.E., Aidarova A.M., Amankulov J.M. BRCA-negative high-grade serous ovarian cancer with recurrent progression: a clinical case // Онкология и радиология Казахстана. – 2025. – №2(76). – С. 25-32.

104 Kaidarova D.R., Bolatbekova R., Brown J., Naumann R., Sarmenova A., Aidarov A.E., Akkassova A., Bagatova G., Zhaksylykova D., Yestayeva A. Kazakhstan National Experience: granulosa cell tumors of the ovary // International Journal of Gynecological Cancer. – 2023. – №33. – P. 169.

105 Кайдарова Д.Р., Болатбекова Р.О., Естаева А.А., Сарменова А.И., Айдаров А.Е., Аккасова А.С., Багатова Г.Б., Жаксылыкова Д.Б., Жолыщева Б. С. Гранулезоклеточные опухоли яичников в Республике Казахстан // Вопросы онкологии. – 2024. – №1. – С. 271-272.

106 Aidarov A.E., Khaidarov S.Zh., Bolatbekova R.O., Kaidarova D.R., Aidarov D.E., Ossikbayeva S.O., Goncharova T.G., Aidarova A.M., Sadykova A.D., Seiduanova L., Tazhibayeva K.N. Rare metastatic pattern: serous ovarian carcinoma mimicking primary breast cancer – two case reports // Bangladesh Journal of Medical Science. – 2025. – Vol. 24, №3. – P. 1007-1013.

107 Кайдарова Д.Р., Болатбекова Р.О., Кукубасов Е.К., Гончарова Т.Г., Оразгалиева М.Г., Осикбаева С.О., Сатанова А.Р., Курманова А.А., Бертлеуов О.О., Калдыбеков Д.Б. Персонализированная диагностика и лечение рака яичников: Методические рекомендации // Алматы: АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, 2023. – 32 с. ISBN 978-601-7548-25-4.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Информированное согласие участников исследования для анкетирования

THE **EVERY WOMAN STUDY**[™]
LOW- and MIDDLE-INCOME EDITION



Логотип и название организации

Рисунок А.1

Исследование «Каждая женщина»: информированное согласие

Эта больница участвует в научном исследовании под названием «The Every Woman Study™» («Каждая женщина») в странах с низким и средним уровнем дохода, и мы хотели бы пригласить вас принять в нем участие. Целью исследования является определение проблем и возможностей для улучшения выживаемости женщин с раком яичников. Это не предполагает, что Вы будете пробовать новые лекарства или процедуры, но представляет собой опрос, который займет не менее 20 минут. В анкете будут вопросы касательно любых симптомов, которые вы испытывали, как вам поставили диагноз, о Ваших потребностях после постановки диагноза и о том, какие улучшения Вы хотели бы увидеть в диагностике и уходе за женщинами с раком яичников.

Вы не обязаны принимать участие в этом исследовании. Исследование проводится на полностью добровольной основе, поэтому Вы можете отказаться от участия. Это не будет влиять на Ваше лечение. Если Вы решили принять участие, а потом передумали, это тоже нормально.

Ваши ответы будут объединены с ответами двух тысяч женщин из 31 страны по всему миру, и вместе они помогут определить приоритеты в улучшении диагностики и ухода за женщинами с раком яичников в этой больнице, в Вашей стране и в других странах с низким и средним уровнем дохода. Исследование поддерживается и финансируется Всемирной коалицией по раку яичников и Международным обществом гинекологического рака. Эти две глобальные некоммерческие организации являются стратегическими партнерами по защите интересов, в которые входят сотни членов, выживших пациентов и партнерские организации по всему миру. Благодаря своей собственной работе и этому совместному исследованию обе организации стремятся к тому, чтобы женщины с раком яичников получали наилучший возможный уход независимо от того, где они живут.

Риски и преимущества участия

Участие в исследовании не принесет вам прямой выгоды. Тем не менее, многие женщины считают полезным поделиться своим опытом с другими, и результаты исследования могут помочь этой больнице улучшить качество обслуживания в будущем и могут повлиять на изменения политики в интересах

женщин с раком яичников в Вашей стране. Иногда некоторым женщинам может быть неприятно вспоминать о своем опыте, но будьте уверены, что врачи и медсестры помогут и предоставят вам подробную информацию о людях или организациях, с которыми Вы можете связаться, если вам понадобится дополнительная поддержка. Вам не обязательно давать ответы на каждый вопрос, но мы надеемся, что Вы захотите дать как можно больше ответов. Вас могут попросить заполнить анкету онлайн или на бумаге в больнице или клинике. В качестве альтернативы вам может быть предоставлена возможность заполнить онлайн-опрос из дома или попросить кого-нибудь задать вам вопросы, и этот человек запишет Ваши ответы.

Несмотря на то, что нам придется сохранить отдельную бумажную запись Вашего имени и уникального идентификационного номера, Ваше имя не будет загружено в электронную базу данных Исследования ни с одним из Ваших ответов. Это означает, что вас нельзя будет идентифицировать по Вашим ответам. В июне 2023 года мы уничтожим любую информацию, связывающую Ваше имя с Вашим номером исследования. Если Вы передумаете принимать участие в исследовании, Вы можете отозвать свое согласие, сообщив об этом члену команды Вашей больницы. Они будут использовать Ваш уникальный идентификационный номер для извлечения Ваших ответов из исследования. Вы можете сделать это в любой момент до 31 декабря 2022 года.

Пожалуйста введите свой идентификационный номер (UIN)..... (только бумажный вариант)

Пожалуйста, выберите ОДИ: Н из следующих высказываний.

- Я поняла цель этого исследования и свою роль в нем. Я даю согласие на то, чтобы исследователи использовали мои ответы (не связывая с моим именем) как часть этой исследовательской работы.

- Я понял цель этого исследования и свою роль в нем. Я даю согласие на присутствие администратора опроса с целью облегчения моего участия в исследовании

- У меня все еще есть некоторые вопросы об исследовании, на которые я хотел бы получить ответы, прежде чем принять решение.

- Я поняла цель этого исследования и о чем просите меня сделать. Однако я не согласен участвовать.

Если Вы хотите поделиться причиной отказа, Вы можете это указать здесь.

Подпись пациента и дата (для бумажного варианта)

Подпись администратора и дата (для бумажного варианта)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Анкета для участников исследования

Уникальный идентификационный номер.....

Таблица Б.1

О Вас	Вопросы и предложенные варианты ответов
1	2
Q1	<p>Вы заполняете эту анкету о своем собственном опыте рака яичников?</p> <p>Да – Перейдите к Q2</p> <p>Нет – Перейдите к Q1A</p>
Q1a (если ответили Нет на Q1)	<p>Если Вы заполняете эту анкету с кем-то, у кого рак яичников, какова Ваша роль?</p> <p>Врач/Обучающийся врач/Медицинская сестра/Обучающаяся медицинская сестра/Исследователь/Социальный работник/Другое (пожалуйста укажите)</p> <p>Ниже приведены вопросы, которые Вы должны задать женщине с раком яичников о ее опыте. Кроме простого объяснения, пожалуйста, убедитесь, что Вы не предлагаете, какие ответы они должны давать.</p>
Q2	<p>Пожалуйста, укажите Вашу этническую принадлежность. Под этнической принадлежностью мы подразумеваем Ваше чувство принадлежности и привязанности к отдельной группе более крупного населения, которое разделяет их происхождение, цвет кожи, язык или религию. Вы можете выбрать более одного варианта</p> <p>Казахи Русские Украинцы Немцы Узбеки Татары Чеченцы Уйгуры Корейцы Другое</p>
Q3	<p>В среднем, сколько времени вам требуется, чтобы добраться до клиники, где вас осматривают по поводу рака яичников?</p> <p>До 15 минут 15-30 минут 30-60 минут 1-2 часа 2-5 часов Больше 5 часов Больше 24 часов</p>
Q4	<p>Каков самый высокий уровень образования, которого Вы достигли?</p> <p>Нет формального образования Начальная школа Средняя школа</p>

Продолжение таблицы Б.1

1	2
	Средне-специальная школа, колледж Бакалавриат Магистратура, докторантура
Q5	Ваш семейный статус до того, как вам поставили диагноз «рак яичников». Замужем или сожителство с партнером Вдова Разведена или рассталась с партнером В отношениях но не жили вместе Незамужем и не в отношениях Предпочитаю не отвечать
Q6	Каков, по Вашему мнению, был доход Вашей семьи перед тем, как вам поставили диагноз? Ниже среднего для Вашей страны В среднем по Вашей стране Выше среднего для Вашей страны Предпочитаю не говорить
Q7	Во время постановки диагноза были ли у вас какие-либо обязанности по уходу за другими членами Вашей семьи? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Да, ребенок или дети до 18 лет Да, пожилой родственник Да, больной партнер Другой Нет, у меня не было обязанностей по уходу
Q8	Ваш трудовой статус до того, как вам поставили диагноз «рак яичников». Работа на полную занятость Работа на частичную занятости Частный предприниматель Неоплачиваемая работа или самозанятость На пенсии Другое
Q9	Как Вы оплачивали свое лечение по раку яичников до этого момента? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ВАРИАНТЫ Частное медицинское страхование Государственное медицинское страхование Платила сама Платили члены семьи Я собрала деньги для покрытия расходов с помощью краудфандинга Я обратился за финансовой помощью к некоммерческой/неправительственной организации/благотворительной организации. Лечение рака яичников бесплатное Диагностические тесты на рак яичников бесплатны
Q10	Ваш гинекологический анамнез до того, как у вас был диагностирован рак яичников, ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ СООТВЕТСТВУЮЩИЕ УСЛОВИЯ У меня наступила менопауза, у меня не было месячных Я никогда не рожала ребенка

Продолжение таблицы Б.1

1	2
	<p>Я родила один раз Я рожала дважды Я рожала три или более раз Я кормила своих детей грудью Я использовала оральные контрацептивы до 5 лет. Я использовала оральные контрацептивы от 5 до 10 лет. Я лечилась от бесплодия</p>

Таблица Б.2

Семейный анамнез	Вопросы и предложенные варианты ответов
Q11	<p>Был ли у кого-либо из Ваших родственников (т. е. кровных родственников со стороны матери или отца) рак яичников? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Мама Дочь Сестра Тетя Двоюродная сестра Бабушка (со стороны матери) Бабушка (со стороны отца) Другие более дальние родственники (со стороны матери) Другие более дальние родственники (со стороны отца) Нет, никто из моих близких не пострадал не знаю или не помню</p>
Q12	<p>Был ли у кого-либо из Ваших родственников (т.е. кровных родственников со стороны Вашей матери или Вашего отца) рак молочной железы? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Мама Дочь Сестра Тетя Двоюродная сестра Бабушка (со стороны матери) Бабушка (со стороны отца) Другие более дальние родственники (со стороны матери) Другие более дальние родственники (со стороны отца) Нет, никто из моих близких не болел Не знаю или не помню</p>
Q13	<p>Знаете ли Вы, что наличие кровных родственников с раком яичников, молочной железы, поджелудочной железы, простаты, кишечника или матки может увеличить риск развития у женщины рака яичников? да Нет Не уверена</p>

Таблица Б.3

Диагностика	Вопросы и предложенные варианты ответов
1	2
Q14	До того, как вам поставили диагноз рак яичников, как много вы знали о раке яичников? Я слышала об этом, и кое-что знала об этом Я слышала об этом, но ничего не знала об этом я никогда не слышала об этом не знаю или не помню
Q15	До того, как вам поставили диагноз рака яичников, у вас были следующие симптомы? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Боль в животе (желудке) Частое мочеиспускание Трудности в приеме пищи Изменения в работе кишечника (например, диарея или запор) Чрезвычайная усталость Увеличенный размер живота Чувство сытости Необъяснимая потеря веса Внезапные позывы к мочеиспусканию Боль в тазу Постоянное вздутие живота Другие симптомы (ЕСЛИ ВЫ ВЫБРАЛИ ЛЮБОЙ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ, ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ Q17) Ничего из вышеперечисленного (ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ Q16)
Q16 только если Вы ответили НИЧЕГО на вопрос Q15	Поскольку у вас не было симптомов, описанных в предыдущем вопросе, до того как вам поставили диагноз, что привело к Вашему диагнозу? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Плановое обследование Плановое сканирование Обычный анализ крови Рак был обнаружен, когда меня лечили от чего-то другого Другое ТЕПЕРЬ ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ Q27
Q17 для женщин у кого был симптом, перечисленный в Q15	Когда Вы впервые заметили какой-либо из симптомов, выбранных выше? Пожалуйста, введите месяц и год. Если Вы не помните, пожалуйста, оставьте это поле пустым. Месяц начались симптомы Год симптомы начались
Q18	Насколько вас беспокоили Ваши симптомы до того, как вам поставили диагноз? Обеспокоена Несколько обеспокоена Не очень обеспокоена Совсем не беспокоило Не знаю или не помню
Q19	Обращались ли Вы к кому-нибудь за советом по поводу Ваших симптомов, например, к врачу, медсестре, фармацевту или целителю? Да (ПЕРЕЙДИ: ТЕ К Q21)

Продолжение таблицы Б.3

1	2
	Нет (ПЕРЕЙДИ: ТЕ К Q20)
Q20 Если Вы ответили нет на Q19	Поскольку Вы не обращались за советом к кому-либо по поводу Ваших симптомов, что привело к Вашему диагнозу? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Плановое обследование Обычное обследование Обычный анализ крови Рак был обнаружен, когда меня лечили от чего-то другого Другое (ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ Q26)
Q21	К кому из людей, кроме членов Вашей семьи, Вы в первую очередь обратились за советом по поводу своих симптомов? ВЫБЕРИТЕ ТОЛЬКО ОДИ: Н ОТВЕТ Местный целитель Врач альтернативной медицины Семейный врач Гинеколог Онкогинеколог (врач, специализирующийся на лечении рака яичников) Гастроэнтеролог Отделение неотложной помощи или врач скорой и неотложной помощи Сиделка фармацевт Кто-то еще
Q22	Помимо первого человека, к кому Вы обращались за советом по поводу симптомов, к кому еще Вы обращались или говорили о своих симптомах до того, как вам поставили диагноз? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Местный целитель Врач альтернативной медицины Семейный врач Гинеколог Онкогинеколог (врач, специализирующийся на лечении рака яичников) Гастроэнтеролог Отделение неотложной помощи или врач скорой и неотложной помощи Сиделка фармацевт Член семьи Кто-то еще Никто другой
Q23	Когда Вы впервые обратились к врачу по поводу своих симптомов? Пожалуйста, введите месяц и год. Если Вы не помните, пожалуйста, оставьте это поле пустым. Месяц посещения врача по поводу симптомов День посещения врача по поводу симптомов
Q24	На Ваш взгляд, насколько серьезно врач, которого Вы впервые посетили отнесся к Вашим опасениям по поводу симптомов?? Очень серьезно Довольно серьезно Не очень серьезно

Продолжение таблицы Б.3

1	2
	Совсем не серьезно Не знаю или не помню
Q25	Примерно сколько раз Вы разговаривали или посещали врачей (любого врача, а не только того, к которому Вы обратились первым) до того, как вам сказали, что у вас рак яичников? Если Вы не можете вспомнить, пожалуйста, оставьте это поле пустым _____ (Напишите цифру)
Q26	Считаете ли Вы, что можно было сократить время от первых симптомов до постановки диагноза рака яичников? Да Нет Не уверена Пожалуйста, используйте поле КОММЕНТАРИЙ, чтобы сообщить нам, как, по Вашему мнению, время могло быть сокращено (например, задержка врача, задержка системы здравоохранения, например, необходимость ждать анализов или назначений) или факторы, которые могли задержать Ваше обращение за помощью. <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;">Комментарий</div>
Q27	Когда врач сказал вам, что у вас рак яичников? Пожалуйста, введите месяц и год. Если Вы не помните, пожалуйста, оставьте это поле пустым. Месяц, когда врач сказал что у вас рак яичников Год, когда врач сказал что у вас рак яичников

Таблица Б.4

Лечение рака яичников	Вопросы и предложенные варианты ответов
1	2
Q28	Когда Вы впервые начали лечение рака яичников (хирургическое вмешательство или химиотерапия)? Если Вы не можете вспомнить или не получали никакого лечения, оставьте это поле пустым. Месяц, когда началось лечение Месяц, когда началось лечение
Q29	Что из нижеперечисленного может повлиять на Ваше решение о том, какие методы лечения Вы должны будете использовать для контроля рака яичников или борьбы с побочными эффектами? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Мнение врача Мнение членов моей семьи

Продолжение таблицы Б.4

1	2
	<p>Я сама приму решение Стоимость лечебных препаратов Другие расходы, связанные с лечением, как транспорт или проживание Шанс вылечить или продлить мою жизнь Побочные эффекты лечения (ЕСЛИ ВЫ ВЫБРАЛИ ЛЮБОЙ ИЗ ВАРИАНТОВ ВЫШЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ Q30) Ничто из вышеперечисленного (ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ Q31)</p>
Q30	<p>Какой из вариантов, выбранных вами в предыдущем вопросе наиболее важно для принятия решения Вами? ВЫБЕРИТЕ ТОЛЬКО ОДИ: Н ОТВЕТ Мнение врача Мнение членов моей семьи Я сама приму решение Стоимость лечебных препаратов Другие расходы, связанные с лечением, как транспорт или проживание Шанс вылечить или продлить мою жизнь Побочные эффекты лечения</p>
Q31	<p>В целом, чувствуете ли Вы себя настолько вовлеченным, насколько вам хотелось бы, в решениях о Вашем лечении на протяжении всего лечения, например, в принятии решения о том, какое лечение или следует ли проходить какое-либо лечение? Да, всегда Да, большую часть времени Только иногда Никогда Не знаю или не помню</p>
Q32	<p>С какими побочными эффектами лечения рака яичников вам было труднее всего справиться с момента начала лечения? ВЫБЕРИТЕ ДО ДВУХ ОТВЕТОВ Я не получала лечение (ПЕРЕХОД К ВОПРОСУ Q35) Усталость или утомляемость Тревожность Тошнота или рвота Диарея Потеря аппетита Неспособность бороться с инфекцией Истончение или выпадение волос Сухая кожа Боль во рту Покалывание или онемение в руках или ногах Потеря сна Металлический привкус во рту Запор Аллергическая реакция Боли в суставах Отеки Боль в мышцах Симптомы менопаузы</p>

Продолжение таблицы Б.4

1	2
	Осложнения после операции Другое Особых побочных эффектов нет (ЕСЛИ ВЫ ВЫБРАЛИ ЛЮБОЙ ИЗ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННЫХ, ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ 33) (ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ 35)
Q33 если были побочные эффекты	Могли бы Вы описать другими словами эти наиболее тяжелые побочные эффекты как «долгосрочные», сохраняющиеся в течение нескольких недель или месяцев после окончания лечения? Да Нет Я все еще нахожусь на лечении, поэтому не могу сказать, являются ли они долгосрочными. Я не уверена
Q34	Смогли ли медицинские работники помочь уменьшить влияние побочных эффектов другими лекарствами, рекомендациями или информацией? Да, очень даже Да, в некоторой степени Нисколько Я не обращался за помощью, или мне не нужно было обращаться за помощью по поводу побочных эффектов Я не знаю или не помню
Q35	С момента постановки диагноза использовали ли Вы когда-либо травы, дополнительные или альтернативные методы лечения, не назначенные Вашим врачом в больнице, чтобы попытаться контролировать рак яичников или какую-либо боль, вызванную раком яичников? Да, все время Да, в какой-то момент Нет, но я думал об этом Нет Я не знаю
Q36	Хотели ли Вы когда-нибудь получить второе мнение от другого врача о Вашем заболевании и лечении? Нет Да и у меня была возможность Да, но я не знаю, у кого спросить Я не думал об этом

Таблица Б.5

Необхо- димость эмоцио- нальной поддерж-ки	Вопросы и предложенные варианты ответов
1	2
Q37	Были ли до сих пор моменты, когда Вы нуждались в эмоциональной поддержке? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ

Продолжение таблицы Б.5

1	2
	<p>В момент постановки диагноза Во время лечения После окончания лечения Когда рак вернулся Когда сказали, что рак неизлечим Другое (ЕСЛИ ВЫ ВЫБРАЛИ ЛЮБОЙ ИЗ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННЫХ, ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ Q38) Я не нуждалась в эмоциональной поддержке (ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ Q42)</p>
<p>Q38 Если нуждались в эмоцио- нальной поддержке</p>	<p>Есть ли какие-то особые проблемы, с которыми Вы столкнулись? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Страх, что рак вернется назад Страх, что лечение не поможет Страх смерти Трудности с возвращением к «нормальной жизни» после лечения Уход партнера или супруга Другие проблемы, касающиеся семьи и друзей Чувство изоляции Чувство неспособности разговаривать с другими Потеря фертильности Восстановление сексуальной близости с партнером Как справиться с менопаузой Как справиться со стигмой диагноза «рак» Другое (ЕСЛИ ВЫ ВЫБРАЛИ ЛЮБОЙ ИЗ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННЫХ, ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ Q39) Особых проблем не было (ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ Q41)</p>
<p>Q39</p>	<p>Какой вопрос показался вам наиболее сложным? ВЫБЕРИТЕ ТОЛЬКО ОДИ: Н ОТВЕТ Страх, что рак вернется назад Страх, что лечение не поможет Страх смерти Трудности с возвращением к «нормальной жизни» после лечения Уход партнера или супруга Другие проблемы, касающиеся семьи и друзей Чувство изоляции Чувство неспособности разговаривать с другими Потеря фертильности Восстановление сексуальной близости с партнером Как справиться с менопаузой Как справиться со стигмой диагноза «рак» Другое Особых проблем не было</p>
<p>Q40</p>	<p>Что вы сделали в связи с Вашими потребностями в эмоциональной поддержке? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Обратилась за помощью к врачу или медсестре Вам была предложена помощь врача или медсестры</p>

Продолжение таблицы Б.5

1	2
	<p>Вам была предложена психотерапия Обратилась за помощью к семье или друзьям Вам предложили помощь члены семьи или друзья Обратилась за помощью в благотворительную или общественную организацию Вам предложили помощь от благотворительной или общественной организации Обратилась за помощью к религиозной организации/человеку Вам предложили помощь от религиозной организации/человека Ничего из вышеперечисленных</p>
Q41	<p>Удалось ли вам получить эмоциональную поддержку, в которой вы нуждались? Да Да, в некоторой степени Недостаточно Нет</p>
Q42	<p>Вы когда-нибудь встречались и разговаривали с другой женщиной или группой женщин с диагнозом рака яичников после того, как вам поставили диагноз? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Да, лично Да, лично в составе группы раку яичника Да, онлайн (социальные сети, чаты, форумы) Да, по телефону Нет</p>
Q43	<p>Хотели бы Вы иметь возможность встретиться с другими женщинами, у которых рак яичников? Да Нет Не уверена</p>
Практические потребности в поддержке	<p>Вопросы и предложенные варианты ответов</p>
Q44	<p>В какой из следующих форм практической поддержки Вы нуждались в связи с поставленным диагнозом рака яичников? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Помощь в повседневных делах по дому (например, покупки, уборка, приготовление пищи, работа в саду) Помощь в уходе за собой (например, одевание, мытье, уход за раной). Домашние приспособления (например, использование инвалидной коляски, поручни) Помощь в уходе за близкими (родители, братья и сестры, дети) Помощь с транспортом, включая проезд в больницу и обратно Финансовая поддержка Другое (ЕСЛИ ВЫ ВЫБРАЛИ ЛЮБОЙ ИЗ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННЫХ,</p>

Продолжение таблицы Б.5

1	2
	<p>ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ Q45) Я не нуждалась в практической поддержке (ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ Q47)</p>
<p>Q45 если нуждались в помощи</p>	<p>Какие формы практической поддержки вы получали, если таковые имеются, после постановки диагноза и лечения рака яичников. ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Помощь в повседневных делах по дому (например, покупки, уборка, приготовление пищи, работа в саду) Помощь в уходе за собой (например, одевание, мытье, уход за раной). Домашние приспособления (например, использование инвалидной коляски, поручни) Помощь в уходе за близкими (родители, братья и сестры, дети) Помощь с транспортом, включая проезд в больницу и обратно Финансовая поддержка Другое</p>
<p>Q46</p>	<p>Кто оказал вам наибольшую практическую поддержку? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Член(ы) семьи Друзья Благотворительные организации Общественные организация Государственное агентство Религиозная организация или лицо Опекун Кто-то еще Конкретно никто</p>
<p>Q47</p>	<p>Повлиял ли диагноз «рак яичников» на Ваше финансовое положение? Да, в значительной степени Да, в некоторой степени Немного (ЕСЛИ ВЫ ВЫБРАЛИ ЛЮБОЙ ИЗ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННЫХ, ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ 48) Вовсе нет (ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ 49) Я бы предпочла не говорить (ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ 49)</p>
<p>Q48, если имело место финансовое воздействие</p>	<p>Каким образом Ваш диагноз повлиял на Ваше финансовое положение? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Я была не в состоянии работать Доход моей семьи упал ниже того, на что нам нужно жить. Мне или моей семье пришлось платить за лечение или анализы Мне или моей семье пришлось потратить дополнительные деньги на поездку или проживание рядом с больницей. Мне пришлось просить финансовой помощи у членов семьи Мне пришлось обратиться за финансовой помощью в благотворительную или общественную организацию. Сейчас мне трудно найти деньги на еду, аренду и счета. Мой партнер не может работать, потому что он заботится обо мне Другое</p>

Продолжение таблицы Б.5

1	2
Потребность в информации	Вопросы и предложенные варианты ответов
Q49	<p>С тех пор как вам поставили диагноз, чувствовали ли Вы потребность в информации о раке яичников? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ <input type="checkbox"/> рак яичников в целом <input type="checkbox"/> лечение рака яичников <input type="checkbox"/> борьбе с долгосрочными побочными эффектами лечения <input type="checkbox"/> клинических исследованиях <input type="checkbox"/> генетическом тестировании <input type="checkbox"/> жизни с раком яичников <input type="checkbox"/> снижение тревожности <input type="checkbox"/> симптомах, которые могут указывать на рецидив <input type="checkbox"/> показателях выживаемости <input type="checkbox"/> раке яичников, который больше не поддается лечению <input type="checkbox"/> том, как разговаривать с семьей и друзьями Другое (ЕСЛИ ВЫ ВЫБРАЛИ ЛЮБУЮ ИЗ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННЫХ, ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ 50) Мне не нужна никакая информация (ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ 53)</p>
Q50 (если им нужна информация)	<p>Нашли ли Вы нужную информацию, когда Вам было это нужно? <input type="checkbox"/> Да, всегда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Только немного информации (ЕСЛИ ВЫ ВЫБРАЛИ ЛЮБУЮ ИЗ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННЫХ, ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ 51) <input type="checkbox"/> Вовсе нет (ПЕРЕЙДИ: ТЕ К ВОПРОСУ 52)</p>
Q51 (если они нашли информацию)	<p>Какие источники информации были для вас наиболее важными? ВЫБЕРИТЕ ДО ДВУХ ОТВЕТОВ <input type="checkbox"/> Ваш врач <input type="checkbox"/> Ваша медсестра <input type="checkbox"/> Другой медицинский работник <input type="checkbox"/> Благотворительная организация <input type="checkbox"/> Общественная организация <input type="checkbox"/> Государственное агентство <input type="checkbox"/> Веб-сайт <input type="checkbox"/> Группа поддержки людей с раком яичников (онлайн или очно) <input type="checkbox"/> Группа поддержки людей с раком (онлайн или очно) <input type="checkbox"/> Другие женщины, у которых был рак яичников <input type="checkbox"/> Другое <input type="checkbox"/> Никто</p>
Q52	<p>Вы когда-нибудь искали в Интернете информацию о своем диагнозе? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ <input type="checkbox"/> Да, и нашла хорошую информацию на моем языке <input type="checkbox"/> Да, но не нашла никакой полезной информации на моем языке <input type="checkbox"/> Да, но полезной информации не нашла <input type="checkbox"/> Да, но нашла информацию, которая меня напугала <input type="checkbox"/> Да, но я не смогла найти информацию на моем языке</p>

Продолжение таблицы Б.5

1	2
	У меня нет легкого доступа к Интернету Другое Нет, я не использовала Интернет для поиска информации
Q53	Если бы эта больница могла предоставить женщинам информацию о жизни с диагнозом рака яичников, как Вы думаете, что она должна в себя включать? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Информацию о лечении и диагностике Информацию о жизни с раком яичников и чего ожидать Информацию о том, как управлять физическим и психическим здоровьем О том, как справиться с раком яичников, который больше не поддается лечению Об источниках локальной или национальной поддержки О способах познакомиться с другими женщинами с раком яичников лично или в интернете Больница уже предоставляет необходимую мне информацию Другое Я бы не хотела, чтобы они предоставляли мне информацию

Таблица Б.6

Заключительные вопросы	Вопросы и предложенные варианты ответов
1	2
Q54	На данный момент что для вас значит хорошее качество жизни, учитывая, что Вы живете с раком яичников? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Чувствовать себя физически хорошо Чувствовать себя психологически хорошо Возможность работать Возможность заботиться и поддерживать свою семью Не быть обузой для своей семьи Возможность поддерживать или иметь физические отношения с партнером Возможность заниматься хобби и активностями Возможность общаться Наличие позитивного образа себя Чувство контроля над своей жизнью Возможность вернуться к «нормальному» состоянию Освободиться от страха перед раком Другое
Q55	Кажется ли вам, что пандемия COVID-19 повлияла на Ваше лечение и отношение к Вашему заболеванию? ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ Я боюсь или боялась посещать больницу Я боюсь заразиться COVID-19

Продолжение таблицы Б.6

1	2
	<p>Я боюсь, что пандемия может повлиять на мои шансы на получение лечения</p> <p>Я беспокоюсь о том, нужно ли мне получить вакцину</p> <p>Пандемия COVID-19 повлияла на мое лечение</p> <p>Пандемия COVID-19 способствовала задержке диагностики</p> <p>Пандемия заставила меня чувствовать себя более изолированным</p> <p>Другое</p> <p>Нет, пандемия на меня не повлияла</p>
Q56	<p>Хотели бы Вы принять участие в клинических исследованиях, сравнивающих новые методы лечения с обычным стандартом лечения, если бы они были доступны в этой или другой клинике?</p> <p>ОТМЕТЬТЕ ВСЕ ПОДХОДЯЩИЕ ВАРИАНТЫ</p> <p>Мне было бы не интересно</p> <p>Я хотела бы сначала узнать больше информации</p> <p>Я была бы заинтересована принять участие в исследованиях в этой больнице</p> <p>Я бы рассмотрела возможность участия в клиническом исследовании, даже если бы это означало поездку в другую больницу</p>
Q57	<p>По Вашему мнению, какие области больше всего нуждаются в улучшении, если бы была возможность инвестировать деньги в улучшение диагностики и лечения женщин с раком яичников в Вашей стране?</p> <p>ВЫБЕРИТЕ ДО ТРЕХ ВАРИАНТОВ</p> <p>Разработка программы скрининга для выявления заболевания до появления симптомов</p> <p>Обеспечение женщинам бесплатного доступа к диагностическим тестам</p> <p>Сокращение задержек в диагностике</p> <p>Повышение осведомленности о раке яичников и симптомах</p> <p>Обеспечение женщинам бесплатного доступа к лечению</p> <p>Увеличение количества опытных хирургов</p> <p>Получение доступа к новым лекарствам, одобренным в странах с высоким уровнем дохода</p> <p>Обеспечение выявления женщин с риском развития рака яичников на основании их семейного анамнеза</p> <p>Обеспечение доступа женщин к клиническим исследованиям</p> <p>Финансирование исследований</p> <p>Другое</p>
Q58	<p>Считаете ли Вы, что Ваше правительство могло бы сделать больше, чтобы помочь женщинам с диагнозом рака яичников прожить долгую и счастливую жизнь?</p> <p>Определенно</p> <p>Да, в некоторой степени</p> <p>Не совсем</p> <p>Они не могли сделать больше</p>

Продолжение таблицы Б.6

1	2
Q59	<p data-bbox="467 282 1449 353">Есть ли что-то особенно важное для Вас в Вашем опыте лечения рака яичников, чем вы хотели бы поделиться с исследовательской группой?</p> <div data-bbox="501 394 1426 669" style="border: 1px solid black; height: 123px; width: 580px;"></div>

Большое спасибо за то, что поделились своим опытом. Если у вас есть какие-либо вопросы или обеспокоенность, обратитесь к человеку, который пригласил вас принять участие в этом опросе.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Информированное согласие участников исследования для генетического исследования

Код участника: _____

Информированное согласие на участие в исследовании

Исследовательская группа КазРосмедуниверситета приглашает Вас принять участие в исследовании, целью которого является персонализировать диагностику и лечения рака яичников.

Мы приглашаем именно Вас, потому что Вы состоите на «диспансерном учете» в онкологическом центре с диагнозом серьезный рак яичника. Исследование будет выполнен в рамках НТП BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики».

Условия участия в исследовании.

Вы можете принять участие в исследовании, если Ваш возраст достиг 18 лет и не превышает 85 лет.

Добровольность участия.

1. Ваше участие в исследовании исключительно добровольно.
2. Вы можете принять решение **НЕ** участвовать в исследовании сейчас или отказаться продолжать участвовать на любом этапе без каких-либо негативных последствий.

Конфиденциальность.

Ваше имя, фамилия и должность не будут упомянуты где-либо в связи с теми сведениями, которые Вы сообщите. Все результаты будут представляться только в общем массиве, а не индивидуально. Все данные, собранные в ходе исследования, будут доступны только исследовательской группе.

Процедура исследования. Для проведение динамического наблюдения пациенток с раком яичников, анализ лабораторных данных в динамике, проведение компьютерной или магнитно-резонансной томографии, проведение анализа времени до прогрессирования - перед проведением исследования будет получено информированное согласие у текущих пациенток, у которых была обнаружена серьезная карцинома яичников после оперативного лечения.

Возможные неудобства. Некоторые вопросы анкеты, возможно, затрагивают личные и/или эмоционально тяжёлые темы. Помните, что Вы можете отказаться от участия в исследовании на любом этапе.

Данное исследование не предполагает чрезвычайных ситуаций, однако в случае возникновения таковых Вам будет оказана профессиональная психологическая помощь.

У некоторых пациенток могут быть личные, религиозные или другие взгляды, которые затрудняют участие в исследовании. Если у Вас есть такие взгляды, пожалуйста, обсудите их со своим лечащим врачом или другими специалистами до того, как согласиться на участие.

Выгоды. Участие в исследовании не предполагает получение Вами денежной или материальной компенсации, или какой-либо другой прямой выгоды. Однако, информация, полученная в ходе этого исследования, может в будущем принести пользу и Вам, и другим людям.

Внимание! По окончании исследования участникам может быть предоставлена информация об общих результатах исследования. Если у вас возникло желание ознакомиться со своими индивидуальными результатами, то вы можете обратиться к координатору исследования Айдарову Аскар Есхожаевичу по электронному адресу askar.a.e@mail.ru, в теме письма просьба указать «Индивидуальные результаты», в тексте письма необходимо указать код участника, который обозначен в верхней части листа.

Данное исследование рассмотрено и одобрено Локальной Этической Комиссией КазРосмедуниверситета.

Если у Вас возникнут вопросы, касающиеся исследования, Вы можете написать координатору исследования Айдарову Аскар Есхожаевичу по электронному адресу askar.a.e@mail.ru, в теме письма просьба указать «ПРОБЛЕМА с исследованием», кратко описать проблему и указать свой номер для связи.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ НА УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ

Подписывая данную форму информированного согласия, я подтверждаю, что прочитал и понял цели, процедуру, методы и возможные неудобства участия в исследовании. У меня была возможность задать все интересующие меня вопросы. Я получила удовлетворительные ответы и уточнения по всем вопросам, интересовавшим меня в связи с данным исследованием. Я даю свое согласие на участие в исследовании.

Подпись участника исследования/законного представителя	Дата: « ____ » _____ 202
Я объяснил респонденту предложенную выше форму информированного согласия, а также ответил на все вопросы респондента относительно участия в исследовании. Его решение принять участие в исследовании не навязано кем-то, а является осознанным и добровольным, о чем получено согласие.	
Ф.И.О. и подпись интервьюера	Дата: « ____ » _____ 202
Я присутствовал(а) на процедуре подписания формы информированного согласия и подтверждаю, что подпись поставлена добровольно, давление на респондента не оказывалось.	
Ф.И.О. и подпись свидетеля	Дата: « ____ » _____ 202

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Акт внедрения

Әлеуметтік денсаулық сақтау басқармасы
мемлекеттік мекемесінің
шаруашылық жүргізу құрылымындағы
"Алматы аймақтық онкологиялық клиника"
коммуналдық мемлекеттік кәсіпорны
050109
Алматы облысы, Іле ауданы,
Өтеген батыр ауылы, Титов к-сі №30
тел.: 399-38-81

АКТ ВНЕДРЕНИЯ в Алматинской региональной многопрофильной клинике «ОПРЕДЕЛЕНИЕ BRCA МУТАЦИИ ПУТЕМ МАССИВНОГО ПАРАЛЛЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ»

Наименование предложения: персонализированный подход в диагностике и в лечении рака яичников в Республике Казахстан. Внедрение тестирования на определение мутации BRCA1 и BRCA2 в качестве рутинного метода в рамках диагностики и лечения рака яичников позволит спрогнозировать течение болезни и позволит персонализировать лечение на основе информации о мутации BRCA1 и BRCA2, также позволит улучшить прогноз по выживаемости больных с раком яичников в РК. Данное внедрение выполнено по результатам проведенного исследования по НТП BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики».

Форма внедрения: выступление с презентацией в хирургическом и поликлиническом отделениях в Алматинской региональной многопрофильной клинике (АРМК), где были представлены актуальность темы, динамика показателей заболеваемости и смертности от рака яичников в Республике Казахстан, состояние онкологической помощи пациентам с диагнозом рак яичников. Генетиками были доложены техника проведения массивного параллельного секвенирования, исследователями по задаче 3 «Рак яичников» доложены результаты проведенного исследования по определению мутации BRCA1 и BRCA2 при серозном раке яичников.

Ответственные за внедрение: Руководитель Центра молекулярно-генетических исследований, д.м.н. - Оразгалиева М.Г., заведующий Центром Онкогинекологии, к.м.н. - Кукубасов Е.К., заведующая отделением онкогинекологии Алматинского Онкологического Центра, PhD- Болатбекова Р.О., сотрудник центра молекулярно-генетических исследований, PhD – Осикбаева С., PhD Докторант Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова –Сатанова А.Р, PhD Докторант Казахско- Российского Медицинского Университета – Айдаров А.Е.

Эффективность внедрения: По данным Национального Канцер-регистра за последние 15 лет отмечается увеличение выявления РЯ на 21%. В 2004 году показатели заболеваемости составили 10,2 на 100 000 женского населения, а в 2022 году 12,3 на 100 000 женского населения. Остается стабильно высоким показатель смертности и одногодичной летальности от данной патологии. В Республике Казахстан на сегодняшний день не были проведены исследования по определению мутации BRCA1 и BRCA2 у казахстанских женщин с раком яичников. Внедрение тестирования на определение мутации BRCA1 и BRCA2 в качестве рутинного метода в рамках диагностики и лечения рака яичников позволит спрогнозировать течение болезни и позволит персонализировать лечение на основе информации о мутации BRCA1 и BRCA2, также позволит улучшить прогноз по выживаемости больных с раком яичников в РК. Учитывая отсутствие определения BRCA мутации при раке яичников в Республике Казахстан, было предложено внедрение определения BRCA мутации при раке яичников в Казахском НИИ онкологии и радиологии

Срок внедрения: 2023

Ответственные за внедрение :



М.Г.Оразгалиева
Е.К.Кукубасов
Р.О.Болатбекова
С.О.Осикбаева
А.Р.Сатанова
А.Е.Айдаров



Заместитель директора по контролю
качества медицинских услуг
Алматинской региональной
многопрофильной клиники

И.И. Новиков

№27 - 2023

АКТ ВНЕДРЕНИЯ В КГП НА ПХВ «АЛМАТИНСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР»

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**BRCA МУТАЦИИ ПУТЕМ МАССИВНОГО ПАРАЛЛЕЛЬНОГО
СЕКВЕНИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ**

Наименование предложения: персонализированный подход в диагностике и лечении рака яичников в Республике Казахстан. Внедрение тестирования на определение мутации BRCA1 и BRCA2 в качестве рутинного метода в рамках диагностики и лечения рака яичников позволит спрогнозировать течение болезни и позволит персонализировать лечение на основе информации о мутации BRCA1 и BRCA2, также позволит улучшить прогноз по выживаемости больных с раком яичников в РК. Данное внедрение выполнено по результатам проведенного исследования по НТП BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики».

Форма внедрения: выступление с презентацией в отделении онкогинекологии КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», где были представлены актуальность темы, динамика показателей заболеваемости и смертности от рака яичников в Республике Казахстан, в частности в г.Алматы, состояние онкологической помощи пациентам с диагнозом рак яичников. Были доложены техника проведения массивного параллельного секвенирования, исследователями по задаче 3 «Рак яичников» доложены результаты проведенного исследования по определению мутации BRCA1 и BRCA2 при серозном раке яичников, в котором принимали участие пациенты с раком яичников, состоящие на диспансерном учете в г.Алматы.

Ответственные за внедрение: Председатель правления АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», д.м.н., академик НАН РК,- Кайдарова Д.Р., руководитель Центра молекулярно-генетических исследований, д.м.н. - Оразгалиева М.Г., заведующий Центром Онкогинекологии, к.м.н. - Кукубасов Е.К., заведующая отделением онкогинекологии Алматинского Онкологического Центра, PhD- Болатбекова Р.О., сотрудник центра молекулярно-генетических исследований, PhD – Осикбаева С., PhD Докторант Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова –Сатанова А.Р, PhD Докторант Казахско- Российского Медицинского Университета – Айдаров А.Е.

Эффективность внедрения: По данным Национального Канцер-регистра за последние 15 лет отмечается увеличение выявления РЯ на 21%. В 2004 году показатели заболеваемости составили 10,2 на 100 000 женского населения, а в 2022 году 12,3 на 100 000 женского населения. Остается стабильно высоким показатель смертности и одногодичной летальности от данной патологии. В Республике Казахстан на сегодняшний день не были проведены исследования по определению мутации BRCA1 и BRCA2 у казахстанских женщин с раком яичников. Внедрение тестирования на определение мутации BRCA1 и BRCA2 в качестве рутинного метода в рамках диагностики и лечения рака яичников позволит спрогнозировать течение болезни и позволит персонализировать лечение на основе информации о мутации BRCA1 и BRCA2, также позволит улучшить прогноз по выживаемости больных с раком яичников в РК. Учитывая отсутствие определения BRCA мутации при раке яичников в

Республике Казахстан, было предложено внедрение определения BRCA мутации при раке яичников в Алматинском онкологическом центре.

Срок внедрения: 2023

Ответственные за внедрение :

Д.Р. Кайдарова Д.Р.Кайдарова

М.Г. Оразгалиева М.Г.Оразгалиева

Е.К. Кукубасов Е.К. Кукубасов

Р.О. Болатбекова Р.О.Болатбекова

С.О. Осикбаева С.О.Осикбаева

А.Р. Сатанова А.Р.Сатанова

А.Е. Айдаров А.Е. Айдаров

Заместитель директора КГП на ПХВ

«Алматинский онкологический центр»

Ж.Р. Кужаева Ж.Р.Кужаева



116 от 2023
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«КАЗАХСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ»

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
САҢАУ ҚАМҚАУ МІНІСТЕРЛІГІ
ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
АЛМАТЫ АҚПАРАТТЫҚ ТЕХНОЛОГИЯЛАР
УНИВЕРСИТЕТІ
114-2023

14.01.23

АКТ ВНЕДРЕНИЯ Алгоритмов диагностики больных с РЯ, основанных на определении наличия мутаций в генах BRCA 1 и BRCA2

АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»

Наименование предложения: персонализированный подход в диагностике рака яичников в Республике Казахстан. Внедрение тестирования на определение мутации BRCA1 и BRCA2 в качестве рутинного метода в рамках диагностики рака яичников позволит спрогнозировать течение болезни и позволит персонализировать лечение на основе информации о мутации BRCA1 и BRCA2, также позволит улучшить прогноз по выживаемости больных с раком яичников в РК. Данное внедрение выполнено по результатам проведенного исследования по НТП BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики».

Форма внедрения: выступление в Центре онкогинекологии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» с представлением алгоритма диагностики с описанием четких критериев включения и исключения из исследования, представлена методика проведения массивного параллельного секвенирования:

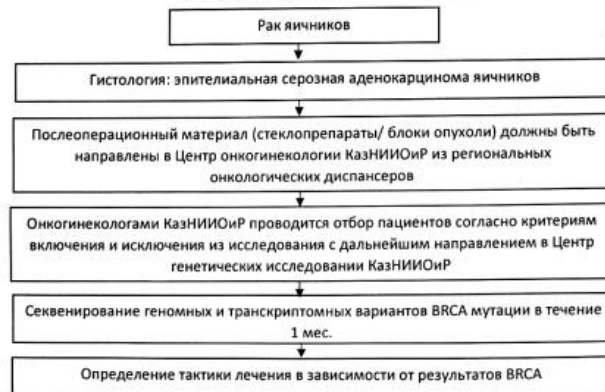
Критерии включения:

- Женщины с уже установленным диагнозом рака яичников, фаллопиевой трубы;
- Первичные или после лечения (операции или комбинированной терапии)
- Любой стадии рака яичников
- Гистологический вариант – эпителиальный рак – серозная карцинома яичников

Критерии исключения:

- Пациентки с неэпителиальным раком яичников и другими формами рака яичников кроме серозного рака;
- Состоящие на учете по поводу злокачественных опухолей других локализаций, кроме рака молочной железы;

Алгоритмы диагностики больных с РЯ



Ответственные за внедрение: Председатель правления АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», д.м.н., профессор, академик НАН РК - Кайдарова Д.Р., руководитель Центра молекулярно-генетических исследований АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», к.б.н. - Оразгалиева М.Г., заведующий Центром Онкогинекологии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», к.м.н. - Кукубасов Е.К., заведующая отделением онкогинекологии Алматинского Онкологического Центра, PhD - Болатбекова Р.О., специалист Центра молекулярно-генетических исследований АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», PhD – Осикбаева С., врач Центра онкогинекологии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» PhD - докторант НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова» Сатанова А.Р., врач отделения онкогинекологии Алматинского Онкологического Центра PhD-докторант Казахстанско-Российского Медицинского Университета – Айдаров А.Е.

Эффективность внедрения: В Республике Казахстан на сегодняшний день отсутствует рутинное определение мутации BRCA1 и BRCA2 у казахстанских женщины с раком яичников. Внедрение тестирования на определение мутации BRCA1 и BRCA2 в качестве рутинного метода в рамках диагностики рака яичников позволит спрогнозировать течение болезни и позволит персонализировать лечение путем применения препаратов- PARP ингибиторов. Учитывая отсутствие алгоритма определения BRCA мутации у казахстанских женщин с раком яичников, был предложен данный алгоритм определения BRCA мутации при раке яичников в АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».

Срок внедрения: 2023г

Ответственные за внедрение:

Д.Р.Кайдарова

М.Г.Оразгалиева

Е.К. Кукубасов

Р.О.Болатбекова

С.О.Осикбаева

А.Р.Сатанова

А.Е. Айдаров

О.В.Щатковская

Зам. Председателя
по научно-стратегической работе

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
САҢАУ ҚАМҚАУ МІНІСТЕРЛІГІ
ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
АЛМАТЫ АҚПАРАТТЫҚ ТЕХНОЛОГИЯЛАР
УНИВЕРСИТЕТІ
114-2023



№23-2023

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в Казахском НИИ онкологии и радиологии

«Определение BRCA мутации путем массивного параллельного секвенирования при серозном раке яичников High grade», для обеспечения надлежащей подготовки к проведению научного исследования в рамках программно-целевого финансирования

Наименование предложения: Персонализированный подход в диагностике и лечении рака яичников в Республике Казахстан. Внедрение метода диагностики и тестирования на определение мутации BRCA1 и BRCA2 в качестве рутинного метода в рамках диагностики и лечения рака яичников позволит спрогнозировать течение болезни и позволит персонализировать лечение на основе информации о мутации BRCA1 и BRCA2, также позволит улучшить прогноз по выживаемости больных с раком яичников в РК. Данное внедрение выполнено по результатам проведенного исследования по НТП BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики».

Форма внедрения: Выступление с презентацией в отделении онкогинекологии АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии», где были представлены актуальность темы, динамика показателей заболеваемости и смертности от рака яичников в Республике Казахстан, состояние онкологической помощи пациентам с диагнозом рак яичников. Были доложены техника проведения массивного параллельного секвенирования, исследователями по задаче 3 «Рак яичников» доложены результаты проведенного исследования по определению мутации BRCA1 и BRCA2 при серозном раке яичников, в котором принимали участие пациенты с раком яичников, состоящие на диспансерном учете в г.Алматы.

Ответственные за внедрение: Председатель правления АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», д.м.н., академик НАН РК, - Кайдарова Д.Р., руководитель Центра молекулярно-генетических исследований, д.м.н. - Оразгалиева М.Г., заведующий Центром Онкогинекологии, к.м.н. - Кукубасов Е.К., заведующая отделением онкогинекологии Алматинского Онкологического Центра, PhD - Болатбекова Р.О., сотрудник центра молекулярно-генетических исследований, PhD – Осикбаева С., PhD Докторант Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова –Сатанова А.Р, PhD Докторант Казахско- Российского Медицинского Университета – Айдаров А.Е.

Эффективность внедрения: По данным Национального Канцер-регистра за последние 15 лет отмечается увеличение выявления РЯ на 21%. В 2004 году показатели заболеваемости составили 10,2 на 100 000 женского населения, а в 2022 году 12,3 на 100 000 женского населения. Остается стабильно высоким показатель смертности и одногодичной летальности от данной патологии. В Республике Казахстан на сегодняшний день не были проведены исследования по определению мутации BRCA1 и BRCA2 у казахстанских женщин с раком яичников. Внедрение тестирования на определение мутации BRCA1 и BRCA2 в качестве рутинного метода в рамках диагностики и лечения рака яичников позволит спрогнозировать течение болезни и позволит персонализировать лечение на основе информации о мутации BRCA1 и BRCA2, также позволит улучшить прогноз по выживаемости больных с раком яичников в РК. Учитывая отсутствие определения BRCA мутации при раке яичников в

Республике Казахстан, было предложено внедрение определения BRCA мутации при раке яичников в Казахском НИИ онкологии и радиологии.

Срок внедрения: 2023г.

Ответственные за внедрение:

Д.Р.Кайдарова

М.Г.Оразгалиева

Е.К. Кукубасов

Р.О.Болатбекова

С.Д.Осикбаева

А.Сатанова

А.Е. Айдаров

Заместитель председателя правления АО

«Казахский НИИ онкологии и радиологии»



№23-2023

АКТ ВНЕДРЕНИЯ
В ГКП на ПХВ «Областная многопрофильная клиника»
(Онкология) города Талдыкорган
**«ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ BRCA1 и BRCA2 МЕТОДОМ МАССОВОГО
ПАРАЛЛЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЯИЧНИКОВ»**

Научно-практическая значимость работы: Персонализированный подход к диагностике и лечению рака яичников в Республике Казахстан является одним из приоритетных направлений развития современной онкогинекологии. Внедрение молекулярно-генетического тестирования для выявления мутаций *BRCA1* и *BRCA2* в качестве рутинного метода диагностики и планирования терапии имеет важное значение для формирования индивидуализированной лечебной стратегии. Применение данного метода позволяет прогнозировать течение заболевания, корректировать выбор тактики лечения и определять наиболее эффективные схемы терапии с учётом молекулярно-генетических особенностей пациентки. Кроме того, использование информации о *BRCA1/2*-статусе способствует повышению эффективности терапии и улучшению показателей выживаемости больных раком яичников в Казахстане. Реализация данного внедрения осуществлена на основе результатов научно-исследовательской работы, выполненной в рамках научно-технической программы НТП BR 11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики».

Форма внедрения: Результаты исследования были представлены в виде доклада и презентации на заседаниях клинических подразделений, где рассматривались актуальные вопросы организации онкологической помощи, динамика показателей заболеваемости и смертности от рака яичников в Казахстане, а также обоснована необходимость внедрения генетического тестирования в повседневную практику. Особое внимание уделено демонстрации технологии проведения секвенирования нового поколения (NGS) и анализу полученных данных по мутациям *BRCA1* и *BRCA2* у пациенток с серозной аденокарциномой яичников.

Ответственные за внедрение: Руководитель Центра молекулярно-генетических исследований, д.м.н. - Оразгалиева М.Г., заведующий Центром Онкогинекологии, к.м.н. - Кукубасов Е.К., заведующая отделением онкогинекологии, PhD - Болатбекова Р.О., сотрудник центра молекулярно-генетических исследований, PhD - Осикбаева С., докторант Казахско-Российского Медицинского Университета - Айдаров А.Е., сотрудник центра онкогинекологии – Сатанова А.Р.

Эффективность внедрения: По данным национальной онкологической статистики, за последние пятнадцать лет в Республике Казахстан наблюдается рост выявляемости рака яичников на 21 % — с 10,2 случая на 100 000 женского населения в 2004 году до 12,3 на 100 000 в 2022 году. При этом уровень смертности остаётся стабильно высоким, что свидетельствует о сохраняющихся трудностях в ранней диагностике и лечении данного заболевания. До настоящего времени в Казахстане не проводились системные исследования по определению мутаций *BRCA1* и *BRCA2* у женщин с раком яичников. Внедрение молекулярно-генетического тестирования данных мутаций в качестве регулярного компонента диагностического процесса имеет важное значение. Применение этого метода позволяет прогнозировать течение заболевания, индивидуализировать лечебную стратегию на основе генетического профиля пациентки и повышать эффективность терапии. Учитывая отсутствие ранее применяемых методов генетического тестирования *BRCA*-мутаций при раке яичников в Казахстане, было обосновано и реализовано внедрение данной методики в клиническую практику, что стало важным этапом в развитии персонализированной онкологической помощи.

Срок внедрения: 2025

Ответственные за внедрение:

Зам. директора ГКП на ПХВ
«Областная многопрофильная клиника»
(Онкология) города Талдыкорган



М.Г. Оразгалиева
Е.К. Кукубасов
Р.О. Болатбекова
С.О. Осикбаева
А.Е. Айдаров
А.Р. Сатанова

Б.Л. Бертаев

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

В клинике «Almaty SEMA Hospital» города Алматы «МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ BRCA1/2 МЕТОДОМ МАССОВОГО ПАРАЛЛЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЯИЧНИКОВ»

Научно-практическая значимость работы: Персонализированный подход к диагностике и лечению рака яичников в Республике Казахстан является одним из ключевых направлений совершенствования современной онкогинекологии. Внедрение молекулярно-генетического тестирования для выявления мутаций *BRCA1* и *BRCA2* в качестве рутинного метода диагностики и терапии имеет особое значение для формирования индивидуализированных стратегий лечения.

Применение данного метода способствует более точному прогнозированию течения заболевания, персонализированному выбору терапевтической тактики и определению наиболее эффективных схем лечения с учётом генетических особенностей каждой пациентки. Кроме того, использование данных о *BRCA1/2*-статусе позволяет повысить эффективность терапии и улучшить показатели выживаемости женщин с раком яичников в Казахстане.

Данное внедрение реализовано на основе результатов научно-исследовательской работы, выполненной в рамках научно-технической программы НТП BR 11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учётом современных подходов геномики».

Форма внедрения: Результаты исследования были представлены в виде доклада и презентации на заседаниях клинических подразделений, в ходе которых обсуждались вопросы современного состояния онкологической помощи, динамика показателей заболеваемости и смертности от рака яичников в Казахстане, а также обоснована необходимость внедрения молекулярно-генетического тестирования в практическое здравоохранение. Особое внимание уделено демонстрации технологии проведения секвенирования нового поколения (NGS) и анализу полученных данных по мутациям *BRCA1* и *BRCA2* у пациенток с серозной аденокарциномой яичников.

Ответственные за внедрение: Руководитель Центра молекулярно-генетических исследований д.м.н. - Оразгалиева М.Г., заведующий Центром Онкогинекологии к.м.н. - Кукубасов Е.К., заведующая отделением онкогинекологии PhD - Болатбекова Р.О., сотрудник центра молекулярно-генетических исследований PhD - Осикбаева С., докторант Казахско-Российского Медицинского Университета - Айдаров А.Е., сотрудник центра онкогинекологии – Сатанова А.Р.

Эффективность внедрения: Согласно данным национальной онкологической статистики, за последние пятнадцать лет в Республике Казахстан отмечается увеличение выявляемости рака яичников на 21%: с 10,2 случая на 100 000 женского населения в 2004 году до 12,3 на 100 000 в 2022 году. При этом показатель смертности остаётся стабильно высоким, что указывает на сохраняющиеся сложности в ранней диагностике и лечении данного заболевания.

Следует подчеркнуть, что в Казахстане до настоящего времени не проводились системные исследования по определению мутаций *BRCA1* и *BRCA2* у женщин с раком яичников. Внедрение молекулярно-генетического тестирования на мутации *BRCA1* и *BRCA2* в качестве регулярного компонента диагностического процесса имеет важное значение. Применение данного подхода позволяет прогнозировать течение заболевания, проводить персонализацию лечебной тактики на основании генетического профиля пациентки, а также улучшать показатели выживаемости и качество жизни пациенток. Учитывая отсутствие ранее применяемых методов генетического тестирования *BRCA*-мутаций при раке яичников в Республике Казахстан, было обосновано и предложено внедрение данной методики в клиническую практику.

Срок внедрения: 2025

Ответственные за внедрение :

М.Г. Оразгалиева

Е.К. Кукубасов

Р.О. Болатбекова

С.О. Осикбаева

А.Е. Айдаров

А.Р. Сатанова

Директор клиники ТОО «Burg Medical (Бурч Медикал)» «MC Almaty SEMA Hospital»



М.Р. Кайрбаев

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Методические рекомендации

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

АО «КАЗАХСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ»

**Кайдарова Д.Р., Болатбекова Р.О., Кукубасов Е.К.,
Оразгалиева М.Г., Гончарова Т.Г., Айдаров А.Е.,
Осикбаева С.О., Есенкулова С.А., Сатанова А.Р.,
Курманова А.А., Берглеуов О.О., Калдыбеков Д.Б.**

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

(Методические рекомендации)

Алматы, 2023

УДК 616-006
ББК 55.6
П 27

Рецензенты:
Тельгузилова Ж.А. – д.м.н., радиационный онколог АО «КазНИИОнР»
Садыкова Т.Т. – к.м.н., доцент кафедры онкологии КазНМУ
им. С.Д. Асфендиярова

Авторы:
Кайдарова Д.Р. – д.м.н., профессор, академик НАН РК, Председатель Правления АО «КазНИИОнР»; **Болатбекова Р.О.** – PhD, заведующая отделением онкогинекологии АОЦ; **Кукубасов Е.К.** – к.м.н., руководитель Центра онкогинекологии АО «КазНИИОнР»; **Оразгалиева М.Г.** – к.м.н., заведующая Центром молекулярно-генетических исследований АО «КазНИИОнР»; **Гончарова Т.Г.** – д.б.н., ученый секретарь АО «КазНИИОнР»; **Айдаров А.Е.** – врач-хирург отделения онкогинекологии АОЦ; **Осикбаева С.О.** – PhD, специалист Центра молекулярно-генетических исследований АО «КазНИИОнР»; **Есенкулова С.А.** – д.м.н. доцент кафедры онкологии им. С. Н. Нугманова НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»; **Сатанова А.Р.** – врач-хирург Центра онкогинекологии АО «КазНИИОнР»; **Курманова А.А.** – врач-радиолог Центра онкогинекологии АО «КазНИИОнР»; **Берглеуов О.О.** – врач-хирург Центра онкогинекологии АО «КазНИИОнР»; **Калдыбеков Д.Б.** – врач-хирург Центра онкогинекологии АО «КазНИИОнР».

П 27 **Персонализированная диагностика и лечение рака яичников:** Методические рекомендации / Кайдарова Д.Р., Болатбекова Р.О., Кукубасов Е.К., Оразгалиева М.Г., Гончарова Т.Г., Айдаров А.Е., Осикбаева С.О., Есенкулова С.А., Сатанова А.Р., Курманова А.А., Берглеуов О.О., Калдыбеков Д.Б. // Алматы: АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» Министерства Здравоохранения Республики Казахстан, 2023. – 44 с.

ISBN 978-601-7548-25-4

В настоящих методических рекомендациях описаны эффективные и доказанные методы диагностики и лечения рака яичников с применением молекулярно-генетических исследований, а также применения PARP ингибиторов как в первой линии, так и в поддерживающей терапии первичного и рецидивного рака яичников.

В методических рекомендациях представлены данные о механизмах развития BRCA – ассоциированного рака яичников, подробно описаны варианты мутации при раке яичников, характеристика наследственного рака яичников, а также их терапия на основе применения препаратов нового поколения лечения рака яичников – ингибиторов поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP). Методические рекомендации разработаны в рамках выполнения программно-целевого финансирования НТП BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики».

Методические рекомендации предназначены для врачей-онкологов, химиотерапевтов, резидентов и студентов ВУЗ.

УДК 616-006
ББК 55.6

Одобрено и утверждено на заседании ученого совета АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии», протокол № 5 от 21.06.2023 г.
«Утверждено и разрешено к изданию типографским способом РГП «НИЦРЗ имени Салидат Каирбековой», протокол № 397 от 23.10.23 г.

© Кайдарова Д.Р., Болатбекова Р.О., Кукубасов Е.К., Оразгалиева М.Г., Гончарова Т.Г., Айдаров А.Е., Осикбаева С.О., Есенкулова С.А., Сатанова А.Р., Курманова А.А., Берглеуов О.О., Калдыбеков Д.Б., 2023

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Авторское свидетельство

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

КУӨЛІК

2023 жылғы «5» қазан № 39423

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке баспан куәландыратын құжатта көрсетілсе):
БОЛАТБЕКОВА РАЙХАН ОЛМЕСХАНОВНА, Қайдарова Диліра Радиковна, Қуқубасов Ерлан
Қаирлыевич, Гончарова Татьяна Георгиевна, Оразалиева Мадина Гиниятовна, Осқбаева Сания
Оырзановна, Айдаров Асқар Есқожаевич, Сатанова Әліма Ринатқызы

Авторлық құқық объектісі: ғылыми туынды

Объектінің атауы: Алгоритм тестирования на мутации BRCA1 и BRCA2 у казахстанских женщин с
длительным раком молочной железы

Объектіні жасаған күні: 02.10.2023





Құжат тіпті ұсынылған <http://www.kazpatent.kz/> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тіркелген болса да, <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды А. Артықова

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 39423 от «5» октября 2023 года

Фамилии, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
БОЛАТЪЕКОВА РАЙХАН ОЛМЕСХАНОВНА, Кайдарова Дилмира Рафиковна, Кукубасов Ерлан
Кайрлыевич, Гвишарова Татьяна Георгиевна, Оразгалиева Малина Гизиятовна, Осыкбаева Саиия
Омирхановна, Айдаров Асқар Есқожаевич, Саганова Әліма Ринатқызы

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: Алгоритм тестирования на мутации BRCA1 и BRCA2 у казахстанских женщин с
опухолью молочной железы

Дата создания объекта: 02.10.2023



Копия удостоверения <http://www.kazpatent.kz> является
"Авторлык құқық" Белгілес тексеруе болмай, <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЗЦП

А. Артыкова

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН



АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2025 жылғы «16» қазан № 63067

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
АЙДАРОВ АСКАР ЕСХОЖАЕВИЧ, **Болатбекова Райхан Олмесхановна,**
Қайдарова Диляра Радиковна, **Осикбаева Сания Омйрхановна,**
Оразгалшева Мадина Гиниятовна

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми туынды**

Объектінің атауы: **Алгоритм лечения и оценки прогноза при BRCA1 и BRCA2-ассоциированном раке яичников**

Объектіні жасаған күні: **10.10.2025**



Құжат түпнұсқасының <http://www.kazpatent.kz/nz/saytymyn>
"Авторлық құқық" Бөлімінде тіркелуі болсады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Г. Амреев

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 63067 от «16» октября 2025 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
АЙДАРОВ АСКАР ЕСХОЖАЕВИЧ, **Болатбекова Райхан Олмесхановна,**
Кайдарова Дильра Радиковна, **Осиқбаева Саня Омрхановна,**
Оразгалиева Мадина Гиниятовна

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: Алгоритм лечения и оценки прогноза при BRCA1 и BRCA2-ассоциированном раке
яичников

Дата создания объекта: 10.10.2025



Креативный контент доступен по адресу http://www.kazpatent.kz/nr_sobitiny
"Авторлық құқық" бағамында тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Г. Амреев