

Для цитирования: Маркович В.А., Тузиков С.А., Родионов Е.О., Попова Н.О., Цыганов М.М., Миллер С.В., Подолько Д.В., Цыденова И.А., Ибрагимова М.К., Литвяков Н.В. Комбинированное лечение больных раком желудка IV стадии с канцероматозом брюшины. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 24–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-24-34

For citation: Markovich V.A., Tuzikov S.A., Rodionov E.O., Popova N.O., Tsyganov M.M., Miller S.V., Podolko D.V., Tsydenova I.A., Ibragimova M.K., Litviakov N.V. Combined modality treatment of patients with stage IV gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 24–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-24-34

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА IV СТАДИИ С КАНЦЕРОМАТОЗОМ БРЮШИНЫ

В.А. Маркович¹, С.А. Тузиков^{1,2}, Е.О. Родионов^{1,2}, Н.О. Попова¹,
М.М. Цыганов¹, С.В. Миллер¹, Д.В. Подолько¹, И.А. Цыденова^{1,3},
М.К. Ибрагимова^{1,3}, Н.В. Литвяков^{1,3}

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия²
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»,
г. Томск, Россия³
Россия, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 36³

Аннотация

Перитонеальный канцероматоз – крайне неблагоприятный вариант прогрессирования рака желудка (РЖ). Рак желудка IV стадии выявляется у 39,8 % первичных пациентов, локальный канцероматоз без других отдаленных метастазов встречается в 18–20 % случаев от общей доли РЖ IV стадии. **Цель исследования** – оценить эффективность персонализированного назначения химиотерапии в комбинированном лечении больных раком желудка IV стадии с перитонеальным канцероматозом. **Материал и методы.** Циторедуктивные операции проведены 70 больным РЖ с перитонеальной диссеминацией. В контрольной группе (n=35) проводилась послеоперационная химиотерапия по схеме FOLFOX. В основной группе (n=35) персонифицированная системная и интраперитонеальная химиотерапия назначалась на основании экспрессии генов химиочувствительности и резистентности. **Результаты.** В основной группе достигнута медиана общей выживаемости 18,7 мес, что выше, чем в группе контроля и в исследованиях, представленных в мировой литературе (CRS + HIPEC). В основной группе за счет персонифицированного подбора режима химиотерапии удалось увеличить медиану времени без прогрессирования (ВБП) на 4,6 мес (29,1 %) и медиану общей выживаемости (ОВ) – на 6 мес (32 %); однолетняя выживаемость достигнута у 35 (100 %), 2-летняя – у 9 (27 %), 3-летняя – у 1 (3 %) пациента. **Заключение.** Разработанный метод лечения рака желудка с перитонеальной диссеминацией позволяет улучшить отдаленные результаты комбинированного лечения за счет увеличения медианы ВБП и ОВ.

Ключевые слова: рак желудка, перитонеальный канцероматоз, циторедуктивная хирургия, персонифицированная системная и интраперитонеальная химиотерапия.

COMBINED MODALITY TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE IV GASTRIC CANCER WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS

V.A. Markovich¹, S.A. Tuzikov^{1,2}, E.O. Rodionov^{1,2}, N.O. Popova¹,
M.M. Tsyganov¹, S.V. Miller¹, D.V. Podolko¹, I.A. Tsydenova^{1,3},
M.K. Ibragimova^{1,3}, N.V. Litviakov^{1,3}

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru¹

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia²

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia³

36, Lenina St., 634050, Tomsk, Russia³

Abstract

Peritoneal carcinomatosis is associated with poor prognosis in gastric cancer patients. Stage IV gastric cancer (GC) is diagnosed in 39.8 % of patients; local metastases without evidence of distant metastases occur only in 18–20 % of stage IV gastric cancer patients. **The purpose of the study** was to estimate the efficacy of personalized chemotherapy in the combined modality treatment of patients with stage IV GC with peritoneal carcinomatosis. **Material and Methods.** Cytoreductive surgery was performed in 70 patients with GC with peritoneal dissemination. The control group patients (n=35) received postoperative chemotherapy with the FOLFOX regimen. The study group patients (n=35) received personalized systemic and intraperitoneal chemotherapy based on the expression of chemosensitivity and resistance genes. **Results.** The median survival time (18.7 months) in the study group patients was higher than that in the control group and in studies described in the world literature (CRS + HIPEC). Personalized chemotherapy improved median progression-free survival (PFS) by 4.6 months (29.1 %) and median overall survival (OS) by 6 months (32 %) compared to FOLFOX regimen chemotherapy. In the study group, the 1-, 2- and 3-year survival rates were observed in 35 (100 %), 9 (27 %) and 1 (3 %) patients, respectively. **Conclusion.** Personalized chemotherapy in the combined modality treatment can improve long-term treatment outcomes (longer median PFS and OS) in GC patients with peritoneal dissemination.

Key words: gastric cancer, peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, personalized systemic and intraperitoneal chemotherapy.

Введение

Перитонеальный канцероматоз (ПК) – крайне неблагоприятный вариант прогрессирования рака желудка (РЖ) [1, 2]. По данным литературы, РЖ IV стадии выявляется у 39,8 % первичных пациентов, при этом диссеминация по брюшине встречается у 14–43 % пациентов [3, 4]. Локальная диссеминация по брюшине без других отдаленных метастазов встречается в 18–20 % случаев от общей доли РЖ IV стадии [5, 6].

Возможности лечения РЖ с перитонеальной диссеминацией ограничены, химиолучевая терапия не показана, системная химиотерапия без «перитонеального контроля» демонстрирует неудовлетворительные результаты [7, 8]. Циторедуктивная хирургия (CRS – CytoReductive Surgery – удаление первичной опухоли и макроскопически видимых метастатических очагов) показала хорошие результаты при колоректальном раке и раке яичников с перитонеальной диссеминацией. Наибольшую эффективность имеет CRS в сочетании с HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy –

внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия) в качестве адъювантного метода [9, 10]. Иначе обстоят дела при лечении больных РЖ с канцероматозом брюшины. Большинство авторов считают нецелесообразным циторедукцию при РЖ с подтвержденной диссеминацией по брюшине, рекомендуя паллиативную химиотерапию [11–13]. В рутинной клинической практике оперативное лечение при РЖ с ПК выполняется по жизненным показаниям (перфорация, угроза фатального кровотечения из распадающейся опухоли, декомпенсированный стеноз) [14].

На данный момент ограниченная диссеминация по брюшине PCI<7 (Peritoneal Cancer Index – индекс перитонеального канцероматоза) является показанием к проведению CRS + HIPEC при РЖ с ПК, при условии выполнения полной циторедукции CC-0 (Completeness of CytoReduction Score) [15]. Однако возможности для выполнения HIPEC есть только в крупных онкологических центрах, что существенно ограничивает его клиническое применение [16]. В отношении рака желудка IV стадии

существуют дополнительные опции – таргетная и иммунотерапия, основанные на изучении генома опухоли [17]. Однако доля пациентов, которым показаны эти методы лечения, не превышает 25 %, и даже у больных с показаниями для иммунотерапии ее эффективность составляет не более 15 %, поэтому основным методом лечения остается системная химиотерапия (ХТ), которая назначается эмпирически, без учета молекулярных мишеней ее действия. Высокая эффективность персонализированного назначения ХТ на основе оценки чувствительности и резистентности опухоли к определенным химиопрепаратам по экспрессии генов химиочувствительности показана в исследованиях, проведенных в нашем институте при немелкоклеточном раке легкого и раке молочной железы [18–22]. В то же время в литературе отсутствует информация о молекулярно-генетических исследованиях для выбора цитостатиков при раке желудка, в том числе и IV стадии. В представленном исследовании впервые проведено проспективное изучение использования уровня экспрессии генов химиочувствительности в качестве маркера для персонализированного назначения схем химиотерапии больным РЖ IV стадии.

Целью исследования явилась оценка эффективности персонализированного назначения химиотерапии при комбинированном лечении больных раком желудка IV стадии с перитонеальным канцероматозом.

Материал и методы

В исследование включено 70 пациентов, проходивших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2014 по 2021 г., с морфологически верифицированным диагнозом РЖ IV стадии, с подтвержденным перитонеальным канцероматозом и асцитом, при отсутствии других отдаленных метастазов. Исследование проводилось с разрешения локального комитета по этике НИИ онкологии Томского НИМЦ (Протокол № 1 от 15 мая 2014 г. и Протокол № 2 от 10 апреля 2018 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Конечными точками исследования явились прогрессирование заболевания, время без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). Критерии включения: возраст от 18 до 68 лет; гистологически верифицированный рак желудка и кардиоэзофагеальный рак (Зиверт-III) с признаками перитонеальной диссеминации (канцероматоз, асцит, метастатическое поражение яичников); отрицательный HER2neu-статус; индекс перитонеального канцероматоза PCI – 1–12; ECOG – не более 2 баллов, по шкале Карновского – более 70 %; согласие пациента на включение в исследование. Критерии исключения: возраст более 68 лет; кардиоэзофагеальный рак с поражением пищевода выше 4 см; пациенты с РЖ I–IIIc стадии (T1–4N0–3M0); положительный HER2neu-статус;

индекс перитонеального канцероматоза PCI от 13 до 39; ECOG > 2, по шкале Карновского – менее 70 %; множественные отдаленные метастазы (печень, легкие, кости и др.); механическая желтуха; инвазия опухоли в головку и тело поджелудочной железы; нарушение функции печени (ЩФ, АСТ, АЛТ более 5 норм, билирубин более 2 норм) и почек (креатинин более 175 мкмоль/л); отказ пациента на включение в исследование.

Больные были распределены на две группы. Контрольная группа (n=35) была сформирована ретроспективно. В ее состав включены больные, прошедшие лечение в период с 2014 по 2017 г., которым выполнялась циторедуктивная операция с последующей стандартной послеоперационной химиотерапией по схеме FOLFOX, без интраперитонеальной химиотерапии («перитонеального контроля»).

В основную группу было проспективно включено 35 пациентов, которым выполнялась циторедуктивная операция, затем проводилась персонализированная системная и интраперитонеальная химиотерапия, подобранная на основании оценки уровней экспрессии генов *ABCC5*, *BRCA1*, *TOP1*, *TOP2α*, *TUBB3*, *RRM1*, *ERCC1* и *TYMS* методом ПЦР в режиме реального времени в первичной опухоли, метастазах в лимфоузле и брюшине.

Согласно клиническим рекомендациям, при лечении диссеминированного РЖ предпочтение отдается двухкомпонентным режимам химиотерапии (дуплеты), они являются равноэффективными и взаимозаменяемыми [24]. Использование трехкомпонентных режимов химиотерапии затруднено из-за неудовлетворительного соматического статуса у данной категории больных. Алгоритм персонификации химиотерапии [23] представлен на рис. 1, выбрано 5 схем химиотерапии:

– FOLFIRI с интраперитонеальным введением цисплатина: иринотекан 170 мг/м², внутривенная инфузия 90 мин; лейковорин 400 мг/м², внутривенная инфузия 2 ч, в 1-й день; 5-фторурацил 400 мг/м², внутривенная струйно, затем 2400 мг/м², внутривенная инфузия 46 ч; цисплатин 50 мг интраперитонеально на 200 мл физиологического раствора, во 2-й день, интервал 21 день. Лечение получили 14 (40 %) больных;

– TPFL (модификация DCF) с интраперитонеальным введением цисплатина: 5-фторурацил 500 мг/м², 3-часовая инфузия, в 1–3-й дни; лейковорин 50 мг струйно внутривенно, в 1–3-й дни перед введением 5-фторурацила; доцетаксел 75 мг/м², внутривенная инфузия в течение 1 ч, во 2-й день, цисплатин 50 мг внутривенная инфузия в течение 1 ч, во 2-й день; цисплатин 50 мг интраперитонеально на 200 мл физиологического раствора, в 3-й день. Интервал 21 день. Лечение получили 7 (20 %) больных;

– XELIRI с интраперитонеальным введением цисплатина: иринотекан 230 мг/м², внутривенная

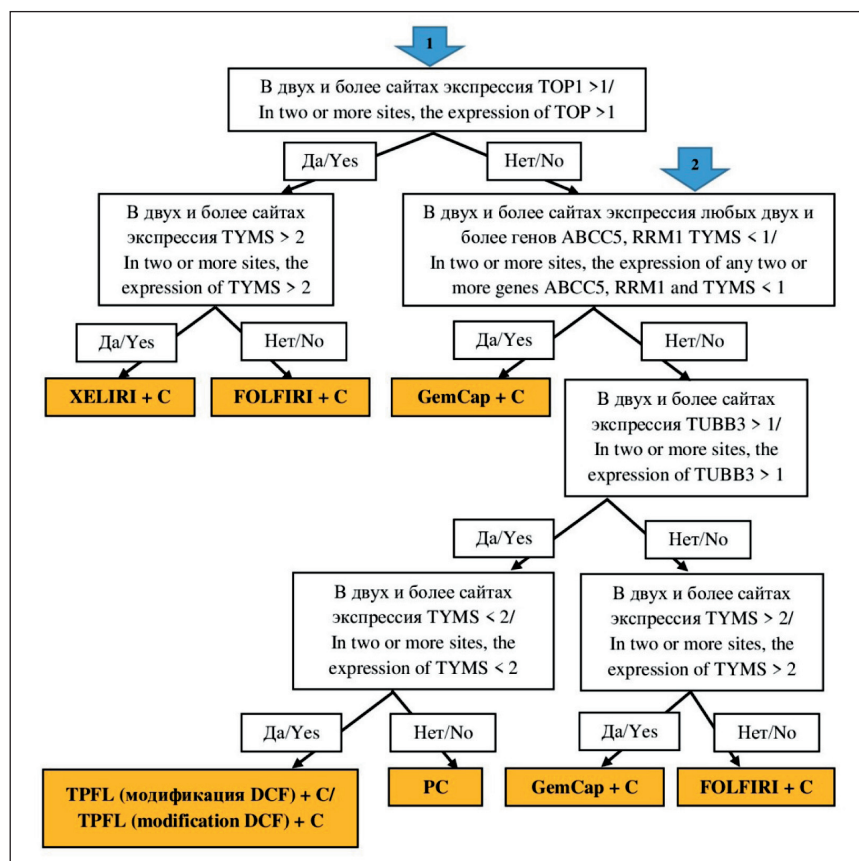


Рис. 1. Алгоритм персонализированного назначения химиотерапии в зависимости от уровня экспрессии генов химиочувствительности в разных сайтах: опухоли желудка, метастазах брюшины, метастазах в лимфоузлах
Fig. 1. Algorithm of personalized chemotherapy administration depending on the level of expression of chemosensitivity genes in different sites: stomach tumors, peritoneal metastases, lymph node metastases

инфузия 60–90 мин, в 1-й день; цисплатин 50 мг интраперитонеально на 200 мл физиологического раствора, во 2-й день; капецитабин 1800 мг/м² в день, в течение 14 дней. Интервал 21 день. Лечение получили 7 (20 %) больных;

– PC с интраперитонеальным введением цисплатина и паклитаксела: паклитаксел 135 мг/м², в 1-й день внутривенно, капельно в течение 3 ч; цисплатин 50 мг, во 2-й день интраперитонеально на 200 мл физиологического раствора, паклитаксел 65 мг/м², в 8-й день интраперитонеально на 200 мл физиологического раствора. Интервал 21 день. Лечение получили 3 (9 %) больных;

– GemCap с интраперитонеальным введением цисплатина: гемзар 800 мг/м², внутривенная инфузия, в 1-й и 8-й дни; цисплатин 50 мг интраперитонеально на 200 мл физиологического раствора, в 4-й день; капецитабин 1500 мг/м², в течение 14 дней. Интервал 21 день. Лечение получили 4 (11 %) больных.

Для оценки эффективности циторедуктивных операций у пациентов с РЖ с перитонеальной диссеминацией применяли 3 критерия: D – объем лимфодиссекции, R – резидуальная опухоль по границам резекции и полнота циторедукции (CC Score). В качестве факторов прогноза использовались индекс перитонеального канцероматоза PCI и статус N (табл. 1). Объем циторедуктивных операций в обеих группах был одинаковым (паллиативная гастрэктомия по Ру с лимфодиссекцией D2,

перитонэктомией). В основной группе операция дополнялась имплантацией перитонеальной порт-системы, для введения цитостатиков в брюшную полость. Учитывая наличие распространенных опухолевых процессов (тотальное и субтотальное поражение), всем пациентам выполнялась гастрэктомия. Критерии RECIST 1.1 использованы для оценки объективного эффекта на послеоперационную химиотерапию. Послеоперационные осложнения оценивались по классификации Clavien–Dindo; нежелательные явления в процессе послеоперационной химиотерапии – по критериям CTCvE, версия 4.03.

Статистический анализ проведен с использованием прикладного пакета «IBM SPSS Statistics» версии 22.0 (IBM Corp., USA). Для анализа общей выживаемости, безрецидивной выживаемости и медианы до прогрессирования заболевания использовались кривые выживаемости Каплана–Майера. Сравнение достоверности различий между группами проводилось с помощью Log-Rank test. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Сравниваемые группы не имели значимых различий по исходной распространенности процесса и объемам циторедуктивных операций (табл. 2). В обеих группах было одинаковое количество

Таблица 1/Table 1

Критерии оценки степени диссеминации и полноты циторедукции и N-статус
Criteria for assessing the degree of dissemination and completeness of cytoreduction and N-status

Показатель/Parameter	Основная группа/ Study group (n=35)	Контрольная группа/ Control group (n=35)	р-значение U-критерия Манна–Уитни или χ^2 -критерия Пирсона/ p-value Mann–Whitney U-test or χ^2 -Pearson test
Индекс перитонеального канцероматоза (PCI ≥ 12)/Peritoneal Cancer Index (PCI ≥ 12)			
PCI (0–4)	10 (29 %)	8 (23 %)	$\chi^2=5,39$ p=0,067
PCI (5–8)	11 (31 %)	14 (40 %)	
PCI (9–12)	14 (40 %)	13 (37 %)	
R – резидуальная опухоль по границе резекции/R – residual tumor along the resection border			
R0	18 (51 %)	14 (40 %)	$\chi^2=7,41$ p=0,006
R1	7 (20 %)	15 (43 %)	
R2	10 (29 %)	6 (17 %)	
CC Score – шкала оценки полноты циторедукции/Completeness of Cytoreduction Score (CC Score)			
CC-0 score	16 (45 %)	11 (31 %)	$\chi^2=2,83$ p=0,419
CC-1 score	10 (29 %)	11 (31 %)	
CC-2 score	6 (17 %)	8 (23 %)	
CC-3 score	3 (9 %)	5 (14 %)	
D – объем лимфодиссекции/D – volume of lymph dissection			
D1+	13 (37 %)	16 (45 %)	$\chi^2=11,94$ p=0,003
D2	22 (63 %)	19 (55 %)	
N – статус (количество удаленных метастатических лимфоузлов)/N – status (number of removed metastatic lymph nodes)			
N1	8 (14 %)	3 (14 %)	$\chi^2=3,02$ p=0,082
N2	6 (17 %)	11 (17 %)	
N3	21 (60 %)	21 (60 %)	

Таблица 2/Table 2

Объемы оперативного вмешательства и послеоперационные осложнения
Extent of surgery and postoperative complications

Показатель/Parameter	Основная группа/ Study group (n=35)	Контрольная группа/ Control group (n=35)	р-значение U-критерия Манна–Уитни или χ^2 -критерия Пирсона/ p-value Mann–Whitney U-test or χ^2 -Pearson test
Объем оперативного пособия/Scope of the operational manual			
Паллиативная гастрэктомия/Palliative gastrectomy	19 (54 %)	23 (66 %)	$\chi^2=0,95$ p=0,300
Расширенная комбинированная паллиативная гастрэктомия/ Advanced combined palliative gastrectomy	16 (46 %)	12 (34 %)	
Структура расширенных комбинированных паллиативных гастрэктомий/ The structure of advanced combined palliative gastrectomy			
Атипичная резекция левой доли печени/ Atypical resection of the left lobe of the liver	3 (8,6 %)	1 (2,9 %)	$\chi^2=9,06$ p=0,332
Спленэктомия/Splenectomy	2 (5,7 %)	4 (11,4 %)	
Спленэктомия с резекцией хвоста поджелудочной железы/ Splenectomy with resection of the tail of the pancreas	4 (11,4 %)	1 (2,9 %)	
Резекция поперечно-ободочной кишки/ Resection of the transverse colon	5 (14,3 %)	5 (14,3 %)	
Гемиколэктомия справа/Hemicolectomy on the right	2 (5,7 %)	1 (2,9 %)	
Аднексэктомия (с двух сторон)/Adnexectomy (on both sides)	10 (58,8 %)	9 (52,9 %)	
Послеоперационные осложнения/Postoperative complications			
Без осложнений/Without complications	18 (51 %)	14 (40 %)	$\chi^2=9,96$ p=0,130
Панкреатит/Pancreatitis	7 (20 %)	4 (11 %)	
Стеноз анастомоза/Anastomosis stenosis	3 (9 %)	3 (9 %)	
Недостаточность анастомоза/Insufficiency of anastomosis	1 (3 %)	2 (6 %)	
Панкреонекроз/Pancreatonecrosis	–	2 (6 %)	
Анастомозит/Anastomosis	4 (11 %)	6 (17 %)	
Абсцесс ложа селезенки/Abscess of the spleen bed	2 (6 %)	3 (9 %)	

мужчин – 18 (51 %) и женщин – 17 (49 %), их соотношение составило 1,05:1 ($p=0,99$). Средний возраст больных в контрольной группе равнялся $55,25 \pm 10,17$ года (43;63), в основной – $53,6 \pm 10,78$ года (45;63). В большинстве случаев наблюдалось тотальное поражение желудка: в основной группе – у 21 (60 %), в контрольной – у 22 (62,86 %) больных. Субтотальное поражение в основной группе выявлено у 14 (40 %), в контрольной группе – у 13 (37,14 %) пациентов ($\chi^2=0,0571$; $p=0,7811$). Опухоли преимущественно были представлены аденокарциномой низкой степени дифференцировки – в основной группе в 20 (57,14 %), в контрольной в 25 (71,43 %) наблюдениях – и перстневидноклеточным раком – в 15 (42,86 %) и 10 (28,57 %) случаях соответственно ($\chi^2=0,057$; $p=0,2$).

В сравниваемых группах значимых различий по характеру послеоперационных осложнений не выявлено (табл. 3). В основной группе осложнения IA степени составили 51 %, IB – 20 % (панкреатит у 7 пациентов, купировался медикаментозно), IIA – 11 % (анастомозит у 4 пациентов, купировался медикаментозно), IIB – 9 % (стеноз анастомоза, требовалось выполнение 2–3 процедур баллонной

дилатации), IC – 3 % (недостаточность анастомоза, потребовалось зондовое питание в течение 12 сут, после чего недостаточность анастомоза купировалась), IIIA – 6 % (абсцесс ложа селезенки, проводилось дренирование ложа селезенки под УЗИ-навигацией). В группе контроля IA – 40 %, IB – 11 % (панкреатит у 4 пациентов, купировался медикаментозно), IIA – 17 % (анастомозит у 6 пациентов, купировался медикаментозно), IIB – 6 % (стеноз анастомоза, требовалось выполнение 2–3 процедур баллонной дилатации), IC – 6 % (недостаточность анастомоза, потребовалась установка пищеводных стентов на два месяца), IIIA – 15 % (абсцесс ложа селезенки у 3 (9 %) пациентов и панкреонекроз хвоста поджелудочной железы у 2 (6 %) пациентов со спленэктомией – дренирование ложа селезенки под УЗИ-навигацией). Случаев послеоперационной летальности в обеих группах не было.

Нежелательные явления (НЖЯ) в процессе химиотерапии в обеих группах носили кратковременный и обратимый характер. Наиболее частым НЖЯ была гематологическая токсичность (45,5 %), выраженность которой соответствовала I–II степе-

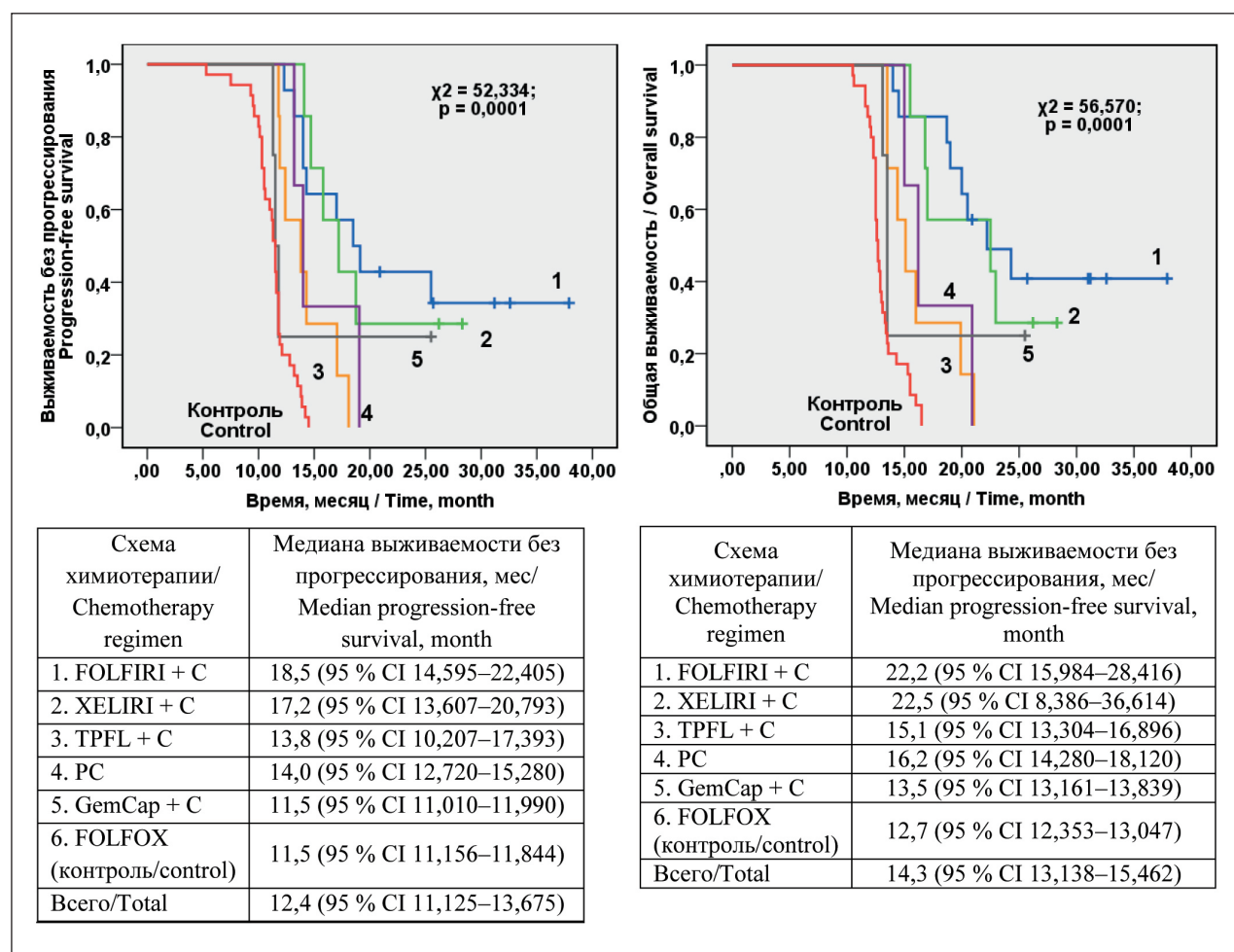


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования (слева) и общая выживаемость (справа) в исследуемых группах по методу Каплана–Мейера

Fig. 2. Progression-free survival (left) and overall survival (right) in the study groups according to the Kaplan–Mayer method

ни, согласно критериям CTC-NCI. Лейкопения I–II степени наблюдалась у 23 (33 %), нейтропения I–II степени – у 4 (5,7 %), анемия легкой степени – у 25 (35,7 %), тромбоцитопения I–II степени – у 5 (7,1 %) пациентов. Фебрильных нейтропений отмечено не было. Несколько реже наблюдались гастроинтестинальные НЖЯ. Тошнота и рвота I–II степени отмечались в 19,1 %, гепатотоксичность I–II степени – в 7,3 % случаев, алопеция – в 9,1 %, диарея – в 15,3 % случаев. Значимых отличий по уровню токсичности послеоперационной химиотерапии в сравниваемых группах не выявлено ($p>0,05$).

Сроки наблюдения за больными составили от 10 до 37,9 мес. В основной группе медиана ВВП составила 15,8 мес, с интерквартильным размахом (13,5–19,1), в группе контроля – 11,2 (10,3–11,6) мес ($p<0,001$; $\chi^2=47,662$). Медиана ОВ в основной группе составила 18,7 мес, с интерквартильным размахом (15,0–24,3), в контрольной группе – 12,7 (11,3–13,1) мес ($p<0,001$; $\chi^2=50,731$).

В основной группе удалось достичь 1-летней выживаемости у 35 (100 %), 2-летней – у 9 (27 %), 3-летней – у 1 (3 %) пациента. В группе контроля показатели двух- и трехлетней выживаемости не получены, срок одного года после завершения лечения пережили 29 (87 %) больных, у остальных ($n=6$) пациентов продолжительность жизни менее 1 года (рис. 2). В основной группе даже при разделении на подгруппы, в зависимости от получаемой комбинации цитостатиков, отмечены значимые различия по сравнению с пациентами контрольной группы, которым проводилась эмпирически назначенная схема FOLFOX. Наилучшая выживаемость наблюдалась у пациентов ($n=14$), получавших персонализированно назначенную схему FOLFIRI с интраперитонеальным введением цисплатина. Из них 6 больных живы и находятся под наблюдением, в том числе 5 – без признаков прогрессирования. Медиана общей выживаемости в этой подгруппе, составила 22,2 (15,9–28,4) мес.

Обсуждение

По данным литературы, медиана общей выживаемости больных РЖ с ПК без лечения составляет 5,6 мес [25]; при системной химиотерапии без циторедукции – 10,2 мес [26]; после циторедуктивных операций в комбинации с системной химиотерапией (в нашем исследовании это группа контроля) – 12,7 мес [27]. По данным A.C. Gamboa et al., при использовании в комбинации CRS + HIPEC при лечении больных РЖ с ПК медиана общей выживаемости составила 14,4 мес, но было показано, что у пациентов с высоким индексом канцероматоза >12 не получено преимуществ от этого метода лечения [28].

Таким образом, медиана ОВ (18,7 мес) по результатам нашего исследования выше, чем в группе контроля и при описанных в мировой ли-

тературе исследованиях (CRS + HIPEC). Кроме того, пациенты, персонализированно получавшие схему FOLFIRI с интраперитонеальным введением цисплатина, имели еще большую выживаемость – 22,2 (15,9–28,4) мес. Ранее было показано, что медиана выживаемости без прогрессирования эмпирически назначенных схем химиотерапии с препаратами платины, фторурацила, иринотекана и лекоиворина (без проведения циторедуктивной операции) не превышает 6,8 (2,6–11,1) – 11,3 (9,3–13,3) мес [29]. В исследовании китайских авторов пациентам проводили терапию по схемам FOLFIRI или FOLFOX без циторедукции, и медиана общей выживаемости составила 9,9 (6,0–13,5) и 12,0 (10,3–13,7) мес соответственно [30]. Эти данные сравнимы с выживаемостью в нашей группе контроля, в которой пациентам еще и выполнялась циторедукция. Можно полагать, что она не сыграла значительной роли в увеличении выживаемости при эмпирическом назначении схемы FOLFOX. С помощью персонифицированного подбора режима химиотерапии и циторедуктивной операции удалось увеличить медиану ВВП в основной группе на 4,6 мес (на 29,1 %) и медиану ОВ на 6 мес (на 32 %). При этом 9 (27 %) пациентов в основной группе живы по настоящее время, из них у 8 (23 %) не выявлено признаков прогрессирования заболевания при продолжительности наблюдения от 20,9 до 37,9 мес.

Анализ объемов циторедуктивного оперативного вмешательства у этих пациентов показывает, что им была выполнена оптимальная циторедукция: лимфодиссекция D2, R0-резекция, полнота циторедукции – CC0. При этом статус PCI соответствовал 0–4, статус N – 1. Исключение составляет один пациент (прогрессирование на 25,5 мес наблюдения, жив по настоящее время, продолжительность жизни – 31 мес), которому была выполнена неоптимальная циторедукция: исходный PCI=9, выполнена лимфодиссекция D1+ (не удален конгломерат лимфоузлов в области чревного ствола, размером 6 см), R1-резекция (положительный край по дистальной границе резекции), полнота циторедукции – CC2, по результатам гистологического исследования статус N – 3 (метастазы в 13 из 30 удаленных лимфоузлов). В данном случае можно говорить о непосредственной эффективности персонифицированного режима химиотерапии, так как через 6 мес после операции при контрольном обследовании отмечена частичная регрессия удаленных метастатических лимфоузлов в области чревного ствола, прогрессирование наступило на сроке 25,5 мес в виде двустороннего метастатического плеврита и множественных метастазов в легкие.

Заключение

Разработанный метод лечения рака желудка с перитонеальным канцероматозом позволяет улуч-

шить отдаленные результаты комбинированного лечения в виде значимого увеличения медианы ВБП и ОВ. Пациентам с РЖ с исходной перитонеальной диссеминацией без других отдаленных метастазов, с $PCI \leq 12$ можно рекомендовать выполнение оптимальной циторедукции (лимфодиссекция D2, R0-резекция, полнота циторедукции CC0),

с последующей персонифицированной системной и интраперитонеальной химиотерапией. Разработанный алгоритм персонификации химиотерапии позволяет подобрать не только оптимальную схему послеоперационной химиотерапии, но и резервную схему, которая будет использоваться при прогрессировании заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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 Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020; 70(4): 313.
- Степанов И.В., Падернов Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал. 2014; 5: 45–53. [Stepanov I.V., Paderov Yu.M., Afanasyev S.G. Peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology*. 2014; 5: 45–53. (in Russian)].
- Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2020. 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p. (in Russian)].
- Ida S., Watanabe M. Conversion surgery for stage IV gastric cancer. *J Cancer Metastasis Treat*. 2018; 4: 22. doi: 10.20517/2394-4722.2017.75.
- Boerner T., Piso P. A narrative review of intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery (CRS) for peritoneal metastases in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2021; 12(Suppl 1): 59–67. doi: 10.21037/jgo-20-284.
- Yonemura Y., Prabhu A., Sako S., Ishibashi H., Mizumoto A., Takao N., Ichinose M., Motoi S., Liu Y., Nishihara K., Brandl A., Fushida S. Long Term Survival after Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Chemotherapy in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(1): 116. doi: 10.3390/cancers12010116.
- Fujitani K., Yang H.K., Mizusawa J., Kim Y.W., Terashima M., Han S.U., Iwasaki Y., Hyung W.J., Takagane A., Park D.J., Yoshikawa T., Hahn S., Nakamura K., Park C.H., Kurokawa Y., Bang Y.J., Park B.J., Sasako M., Tsujinaka T.; REGATTA study investigators. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curative factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(3): 309–18. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7.
- Llueca A., Climent M.T., Escrig J., Carrasco P., Serra A.; MUAPOS working group (Multidisciplinary Unit of Abdominal Pelvic Oncology Surgery). Validation of three predictive models for suboptimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 8111. doi: 10.1038/s41598-021-86928-2.
- Zhang C., Patel A., Hegeholt D., Brown K., Shostrom V., Pottebaum M., Foster J.M. Cytoreductive Surgery with HIPEC is a Safe and Effective Palliative Option in Chemorefractory Symptomatic Peritoneal Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29(5): 3337–46. doi: 10.1245/s10434-022-11233-8.
- Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции?). Практический онкология. 2014; 15(2): 93–100. [Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu. Cytoreductive surgery (Should the primary tumor be removed? Practical Oncology. 2014; 15(2): 93–100. (in Russian)].
- Yonemura Y., Fong Y., Gamblin T., Han E., Lee B., Zager J. Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in the Treatment of Peritoneal Metastasis of Gastric Cancer. *Cancer Reg Ther*. 2020; 113–24. doi: 10.1007/978-3-030-28891-4 10.
- Yonemura Y., Ishibashi H., Sako S., Mizumoto A., Takao N., Ichinose M., Motoi S., Liu Y., Wakama S., Kamada Y., Nishihara K. Advances with pharmacotherapy for peritoneal metastasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 21(16): 2057–66. doi: 10.1080/14656566.2020.1793957.
- Chia C.S., You B., Decullier E., Vaudoyer D., Lorimier G., Aboud K., Bereder J.M., Arvieux C., Boschetti G., Glehen O.; BIG RENAPE Group. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(6): 1971–9. doi: 10.1245/s10434-015-5081-3.
- Macedo F., Ladeira K., Longatto-Filho A., Martins S.F. Gastric cancer treated with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy: revisiting an option for peritoneal carcinomatosis. *J Cancer Metastasis Treat*. 2018; 4: 8. doi: 10.20517/2394-4722.2017.72.
- Maeda H., Kobayashi M., Sakamoto J. Evaluation and treatment of malignant ascites secondary to gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(39): 10936–47. doi: 10.3748/wjg.v21.i39.10936.
- Sugarbaker P.H. Stomach cancer: prevention and treatment of metastases in the peritoneum. *J Treatment of cancer metastases* 2018; 4: 7. doi: 10.20517/2394-4722.2017.67.
- Cisto M., Filip A.A., Arnold Offerhaus G.J., Cisel B., Rawicz-Pruszyński K., Skierucha M., Polkowski W.P. Distinct molecular subtypes of gastric cancer: from Laurén to molecular pathology. *Oncotarget*. 2018; 9(27): 19427–42. doi: 10.18632/oncotarget.24827.
- Родионов Е.О., Миллер С.В., Ефтеев Л.А., Тузиков С.А., Цыганов М.М., Дерюшева И.В., Литвяков Н.В., Маркович В.А., Урманов У.Б. Комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого с персонализированным назначением адъювантной химиотерапии. Вестник Авиценны. 2019; 21(3): 420–5. [Rodionov E.O., Miller S.V., Efteev L.A., Tuzikov S.A., Tsyganov M.M., Deryusheva I.V., Litvyakov N.V., Markovich V.A., Uрманov U.B. Combined treatment of patients with non-small cell lung cancer with personalized adjuvant chemotherapy. *Avicenna's Bulletin*. 2019; 21(3): 420–5. (in Russian)]. doi: 10.25005/2074-0581-2019-21-3-420-425.
- Казанцева П.В., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В. Персонализированный подход к назначению неoadъювантной химиотерапии больным с люминальным В раком молочной железы на основании молекулярно-генетических характеристик опухоли. Злокачественные опухоли. 2015; 4(s2): 354–5. [Kazantseva P., Slonimskaya E.M., Litvyakov N.V. Personalized neoadjuvant chemotherapy based on the molecular genetic characteristics of the tumor in patients with luminal B breast cancer. *Malignant tumors*. 2015; 4(s2): 354–5. (in Russian)].
- Tsyganov M.M., Rodionov E.O., Ibragimova M.K., Miller S.V., Cheremisinova O.V., Frolova I.G., Tuzikov S.A., Litviakov N.V. Personalized Prescription of Chemotherapy Based on Assessment of mRNA Expression of BRCA1, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3, TYMS, and GSTP1 Genes in Tumors Compared to Standard Chemotherapy in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Pers Med*. 2022; 12(10): 1647. doi: 10.3390/jpm12101647.
- Litviakov N.V., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Kazantseva P.V., Doroshenko A.V., Garbukov E.Y., Frolova I.G., Slonimskaya E.M. Amplifications of Stemness Gene Loci-New Markers for the Determination of the Need for Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Breast Cancer. A Prospective Study. *J Pers Med*. 2021; 11(5): 397. doi: 10.3390/jpm11050397.
- Цыганов М.М., Родионов Е.О., Дерюшева И.В., Миллер С.В., Ибрагимова М.К., Писарева Л.Ф., Кожышкова Ю.Г., Тузиков С.А., Чердынцева Н.В., Литвяков Н.В. Оценка прогностической значимости экспрессии генов монорезистентности в опухоли больных немелкоклеточным раком лёгкого после предоперационной химиотерапии. Вопросы онкологии. 2017; 63(1): 122–7. [Tsyganov M.M., Rodionov E.O., Deryusheva I.V., Miller S.V., Ibragimova M.K., Pisareva L.F., Kozhyschkovskaya Ju.G., Tuzikov S.A., Cherdynseva N.V., Litviakov N.V. Prognostic significance of monoresistance gene expression in the tumors of patients with small cell lung cancer after preoperative chemotherapy. *Problems in Oncology*. 2017; 63(1): 122–7. (in Russian)].
- Маркович В.А., Тузиков С.А., Попова Н.О., Родионов Е.О., Миллер С.В., Левонян Л.В., Цыденова И.А., Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Подолько Д.В. Способ комбинированного лечения резектабельного местнораспространенного рака желудка с канцероматозом брюшины, с применением персонализированной системной и интраперитонеальной химиотерапии. Патент РФ № 2773100. Опубл. 30.05.2022. [Markovich V.A., Tuzikov S.A., Popova N.O., Rodionov E.O., Miller S.V., Levonyan L.V., Tsydenova I.A., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Litvyakov N.V., Podolko D.V. Method of combined treatment of resectable locally advanced gastric cancer with peritoneal carcinomatosis using personalized systemic and intraperitoneal chemotherapy. RF patent No. 2773100. Publ. 05/30/2022. (in Russian)].
- Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., Калинин А.Е., Козлов Н.А., Малихова О.А., Неред С.Н., Пирогов С.С., Проценко С.А., Стилюди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Трякин А.А., Хомяков В.М., Черных М.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2022; 12(3s2): 382–400. [Besova N.S., Bolotina L.V.,

Gamayunov S.V., Kalinin A.E., Kozlov N.A., Malikhova O.A., Nered S.N., Pirogov S.S., Protsenko S.A., Stilidi I.S., Ter-Ovanesov M.D., Tryakin A.A., Khomyakov V.M., Chernykh M.V. Practical recommendations for drug treatment of gastric cancer. Malignant Tumors: RUSSCO Practice Guidelines. 2022; 12(3s2): 382–400. (in Russian)].

25. Kono K., Yong V.P., Okayama H., Shabbir A., Momma T., Ohki S., Takenoshita S., So J. Intraperitoneal chemotherapy for stomach cancer with peritoneal disease: the experience of Singapore and Japan. *Gastric Cancer*. 2016; 122–7. doi: 10.1007/s10120-016-0660-y.

26. Takahashi N., Kanda M., Yoshikawa T., Takiguchi N., Fujitani K., Miyamoto K., Ito Y., Takayama O., Imano M., Mitsumori N., Sakamoto J., Morita S., Kadera Y. A randomized phase II multicenter trial to explore efficacy of weekly intraperitoneal in comparison with intravenous paclitaxel administered immediately after gastrectomy to the patients with high risk of peritoneal recurrence: final results of the INPACT trial. *Gastric Cancer*. 2018; 21(6): 1014–23. doi: 10.1007/s10120-018-0817-y.

27. Chia D.K.A., So J.B.Y. Recent Advances in Intra-peritoneal Chemotherapy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2020; 20(2): 115–26. doi: 10.5230/jgc.2020.20.e15.

28. Gamboa A.C., Winer J.H. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer. *Cancers*. 2019; 11(11): 1662. doi: 10.3390/cancers11111662.

29. Bouché O., Raoul J.L., Bonnetain F., Giovannini M., Etienne P.L., Lledo G., Arsène D., Paitel J.F., Guérin-Meyer V., Mitry E., Buecher B., Kaminsky M.C., Seitz J.F., Rougier P., Bedenne L., Milan C.; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5-FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol*. 2004; 22(21): 4319–28. doi: 10.1200/JCO.2004.01.140.

30. Wen F., Zheng H., Zhang P., Zhou J., Chen H., Zhou K., Li Q., Bi F. Patient-based cost-effectiveness analysis of FOLFIRI versus FOLFOX7 for advanced gastric adenocarcinoma in China: A 4-year prospective randomised phase II study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020; 29(1). doi: 10.1111/ecc.13196.

Поступила/Received 24.05.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 09.01.2023

Принята к публикации/Accepted 27.01.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маркович Виталий Александрович, младший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru. SPIN-код: 2954-8330. ORCID: 0000-0002-7599-1211.

Тузиков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5662-6431. Researcher ID (WOS): D-1176-2012. Author ID (Scopus): 6507842873. ORCID: 0000-0002-0884-1838.

Родионов Евгений Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7650-2129. Researcher (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Попова Наталья Олеговна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7672-1029. Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

Цыганов Матвей Михайлович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1253-0240. Researcher ID (WOS): A-7212-2014. Author ID (Scopus): 55366377400. ORCID: 0000-0001-7419-4512.

Миллер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, и.о. заведующего отделением торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6510-9849. Researcher ID (WOS): C-8970-2012. Author ID (Scopus): 56525429400. ORCID: 0000-0002-5365-9840.

Подолько Данил Владиславович, врач-онколог отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-7725-176X.

Цыденова Ирина Александровна, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; аспирант Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2254-6961.

Ибрагимова Марина Константиновна, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры зоологии позвоночных и экологии Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2340-1628. Researcher ID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2546-0181. Researcher (WOS): C-3263-2012. Author ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

ВКЛАД АВТОРОВ

Маркович Виталий Александрович: разработка концепции научной работы, дизайна исследования, сбор материалов, непосредственное оперативное и химиотерапевтическое лечение пациентов, статистический анализ данных, подготовка текста, редактирование, общая ответственность, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Тузиков Сергей Александрович: общее руководство проектом.

Родионов Евгений Олегович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Попова Наталья Олеговна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Цыганов Матвей Михайлович: анализ и интерпретация результатов молекулярно-генетических исследований, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Миллер Сергей Викторович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Подолько Данил Владиславович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Цыденова Ирина Александровна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ибрагимова Марина Константиновна: анализ и интерпретация результатов молекулярно-генетических исследований, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Литвяков Николай Васильевич: разработка концепции научной работы, дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов молекулярно-генетических исследований, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy A. Markovich, MD, Junior Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7599-1211.

Sergey A. Tuzikov, MD, Professor, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Oncology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1176-2012. Author ID (Scopus): 6507842873. ORCID: 0000-0002-0884-1838.

Evgeniy O. Rodionov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Assistant, Department of Oncology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Natalia O. Popova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Chemotherapy, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

Matvey M. Tsyganov, PhD, Senior Researcher, Viral Oncology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7212-2014. Author ID (Scopus): 55366377400. ORCID: 0000-0001-7419-4512.

Sergey V. Miller, MD, DSc, Head of Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8970-2012. Author ID (Scopus): 56525429400. ORCID: 0000-0002-5365-9840.

Danil V. Podolko, MD, Oncologist, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7725-176X.

Irina A. Tsydenova, Junior Researcher, Viral Oncology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences; Postgraduate, Biological Institute, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia).

Marina K. Ibragimova, Junior Researcher, Viral Oncology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Vertebrate Zoology and Ecology, Institute of Biology, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

Nikolay V. Litviakov, DSc, Head of Viral Oncology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Medical Center of Russia Academy of Sciences; Senior Researcher, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher (WOS): C-3263-2012. Author ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vitaliy A. Markovich: study conception and design, data collection, statistical data analysis, editing of the manuscript, critical revision with the introduction.

Sergey A. Tuzikov, research supervision.

Evgeniy O. Rodionov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Natalia O. Popova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Matvey M. Tsyganov: analysis and interpretation of the results of molecular genetic studies, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey V. Miller: research supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Danil V. Podolko: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Irina A. Tsydenova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Marina K. Ibragimova: analysis and interpretation of the results of molecular genetic studies, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Nikolay V. Litviakov: study conception and design, analysis and interpretation of the results of molecular genetic studies, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.