

Информативность генетического исследования биологической среды, полученной при тестах Папаниколау, для скрининга рака яичников

М. Ю. Графская¹, А. Ю. Максимов¹, Е. В. Вереникина¹, А. А. Демидова², Н. Н. Тимошкина¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить информативность генетического исследования на онкогенные мутации биологических образцов, полученных при выполнении теста Папаниколау, для выявления рака яичников.

Материалы и методы. В работе обследованы 336 пациенток основной группы с верифицированным раком яичников, включая пограничные опухоли яичников. Контрольной группой выступали 226 пациенток сходного возрастного периода без онкологической патологии. Пациентки основной и контрольной групп разделялись на две подгруппы в зависимости от наличия морбидного ожирения. Биологический материал из эндоцервикального канала собирали путем браш-биопсии. После стандартного жидкостного цитологического исследования осуществляли дополнительное генетическое исследование на мутации в 18 генах-драйверах опухолевого процесса методом ПЦР.

Результаты. При морбидном ожирении частота онкогенных мутаций генов-драйверов в образцах эндоцервикальных соскобов повышалась только при пограничных опухолях яичников по сравнению с больными без ожирения (64 % против 24,3 %, $p=0,002$) и была сходной при раке яичников (37,3 % против 30,4 %, $p=0,29$). Выявление мутаций генов-драйверов в образцах эндоцервикальных соскобов при отрицательных результатах теста Папаниколау на рак шейки матки и инфицирование вирусом папилломы человека повышало риск выявления опухолевой патологии яичников вне зависимости от наличия или отсутствия ожирения, что определяет перспективность дополнительного генетического исследования материала из канала шейки матки. Генетическое исследование образцов из эндоцервикса для оценки риска рака яичников можно ограничить оценкой мутационного статуса генов TP53, FGFR2 и CTNNB1.

Вывод. Дополнительное генетическое исследование на выявление мутаций в генах-драйверах в образцах соскобов эндоцервикса у женщин с морбидным ожирением эффективно при скрининге пограничных опухолей яичников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак яичников, пограничные опухоли яичников, морбидное ожирение, жидкостная цитология, молекулярные маркеры.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Informative value of genetic testing of the biological environment obtained during Papanicolaou tests for ovarian cancer screening

M. Yu. Grafskaya¹, A. Yu. Maksimov¹, E. V. Verenikina¹, A. A. Demidova², N. N. Timoshkina¹

¹ National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. To assess the informative value of genetic testing for oncogenic mutations in biological samples obtained during the Papanicolaou test for ovarian cancer screening.

Materials and methods. The study included 336 patients of the main group with verified ovarian cancer, including borderline ovarian tumors. The control group consisted of 226 patients of a similar age without oncological pathology. Patients of the main and control groups were divided into two subgroups depending on the presence of morbid obesity. Biological material from the endocervical canal was collected by brush biopsy. After standard liquid cytological examination, additional genetic testing for mutations in 18 tumor driver genes was performed using the PCR method.

Results. In morbid obesity, the frequency of oncogenic mutations of driver genes in endocervical scraping samples increased only in borderline ovarian tumors compared to patients without obesity (64 % versus 24,3 %, $p=0,002$) and was similar in ovarian cancer (37,3 % versus 30,4 %, $p=0,29$). Detection of driver gene mutations in endocervical smear samples with negative Pap test results for cervical cancer and human papillomavirus infection increased the risk of ovarian tumor pathology detection regardless of the presence or absence of obesity, which determines the prospects of additional genetic testing of cervical canal material. Genetic testing of endocervical samples to assess the risk of ovarian cancer can be limited to assessing the mutational status of the TP53, FGFR2, and CTNNB1 genes.

Conclusion. Additional genetic testing to detect mutations in driver genes in endocervical smear samples in women with morbid obesity is effective in screening for borderline ovarian tumors.

KEYWORDS: ovarian cancer, borderline ovarian tumors, morbid obesity, liquid cytology, molecular markers.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Раннее выявление рака яичников повышает выживаемость пациентов. В мире ежегодно умирают 152000 пациенток, страдающих раком яичников, и главным определяющим фактором негативного исхода является поздняя

стадия заболевания [1]. Однако на текущем этапе не существует чувствительного и специфичного инструмента для скрининга рака яичников [2]. Препятствиями для разработки эффективных методов скрининга рака яичников

являются их недоступность для непосредственного исследования, низкая специфичность опухолевых маркеров при определении их концентрации в системных средах, например СА-125 и НЕ 4, а также ограниченный спектр высокоспецифичных факторов риска развития патологии [3, 4]. В отличие от опухолей яичников скрининг рака шейки матки с помощью теста Папаниколау разработан и проводится уже более пятидесяти лет, что значительно снизило распространенность злокачественного заболевания, связанного с вирусом папилломы человека [5].

При жидкостном цитологическом исследовании клетки, взятые из шейки матки и эндоцервикального канала, помещают в фиксирующую жидкость. Примечательно, что в биологической среде, полученной для выявления онкологической патологии шейки матки, обнаруживают также ДНК раковых клеток яичникового происхождения [6, 7]. Данное обстоятельство позволяет предположить, что биологическая среда, полученная при реализации скрининга рака шейки матки, имеет значительное превосходство над сывороткой крови ввиду близости шейки матки и яичников. Циркулирующие опухолевые клетки при раке яичников попадают через фаллопиеву трубу в матку и концентрируются в эндоцервикальном канале [8]. Таким образом, легкодоступный диагностический материал при выполнении скрининга рака шейки матки может одновременно использоваться и для скрининга опухолевого поражения яичников без лишних экономических затрат для его получения. Доказано, что биообразцы, взятые вблизи опухоли, улучшают обнаружение биомаркеров [9]. Дополнительное молекулярно-генетическое исследование образцов, полученных при выполнении теста Папаниколау, может расширить возможности раннего выявления рака яичников.

Проведение скрининга любого заболевания особенно актуально у пациентов с наличием факторов риска. В последнее время доказано, что ожирение является фактором риска рака яичников [10, 11]. Ожирение поражает женщин на 20% чаще по сравнению с мужчинами. Причем у женщин морбидное ожирение, при котором индекс массы тела (ИМТ) превышает 40 кг/м², выявляется в два раза чаще [12]. Пик развития ожирения приходится на возраст от 45 до 60 лет. Именно в этот период часто выявляются опухоли репродуктивной системы [13]. Таким образом, рак яичников и ожирение сопутствуют друг другу.

Цель работы – оценить информативность генетического исследования на онкогенные мутации биологических образцов, полученных при выполнении теста Папаниколау, для выявления рака яичников.

Материалы и методы

В работе обследованы 336 пациенток основной группы с верифицированным раком яичников, включая пограничные опухоли яичников (опухоли с низкой степенью дифференцировки раковых клеток). Контрольной группой выступали 226 пациенток сходного возрастного периода без онкологической патологии, находившиеся на профилактических гинекологических осмотрах. Пациентки основной и контрольной групп были разделены

на две подгруппы в зависимости от наличия и отсутствия морбидного ожирения. У пациенток 1-й подгруппы присутствовало морбидное ожирение (ИМТ выше 40 кг/м²), а во 2-й подгруппе ожирение отсутствовало (ИМТ колебался от 18,5 кг/м² до 30 кг/м²). Число больных в изучаемых подгруппах отражено в *таблице 1*.

Таблица 1
Число больных в клинических группах

Нозология	1-я подгруппа	2-я подгруппа	Итого
Рак яичников, абс. (%)	67 (24,5)	207 (75,5)	274 (100,0)
Пограничные опухоли яичников, абс. (%)	25 (40,3)	37 (59,7)	62 (100,0)
Всего в основной группе, абс. (%)	92 (27,4)	244 (72,6)	336 (100,0)
Без онкологической патологии (контрольная группа), абс. (%)	47 (20,8)	179 (79,2)	226 (100,0)

Критериями включения пациенток в 1-ю и 2-ю группы явились: отрицательный результат теста Папаниколау на рак шейки матки и отсутствие инфицирования вирусом папилломы человека, впервые верифицированный рак яичников или пограничных опухолей яичников, отсутствие опухолей других локализаций, забор биологического материала перед началом специфического противоопухолевого лечения.

Критерии исключения: наличие декомпенсированных соматических заболеваний, связанных с развитием сердечной, дыхательной, почечной или печеночной недостаточности.

В 1-й основной подгруппе ИМТ в среднем составил 44,9±1,92 кг/м², а во 2-й основной подгруппе – 23,1±1,54 кг/м². В 1-й контрольной подгруппе средняя величина ИМТ соответствовала 40,9±1,67 кг/м², а во 2-й контрольной группе – 22,3±1,38 кг/м². У всех женщин с морбидным ожирением присутствовал синдром инсулинорезистентности, проявляющийся гиперинсулинемией и превышением специфичного индекса НОМА-IR выше 2,77.

Возраст больных 1-й группы соответствовал 55,8±0,99 года (варьировал от 36 до 74 лет), 2-й группы – 58,9±1,37 года (размах от 35 до 77 лет), 1-й контрольной группы – 58,6±0,66 года (от 33 до 76 лет) и 2-й контрольной группы – 59,4±1,12 года. Возрастные различия между группами отсутствовали.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Кроме того, получено одобрение Локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ на проведение исследования. Все пациентки дали письменное информированное согласие на включение в исследование.

Дизайн исследования относился к сравнительному, контролируемому и ретроспективному. Больных наблюдали в ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России в онкогинекологическом отделении.

На гинекологическом осмотре биологический материал из эндоцервикального канала собирали с помощью стандартной щеточки набора Cytoscreen (Hospitex, Италия). При этом через наружный зев шейки матки щеточку-кисточку

Cervex-brush вводили в центральный канал, поворачивали по часовой стрелке до пяти раз. Затем съемную головку щетки откручивали от пластиковой ручки и погружали во флакон со стабилизирующим раствором Cyto-screen solution. Стабилизирующий раствор обеспечивал сохранность клеток от разрушения. С помощью шейкера Cytoshake клетки смывали со щетки, получая гомогенную смесь. С помощью нефелометра Cytoneph фотометрически определяли плотность взвеси клеток. Небольшой объем клеточной суспензии отбирали в цитологическую камеру и с помощью цитоцентрифуги Rotofix-32 приготавливали монослойный мазок на стекле, который затем окрашивали по Романовскому в модификации Паппенгейма и подвергали микроскопическому исследованию с помощью светового микроскопа. Иммуноцитохимическим методом в тонкослойных препаратах определяли наличие или отсутствие вируса папилломы человека.

После выполнения стандартного жидкостного цитологического исследования и получения отрицательного результата в отношении выявления рака шейки матки и отсутствия инфицирования вирусом папилломы человека осуществляли

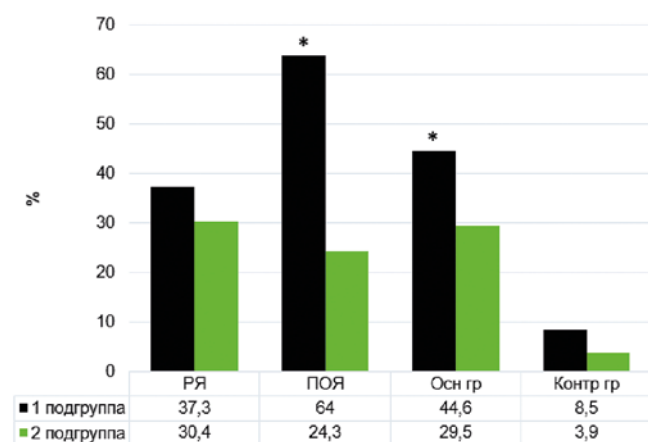


Рисунок. Частота выявления онкогенных мутаций у больных с учетом онкологической патологии яичников и наличия морбидного ожирения. Примечание: РЯ – рак яичников; ПОЯ – пограничные опухоли яичников; * – статистически значимые различия между 1-й и 2-й подгруппами.

Таблица 2
Относительный риск (ОР) развития рака яичников при положительных результатах генетического исследования на онкогенные мутации в соскобах эндоцервикса с учетом морбидного ожирения

Подгруппа	ОР	ДИ ОР	p
1-я основная	4,4	1,6–11,8	0,003
2-я основная	7,8	3,7–16,5	<0,0001

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; p – значение p.

Таблица 3
Относительный риск (ОР) развития пограничных опухолей яичников при положительных результатах генетического исследования на онкогенные мутации в соскобах эндоцервикса с учетом морбидного ожирения

Подгруппа	ОР	ДИ ОР	p
1-я основная	7,5	2,8–20,1	0,0001
2-я основная	6,2	2,5–15,6	0,0001

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; p – значение p.

дополнительное генетическое исследование на мутации (ГИМ) в 18 генах-драйверах опухолевого процесса.

Выделение ДНК из буфера проводили с помощью набора для очистки ДНК QIAamp DNA micro (Qiagen) в соответствии с рекомендациями производителя с последующим определением количества ДНК и хранением при температуре -80°C . Очищенную ДНК амплифицировали в трех мультиплексных ПЦР со 139 парами праймеров, которые были разработаны для амплификации сегментов длиной от 110 до 142 п.н. изучаемых генов – *AKT1*, *APC*, *BRAF*, *CDKN2A*, *CTNNB1*, *EGFR*, *FBXW7*, *FGFR2*, *KRAS*, *MAPK1*, *NRAS*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *POLE*, *PPP2R1A*, *PTEN*, *RNF43* и *TP53*. Для каждого образца от одного пациента выполняли три мультиплексные реакции, каждая из которых содержала неперекрывающиеся ампликоны. Каждый образец оценивали в двух дублирующих лунках. Для повышения эффективности обнаружения низкочастотных мутаций использовали технологию Safe-SeqS (Safe-Sequencing System) с присвоением уникального идентификатора каждой молекуле-матрице. Фрагменты ПЦР с одинаковым уникальным идентификатором считали мутантными, только если 95 % и более содержали идентичную мутацию. Для характеристики каждой мутации гена рассчитывали частоту минорного аллеля (MAF).

Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы STATISTICA 12.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

У больных раком яичников при морбидном ожирении положительный результат на выявление мутаций в генах-драйверах злокачественной трансформации клеток при исследовании соскобов эндоцервикса выявлен в 37,3 % ($n=25$), а при отсутствии ожирения – в 30,4 % ($n=63$). Различия частоты положительного теста у пациенток с раком яичников с учетом морбидного ожирения отсутствовало ($p=0,29$). При пограничных опухолях яичников положительный результат на мутационный скрининг на фоне морбидного ожирения зарегистрирован в 64 % ($n=16$), что выше ($p=0,002$) по сравнению с больными без ожирения 24,3 % ($n=9$). В целом по основной группе с опухолевым поражением яичников, включающим рак и пограничные опухоли, число положительного результата на выявление мутаций в генах-драйверах на фоне морбидного ожирения было выше ($p=0,009$) в отличие от женщин при отсутствии ожирения (44,6 % против 29,5 %). В контрольной группе без опухолевой патологии выявление мутаций было единственным вне зависимости от коморбидной патологии (рис.).

Таким образом, при морбидном ожирении повышение частоты положительных результатов на выявление канцерогенных мутаций в эндоцервикальных соскобах отмечалось только при пограничных опухолях яичников и отсутствовало при раке яичников.

Риск развития рака и пограничных опухолей яичников при положительных результатах генетического исследования на онкогенные мутации в соскобах эндоцервикса рассчитывали в подгруппах с учетом морбидного ожирения (табл. 2–3).

Таблица 4

Структура изменения мутационного статуса генов-драйверов в образцах соскобов эндометрия у больных раком яичников (РЯ), с пограничными опухолями яичников (ПОЯ) и в целом при онкологических заболеваниях яичников (основная группа)

Ген	РЯ				ПОЯ				Основная группа			
	1-я подгруппа (n=67)		2-я подгруппа (n=207)		1-я подгруппа (n=25)		2-я подгруппа (n=37)		1-я подгруппа (n=92)		2-я подгруппа (n=244)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
AKT1	–	–	1	0,5	–	–	1	–	–	–	2	0,82
APC	–	–	1	0,5	–	–	–	–	–	–	1	0,41
BRAF	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
CDKN2A	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
CTNNB1	2	3,0	3	1,4	2	8,0	1	2,7	4	4,3	4	1,64
EGFR	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
FBXW7	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
FGFR2	5	7,5	4	1,9	3	12,0	1	2,7	8	8,7	5	2,05
KRAS	2	3,0	1	0,5	–	–	–	–	2	2,2	1	0,41
MAPK1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
NRAS	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
PIK3CA	1	1,5	2	1,0	1	4,0	–	–	2	2,2	2	0,82
PIK3R1	–	–	1	0,5	–	–	–	–	–	–	1	0,41
POLE	–	–	2	1,0	–	–	–	–	–	–	2	0,82
PPP2R1A	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
PTEN	–	–	1	0,5	1	4,0	–	–	–	–	1	0,41
RNF43	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
TP53	21	31,3	57	27,5	12	48,0*	7	18,9	33	35,9	64	26,23

Примечание: * – статистически значимые различия между 1-й и 2-й подгруппами.

Выводы

1. При морбидном ожирении частота онкогенных мутаций генов-драйверов в образцах эндометриальных соскобов повышалась только при пограничных опухолях яичников по сравнению с больными без ожирения (64% против 24,3%, $p=0,002$) и была сходной при раке яичников (37,3% против 30,4%, $p=0,29$).
2. Выявление мутаций генов-драйверов в образцах эндометриальных соскобов при отрицательных результатах теста Папаниколау на рак шейки матки и инфицирование вирусом папилломы человека повышает риск выявления опухолевой патологии яичников вне зависимости от наличия или отсутствия ожирения, что определяет перспективность дополнительного генетического исследования материала из канала шейки матки.
3. При отрицательных результатах теста Папаниколау на рак шейки матки и инфицирование вирусом папилломы человека генетическое исследование образцов из эндометрия для оценки риска рака яичников можно ограничить оценкой мутационного статуса генов *TP53*, *FGFR2* и *CTNNB1*.

Список литературы / References

1. Савинова А.Р., Гатауллин И.Г. Ранняя диагностика и скрининг рака яичников. Казанский медицинский журнал. 2022; 103 (3): 476–483.
Savinova A.R., Gataullin I.G. Early diagnostics and screening for ovarian cancer. Kazanskij medicinskij zhurnal (Kazan medical journal). 2022; 103 (3): 476–483. (In Russ.). DOI: 10.17816/KMJ2022-476
2. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): Review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. Breast Cancer. 2021; 28 (6): 1167–1180. DOI: 10.1007/s12282-020-01148-2
3. Funston G., Hamilton W., Abel G., Crosbie E.J., Rous B., Walter F.M. The diagnostic performance of CA-125 for the detection of ovarian and non-ovarian cancer in primary care: A population-based cohort study. PLoS Med. 2020; 17 (10): e1003295. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003295
4. Potenza E., Parpinel G., Laudani M.E., Macchi C., Fusco L., Zola P. Prognostic and predictive value of combined HE-4 and CA-125 biomarkers during chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer. Int J Biol Markers. 2020; 35 (4): 20–27. DOI: 10.1177/1724600820955195

При развитии рака яичников морбидное ожирение не повышало риск онкологического заболевания: в 1-й основной группе ОР=4,4 (1,6–11,8, $p=0,003$), во 2-й основной группе ОР=7,8 (3,7–16,5, $p<0,0001$) (табл. 2).

При пограничных опухолях яичников риск патологии у пациенток с морбидным ожирением в 1-й основной подгруппе составил 7,5 (2,8–20,5, $p=0,0001$) и был выше по сравнению со 2-й основной подгруппой. Во 2-й основной подгруппе относительный риск пограничных опухолей яичников составил 6,2 (2,5–15,6, $p=0,0001$) (табл. 3).

Таким образом, вне зависимости от наличия или отсутствия морбидного ожирения тестирование на мутации генов-драйверов при исследовании образцов эндометрия для оценки риска опухолевого поражения яичников было информативным.

Среди 18 тестируемых генов образцов материала из эндометрия преобладающее число мутаций у больных с опухолевым поражением яичников было выявлено в гене *TP53* (табл. 4). Именно для этого гена отмечено статистически значимое различие между 1-й и 2-й подгруппами при пограничных опухолях яичников. При морбидном ожирении число мутаций гена *TP53* с пограничными опухолями яичников (48%) было выше ($p=0,019$) по сравнению с пациентками с той же патологией, но без ожирения (18,9%) (табл. 2). Значительно реже мутации встречались в генах *FGFR2* и *CTNNB1* и в единичных случаях в генах *PIK3CA*, *KRAS*, *AKT1*, *APC*, *PIK3R1*, *POLE*, *PTEN* (табл. 4).

Итак, дополнительное генетическое исследование на выявление мутаций в генах-драйверах в образцах соскобов эндометрия у женщин с морбидным ожирением эффективно при скрининге пограничных опухолей яичников и может быть ограничено оценкой мутационного статуса генов *TP53*, *FGFR2* и *CTNNB1*. В отношении выявления рака яичников, как при морбидном ожирении, так и без ожирения, оценка мутаций генов-драйверов не способна эффективно решить задачи скрининга и должна быть дополнена комплексированием с другими онкомаркерами, что требует дальнейшего исследования.

5. Cafforio P., Palmirotta R., Lovero D., Cicinelli E., Cormio G., Silvestris E. et al. Liquid Biopsy in Cervical Cancer: Hopes and Pitfalls. *Cancers*. 2021; 13: 3968. DOI: 10.3390/cancers13163968
6. Simon D. A., Dimitrievich E. Case report: detection of an advanced ovarian malignancy by cervical cytology. *SDJ Med*. 2003; 56 (10): 427–429.
7. Wang H., Chen P. C. Primary serous peritoneal carcinoma presenting first on a routine Papanicolaou smear: a case report. *Acta Cytol*. 2010; 54 (4): 623–626.
8. Kinde I., Bettgowda C., Wang Y., Wu J., Agrawal N., Shih I. M. et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Sci. Transl. Med*. 2013; 5: 167ra4.
9. Коваленко Н.В., Кит О.И., Максимов А.Ю., Демидова А.А. Возможности скрининга рака тела матки по содержанию молекулярных маркеров в моче и вагинально-цервикальном секрете. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 3 (68): 141–145.
Kovalenko N. V., Kit O. I., Maksimov A. Yu., Demidova A. A. Possibilities of screening for cancer of the uterine body by the content of molecular markers in urine and vaginal-cervical secretion. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (3): 141–145. (In Russ.). DOI: 10.1620/0869-2084-2023-68-3-141-145
10. Collaborative group on epidemiological studies of ovarian cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *Plos med*. 2012; 9 (4): e1001200. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001200
11. Nagle C. M., Dixon S. C., Jensen A., Kjaer S. K., Modugno F., de Fazio A. et al. Ovarian Cancer Association Consortium. Obesity and survival among women with ovarian cancer: results from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Br J Cancer*. 2015; 113 (5): 817–826.
12. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 311–325.
Dedov I. I., Mokrysheva N. G., Melnichenko G. A., Troshina E. A., Mazurina N. V., Ershova E. V. et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021; 23(4): 311–325. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832
13. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020; 9 (4): 47. DOI: 10.21037/cco-20-34

Статья поступила / Received: 10.12.2024

Получена после рецензирования / Revised: 09.06.2025

Принята в печать / Accepted: 11.06.2025

Сведения об авторах

Графская Мария Юрьевна, к.м.н., докторант¹. E-mail: mariagrafskaja@ya.ru. ORCID: 0009-0005-8204-705X

Максимов Алексей Юрьевич, д.м.н., проф., заместитель генерального директора¹. E-mail: aleksei.maxim0w@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1397-837X

Вереникина Екатерина Владимировна, д.м.н., зав отделением онкогинекологии¹. E-mail: ekat.veren@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1084-5176

Демидова Александра Александровна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской физики, математики и информационных технологий². E-mail: alald@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-3545-9359

Тимошкина Наталья Николаевна, к.м.н., зав. лабораторией молекулярной онкологии¹. E-mail: n.timoshkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6358-7361

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Автор для переписки: Демидова Александра Александровна. E-mail: alald@inbox.ru

About authors

Grafskaya Maria Yu., PhD Med, doctoral student¹. E-mail: mariagrafskaja@ya.ru. ORCID: 0009-0005-8204-705X

Maksimov Alexey Yu., DM Sci (habil.), professor, deputy general director². E-mail: aleksei.maxim0w@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1397-837X

Verenikina Ekaterina V., DM Sci (habil.), head of Dept of Oncogynecology¹. E-mail: ekat.veren@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1084-5176

Demidova Alexandra A., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Medical Physics, Mathematics and Information Technology¹. E-mail: alald@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-3545-9359

Timoshkina Natalia N., PhD Med, head of Laboratory of Molecular oncology². E-mail: n.timoshkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6358-7361

¹ National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Demidova Alexandra Alexandrovna. E-mail: alald@inbox.ru

Для цитирования: Графская М.Ю., Максимов А.Ю., Вереникина Е.В., Демидова А.А., Тимошкина Н.Н. Информативность генетического исследования биологической среды, полученной при тестах Папаниколау, для скрининга рака яичников. *Медицинский алфавит*. 2025; (14): 16–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-16-20>

For citation: Grafskaya M. Yu., Maksimov A. Yu., Verenikina E. V., Demidova A. A., Timoshkina N. N. Informative value of genetic testing of the biological environment obtained during Papanicolaou tests for ovarian cancer screening. *Medical alphabet*. 2025; (14): 16–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-16-20>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-14-20-25

Кардиотоксичность противоопухолевой терапии у детей. Обзор литературы

А.Р. Туркия

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Кардиотоксичность противоопухолевой терапии у детей представляет собой важную и актуальную проблему в детской онкологии. В последние десятилетия благодаря внедрению новых методов лечения наблюдается значительный рост выживаемости детей с онкологическими заболеваниями, однако развивающиеся в ходе противоопухолевого лечения кардиоваскулярные осложнения становятся частой проблемой и оказывают серьезное влияние на качество жизни пациентов, а также могут увеличивать риски летальных исходов.

Цель. Рассмотреть существующие данные о кардиотоксичности, возникающей в результате применения противоопухолевых препаратов у детей, с акцентом на механизмы ее развития, клинические проявления, методы диагностики, подходы к лечению и профилактике.

Материалы и методы. При написании обзора литературы проведен анализ данных, представленных в базах данных PubMed, Scopus, eLIBRARY, посвященных проблеме кардиотоксичности противоопухолевой терапии у детей за период 2013–2024 гг.

Заключение. Кардиотоксичность остается важной и недооцененной проблемой в детской онкологии. Объективная оценка сердечно-сосудистого риска до, во время и после проведения химиотерапии, своевременная диагностика осложнений и внедрение методов кардиопротекции могут существенно повысить качество и продолжительность жизни детей, перенесших злокачественные заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для разработки стандартизированных протоколов скрининга и профилактики кардиотоксичности у данной категории пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиотоксичность, противоопухолевая терапия, кардиомиопатия, антрациклины, дети и подростки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.