

Для цитирования: Родионов Е.О., Миллер С.В., Цыганов М.М., Жуйкова Л.Д., Пикалова Л.В., Панкова О.В., Перельмутер В.М., Подолько Д.В., Мох А.А., Ананина О.А., Письменный Д.С., Маркович В.А., Лоос Д.М., Литвяков Н.В. Персонализированная адъювантная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого II–III стадий. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 45–54. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-45-54

For citation: Rodionov E.O., Miller S.V., Tsyganov M.M., Zhuykova L.D., Pikalova L.V., Pankova O.V., Perelmuter V.M., Podolko D.V., Mokh A.A., Ananina O.A., Pismenny D.S., Markovich V.A., Loos D.M., Litvyakov N.V. Personalized adjuvant chemotherapy for stage II–III non-small cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 45–54. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-45-54

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ АДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО II–III СТАДИЙ

Е.О. Родионов^{1,2}, С.В. Миллер¹, М.М. Цыганов¹, Л.Д. Жуйкова¹,
Л.В. Пикалова^{1,3}, О.В. Панкова¹, В.М. Перельмутер¹, Д.В. Подолько¹,
А.А. Мох¹, О.А. Ананина¹, Д.С. Письменный¹, В.А. Маркович¹, Д.М. Лоос^{1,2},
Н.В. Литвяков¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115

Аннотация

Основным методом лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является хирургический, при этом показатели общей выживаемости, особенно при местнораспространенном процессе, низкие. Химиорезистентность опухоли определяет низкую эффективность проводимого адъювантного лекарственного лечения. Особое внимание исследователей привлекает возможность оценки чувствительности опухоли к определенным химиопрепаратам. Наиболее изученными предикторами в настоящее время являются такие гены монорезистентности и множественной лекарственной устойчивости, как *ABCC5*, *RRM1*, *ERCC1*, *BRCA1*, *TOP1*, *TOP2α*, *TUBB3* и *TYMS*. **Цель исследования** – изучить результаты комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого II–III стадии с использованием радикального хирургического вмешательства и персонализированной адъювантной химиотерапии. **Материал и методы.** В исследование включены 120 больных с немелкоклеточным раком легкого II–III стадии, которым на первом этапе комбинированного лечения проводилось хирургическое лечение, включающее радикальную резекцию легкого в объеме лоб-, билоб- или пульмонэктомии с медиастинальной ипсилатеральной лимфодиссекцией. Далее больные были распределены на две группы. Основную группу составили 60 пациентов, которым после операции проведены курсы персонализированной адъювантной химиотерапии, назначенной на основании уровней экспрессии генов *ABCC5*, *RRM1*, *ERCC1*, *BRCA1*, *TOP1*, *TOP2α*, *TUBB3* и *TYMS* в виде платиносодержащих дублетов. Контрольную группу составили 60 пациентов, которым послеоперационная химиотерапия назначалась эмпирически. **Результаты.** В основной группе прогрессирование заболевания зафиксировано у 14 из 60 пациентов, трехлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) – 76,7 % (медиана не достигнута). В группе контроля БРВ составила 53,3 % (28 из 60 пациентов), медиана составила 31,0 мес (от 4 до 36 мес); различия статистически значимы: Logrank test $\chi^2=4,382$ $p=0,036$. Общая 3-летняя выживаемость в основной группе составила 90,0 % (умерло 6/60 пациентов), в группе контроля – 61,7 % (умерло 23/60 пациентов), различия статистически значимы: Logrank test $\chi^2=6,915$, $p=0,009$. **Заключение.** Разработанная программа комбинированного лечения НМРЛ с персонализированным назначением послеоперационной химиотерапии позволяет добиться улучшения показателей 3-летней безрецидивной и общей выживаемости.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиочувствительность, гены монорезистентности, комбинированное лечение, персонализированная адъювантная химиотерапия.

PERSONALIZED ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR STAGE II–III NON-SMALL CELL LUNG CANCER

E.O. Rodionov^{1,2}, S.V. Miller¹, M.M. Tsyganov¹, L.D. Zhuikova¹,
L.V. Pikalova^{1,3}, O.V. Pankova¹, V.M. Perelmutter¹, D.V. Podolko¹, A.A. Mokh¹,
O.A. Ananina¹, D.S. Pismenny¹, V.A. Markovich¹, D.M. Loos^{1,2}, N.V. Litvyakov¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russia

²Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia

³Tomsk Regional Cancer Center
115, Lenina Ave., Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Surgery is the standard of care for non-small cell lung cancer (NSCLC). The overall survival rates especially in patients with locally advanced lung cancer are low. The resistance of cancer cells to chemotherapeutic drugs reduces the efficacy of treatment. Special attention is paid to the feasibility of assessing the tumor sensitivity to certain chemotherapy drugs. Currently, the most studied predictors are monoresistance and multidrug resistance genes, such as *ABCC5*, *RRM1*, *ERCC1*, *BRCA1*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3* and *TYMS*. **The aim of the study** was to analyze the outcomes of combined modality treatment using radical surgery and personalized adjuvant chemotherapy for stage II–III NSCLC. **Material and Methods.** The study included 120 patients with stage II–III NSCLC, who underwent radical lung resection with mediastinal ipsilateral lymph node dissection. The patients were then divided into two groups. The main group consisted of 60 patients who received personalized platinum-based adjuvant chemotherapy based on the expression levels of the genes, such as *ABCC5*, *RRM1*, *ERCC1*, *BRCA1*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3* and *TYMS*. The control group consisted of 60 patients who received postoperative chemotherapy empirically. **Results.** In the main group, disease progression occurred in 14 out of 60 patients, three-year disease-free survival (DFS) was 76.7 % (the median was not reached). In the control group, DFS was 53.3 % (28 out of 60 patients), the median was 31.0 (4–36 months); the differences were statistically significant: Logrank test $\chi^2=4.382$ $p=0.036$. The overall three-year survival rate was 90.0 % in the main group (6/60 patients died) and 61.7 % in the control group (23/60 patients died), the differences were statistically significant: Logrank test $\chi^2=6.915$, $p=0.009$. **Conclusion.** The personalized adjuvant chemotherapy resulted in the improved three-year relapse-free and overall survival rates in NSCLC patients.

Key words: non-small cell lung cancer, chemosensitivity, monoresistance genes, combined treatment, personalized adjuvant chemotherapy.

Введение

Рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, в связи с чем является одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем [1]. Прогноз этих пациентов во многом зависит от стадии заболевания. Согласно данным Международной ассоциации по изучению рака легких (IASLC), пятилетняя выживаемость колеблется от 52 % среди пациентов со стадией IIА до 19 % у пациентов с IIIВ стадией [2].

Основным методом лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является хирургический [3], но только 30 % пациентов с впервые выявленным раком легкого подлежат радикальному лечению. При этом показатели общей выживаемости, особенно при местнораспространенном НМРЛ, остаются низкими [4]. Основной стратегией для улучшения общей выживаемости больных НМРЛ без активирующих мутаций является химиотерапия [3, 5]. Несмотря на доказанную эффективность

адьювантной химиотерапии (АХТ), результаты лечения остаются неудовлетворительными. По данным крупного метаанализа, преимущества в увеличении пятилетней выживаемости составили всего 4 % – от 60 до 64 % (ОР 0,86, 95 % ДИ 0,81–0,92, $p<0.0001$) [6].

Исходя из этого, актуальными остаются изучение молекулярно-биологических изменений в опухоли и поиск их ассоциаций с эффективностью лечения. Химиорезистентность опухоли определяет низкую эффективность проводимого лекарственного лечения. Особое внимание многих исследователей привлекает возможность оценки чувствительности опухоли к определенным химиопрепаратам. Наиболее изученными предикторами в настоящее время являются такие гены монорезистентности и множественной лекарственной устойчивости, как *ABCC5*, *RRM1*, *ERCC1*, *BRCA1*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3* и *TYMS* [7]. Исследование экспрессии указанных молекулярно-биологических маркеров может позволить выявить не только новые диагностические и предиктивные факторы

эффективности лечения, но и более персонализированно подойти к назначению рациональных режимов комбинированной химиотерапии [8].

Цель исследования – изучение результатов комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого II–III стадии с использованием радикального хирургического вмешательства и персонализированной адъювантной химиотерапии.

Материал и методы

В период с 2015 по 2022 г. в исследование включено 120 больных с немелкоклеточным раком легкого II–III стадии, которые получили лечение в торакальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ и ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» и у которых соматическое состояние позволило провести комбинированное лечение (по шкале ECOG-ВОЗ 0–1). До начала лечения всем больным проводилось комплексное обследование, включающее КТ органов грудной клетки, видеобронхоскопию с биопсией, УЗИ и КТ органов брюшной полости с контрастным усилением. По показаниям выполнялись остеосцинтиграфия и МРТ головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием, ПЭТ/КТ всего тела. Для определения стадии заболевания использовали классификацию TNM (UICC) 7-го пересмотра.

На первом этапе комбинированного лечения проводилось хирургическое лечение, включающее радикальную резекцию легкого в объеме лоб-, билоб- или пульмонэктомии с медиастинальной ипсилатеральной лимфодиссекцией. Далее больные были распределены на две группы. Основную группу составили 60 пациентов, которым после операции проведены курсы персонализированной адъювантной химиотерапии, назначенной на основании уровней экспрессии генов *ABCC5*, *RRM1*, *ERCC1*, *BRCA1*, *TOP1*, *TOP2α*, *TUBB3* и *TYMS* в виде платиносодержащих дублетов со следующими химиопрепаратами: винорелбином, гемцитабином, этопозидом, паклитакселом. На данный способ лечения получен патент РФ на изобретение № 2665133. Контрольную группу составили 60 пациентов, которым послеоперационная химиотерапия назначалась эмпирически.

Уровень экспрессии генов монорезистентности в операционном материале оценивался при помощи количественной ПЦР в режиме реального времени (qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе RotorGene 6000, Corbett Research Australia [9].

Результаты исследования обрабатывались на персональном компьютере с использованием лицензионной статистической программы «IBM SPSS Statistics» версии 22.0 (IBM corp., США). Статистическая обработка клинико-морфологических характеристик пациентов исследуемых групп (пол, локализация, стадия, гистотип, объем операции) проводилась с помощью критерия χ^2 Пирсона, различия по возрасту – с помощью

критерия Манна–Уитни. Для анализа общей и безрецидивной выживаемости использовались кривые выживаемости, построенные по методу Каплана–Майера. Сравнение достоверности различий между группами проводилось с помощью Logrank test. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, т. е. в тех случаях, когда вероятность различия составляла больше 95 %.

Результаты

Состав групп больных по полу, возрасту, распространенности опухоли, стадии и морфологическому типу был сопоставим (табл. 1), что позволило провести сравнительный анализ результатов лечения. Послеоперационные осложнения оценивались в соответствии с классификацией ТММ (Thoracic Morbidity and Mortality). В основной группе осложнения II степени развились у 21/60 (35,0 %), III степени – у 4/60 (6,7 %) больных. В контрольной группе осложнения II степени зафиксированы у 23 пациентов (38,3 %), III степени – у 6/60 (10,0 %). Различия в группах не значимы ($p > 0,05$). Такие осложнения, как бронхиальный свищ и эмпиема плевры, пневмония, гемоторакс, различий по частоте и степени тяжести в сравниваемых группах не имели.

В обеих группах проведено от 4 до 6 курсов адъювантной химиотерапии. Персонализированная АХТ платиносодержащими дублетами проводилась по разработанному алгоритму выбора химиопрепаратов на основании градации уровней экспрессии генов монорезистентности (рис. 1). В основной группе персонализированная химиотерапия по схеме гемцитабин + карбоплатин проведена 28 (46,7 %), по схеме паклитаксел + карбоплатин – 18 (30,0 %), по схеме винорелбин + карбоплатин – 12 (20 %), по схеме этопозид + карбоплатин – 2 (3,3 %) пациентам. В группе контроля наиболее часто назначалась платиносодержащая ХТ с паклитакселом – 40 (66,7 %) пациентам, пеметрексед – 11 (18,3 %), этопозид – 8 (13,3 %), винорелбин – 1 (1,7 %) больному.

В обеих группах осложнения адъювантной химиотерапии носили кратковременный и обратимый характер. Наиболее частым осложнением являлась гематологическая токсичность (45 %), выраженность которой соответствовала преимущественно I–II степени, согласно критериями CTC-NCI. Значимых отличий по количеству нежелательных явлений в сравниваемых группах не выявлено (табл. 2).

При оценке отдаленных результатов установлено, что в основной группе прогрессирование заболевания зафиксировано у 14 из 60 пациентов, трехлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 76,7 % (медиана не достигнута). В группе контроля БРВ составила 53,3 % (28 из 60 пациентов), медиана – 31 мес (от 4 до 36 мес); различия статистически значимы: Logrank test $\chi^2=4,382$

Таблица 1/Table 1

Клинико-морфологические характеристики пациентов исследуемых групп
Clinical and morphological characteristics of patients in the study groups

Показатель/Parameter	Основная группа/ Main group (n=60)	Контрольная группа/ Control group (n=60)	p
Пол/Gender			
Мужчины/Man	45 (75,0 %)	52 (86,7 %)	0,104*
Женщины/Woman	15 (25,0 %)	8 (13,3 %)	
Возраст/Age (Me (Q1–Q3)), лет	62,5 (56,5–68,0)	61,0 (55,5–65,0)	0,449#
Локализация/Localization			
Центральный/Central	36 (60,0 %)	31 (51,7 %)	0,624*
Периферический/Peripheral	24 (40,0 %)	29 (48,3 %)	
Гистологическая форма/Histotype			
Плоскоклеточный/Squamous cell	24 (40,0 %)	34 (56,7 %)	0,148*
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	33 (55,0 %)	25 (41,7 %)	
Крупноклеточный/Large cell	3 (5,0 %)	1 (1,6 %)	
Стадия/Stage			
IIВ	22 (36,7 %)	14 (23,3 %)	0,111*
IIIА	38 (63,3 %)	46 (76,7 %)	
Критерий T/Category T			
2	32 (53,3 %)	26 (43,3 %)	0,739*
3	26 (43,3 %)	29 (48,3 %)	
4	2 (3,4 %)	5 (8,4 %)	
Критерий T/Category T			
0	15 (25,0 %)	12 (20,0 %)	0,355*
1	15 (25,0 %)	18 (30,0 %)	
2	30 (50,0 %)	30 (50,0 %)	
Объем операции/Extent of surgery			
Лобэктомия/Lobectomy	47 (78,3 %)	35 (58,3 %)	0,061*
Билобэктомия/Bilobectomy	3 (5,0 %)	5 (8,4 %)	
Пулмонэктомия/Pneumonectomy	10 (16,7 %)	20 (33,3 %)	

Примечания: * – уровень значимости различий по критерию χ^2 Пирсона; # – уровень значимости различий по критерию Манна–Уитни; таблица составлена авторами.

Notes: * – the level significance of differences according to χ^2 Pearson's test; # – the level of statistical of differences according to the Mann–Whitney test; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Осложнения адъювантной химиотерапии в исследуемых группах
Adverse events of adjuvant chemotherapy in the study groups

Осложнение/Adverse event	Основная группа/ Main group (n=60)	Контрольная группа/ Control group (n=60)	p*
Анемия/Anemia			
I–II степени/Grade I–II	10 (16,6 %)	11 (18,3 %)	0,816
III–IV степени/Grade III–IV	3 (5,0 %)	3 (5,0 %)	1,000
Лейкопения/Leukopenia			
I–II степени/Grade I–II	11 (18,3 %)	12 (20,0 %)	1,000
III–IV степени/Grade III–IV	4 (6,7 %)	3 (5,0 %)	1,000
Тромбоцитопения/Thrombocytopenia			
I–II степени/Grade I–II	4 (6,7 %)	6 (10,0 %)	0,532
III–IV степени/Grade III–IV	1 (1,7 %)	1 (1,7 %)	1,000
Гепатотоксичность/Hepatotoxicity	13 (21,7 %)	10 (16,6 %)	0,499
Нефротоксичность/Nephrotoxicity	2 (3,3 %)	3 (5,0 %)	1,000
Тошнота, рвота/Nausea, vomiting	11 (18,3 %)	14 (23,3 %)	0,511
Артралгии, миалгии/Arthralgia, myalgia	15 (25,0 %)	10 (16,6 %)	0,273

Примечания: * – уровень значимости различий по критерию χ^2 Пирсона; таблица составлена авторами.

Notes: * – the level significance of differences according to χ^2 Pearson's test; created by the authors.

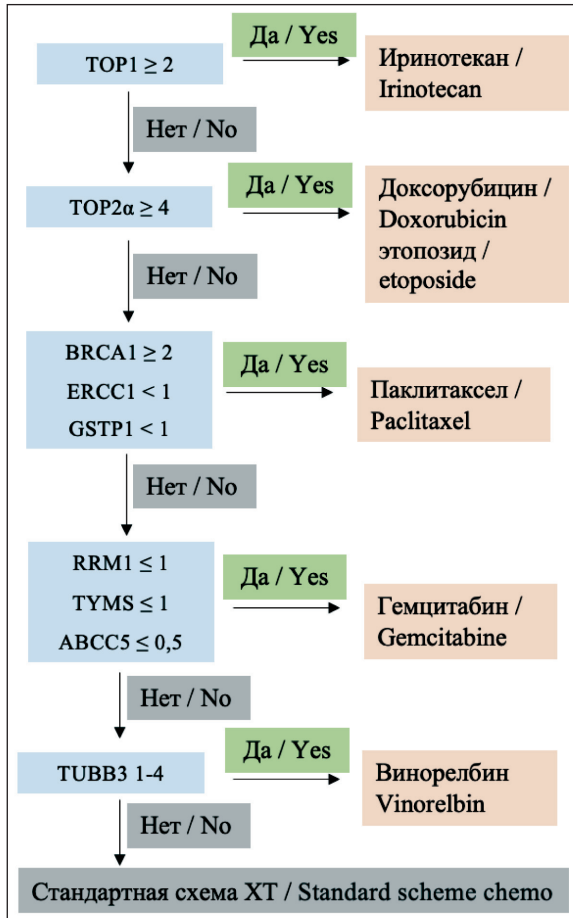


Рис. 1. Алгоритм выбора химиопрепаратов на основании градации уровней экспрессии генов монорезистентности.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Algorithm for selecting chemotherapy drugs based on the gradation of expression levels of monoresistance genes. Note: created by the authors

$p=0,036$ (рис. 2). Общая трехлетняя выживаемость в основной группе составила 90,0 % (умерло 6/60 пациентов), в группе контроля – 61,7 % (умерло 23/60 пациентов), различия статистически значимы: Logrank test $\chi^2=6,915$, $p=0,009$ (рис. 3).

Обсуждение

На долю НМРЛ приходится примерно 80 % всех случаев рака легкого. Прогноз у пациентов с резектабельным НМРЛ неблагоприятный из-за возникновения химиорезистентности [10]. Показано, что экспрессия генов, связанных с репарацией ДНК, в клетках рака легкого тесно связана с их резистентностью к химиотерапии [11]. Среди этих генов наиболее изучен *ERCC1*. Его низкая экспрессия часто сопровождается увеличением заболеваемости раком легкого, в то время как его высокая экспрессия может вызвать быстрое восстановление поврежденной ДНК в клетках, что приводит к резистентности к цисплатину [12].

RRM1 является ферментом, ограничивающим скорость синтеза ДНК, его высокая экспрессия связана с резистентностью к гемцитабину. Была

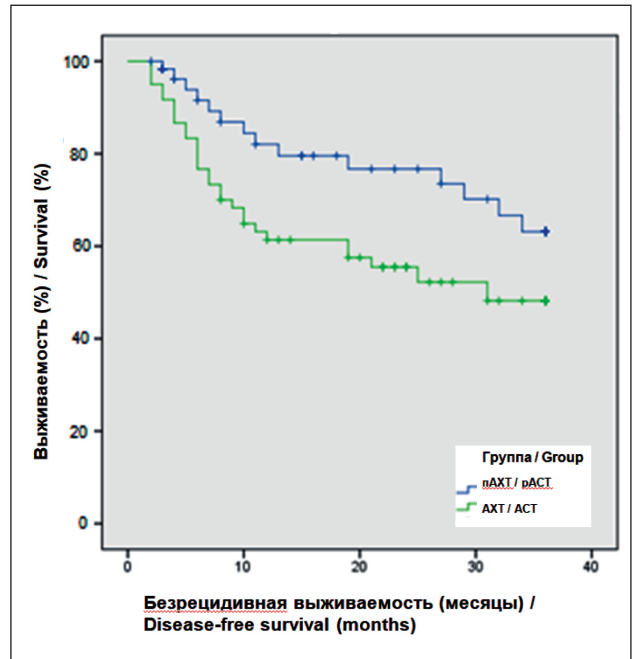


Рис. 2. Анализ трехлетней безрецидивной выживаемости по методу Каплана–Майера. Примечания: pАХТ – группа с персонализированной адъювантной химиотерапией; АХТ – группа контроля; рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Three-year disease-free survival analysis by the Kaplan–Meier method. Notes: pACT – group with personalized adjuvant chemotherapy, ACT – control group; created by the authors

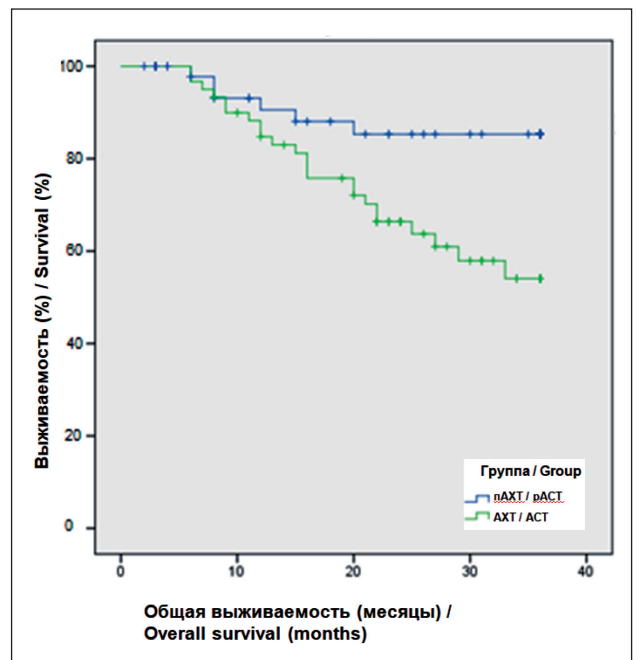


Рис. 3. Анализ трехлетней общей выживаемости по методу Каплана–Майера. Примечания: pАХТ – группа с персонализированной адъювантной химиотерапией; АХТ – группа контроля; рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Three-year Kaplan–Meier overall survival analysis. Notes: pACT – group with personalized adjuvant chemotherapy, ACT – control group; created by the authors

установлена обратная зависимость между экспрессией ABC-транспортеров подсемейства C и чувствительностью клетки к гемцитабину. Также показано, что избыток тимидилатсинтетазы (TYMS) приводит к тому, что переносимые дозы гемцитабина не могут «насытить» этот фермент и оказываются заведомо неэффективными [7].

Белок TUBB3, кодируемый одноименным геном, имеет самую тесную связь с чувствительностью раковых клеток к antimикротрубочковым химиотерапевтическим агентам. Пациенты с опухолями с низкой экспрессией TUBB3 лучше реагируют на паклитаксел и имеют более длительное среднее время выживания, в то время как эффективность препаратов против микротрубочек низкая у пациентов с высоким уровнем TUBB3 [13]. Также высокая экспрессия TUBB3 связана с хорошим ответом на адъювантную химиотерапию по схеме цисплатин/винорелбин.

BRCA1 играет решающую роль в репарации поврежденных ДНК, регуляции клеточного цикла, апоптоза и контроле транскрипции. Высокий уровень экспрессии гена *BRCA1* повышает чувствительность к таксанам, тогда как отсутствие экспрессии приводит к высокой чувствительности к препаратам платины [7].

Иринотекан – противоопухолевый препарат растительного происхождения. Мишенью действия противоопухолевого препарата иринотекан является топоизомераза 1 (*TOP1*) – фермент, участвующий в изменении топологии ДНК и разрезающий нить ДНК для предотвращения ее суперспирализации и натяжения при репликации и транскрипции. Доксорубин и этопозид воздействуют на другой фермент группы топоизомераз – топоизомеразу 2 α , высокая экспрессия которой коррелирует с ответом на лечение [8].

Показано, что исследования отдельных генов не позволяют точно судить о прогнозе, тогда как совместное их обнаружение может повысить прогностическую точность [14, 15]. Только по персонализированным результатам обнаружения можно разработать индивидуальные лечебные схемы, которые являются новым направлением в онкотерапии.

В настоящее время в литературе представлено ограниченное количество публикаций, освещающих результаты проспективных исследований по индивидуализированной адъювантной химиотерапии резектабельного НМРЛ. В работе D. Liu et al. выбор схемы адъювантной химиотерапии осуществлялся на основе экспрессии генов *ERCC1*, *TUBB3*, *TYMS* и *RRM1*. Лекарственное лечение после радикальной резекции легкого получили 66 пациентов. Общая 5-летняя выживаемость составила 77,5 %, у пациентов со стадией I, II и III НМРЛ – 85,7, 71,8 и 78,8 % соответственно. При этом у больных, получивших персонализированный режим химиотерапии, наблюдались значи-

тельно лучшие 5-летние результаты лечения, чем у пациентов с эмпирическим назначением АХТ (100 vs 71,0 %, $p=0,0011$) [16].

J. Li et al. провели проспективное исследование с оценкой клинического значения экспрессии мРНК *RRM1*, *TUBB3* и *ERCC1* у 66 пациентов с НМРЛ стадии IB–IIIA, которым назначалась персонализированная химиотерапия гемцитабин + цисплатин или паклитаксел + цисплатин. У пациентов, получавших гемцитабин с персонализированным режимом, медиана БРВ составила 17 vs 10,5 мес при эмпирическом назначении химиотерапии (ОР 0,2147, 95 % ДИ: 0,07909–0,5827, $p=0,0025$). При многомерном регрессионном анализе корреляции экспрессии генов с БРВ в подгруппах больных, получавших гемцитабин по эмпирическим показаниям, установлено, что прогноз у пациентов с низкой экспрессией *RRM1* был лучше, чем у пациентов с высокой экспрессией *RRM1*, получавших паклитаксел ($p\leq 0,0039$) [12].

В 2022 г. опубликованы результаты крупного исследования ITACA (International Tailored Chemotherapy Adjuvant trial), которое включало 773 пациентов с резектабельным НМРЛ II–III стадии. Авторами проведена оценка прогностической ценности определения уровней экспрессии мРНК, *ERCC1* и *TYMS*. Пациенты были случайным образом распределены в четыре геномные подгруппы для выбора исследователем химиотерапии на основе платины ($n=389$) или индивидуализированной химиотерапии ($n=384$). Пятилетняя выживаемость у пациентов в группах составила 65,4 % (95 % ДИ 58,5–71,4 %) и 72,9 % (95 % ДИ 66,5–78,3 %) соответственно. Расчетное отношение рисков составило 0,77 (95 % ДИ 0,56–1,06, $p=0,109$) для группы персонализированной АХТ по сравнению с группой контроля. Авторы сделали вывод, что, несмотря на незначимое улучшение показателей выживаемости, персонализированный подход к назначению АХТ является лучшим в соотношении эффективность/токсичность [17].

Проводимые исследования дают основу для клинического применения данных по резистентности к химиотерапии и поиска новых показаний для химиотерапевтических режимов при раке легкого. Однако основной причиной неудач данного подхода являются множественные молекулярно-генетические изменения в опухоли, поэтому не существует единого и постоянного механизма резистентности к химиотерапии при раке легкого. Ограничениями большинства исследований являются небольшое количество пациентов, отсутствие стандартизированной методики определения экспрессии генов монорезистентности, использование ограниченного числа генов для выбора химиотерапии.

В проведенном нами исследовании разработан и валидирован алгоритм на основе широкой панели генов, благодаря которому удалось существенно

улучшить результаты лечения пациентов с НМРЛ. Тем не менее отсутствие эффективности лечения может быть обусловлено высокой вариабельностью и зависимостью экспрессионных параметров для персонализированного назначения химиотерапии от самых разнообразных факторов. В этой связи актуально исследование соответствия назначения персонализированной схемы по экспрессионным маркерам и маркерам ДНК копияности в плане эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мерабивили В.М., Юркова Ю.П., Щербаков А.М., Левченко Е.В., Барчук А.А., Кротов Н.Ф., Мерабивили Э.Н. Рак легкого (С33, 34). Заболеваемость, смертность, достоверность учета, локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование). Вопросы онкологии. 2021; 67(3): 361–7. [Merabishvili V.M., Yurkova Yu.P., Shcherbakov A.M., Levchenko E.V., Barchuk A.A., Krotov N.F., Merabishvili E.N. Lung cancer (C33, 34). Morbidity, mortality, accuracy of registration, localization and histological structure (population study). Problems in Oncology. 2021; 67(3): 361–7. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-492-500.
2. Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., Rami-Porta R., Asamura H., Eberhardt W.E., Nicholson A.G., Groome P., Mitchell A., Bolejack V.; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016; 11(1): 39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
3. Remon J., Soria J.C., Peters S.; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol. 2021; 32(12): 1637–42. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
4. McMurry T.L., Stukenborg G.J., Kessler L.G., Colditz G.A., Wong M.L., Francescatti A.B., Jones D.R., Schumacher J.R., Greenberg C.C., Chang G.J., Winchester D.P., McKellar D.P., Kozower B.D. More Frequent Surveillance Following Lung Cancer Resection Is Not Associated With Improved Survival: A Nationally Representative Cohort Study. Ann Surg. 2018; 268(4): 632–9. doi: 10.1097/SLA.0000000000002955.
5. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д., Смолин А.В., Тер-Ованесов М.Д. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021; 11(3s2): 36–54. [Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., Gorbunova V.A., Moiseenko F.V., Reutova E.V., Reutova E.V., Sakaeva D.D., Smolin A.V., Ter-Ovanesov M.D. Practical recommendations for the drug treatment of non-small cell lung cancer. Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO. 2021; 11(3s2): 36–54. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-02.
6. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2014; 383(9928): 1561–71. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5.
7. Tsyganov M.M., Rodionov E.O., Pevzner A.M., Ibragimova M.K., Miller S.V., Cheremisina O.V., Frolova I.G., Tuzikov S.A., Litviakov N.V. Prognostic significance of ERCC1, RRM1, TOP1, TOP2A, TYMS, TUBB3, GSTP1 AND BRCA1 mRNA expressions in patients with non-small-cell lung cancer receiving a platinum-based chemotherapy. J BUON. 2020; 25(4): 1728–36.
8. Цыганов М.М., Родионов Е.О., Миллер С.В., Литвяков Н.В. Обоснование использования экспрессионных маркеров для персонализации химиотерапии рака лёгкого. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60(9–10): 38–45. [Tsyganov M.M., Rodionov E.O., Miller S.V., Litviakov N.V. Substantiation of Expressive Markers Use to Personalize Lung Cancer Chemotherapy. Antibiotics and Chemotherapy. 2015; 60(9–10): 38–45. (in Russian)].
9. Юмов Е.Л., Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Полищук Т.В., Миллер С.В., Родионов Е.О., Тузилов С.А. Экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости и монорезистентности при немелкоклеточном раке легкого. Сибирский онкологический журнал. 2014; (1): 16–22. [Yumov E.L., Tsyganov M.M., Litviakov N.V., Polishchuk T.V., Miller S.V., Tuzikov S.A. Expression of MDR-genes and monoresistance genes in non-small-cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2014; (1): 16–22. (in Russian)].
10. Kim E.S. Chemotherapy Resistance in Lung Cancer. Adv Exp Med Biol. 2016; 893: 189–209. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1_10.
11. Zhang Q., Sun T., Kang P., Qian K., Deng B., Zhou J., Wang R., Jiang B., Li K., Liu F., Wu S., Tan Q. Combined analysis of rearrangement of ALK, ROS1, somatic mutation of EGFR, KRAS, BRAF, PIK3CA, and mRNA expression of ERCC1, TYMS, RRM1, TUBB3, EGFR in patients with non-small cell lung cancer and their clinical significance. Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 77(3): 583–93. doi: 10.1007/s00280-016-2969-y.
12. Li J., Qiu Y., Yi J., Liu X., Zhang S., Tan D., Jing T., Liao Y., Tang M., Liu J., Wang H. Prospective Clinical Study of Postoperative Individualized Adjuvant Chemotherapy for Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Based on mRNA Expression of the Molecular Markers RRM1, TUBB3, and ERCC1. J Oncol. 2021. doi: 10.1155/2021/8820691.
13. Yang Y.L., Luo X.P., Xian L. The prognostic role of the class III β -tubulin in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving the taxane/vinorelbine-based chemotherapy: a meta-analysis. PLoS One. 2014; 9(4). doi: 10.1371/journal.pone.0093997.
14. Han Y., Wang X.B., Xiao N., Liu Z.D. mRNA expression and clinical significance of ERCC1, BRCA1, RRM1, TYMS and TUBB3 in postoperative patients with non-small cell lung cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14(5): 2987–90. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.5.2987.
15. Pesta M., Kulda V., Fiala O., Safranek J., Topolcan O., Krakorova G., Cerny R., Pesek M. Prognostic significance of ERCC1, RRM1 and BRCA1 in surgically-treated patients with non-small cell lung cancer. Anticancer Res. 2012; 32(11): 5003–10.
16. Liu D., Nakashima N., Nakano J., Tarumi S., Matsuura N., Nakano T., Nii K., Tokunaga Y., Go T., Yokomise H. Customized Adjuvant Chemotherapy Based on Biomarker Examination May Improve Survival of Patients Completely Resected for Non-small-cell Lung Cancer. Anticancer Res. 2017; 37(5): 2501–7. doi: 10.21873/anticancer.11591.
17. Novello S., Torri V., Grohe C., Kurz S., Serke M., Wehler T., Meyer A., Ladage D., Geissler M., Colantonio I., Cauchi C., Stoelben E., Ceribelli A., Kropf-Sanchez C., Valmadre G., Borra G., Schena M., Morabito A., Santo A., Gregorc V., Chiari R., Reck M., Schmid-Binder G., Folprecht G., Griesinger F., Follador A., Pedrazzoli P., Bearz A., Caffo O., Dickgreber N.J., Irtelli L., Wiest G., Monica V., Porcu L., Manegold C., Scagliotti G.V. International Tailored Chemotherapy Adjuvant (ITACA) trial, a phase III multicenter randomized trial comparing adjuvant pharmacogenomic-driven chemotherapy versus standard adjuvant chemotherapy in completely resected stage II-III non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2022; 33(1): 57–66. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.017. Erratum in: Ann Oncol. 2022.

Поступила/Received 01.11.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 19.06.2023

Принята к публикации/Accepted 27.06.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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 ID (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Миллер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, заведующий 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.

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.

Жуйкова Лилия Дмитриевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3260-1308. Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 56626111900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

Пикалова Лидия Валентиновна, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заместитель главного врача по организационно-методической работе, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): E-5347-2017. Author ID (Scopus): 57190937921. ORCID: 0000-0003-1453-2254.

Панкова Ольга Владимировна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3355-7118. Researcher ID (WOS): C-8216-2012. Author ID (Scopus): 6603043604. ORCID: 0000-0002-5510-1808.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

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.

Мох Алена Андреевна, ординатор отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-3888-0632.

Ананина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, врач-статистик, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3697-1111. Researcher ID (WOS): D-8708-2012. Author ID (Scopus): 56366338100. ORCID: 0000-0001-8002-3189.

Письменный Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7441-0790. ORCID: 0000-0001-8973-8439.

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

Лоос Дмитрий Максимович, врач-патологоанатом отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; аспирант кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9355-4470. ORCID: 0000-0002-4098-6076.

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2546-0181. Researcher ID (WOS): C-3263-2012. Author-ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

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

Цыганов Матвей Михайлович: разработка концепции научной работы.

Жуйкова Лилия Дмитриевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Пикалова Лидия Валентиновна: существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы.

Панкова Ольга Владимировна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Перельмутер Владимир Михайлович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Подолько Данил Владиславович: поиск и анализ источников литературы, написание черновика статьи.

Мох Алена Андреевна: сбор материала, поиск и анализ источников литературы, написание черновика статьи.

Ананина Ольга Александровна: существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы.

Письменный Дмитрий Сергеевич: сбор материала.

Маркович Виталий Александрович: сбор материала, поиск и анализ источников литературы, написание черновика статьи.

Лоос Дмитрий Максимович: сбор материала.

Литвяков Николай Васильевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа поддержана грантом РНФ № 22-15-00169 «Фенотип BRCA-подобных опухолей в процессе канцерогенеза и лечения».

Конфликт интересов

Авторы С. В. Миллер (доктор медицинских наук), Л.Д. Жуйкова (доктор медицинских наук), В.М. Перельмутер (доктор медицинских наук, профессор), Н.В. Литвяков (доктор биологических наук, профессор РАН) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (пер. Кооперативный, 5, г. Томск, 634009, Россия), протокол № 6 от 30.10.2017 г.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

Lilia D. Zhuikova, MD, DSc, Head of Laboratory of Epidemiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 56626111900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

Lidia V. Pikalova, Junior Researcher, Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Tomsk Regional Cancer Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-5347-2017. Author ID (Scopus): 57190937921. ORCID: 0000-0003-1453-2254.

Olga V. Pankova, DSc, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8216-2012. Author ID (Scopus): 6603043604. ORCID: 0000-0002-5510-1808.

Vladimir M. Perelmuter, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

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

Alena A. Mokh, MD, Postgraduate, Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3888-0632.

Olga A. Ananina, MD, PhD, Physician-Statistician, Senior Researcher of Laboratory of Epidemiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8708-2012. Author ID (Scopus): 56366338100. ORCID: 0000-0001-8002-3189.

Dmitry S. Pismenny, MD, PhD, Physician, Clinical Laboratory Diagnostics, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8973-8439.

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

Dmitry M. Loos, MD, Pathologist, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4098-6076.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeniy O. Rodionov: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey V. Miller: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Matvey M. Tsyganov: development of the concept of scientific work, carrying out molecular genetic research.

Lilia D. Zhuikova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Lidiya V. Pikalova: a significant contribution to obtaining and analyzing the results of this work.

Olga V. Pankova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vladimir M. Perelmutter: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Danil V. Podolko: search and analysis of literature sources, drafting of the manuscript.

Alena A. Mokh: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Olga A. Ananina: a significant contribution to obtaining and analyzing the results of this work.

Dmitry S. Pismenny: data collection.

Vitaly A. Markovich: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Dmitry M. Loos: data collection.

Nikolay V. Litvyakov: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00169 “Phenotype of BRCA-like tumors in the process of carcinogenesis and treatment”.

Conflicts of interest

Dr. S.V. Miller, Dr. L.D. Zhuikova, Prof. V.M. Perelmutter, Prof. N.V. Litvyakov are members of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to the study.

Compliance with Ethical Standards

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki, approved by the independent Ethical Committee of Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny per., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 6 dated October 30, 2017.

Informed consent

All patients signed written informed consent for publication of data in a medical journal, including its electronic version.