

Для цитирования: Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В., Постолов М.П., Суворов В.А. Синдром наследственного диффузного рака желудка: медико-генетическое консультирование, стратегия ведения членов семей, профилактическая гастрэктомия, наблюдение носителей мутаций *CDH1* и *CTNNA1*. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(3): 126–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-3-126-134

For citation: Kovalenko N.V., Zhavoronkova V.V., Postolov M.P., Suvorov V.A. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: medical genetic consulting, family members treatment strategy, prophylactic total gastrectomy, *CDH1*- and *CTNNA1*-mutation carriers surveillance. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(3): 126–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-3-126-134

СИНДРОМ НАСЛЕДСТВЕННОГО ДИФфуЗНОГО РАКА ЖЕЛУДКА: МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ, СТРАТЕГИЯ ВЕДЕНИЯ ЧЛЕНОВ СЕМЕЙ, ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ГАСТРЭКТОМИЯ, НАБЛЮДЕНИЕ НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИЙ *CDH1* И *CTNNA1*

Н.В. Коваленко^{1,2}, В.В. Жаворонкова^{1,2}, М.П. Постолов^{1,2}, В.А. Суворов^{1,2}

ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», г. Волгоград, Россия¹

Россия, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 78. E-mail: oncologist.suvorov@gmail.com¹

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Волгоград, Россия²

Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1²

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных о медико-генетическом консультировании, стратегии лечения членов семей, профилактической гастрэктомии (ПГЭ), а также наблюдения за носителями мутаций *CDH1* и *CTNNA1* при синдроме наследственного диффузного рака желудка (НДРЖ).

Материал и методы. Поиск информации производили в базах данных Web of Science, Scopus, MedLine, The Cochrane Library, РИНЦ. **Результаты.** Синдром наследственного диффузного рака желудка –

генетическое заболевание с повышенной частотой возникновения диффузного рака желудка (ДРЖ) и долькового рака молочной железы (ДРМЖ). НДРЖ встречается у 1–3 % пациентов с раком желудка. В 1998 г. Р. Guilford et al. впервые описали высокую частоту мутаций гена *CDH1* в 3 семьях маори из Новой Зеландии и доказали ее роль в возникновении синдрома НДРЖ. Кумулятивный риск заболевания НДРЖ у людей с положительной мутацией *CDH1* к 80 годам составляет 42–70 % для мужчин и 33–56 % для женщин. Ввиду редкости заболевания основными публикациями по данной проблеме являются описания клинических случаев или их серий. **Заключение.** Ключевые вопросы диагностики и лечения синдрома НДРЖ требуют многоцентровых международных исследований.

Ключевые слова: наследственный диффузный рак желудка, *CDH1*, профилактическая гастрэктомия.

HEREDITARY DIFFUSE GASTRIC CANCER SYNDROME: MEDICAL GENETIC CONSULTING, TREATMENT STRATEGY FOR FAMILY MEMBERS, PROPHYLACTIC TOTAL GASTRECTOMY, AND ENDOSCOPIC SURVEILLANCE IN *CDH1*- AND *CTNNA1*-MUTATION CARRIERS

N.V. Kovalenko^{1,2}, V.V. Zhavoronkova^{1,2}, M.P. Postolov^{1,2}, V.A. Suvorov^{1,2}

Volgograd Regional Clinical Oncology Center, Volgograd, Russia¹

78, Zemlyachki St., 400138, Volgograd, Russia. E-mail: oncologist.suvorov@gmail.com¹

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia²

1, Pavshikh Bortsov Sq., 400131, Volgograd, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to summarize available data on genetic counseling for people with hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) syndrome, treatment strategies for family members with HDGC, prophylactic gastrectomy (PGE), and surveillance of *CDH1* and *CTNNA1* mutation carriers. **Material and methods.** A literature search was conducted using Web of Science, Scopus, MedLine, Cochrane Library, and RSCI databases. **Results.** HDGC syndrome is an inherited genetic syndrome that leads to the increased risk for both diffuse gastric cancer (DGC) and lobular breast cancer (LBC). About 1 to 3% of all gastric cancer cases are HDGCs. A high frequency of *CDH1* gene mutation was first identified by P. Guilford et al. in 1998 in 3 Maori families from New Zealand. The cumulative risk for HDGC in *CDH1* mutation carriers is 42 to 70% for men and 33-56% for women at the age of 80 years. Due to the rarity of the disease, the main publications dealing with this problem are clinical case descriptions. **Conclusion.** Multicenter clinical trials are required to improve screening and management of HDGC syndrome.

Key words: hereditary diffuse gastric cancer, hereditary tumor, diffuse type, *CDH1* mutation, prophylactic total gastrectomy.

Введение

Рак желудка (РЖ) является 5-й по частоте выявления злокачественной опухоли в мире [1]. Как причина смерти РЖ занимает 3-е место среди онкологических процессов (723 000 смертей ежегодно). В Российской Федерации в 2018 г. выявлено 34 157 новых случаев РЖ, из них I стадии – 12,4 %. В течение 1-го года после установления диагноза умерли 47,4 % пациентов [2].

НДРЖ встречается у 1–3 % пациентов с РЖ [3, 4]. Гистологически это заболевание представлено перстневидноклеточной формой рака желудка или низкодифференцированной аденокарциномой [5]. В развитии синдрома НДРЖ ключевую роль приписывают генетическим мутациям. В хромосоме 16q22.1 расположен ген-супрессор *CDH1*, который кодирует гликопротеин E-cadherin. Это молекула, состоящая из 3 доменов: цитоплазматического, трансмембранного и экстрацеллюлярного. При мутации *CDH1* экстрацеллюлярный домен E-cadherin теряет возможность формировать межклеточные связи [5, 6]. В 1998 г. в 3 семьях маори из Новой Зеландии продемонстрирована высокая частота мутаций *CDH1* и ее связь с ДРЖ во многих поколениях [6]. В дальнейшем установлено, что гетерозиготная герминативная мутация *CDH1* увеличивает риск заболеть в течение жизни НДРЖ, а у женщин еще и ДРМЖ [7].

НДРЖ – редкое заболевание. Клинические рекомендации для диагностики и лечения этого синдрома разработаны на основе публикаций отдельных наблюдений или серий клинических случаев, обсервационных обзоров и опыта экспертов, но не рандомизированных исследований [8]. В англоязычной литературе хорошо освещены генетические механизмы развития синдрома НДРЖ, технические аспекты ПГЭ. При этом сохраняется большое количество нераскрытых вопросов, неясным является оптимальный возраст, в котором необходимо выполнять ПГЭ, не уточнены продолжительность и частота эндоскопического наблюдения за носителями мутаций *CDH1/CTNNA1*. В доступной русскоязычной литературе нами не

встречено систематизированных описаний ключевых зарубежных исследований в области НДРЖ.

Цель исследования – проанализировать доступную на русском и английском языках литературу по НДРЖ, провести обзор доказательной базы применяющихся в мировой и российской практике подходов к диагностике и лечению НДРЖ, а также эндоскопическому наблюдению носителей мутации *CDH1* и *CTNNA1*, изучить имеющийся мировой опыт профилактической гастрэктомии у носителей *CDH1* без подтвержденного НДРЖ.

Материал и методы

Поиск информации осуществляли в базах данных Web of Science, Scopus, MedLine, The Cochrane Library, РИНЦ.

Диагностика, генетическое консультирование и анализ мутаций

В 1999 г. сформирован International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) – Международный консорциум по раку желудка, который в 2010 г. разработал критерии НДРЖ, дал рекомендации по диагностике этого заболевания и медико-генетическому консультированию пациентов и членов их семей. На сегодняшний день актуальны для клинического применения критерии НДРЖ, опубликованные в 2020 г. [8].

Семейные критерии (касаются родственников 1–2-й линий): ≥ 2 случаев рака желудка у родственников вне зависимости от возраста, причем как минимум у 1 родственника это должен быть ДРЖ; ≥ 1 случая ДРЖ в любом возрасте и ≥ 1 случая ДРМЖ в возрасте < 70 лет у различных членов семьи; ≥ 2 случаев ДРМЖ у членов семьи в возрасте < 50 лет.

Индивидуальные критерии: ДРЖ в возрасте < 50 лет; ДРЖ в любом возрасте у представителя национальности маори; ДРЖ в любом возрасте у пациентов с персональной или семейной (родственники 1-й линии) историей заячьей губы или волчьей пасти; ДРЖ и ДРМЖ, диагностированные у 1 пациентки в возрасте < 70 лет; двухсторонний

ДРМЖ в возрасте <70 лет; перстневидноклеточный рак желудка *in situ* или распространение отдельных перстневидных клеток у пациентов в возрасте <50 лет.

Соответствие пациента одному или нескольким критериям является показанием к проведению тестирования на мутации *CDH1*. Если ни один из вариантов мутации *CDH1* не выявлен, IGCLC-2020 рекомендует тестировать пациента на мутацию *CTNNA1* [8]. Генетический анализ лучше всего проводить по образцу крови живого пациента с НДРЖ. Рекомендуемый возраст начала тестирования на мутации *CDH1* и *CTNNA1* – 16 лет [5].

Мутация *CDH1* обнаружена у всех национальностей, но чаще всего встречается среди народов, проживающих на территории Новой Зеландии и Канады. По оценке С. Nakkaart et al. [9], 13 % пациентов с ДРЖ популяции маори Новой Зеландии имеют патогенные варианты мутации *CDH1*. В связи с этим существует национальная особенность рекомендаций для генетического тестирования: всем маори с подтвержденным ДРЖ рекомендуется проведение генетического тестирования мутации *CDH1*. В Японии и Южной Корее национальными рекомендациями регламентируется определение мутации *CDH1* всем пациентам с выявленным при эндоскопическом исследовании или при изучении удаленного желудка перстневидноклеточным раком.

На сегодняшний день в вопросе о популяционной и этнической специфичности мутации *CDH1* нет четкой определенности. В Российской Федерации удалось найти отдельные публикации клинических случаев или серии наблюдений пациентов с НДРЖ и членов их семей. Статистическая база этих исследований пока не позволяет сделать вывод о распространенности мутации *CDH1* при раке желудка на территории РФ [4].

CDH1 – опухолевый супрессор. Потенциальными механизмами, необходимыми для фенотипического проявления мутации, являются: миссенс, делеции и эпигенетические нарушения (гиперметилирование промотора) [5]. Кроме того, существуют более редкие типы мутаций: нонсенс, ошибки сплайсинга и большие делеции экзонов [10, 11].

Описано более 100 мутаций гена *CDH1* в хромосоме 16q22.1 [4, 12, 13]. Одним из основных направлений исследований являются поиск и выявление функционально значимых мутаций, способных инициировать развитие болезни. А.С. Цуканов и соавт. [12], изучив 9 пациентов с синдромом НДРЖ, выявили редкие варианты *c.2253C>T* и *c.1005delA*. Вопрос о повышении риска развития НДРЖ при этих мутациях нуждается в дальнейшем изучении.

В доступной литературе не удалось найти исследований характера течения НДРЖ и его прогноза при различных типах генетических на-

рушений. Общепринятый метод определения мутации *CDH1* – молекулярно-генетический анализ, включающий секвенирование всей открытой рамки считывания, включая границы интронов и экзонов, а также анализ числа копий отдельных экзонов для обнаружения делеций или повторов. Необходимо отметить, что данный метод не обладает 100 % специфичностью и чувствительностью. Лабораторное заключение не характеризуется полярностью: «мутация присутствует» или «мутация отсутствует». Секвенирование определяет нуклеотидную последовательность молекулы ДНК. В дальнейшем врач-генетик интерпретирует генетический вариант *CDH1* как «вероятно патогенный» или с «неустановленной патогенностью». В настоящее время не до конца ясно, необходимо ли пациентам с такими заключениями проводить дальнейшее обследование, лечение или наблюдение [8].

Встречаются работы по применению иммуногистохимического метода для диагностики последствия этого генетического дефекта – недостаточности или отсутствия белка E-Cadherin. И.И. Штефанов и соавт. [6] провели ИГХ-исследование у 33 больных раком желудка. Для определения недостаточности или отсутствия E-Cadherin использовали иммунопероксидазный метод. Слабоположительная или негативная реакция чаще встречались при низкодифференцированных, недифференцированных и перстневидноклеточных формах рака желудка. Слабоположительный результат анализа и отсутствие реакции авторы трактуют как показатель мутации *CDH1*.

По данным различных авторов, частота мутации *CDH1* в семьях, соответствующих критериям НДРЖ, варьирует, составляя от 10,8 до 19 % [10–14], не превышая в общей популяции населения 1 % [5, 8]. Из-за отсутствия сильной корреляции развития синдрома НДРЖ с мутацией *CDH1* поиск иных генов, которые могут быть вовлечены в канцерогенез при НДРЖ, продолжен. Новой герминативной мутацией, связанной с повышенным риском заболевания НДРЖ стала *CTNNA1*, впервые описанная в 2013 г. [15, 16]. В дальнейшем исследования, основанные на полном экзомном секвенировании, выявили другие гены, так или иначе связанные с риском развития НДРЖ: *RAD51C*, *PALB2*, *BRCA2*, *ATM*, *MAP3K6* [1, 13, 15, 17–19]. Авторы делают вывод о целесообразности использования расширенных генных панелей с целью поиска новых мутаций, повышающих предрасположенность к развитию РЖ. В связи с малым количеством информации в рекомендации IGCLC-2020 включены только гены *CDH1* и *CTNNA1*. Тестирование на мутацию *PALB2* может рассматриваться в семьях, где повышен риск рака желудка при отрицательных *CDH1* и *CTNNA1* [8]. Пациентов, соответствующих критериям IGCLC-2020, должен консультировать медицинский генетик [20]. В его задачи входит сбор анамнеза заболеваний 3 поколений семьи

пациента; выявление истории заячьей губы или волчьей пасти у членов этой семьи; обсуждение с пациентом риска развития НДРЖ или ДРМЖ; проведение анализа *CDH1* и *CTNNA1*, интерпретация результата. Установлено, что кумулятивный риск заболевания НДРЖ у людей с положительной мутацией *CDH1* к 80 годам составляет 42–70 % для мужчин и 33–56 % для женщин [12, 21].

Отдельного обсуждения заслуживает такой критерий, как наличие заячьей губы и волчьей пасти в персональном или семейном анамнезе. Исследователи объясняют патогенетический механизм связи этих состояний выявленной ролью мутаций в гене *CDH1* как причины не только НДРЖ и ДРМЖ, но и синдрома заячьей губы и волчьей пасти. Молекулярными механизмами могут быть пониженная транс-димеризация в клетках, усиленный эндоцитоз, потеря взаимодействия цитоскелетов соседних клеток с последующим нарушением трансдукции межклеточных сигналов [15].

Стратегия ведения членов семей пациентов с НДРЖ

Пациентам, у которых выявлена мутация *CDH1*, рекомендации IGCLC-2020 предписывают предлагать профилактическую гастрэктомию (ПГЭ) [8]. В случае отказа пациента от оперативного вмешательства или при наличии противопоказаний рекомендован ЭГДС-контроль 1 раз в 12 мес по специально разработанному протоколу. Определение мутации *CTNNA1* рекомендовано лицам, у которых тест на мутацию *CDH1* оказался отрицательным. В случае обнаружения положительной мутации *CTNNA1* IGCLC-2020 также предлагает ПГЭ [8]. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ, опубликованные в 2020 г., предписывают пациентам с *CDH1* мутацией проходить комплексное обследование каждые 6–12 мес.

Лекарственная профилактика и терапия опухоли при синдроме НДРЖ не до конца разработаны. Так, к примеру, в исследовании N. Bougen-Zhukov et al. [16] показано, что клетки молочной железы и желудка *in vitro*, имеющие мутации *CDH1*, более чувствительны к воздействию АКТ-ингибиторов, чем клетки без данной мутации. Таргетная терапия при синдроме НДРЖ является перспективным направлением дальнейших исследований.

Профилактическая гастрэктомия

Впервые ПГЭ выполнил и описал F.R. Lewis из Henry Ford Hospital (Детройт, США) [22]. Коллектив под его руководством выполнил гастрэктомию 6 носителям мутации *CDH1* из 2 семей с НДРЖ. Исследовав от 150 до 250 гистологических блоков от каждого пациента, авторы обнаружили очаги рака у всех 6 больных. При этом ни в одном случае ЭГДС до операции не позволила выявить и верифицировать злокачественный процесс. После этого схожие или аналогичные серии клинических

наблюдений публиковали и другие авторы, преимущественно из США, Канады и Новой Зеландии. Процедура стала стандартной в этих и некоторых других странах, при согласии и функциональной операбельности пациента.

IGCLC-2020 предлагает выполнять всем лицам с обнаруженной мутацией *CDH1* ПГЭ, независимо от картины на ЭГДС [8]. Возраст, в котором нужно это делать, зависит от следующих факторов: предпочтений пациента; возраста, в котором выявлена мутация; физического и психологического состояния пациента. Большинство авторов сходятся во мнении, что операцию после выявления мутации *CDH1* необходимо выполнить в возрасте не ранее 20 лет. В возрасте старше 70 лет ПГЭ выполняют лишь в отдельных случаях [4, 8].

В 2020 г. M. Laszkowska et al. построили симуляционную модель Маркова для анализа возраста, в котором оптимально провести ПГЭ. В модели произвели симуляцию гипотетического клинического исследования. В нем в когорте пациентов с положительной мутацией *CDH1* выполняли ПГЭ в разном возрасте – от 20 до 79 лет. Модель учитывала ожидаемое качество, продолжительность жизни после ПГЭ, а также прогнозировала выживаемость. Авторы установили, что для мужчин оптимальный возраст ПГЭ составляет 39 лет, в то время как для женщин – 30 лет [23].

Перед ПГЭ обязательно выполняют ЭГДС [8], целью которой является оценка сопутствующей патологии, которая может изменить план операции (например, пищевод Баррета), а также мультифокальную биопсию желудка для обнаружения микроскопических очагов болезни.

На сегодняшний день в доступной литературе нет единого мнения по названию этой процедуры: «профилактическая гастрэктомия» или «рискредуцирующая гастрэктомия». Это связано с тем, что большинство пациентов, перенесших ее, уже имеют микроскопические очаги перстневидноклеточного рака желудка в слизистой органа на момент операции. Большинство исследователей НДРЖ сообщают об обнаружении очагов рака в удаленном препарате, при отсутствии находок при ЭГДС до операции. Наибольшим опытом в выполнении ПГЭ обладают авторы, исследования которых обобщены нами в таблице.

По данным P.C. Hebbard et al., из 23 пациентов, перенесших ПГЭ, у 22 (96 %) нашли очаги злокачественного роста в удаленном желудке. При этом до операции диагноз был верифицирован у 2 (8 %) больных [24]. Обнаружение фокусов рака желудка внутри слизистой при отсутствии других проявлений болезни соответствует I стадии заболевания. Общая 5-летняя выживаемость при НДРЖ I стадии после радикальной операции составляет 90 % [5]. Именно поэтому исследователи из стран, где это закреплено на уровне национальных клинических рекомендаций, настаивают на максимально раннем

Непосредственные результаты выполнения ПГЭ
Short-term outcomes after prophylactic gastrectomy (PG)

Авторы/ Authors	Гистологические находки: рак в биоптате при ЭГДС/ рак после ПГЭ/ Histological findings: cancer cells in biopsy specimens obtained at EGD cancer cells after PG	Метод реконструкции ЖКТ после ПГЭ/ The method of reconstruction of the gastrointestinal tract after PG	Осложнения: всего/ хирургические/ Complications: total/surgical	Леталь- ность/ Mortality
Munitiz, 2019, n=6	0/5	Эзофаго-энтероанастомоз по Roux-en-Y/ Roux-en-Y oesophago-enteroa- nastomosis	0	0
DiBritio, 2020, n=10	2/3	Резервуарный анастомоз/ Reservoir anastomosis	3/2	0
Seevaratman, 2012, n=169	63/147	Различные варианты анасто- мозов/ Different types of anastomosis	Не указаны Not mentioned	0
Strong, 2017, n=41	1/35	Эзофаго-энтероанастомоз по Roux-en-Y/ Roux-en-Y oesophago-enteroa- nastomosis	23/10	1
Lewis, 2001, n=6	0/6	Эзофаго-энтероанастомоз по Roux-en-Y/ Roux-en-Y oesophago-enteroa- nastomosis	1/1	0
van der Kaaij, 2018, n=26	16/23	Эзофаго-энтероанастомоз по Roux-en-Y и формированием еюностомы/ Roux-en-Y oesophago-enteroa- nastomosis with jejunostomy	8/7	0

выполнении ПГЭ после положительного анализа мутации *CDH1* при соответствии критериям IGCLC [8].

Выявление мутаций *CDH1* и *CTNNA1*, а также определение соответствия семьи пациента критериям НДРЖ могут привести к выявлению большого количества пациентов с бессимптомными формами рака. В систематическом обзоре 70 исследований, посвященных ПГЭ при НДРЖ, Seevaratman описывает 220 носителей *CDH1* из 60 семей, 169 (76,8 %) из них проведена ПГЭ. Среди этих пациентов у 106 (62,7 %) диагноз рака желудка до операции не был верифицирован [10].

Большинство мировых лидеров лечения НДРЖ сходятся во мнении об объеме операции: тотальная чрезбрюшинная гастрэктомия. При этом проксимальная граница резекции должна проходить по абдоминальному сегменту пищевода, а дистальная – по 12-перстной кишке. Необходимость удаления всего желудка подтверждена докладами о развитии рака культи желудка при субтотальной резекции органа при НДРЖ [10]. Чистоту краев резекции нужно подтвердить результатами срочного интраоперационного гистологического исследования [8]. Оперативный доступ (открытый или лапароскопический) является темой дискуссии.

Спорным моментом при ПГЭ также остается объем лимфодиссекции. Для диффузного рака желудка частота регионарного метастазирования при pT1a составляет 6 %. При инвазии опухоли в подслизистый слой (pT1b) вероятность наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах повышается до 17–28 %. На дооперационном этапе практически невозможно исключить инвазию опухоли подслизистого слоя. Большинство авторов рекомендует выполнять D1-лимфодиссекцию с удалением 1–7 групп регионарных лимфоузлов у носителей мутации *CDH1* и D2-лимфодиссекцию – у пациентов с дооперационной верификацией НДРЖ [25].

Наиболее распространенным способом реконструкции желудочно-кишечного тракта является методика Roux-en-Y. При этом энтероэнтероанастомоз располагают не менее чем в 50 см от проксимального анастомоза, чтобы исключить рефлюкс желчи в пищевод. Часть авторов рекомендует формировать кишечный резервуар [25]. Проспективные исследования не выявили достоверных преимуществ кишечного резервуара перед Roux-en-Y [26]. Однако эти работы проводились с участием пациентов с верифицированным раком желудка, с алиментарной недостаточностью,

осложнениями опухолевого процесса или у больных, перенесших неоадьювантную химиотерапию. Сравнение их с клинически здоровыми носителями *CDH1* не вполне корректно. Большинство исследователей сходится на том, что должна применяться та методика, которой хирург владеет лучше. По мере накопления данных о пациентах, перенесших ПГЭ, в этот вопрос будет внесено больше ясности. Наблюдение за пациентами, перенесшими ПГЭ, необходимо в течение всей жизни.

Профилактическая гастрэктомия, помимо преимуществ для пациента в виде снижения риска возникновения рака желудка, несет в себе и недостатки. Помимо риска непосредственных, общехирургических осложнений имеются и специфические отдаленные последствия, к ним относятся потеря веса, демпинг-синдром, дефицит витамина В12 и психологический дискомфорт [25, 27]. Пациент, согласившийся на ПГЭ, должен быть предупрежден о возможном летальном исходе после операции, вероятность которого составляет 0–4 % [28].

V.E. Strong et al. [28] приводят данные о 41 пациенте, оперированном с 2005 по 2015 г. в объеме ПГЭ при наличии *CDH1*-мутации и анамнезе НДРЖ. У 35 (85 %) пациентов при послеоперационном гистологическом исследовании обнаружен один и более участков внутрислизистого перстневидноклеточного рака. При этом лишь у 1 (2,4 %) пациента рак был обнаружен на дооперационном этапе при ЭГДС. Послеоперационные осложнения, летальность и качество жизни в течение 6–12 мес после операции были сопоставимы с таковыми в группе сравнения, состоящей из 35 пациентов, оперированных по поводу спорадической аденокарциномы желудка. На основании полученных результатов авторы рекомендуют ПГЭ для пациентов с мутацией *CDH1* как основную лечебную опцию, особенно с учетом низкой эффективности ЭГДС в выявлении раннего НДРЖ.

Доводами в пользу профилактической гастрэктомии являются: высокий риск появления НДРЖ у носителей мутации *CDH1*; недостаточная эффективность стандартной ЭГДС в диагностике диффузных форм рака желудка; наличие микроскопических участков перстневидноклеточного рака в слизистой удаленного желудка, обнаруживаемых более чем у 80 % пациентов; двухлетняя выживаемость пациентов после выполнения ПГЭ без симптомов заболевания до операции составляет 100 %, в то время как при наличии симптомов – 40 %.

Эндоскопический контроль за носителями мутаций *CDH1* и *CTNNA1*

Тем пациентам, кому не выполняется ПГЭ (в силу отказа или выраженности сопутствующей патологии), IGCLC-2020 предлагает эндоскопическое наблюдение [8]. Частота ЭГДС, в соответствии с рекомендациями IGCLC-2020, составляет 1 раз в год.

Оптимальным является эндоскопический контроль в экспертном центре, где работает опытная мультидисциплинарная команда по раку желудка. Если такой вариант недоступен, ЭГДС-контроль можно проводить по месту жительства пациента. При этом желательно обеспечить возможности удаленной консультации эндоскописта и патолога с экспертным центром. Простой осмотр слизистой оболочки желудка нельзя считать эффективным диагностическим методом в случае диффузной формы рака желудка. Опухоль может развиваться под нормальной слизистой и прогрессировать, не вызывая повреждения эпителия стенки желудка [5].

Изучается диагностическая эффективность альтернативных эндоскопических методик: хромоэндоскопии, эндоскопического ультразвукового исследования, аутофлюоресценции, эндоскопии в узком спектре и конфокальной эндоскопической микроскопии. Работы в этом направлении ведутся, однако широкого применения эти методики для наблюдения за носителями мутаций *CDH1* и *CTNNA1* пока не получили [29].

Ключевые аспекты эндоскопического наблюдения определены в Cambridge protocol, описанном впервые в версии IGCLC-2015 [7]. Они заключаются в следующем: необходима отмена антикоагулянтов (варфарин, клопидогрель) до процедуры, большое количество (30 и более) мест взятия биопсии может привести к желудочному кровотечению; осмотр эндоскопом в белом свете с высоким разрешением в течение не менее 30 мин; орошение слизистой комбинацией муколитика (N-ацетилцистеин) и пеногасителя (симетикон) на стерильной воде до осмотра через эндоскоп; раздувание и сдувание желудка до осмотра маленьких очагов поражения для оценки растяжимости стенки желудка, что делается для исключения инфильтративного подслизистого роста опухоли; тестирование и лечение *H. pylori*, которая признана ВОЗ канцерогеном первого класса, поэтому, хоть связь между *H. pylori* и НДРЖ не доказана, пациентам с положительным тестом показана эрадикационная терапия; мультифокусная биопсия. По 5 образцов необходимо взять с каждой области: препилорической зоны, антрального отдела желудка, переходной зоны, тела, дна и кардии желудка.

При этом эффективность эндоскопического контроля остается низкой. Изучение удаленных при ПГЭ препаратов выявляет очаги рака в 45–60 % случаев [30]. Считается, что тщательное регулярное эндоскопическое обследование позволяет правильно поставить показания к профилактической (а в случае обнаружения очагов рака – уже лечебной) гастрэктомии, особенно у пациентов с неясным или неизвестным *CDH1*-статусом [31]. Остается не вполне понятным, необходимо ли постоянное ЭГДС-наблюдение членам семей, соответствующих критериям IGCLC-2020, отрицательных по мутациям *CDH1* и *CTNNA1*. Еще

один вопрос, требующий дальнейших исследований, заключается в том, необходимо ли эндоскопическое наблюдение случайно выявленным при мультигенном панельном тестировании носителям *CDH1*-мутации [30].

Заключение

Большая часть исследований, посвященных проблеме НДРЖ, проводится в США, Канаде, Великобритании, Новой Зеландии, странах Евросоюза. Международные клинические рекомендации по НДРЖ (IGCLC) претерпели 4 издания начиная с 2000 г. В русскоязычной научной печати по базе Elibrary нам удалось найти всего 8 публикаций (4 обзора, 3 разбора клинических случаев и серий случаев, одну оригинальную статью), посвященных этой проблеме. Основные направления, в которых развивается изучение НДРЖ: выявление генетических и эпигенетических механизмов, запускающих прогрессию отдельных злокачественных клеток и их скоплений с формированием полноценной опухоли в желудке; уточнение риска развития НДРЖ при мутациях *CDH1* и *CTNNA1* с неустановленной

патогенностью; выявление мутаций, имеющих высокую специфичность и чувствительность в диагностике синдрома НДРЖ; установление корреляционных взаимосвязей геномных нарушений и фенотипических проявлений НДРЖ; разработка методик диагностики синдрома НДРЖ в рутинной клинической практике, помимо секвенирования; совершенствование методик эндоскопического наблюдения за носителями мутаций *CDH1* и *CTNNA1* для увеличения частоты выявления субклинических очагов рака в стенке желудка; определение тактики ведения клинически здоровых членов семей с НДРЖ, соответствующих критериям IGCLC-2020 и отрицательных по мутациям *CDH1* и *CTNNA1*; проведение многоцентровых международных проспективных исследований, способных внести ясность во многие нюансы тактики ведения пациентов с НДРЖ и их родственников; разработка методов лекарственного предотвращения формирования НДРЖ и ДРМЖ у носителей мутаций *CDH1* и *CTNNA1*; разработка таргетной терапии НДРЖ на основе имеющихся данных о генетических нарушениях при данном заболевании.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sahasrabudhe R., Lott P., Bohorquez M., Toal T., Estrada A.P., Suarez J.J., Brea-Fernández A., Cameselle-Teijeiro J., Pinto C., Ramos I., Mantilla A., Prieto R., Corvalan A., Norero E., Alvarez C., Tapia T., Carvallo P., Gonzalez L.M., Cock-Rada A., Solano A., Neffa F., Della Valle A., Yau C., Soares G., Borowsky A., Hu N., He L.J., Han X.Y.; Latin American Gastric Cancer Genetics Collaborative Group, Taylor P.R., Goldstein A.M., Torres J., Echeverry M., Ruiz-Ponte C., Teixeira M.R., Carvajal-Carmona L.G. Germline Mutations in PALB2, BRCA1, and RAD51C, Which Regulate DNA Recombination Repair, in Patients With Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2017; 152(5): 983–6. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.010.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019; 236 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2018. Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2019; 236 p. (in Russian)].
3. van der Post R.S., Gullo I., Oliveira C., Tang L.H., Grabsch H.I., O'Donovan M., Fitzgerald R.C., van Krieken H., Carneiro F. Histopathological, Molecular, and Genetic Profile of Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Current Knowledge and Challenges for the Future. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 908: 371–91. doi: 10.1007/978-3-319-41388-4_18.
4. Lyubchenko L.N., Filippova M.G., Anurova O.A., Nazliev P.B., Stildi I.S. Hereditary diffuse gastric cancer: genetic aspects and prophylactic total gastrectomy. *Siberian Journal of Oncology*. 2018; 17(4): 48–52. doi:10.21294/1814-4861-2018-17-4-48-52.
5. Белковец А.В., Курилович С.А., Решетников О.В. Наследственный рак желудка (научный обзор). *Int J Appl Fundam Res*. 2016; 1: 516–22. [Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V. Hereditary gastric cancer. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016; 1: 516–22. (in Russian)]. doi: 10.9783/9781512803761-024.
6. Штефанов И.И., Кулмамбетова Г.Н., Айткулова А.М., Жекеева Ж.Т., Бакиров Н.Д., Пироженко О.Л., Губская Е.Б., Котов И.В., Жакитова А.А., Мироедова Э.П., Макишев А.К. Значение экспрессии e-cadherin при наследственном диффузном раке желудка. *Медицина (Алматы)*. 2019; 200(2): 8–12. [Shtefanov I.I., Kulmamбетova G.N., Aitkulova A.M., Zhekeyeva Z.T., Bakirov N.D., Pirozhenko O.L., Gubskaya E.B., Kotov I.V., Zhakipova A.A., Miroedova E.P., Makishev A.K. The value of the expression E-cadherin in hereditary diffuse gastric cancer. *Int Prof J "Medicine"*. 2019; 200(2): 8–12. (in Russian)]. doi: 10.31082/1728-452x-2019-200-2-8-12.
7. van der Post R.S., Vogelaar I.P., Carneiro F., Guilford P., Huntsman D., Hoogerbrugge N., Caldas C., Schreiber K.E., Hardwick R.H., Ausems M.G., Bardram L., Benusiglio P.R., Bisseling T.M., Blair V., Bleiker E., Boussioutas A., Cats A., Coit D., DeGregorio L., Figueiredo J., Ford J.M., Heijkoop E., Hermens R., Humar B., Kaurah P., Keller G., Lai J., Ligtenberg M.J., O'Donovan M., Oliveira C., Pinheiro H., Ragunath K., Rasen-

- berg E., Richardson S., Roviello F., Schackert H., Seruca R., Taylor A., Ter Huurne A., Tischkowitz M., Joe S.T., van Dijk B., van Grieken N.C., van Hillegersberg R., van Sandick J.W., Vehof R., van Krieken J.H., Fitzgerald R.C. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015; 52(6): 361–74. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103094.
8. Blair V.R., McLeod M., Carneiro F., Coit D.G., D'Addario J.L., van Dieren J.M., Harris K.L., Hoogerbrugge N., Oliveira C., van der Post R.S., Arnold J., Benusiglio P.R., Bisseling T.M., Boussioutas A., Cats A., Charlton A., Schreiber K.E.C., Davis J.L., Pietro M.D., Fitzgerald R.C., Ford J.M., Gamet K., Gullo I., Hardwick R.H., Huntsman D.G., Kaurah P., Kupfer S.S., Latchford A., Mansfield P.F., Nakajima T., Parry S., Ros-saak J., Sugimura H., Svrcek M., Tischkowitz M., Ushijima T., Yamada H., Yang H.K., Claydon A., Figueiredo J., Paringatai K., Seruca R., Bougen-Zhukov N., Brew T., Busija S., Carneiro P., DeGregorio L., Fisher H., Gardner E., Godwin T.D., Holm K.N., Humar B., Lintott C.J., Monroe E.C., Muller M.D., Norero E., Nouri Y., Paredes J., Sanches J.M., Schulpens E., Ribeiro A.S., Sporle A., Whitworth J., Zhang L., Reeve A.E., Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2020; 21(8): 386–97. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9.
9. Hakkaart C., Ellison-Loschmann L., Day R., Sporle A., Koea J., Harawira P., Cheng S., Gray M., Whaanga T., Pearce N., Guilford P. Germline CDH1 mutations are a significant contributor to the high frequency of early-onset diffuse gastric cancer cases in New Zealand Māori. *Fam Cancer*. 2019; 18(1): 83–90. doi: 10.1007/s10689-018-0080-8.
10. Seevaratnam R., Coburn N., Cardoso R., Dixon M., Bocicariu A., Helyer L. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012; 15(1): 153–63. doi: 10.1007/s10120-011-0116-3.
11. Guilford P., Humar B., Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer*. 2010; 13(1): 1–10. doi: 10.1007/s10120-009-0531-x.
12. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Кашиников В.Н., Фролов С.А., Любченко Л.Н., Шубин В.П., Карпунин А.В., Музаффарова Т.А., Поспехова Н.И. Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к диффузному раку желудка у российских пациентов. *Вопросы онкологии*. 2013; 59(5): 580–4. [Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Kashnikov V.N., Frolov S.A., Lyubchenko L.N., Shubin V.P., Karpukhin A.V., Muzaffarova T.A., Pospikhova N.I. Molecular genetic study of hereditary predisposition to diffuse gastric cancer in russian patients. *Problems in Oncology*. 2013; 59(5): 580–4. (in Russian)].
13. Corso G., Marrelli D., Pascale V., Vindigni C., Roviello F. Frequency of CDH1 germline mutations in gastric carcinoma coming from high- and low-risk areas: metaanalysis and systematic review of the literature. *BMC Cancer*. 2012; 12: 8. doi: 10.1186/1471-2407-12-8.
14. Muniz Ruiz V., Jimeno P., Ruiz de Angulo D., Ortiz A., Martinez de Haro L.F., Marin M., Cascales P., Ruiz Garcia G., Ortiz Ruiz E., Par-

- rilla P. Is prophylactic gastrectomy indicated for healthy carriers of CDH1 gene mutations associated with hereditary diffuse gastric cancer? *Rev Esp Enferm Dig.* 2019; 111(3): 189–92. doi: 10.17235/reed.2018.5831/2018.
15. Selvanathan A., Nixon C.Y., Zhu Y., Sciatti L., Forneris F., Uribe L.M.M., Lidral A.C., Jezewski P.A., Mulliken J.B., Murray J.C., Buckley M.F., Cox T.C., Roscioli T. CDH1 Mutation Distribution and Type Suggests Genetic Differences between the Etiology of Orofacial Clefting and Gastric Cancer. *Genes (Basel).* 2020; 11(4): 391. doi: 10.3390/genes11040391.
 16. Bougen-Zhukov N., Nouri Y., Godwin T., Taylor M., Hakkaart C., Single A., Brew T., Permina E., Chen A., Black M.A., Guilford P. Allosteric AKT Inhibitors Target Synthetic Lethal Vulnerabilities in E-Cadherin-Deficient Cells. *Cancers (Basel).* 2019; 11(9): 1359. doi: 10.3390/cancers11091359.
 17. Shenoy S. CDH1 (E-Cadherin) Mutation and Gastric Cancer: Genetics, Molecular Mechanisms and Guidelines for Management. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 10477–86. doi: 10.2147/CMAR.S208818.
 18. Majewski J.J., Kluijff I., Cats A., Scerri T.S., de Jong D., Kluin R.J., Hansford S., Hogervorst F.B., Bosma A.J., Hofland I., Winter M., Huntsman D., Jonkers J., Bahlo M., Bernards R. An α -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol.* 2013; 229(4): 621–9. doi: 10.1002/path.4152.
 19. Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H., Woo M., Senz J., Pinheiro H., Schrader K.A., Schaeffer D.F., Shumansky K., Zogopoulos G., Santos T.A., Claro I., Carvalho J., Nielsen C., Padilla S., Lum A., Talhouk A., Baker-Lange K., Richardson S., Lewis I., Lindor N.M., Pennell E., MacMillan A., Fernandez B., Keller G., Lynch H., Shah S.P., Guilford P., Gallinger S., Corso G., Roviello F., Caldas C., Oliveira C., Pharoah P.D., Huntsman D.G. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol.* 2015; 1(1): 23–32. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.168.
 20. Benusiglio P.R., Colas C., Guillerme E., Canard A., Delhomelle H., Warcoin M., Bellanger J., Eyries M., Zizi M., Netter J., Soubrier F., Parc Y., Mourregot A., Maran Gonzalez A., Cusin V., Denis J.A., Coupier I., Svrcak M., Coulet F. Clinical implications of CTNNA1 germline mutations in asymptomatic carriers. *Gastric Cancer.* 2019; 22(4): 899–903. doi: 10.1007/s10120-018-00907-7.
 21. Gaston D., Hansford S., Oliveira C., Nightingale M., Pinheiro H., Macgillivray C., Kaurah P., Rideout A.L., Steele P., Soares G., Huang W.Y., Whitehouse S., Blowers S., LeBlanc M.A., Jiang H., Greer W., Samuels M.E., Orr A., Fernandez C.V., Majewski J., Ludman M., Dyack S., Penney L.S., McMaster C.R., Huntsman D., Bedard K. Germline mutations in MAP3K6 are associated with familial gastric cancer. *PLoS Genet.* 2014; 10(10). doi: 10.1371/journal.pgen.1004669.
 22. Lewis F.R., Mellinger J.D., Hayashi A., Lorelli D., Monaghan K.G., Carneiro F., Huntsman D.G., Jackson C.E., Caldas C. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. *Surgery.* 2001; 130(4): 612–7. doi: 10.1067/msy.2001.117099.
 23. Laszkowska M., Silver E.R., Schrope B., Kastrinos F., Wang T.C., Hur C. Optimal Timing of Total Gastrectomy to Prevent Diffuse Gastric Cancer in Individuals With Pathogenic Variants in CDH1. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(4): 822–9. doi: 10.1016/j.cgh.2019.06.009.
 24. Hebbard P.C., Macmillan A., Huntsman D., Kaurah P., Carneiro F., Wen X., Kwan A., Boone D., Bursey F., Green J., Fernandez B., Fontaine D., Wirtzfeld D.A. Prophylactic total gastrectomy (PTG) for hereditary diffuse gastric cancer (HDGC): the Newfoundland experience with 23 patients. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(7): 1890–5. doi: 10.1245/s10434-009-0471-z.
 25. DiBrito S.R., Blair A.B., Prasath V., Habibi M., Harmon J.W., Duncan M.D. Total Gastrectomy for CDH-1 Mutation Carriers: An Institutional Experience. *J Surg Res.* 2020; 247: 438–44. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.062.
 26. Wang G., Ceng G., Zhou B., Chen Y., Jin C., Feng X. Meta-analysis of two types of digestive tract reconstruction modes after total gastrectomy. *Hepatogastroenterology.* 2013; 60(127): 1817–21.
 27. van der Kaaij R.T., van Kessel J.P., van Dieren J.M., Snaebjornsson P., Balagué O., van Coevorden F., van der Kolk L.E., Sikorska K., Cats A., van Sandick J.W. Outcomes after prophylactic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer. *Br J Surg.* 2018; 105(2): 176–82. doi: 10.1002/bjs.10754.
 28. Strong V.E., Gholami S., Shah M.A., Tang L.H., Janjigian Y.Y., Schattner M., Selby L.V., Yoon S.S., Salo-Mullen E., Stadler Z.K., Kelsen D., Brennan M.F., Coit D.G. Total Gastrectomy for Hereditary Diffuse Gastric Cancer at a Single Center: Postsurgical Outcomes in 41 Patients. *Ann Surg.* 2017; 266(6): 1006–12. doi: 10.1097/SLA.0000000000002030.
 29. Kumar S., Long J.M., Ginsberg G.G., Katona B.W. The role of endoscopy in the management of hereditary diffuse gastric cancer syndrome. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(23): 2878–86. doi: 10.3748/wjg.v25.i23.2878.
 30. Lim Y.C., di Pietro M., O'Donovan M., Richardson S., DeBiram I., Derryhouse S., Hardwick R.H., Tischkowitz M., Caldas C., Ragunath K., Fitzgerald R.C. Prospective cohort study assessing outcomes of patients from families fulfilling criteria for hereditary diffuse gastric cancer undergoing endoscopic surveillance. *Gastrointest Endosc.* 2014; 80(1): 78–87. doi: 10.1016/j.gie.2013.11.040.
 31. Moslim M.A., Heald B., Tu C., Burke C.A., Walsh R.M. Early genetic counseling and detection of CDH1 mutation in asymptomatic carriers improves survival in hereditary diffuse gastric cancer. *Surgery.* 2018; 164(4): 754–9. doi: 10.1016/j.surg.2018.05.059.

Поступила/Received 12.01.2021

Одобрена после рецензирования/Revised 17.08.2021

Принята к публикации/Accepted 23.09.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваленко Надежда Витальевна, кандидат медицинских наук, доцент, главный врач, ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; заведующая кафедрой онкологии, гематологии и трансплантологии ИНМФО (Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград, Россия). SPIN-код: 1586-4656. ORCID: 0000-0002-0759-0889.

Жаворонкова Виктория Викторовна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград, Россия). SPIN-код: 4354-1836. ORCID: 0000-0002-3403-7931.

Постолов Михаил Петрович, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 5 ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград, Россия). SPIN-код: 2313-6106. ORCID: 0000-0001-9953-7286.

Суворов Владимир Александрович, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 5, ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; ассистент кафедры онкологии, гематологии и трансплантологии ИНМФО, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград, Россия). SPIN-код: 6878-2032. ORCID: 0000-0002-9114-6683.

ВКЛАД АВТОРОВ

Коваленко Надежда Витальевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Жаворонкова Виктория Викторовна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Постолов Михаил Петрович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, коррекция черновика рукописи.

Суворов Владимир Александрович: разработка концепции научной работы, проведение поиска литературы, составление черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Nadezhda V. Kovalenko, MD, PhD, Associate Professor, Chief Physician of Volgograd Regional Clinical Oncology Center; Head of the Department of Oncology, Hematology and Transplantology of the CMFEI (Continued Medical and Pharmaceutical Education Institute), Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0000-0002-0759-0889.

Victoriya V. Zhavoronkova, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Surgery of Volgograd Regional Clinical Oncology Center; Head of the Department of Oncology, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0000-0002-3403-7931.

Mikhail P. Postolov, MD, PhD, Head of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 5, Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary; Assistant of the Department of Oncology, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0000-0001-9953-7286.

Vladimir A. Suvorov, MD, Oncologist, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 5, Volgograd Regional Clinical Oncology Center; Assistant of the Department of Oncology, Hematology and Transplantology of the CMFEI, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0000-0002-9114-6683.

AUTHOR CONTRIBUTION

Nadezhda V. Kovalenko: critical review with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the version of the manuscript for publication.

Victoria V. Zhavoronkova: research supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Mikhail P. Postolov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, correction of the draft of the manuscript.

Vladimir A. Suvorov: study conception, data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Funding

This study required no funding

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.