

Бяхова М.М.¹, Партс С.А.¹, Семенова А.Б.¹, Кузьмина Е.С.¹, Диденко В.В.¹, Галкин В.Н.¹, Гаджиева С.М.²

Медико-организационные подходы к обследованию пациентов с наследственными онкологическими синдромами и их родственников

¹ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», 117152, Москва, Россия;

²Департамент здравоохранения г. Москвы, 127006, Москва, Россия

Введение. Генетическое тестирование вошло в практику оказания специализированной медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Это позволяет не только определиться с тактикой ведения пациентов, но и сформировать группу риска по развитию ЗНО. Отсутствие на сегодняшний день алгоритмов по диспансерному наблюдению пациентов, являющихся носителями мутаций, определило актуальность нашего исследования.

Целью исследования было предложить организационную модель работы кабинета наследственной опухолевой патологии (НОП) на основе анализа собственного опыта по выявлению пациентов с наследственными онкологическими синдромами, а также их родственников — носителей мутаций, ассоциированных с повышенным риском развития ЗНО.

Материал и методы. Было проведено генетическое тестирование у 2276 пациентов со ЗНО молочной железы, желудочно-кишечного тракта, яичников, имеющих регистрацию по месту жительства в г. Москве.

Результаты. Из 2276 пациентов с ЗНО у 714 пациентов выявлены мутации, ассоциированные с повышенным риском развития онкологических заболеваний. Далее были приглашены 277 родственников указанных пациентов, из которых по результатам исследований у 143 человек были выявлены мутации, ассоциированные с повышенным риском развития онкологических заболеваний (51,7%). На основании полученных результатов была разработана организационная модель кабинета НОП как составная часть центра амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП), а также определена потребность в специалистах для работы в кабинете НОП на 100 тыс. населения — 0,06 штатной должности врача-онколога, 0,03 штатной должности врача-генетика и 0,03 штатной должности психолога.

Ограничение исследований. Настоящее исследование не включало пациентов, не соответствующих критериям отбора, а также лиц младше 18 лет или не имеющих регистрации по месту жительства в г. Москве.

Заключение. Внедрение в практику генетического тестирования родственников пациентов позволит сформировать группы риска для последующего диспансерного наблюдения, раннего выявления опухолевой и предопухолевой патологии.

Ключевые слова: наследственные онкологические синдромы; кабинет наследственной опухолевой патологии; генетическое тестирование; молекулярно-генетические исследования; диспансерное наблюдение; группы риска

Соблюдение этических стандартов. Программа исследования была одобрена Московским городским независимым этическим комитетом (протокол № 69 от 13.10.2020).

Для цитирования: Бяхова М.М., Партс С.А., Семенова А.Б., Кузьмина Е.С., Диденко В.В., Галкин В.Н., Гаджиева С.М. Медико-организационные подходы к обследованию пациентов с наследственными онкологическими синдромами и их родственников. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2023; 67(6): 487–493. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-6-487-493> <https://elibrary.ru/vdlew1>

Для корреспонденции: Бяхова Мария Михайловна, доктор мед. наук, зав. лаб. генетики Центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», 117152, Москва. E-mail: biakhovamm@mail.ru

Участие авторов: Бяхова М.М. — концепция и дизайн исследования, написание текста, составление списка литературы; Партс С.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка данных, редактирование, составление списка литературы; Семенова А.Б. — сбор и обработка материала; Кузьмина Е.С. — сбор и обработка материала, составление списка литературы, редактирование статьи; Диденко В.В. — сбор и обработка материала; Галкин В.Н. — сбор и обработка материала, редактирование статьи; Гаджиева С.М. — обработка данных, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование проведено за счёт средств гранта Департамента здравоохранения города Москвы (соглашение о предоставлении гранта в форме субсидии из бюджета города Москвы ГКОБ № 1 1022/2 от 24.12.2020).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

© AUTHORS, 2023

Maria M. Byakhova¹, Sergey A. Parts¹, Anna B. Semenova¹, Evgenia S. Kuzmina¹, Vera V. Didenko¹, Vsevolod N. Galkin¹, Saida M. Gadzhieva²

Medical and management approaches to the examination of hereditary cancer syndrome patients and their relatives

¹Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department, Moscow, 117152, Russian Federation;

²Moscow Healthcare Department, Moscow, 127006, Russian Federation

Introduction. Genetic testing has become the part of the practice of providing specialized cancer care. This allows not only detecting the further tactics for patient management, but also identifying a risk group for the occurrence of malignant neoplasms (MNP). However, there are still no algorithms for dispensary monitoring of healthy carriers of mutations, which determined the relevance of our study.

The purpose of the study was to propose an organizational model for the work of the office of hereditary tumor pathology (HTP) based on the analysis of our own experience in identifying patients with hereditary oncological syndromes and their relatives as potent carriers of mutations associated with an increased risk of occurring MNP.

Materials and methods. Genetic testing was carried out in two thousand two hundred seventy six patients (residents of Moscow) with breast, gastrointestinal tract, and ovarian cancer.

Results. 714 patients out of 2276 MNP patients had mutations associated with an increased risk of developing cancer. Further, 277 relatives of these patients were invited, and mutations were detected in 143 (51.7%). Based on these data, an management model of the HTP office was proposed as part of the Outpatient Oncology Center (OOC), and the need for specialists to work in the HTP office per 100 thousand people was determined — 0.06 oncologist's rate, 0.03 doctor's rate-genetics and 0.03 psychologist rates.

Limitations. This study did not include patients who did not meet the selection criteria, as well as persons under 18 years of age or who isn't resident of Moscow.

Conclusion. The introduction of genetic testing of patients' relatives into practice will allow forming risk groups for subsequent dispensary observation, early detection of tumor and precancerous pathology.

Keywords: *hereditary cancer syndromes; office of hereditary tumor pathology; genetic testing; molecular genetic research; dispensary observation; risk groups*

Compliance with ethical standards. The study program was approved by the Moscow City Independent Ethical Committee (protocol No. 69 dated 10/13/2020).

For citation: Byakhova M.M., Parts S.A., Semenova A.B., Kuzmina E.S., Didenko V.V., Galkin V.N., Gadzhieva S.M. Medical and management approaches to the examination of hereditary cancer syndrome patients and their relatives. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2023; 67(6): 487–493. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-6-487-493> <https://elibrary.ru/vdlewl> (in Russian)

For correspondence: *Maria M. Byakhova*, MD, PhD, DSci., Head of the Genetics Laboratory of Center for Pathological Anatomical Diagnostics and Molecular Genetics of the Moscow State Budgetary Healthcare Institution Moscow City Oncological Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department, Moscow, 117152, Russian Federation. E-mail: biakhovamm@mail.ru

Information about the authors:

Byakhova M.M., <https://orcid.org/0000-0002-5296-0068>

Parts S.A., <https://orcid.org/0009-0003-9954-4584>

Semenova A.B., <https://orcid.org/0000-0002-8433-0837>

Kuzmina E.S., <https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>

Didenko V.V., <https://orcid.org/0000-0001-9068-1273>

Galkin V.N., <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

Gadzhieva S.M., <https://orcid.org/0009-0008-3455-493X>

Contribution of the authors: *Byakhova M.M.* — research concept and design, writing the text, compilation of the list of literature; *Parts S.A.* — research concept and design, writing the text, statistical data processing, editing, compilation of the list of literature; *Semenova A.B.* — collection and processing of material; *Kuzmina E.S.* — collection and processing of material, compilation of the list of literature, editing; *Didenko V.V.* — collection and processing of material; *Galkin V.N.* — collection and processing of material, editing; *Gadzhieva S.M.* — statistical data processing, editing. *All authors* are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Acknowledgments. The study was conducted at the expense of a grant from the Department of Health of the City of Moscow (agreement on the provision of a grant in the form of a subsidy from the budget of the city of Moscow GKOБ No. 1 1022/2 dated 12/24/2020).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: August 7, 2023

Accepted: October 11, 2023

Published: December 23, 2023

Введение

Генетическое тестирование пациентов со злокачественными новообразованиями (далее — ЗНО) все шире входит в практику при оказании специализированной медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями¹. В ряде случаев данный вид исследования позволяет не только скорректировать тактику ведения пациента, но и определить наследственный характер заболевания². Результаты такого генетического тестирования представляют интерес как для пациентов с уже диагностированными ЗНО, так и для их здоровых родственников — I и II линий родства, не имеющих клинических проявлений опухоли, но попадающих в группу риска развития онкологического заболевания [1]. Организация наблюдения данной группы пациентов, определение ресурсов необходимых для оказания медицинской помощи с целью раннего выявления ЗНО среди контингентов пациентов с наличием онкогенных мутаций в настоящее время не регламентированы и требуют проработки в рамках мультидисциплинарного подхода.

Особенностью наследственных ЗНО является персонализированный подход к их скринингу. Понятие скрининга было впервые сформулировано Комиссией США по хроническим болезням (1951) и принято Региональным Европейским комитетом ВОЗ как «предположительная идентификация невыявленной болезни или дефекта путём использования тестов, анализов и других процедур, которые можно применить быстро». Скрининг, являющийся важнейшим инструментом раннего выявления заболеваний, имеет важные социальные (предупреждение потери населения) и экономические (снижение финансовых расходов) составляющие эффективности. Всемирной организацией здравоохранения были обозначены основные критерии определения методов скрининга: достоверность, надежность, результативность, стоимость, приемлемость и наличие возможностей для последующего наблюдения [2].

Для уменьшения финансовых затрат на проведение скрининговых мероприятий в профилактической медицине необходимо подбирать оптимальное время начала обследований определённых органов, что позволит не только на ранней стадии выявить онкопатологию, но и оптимизировать экономические затраты [3]. Основой для определения объёма обследования пациентов и их родственников могут служить разработанные Департаментом здравоохранения г. Москвы рекомендации по медицинскому сопровождению таких пациентов и их родственников³, однако не разработаны организационные формы медицинского наблюдения этих групп населения.

¹ Клинические рекомендации «Рак молочной железы». Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов»; 2021. Доступно: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4. (дата обращения 04.07.2023).

² Клинические рекомендации «Рак прямой кишки». Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Российское общество специалистов по колоректальному раку, Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России», Ассоциация онкологов России; 2022. Доступно: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_3. (дата обращения 04.07.2023).

³ Московское общество медицинских генетиков. Рекомендации по медицинскому сопровождению пациентов с верифицированными (подтвержденными) наследственными опухолевыми синдромами и их родственников с выявленной предрасположенностью к развитию онкологических заболеваний. [Электронный ресурс]. URL: <https://mosgenetics.ru/2022/12/23/gallery-post-format/> (дата обращения: 30.04.2023).

Целью нашего исследования явилось: на основе анализа полученных данных в ходе генетического тестирования пациентов с подозрением на наследственные онкологические синдромы, а также их родственников — носителей мутаций, ассоциированных с повышенным риском развития ЗНО, предложить организационную модель работы кабинета наследственной опухолевой патологии (далее — НОП), включающий расчёт потребности и рекомендуемые штатные нормативы врачей-специалистов.

Материал и методы

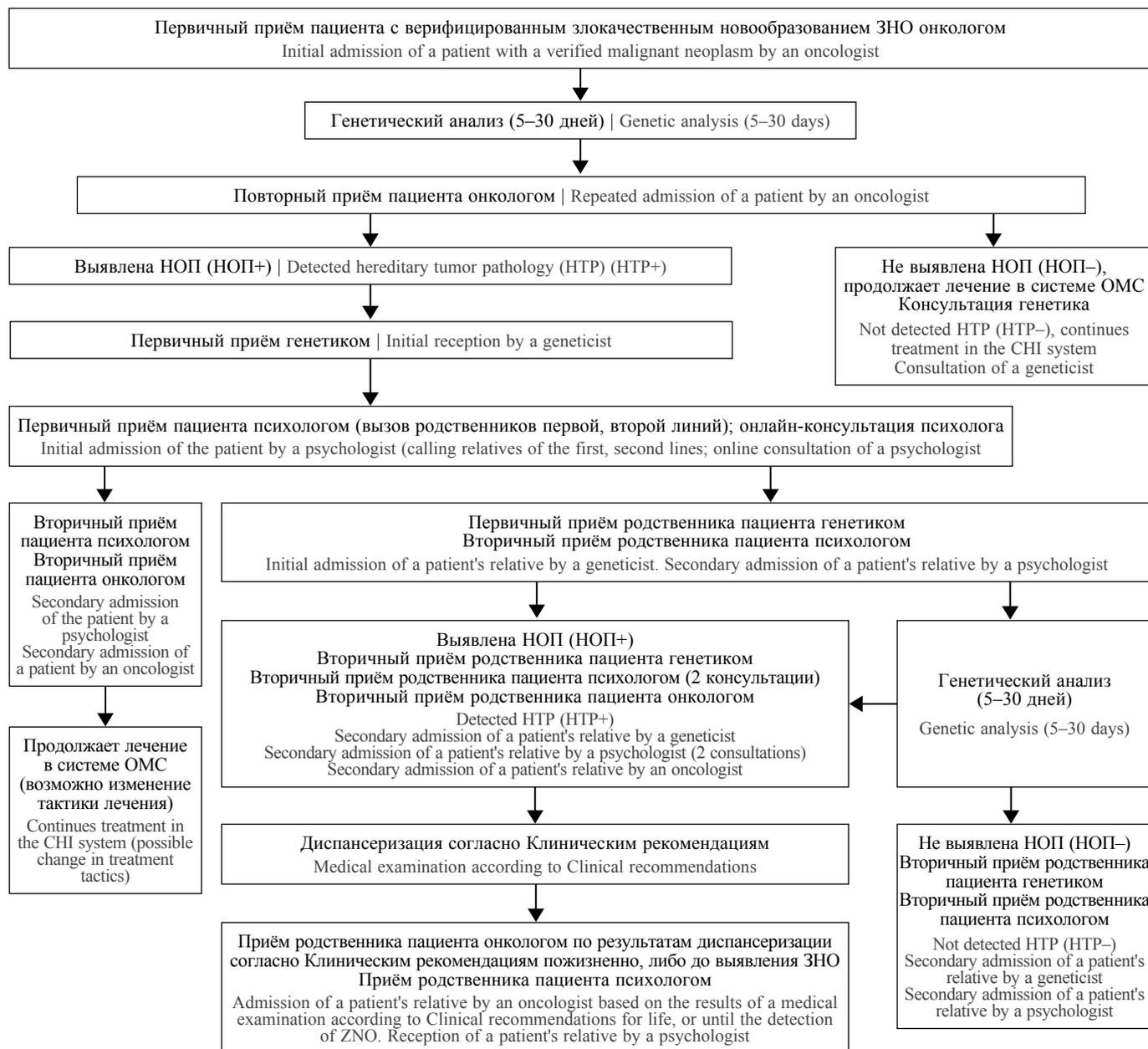
В рамках научного исследования на средства гранта Правительства Москвы «Внедрение в практику инновационных методов лечения злокачественных новообразований, обусловленных наследственными опухолевыми синдромами»⁴ включены контингенты согласно критериям включения, которые включали в себя наличие ЗНО (молочной железы, колоректальный рак, яичников, желудка, поджелудочной железы, нейроэндокринный рак), возраст от 18 лет, регистрация по месту жительства в г. Москве, а также один из следующих критериев: возраст до 60 лет, несколько очагов ЗНО, первично-множественных раков или отягощённый семейный анамнез. В исследование приглашались родственники I и II степени родства пациентов с выявленными по результатам полногеномного секвенирования мутациями, ассоциированными с наследственной онкологической патологией. Пациент и (или) его родственники могли исключаться из исследования в любой момент в связи с их отказом от участия в исследовании, оформленном в письменном виде в произвольной форме. Исследование состояло из двух этапов. Первый этап отбор пациентов с ЗНО согласно критериям включения, сбор образцов (кровь), проведения им полногеномного секвенирования, консультация по результатам исследования. Второй этап включал в себя активный вызов родственников I и II степени родства пациентов, у которых были найдены патогенные или условно патогенные мутации в генах, ассоциированных с НОП, сбор образцов (кровь), проведение капиллярного секвенирования (секвенирование по Сэнгеру), консультирование по результатам исследования, а также медицинский осмотр согласно рекомендациям³.

Пациентам и их родственникам проведены следующие молекулярно-генетические исследования в лаборатории «Эвоген»: полногеномное секвенирование для обследования пациентов, секвенирование по Сэнгеру для валидации результатов полногеномного секвенирования и для обследования родственников.

В процессе исследования анализировались патогенные, вероятно патогенные варианты и варианты с неопределённой клинической значимостью (VUS) онкоассоциированных генов; генетические варианты и полиморфизмы, классифицированные по различным критериям как нейтральные (доброкачественные, вероятно доброкачественные), в анализ не включались. Выявленные клинически значимые генетические варианты валидированы референсным методом (секвенирование по Сэнгеру).

Для секвенирования по Сэнгеру одного образца крови использовано 200 мкл лейкоцитарного кольца, получен-

⁴ Приказ департамента здравоохранения города Москвы от 01.02.2021 № 69 «Об организации онкогенетических исследований в городе Москве» [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/400509769/>; Приказ департамента здравоохранения города Москвы от 03.10.2022 № 928 «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 1 февраля 2021 г. № 69».



Алгоритм обследования.
Algorithm for examination.

ного после центрифугирования образца цельной крови. Экстракция ДНК проведена колоночным методом с использованием реагентов и колонок из набора QIAamp® DNA blood Mini Kit (QIAGEN). Для проведения ПЦР концентрация ДНК нормализована до величины 5 нг/мкл. Капиллярный электрофорез выполнен на генетическом анализаторе ABI 3500 (Applied Biosystems). Анализ полученных данных — установление нуклеотидной последовательности, проведён с использованием программного обеспечения Variant Reporter™ Software v3.0 (Applied Biosystems) [4].

Обработка данных по вариантам осуществлялась в программных пакетах Excel (Microsoft), IBM SPSS Statistics ver. 20 (IBM) методами описательной и непараметрической статистики.

Результаты

В исследование на первом этапе врачами-онкологами было направлено 2276 пациентов (индекс П) согласно критериям включения, из общего числа обследованных пациентов в 714 случаях выявлены онкогенные мутации. На следующем этапе совместная работа врача-генетика и медицинского психолога позволила включить в проект 277 родственников (индекс Р) для последующего обследования. Алгоритм работы команды специалистов кабинета НОП представлен на **рисунке**.

Из общего числа обследованных родственников в 143 случаях (или 51,7 %) выявлены признаки НОП. Таким образом всего было обследовано 2553 человека. Для удобства пациенты без выявленного НОП обозначаться П1,

Таблица 1. Количество пациентов (П) и родственников (Р) с наследственной опухолевой патологией

Table 1. Number of patients (P) and relatives (R) with hereditary tumor pathology (HTP)

Показатель Index	Контингент Contingent	Выявление НОП Identification of HTPs	Количество, абс. Quantity, abs.	Распределение, % Distribution, %
П1 Р1	Пациенты 1 Patients 1	НОП – НТР -	1562	61,2
П2 Р1	Пациенты 2 Patients 2	НОС + НТР +	714	28,0
Р1 Р1	Родственник 1 Relative 1	НОС – НТР -	134	5,2
Р2 Р2	Родственник 2 Relative 2	НОС + НТР +	143	5,6
Всего Total	–	–	2553	100,0

а с выявленной наследственной опухолевой патологией — П2. Таким же образом дали индексы Р1 (не выявлено НОП) и Р2 (выявлено НОП) для родственников. Результаты обследования представлены в **табл. 1**.

При сопоставлении алгоритма обследования (рисунок) и распределения обследованных по контингентам (таблица 1) была рассчитана нагрузка на врачей-специалистов. Данные представлены в **табл. 2**.

Наибольшее число визитов к врачам-специалистам отмечается у родственников с наличием онкогенных мутаций — 9 приёмов, по 2 — к врачу-генетику, врачу-онкологу и 5 — к психологу. Наименьшая нагрузка в группе пациентов без признаков НОП — 3 приёма врача. Среднее число визитов к специалистам — онкологу, психологу и генетику рассчитано с учётом удельного веса каждой группы в изучаемой выборке.

Следующим этапом нами рассчитан удельный вес онкологических пациентов, подлежащих обследованию на НОП, среди всех пациентов с впервые установленным диагнозом. Согласно литературным данным удельный вес подтверждённых НОП среди всех выявляемых опухолей составляет 5–10 % [1,4]. С учётом расширения возможностей медико-генетических исследований нами для моделирования работы кабинета НОП в качестве расчётной величины взято максимальное значение — 10%, корректирующий коэффициент составит $K1 = 0,1$. По данным, полученным в ходе нашего исследования, у 2276 пациентов имелось подозрение на НОП. Однако положительный результат получен в 714 случаях или 31,4 %, корректирующий коэффициент $K2 = 0,314$. Исходя из вышеприведённых предпосылок нами для расчёта доли первичных

онкологических пациентов, подлежащих обследованию на НОП от всего контингента с впервые установленным диагнозом, предложена **формула (1)**:

$$\text{уд. вес подозрений на НОП} = (Z \times K1 / K2) / Z \times 100\%, \quad (1)$$

где, *уд. вес подозрений на НОП* — доля пациентов с подозрением на НОП от общего числа первичных пациентов с ЗНО (искомая или производная величина); *Z* — уровень заболеваемости на 100 тыс. населения согласно литературным данным [5]; *K1* — корректирующий коэффициент отражает долю НОП среди первично выявляемых злокачественных новообразований согласно литературным данным; *K2* — корректирующий коэффициент отражает долю подтверждённых ЗНО из числа подозрений, предложен на основе данных настоящего исследования.

Таким образом, согласно приведенным расчётам для выявления пациентов — носителей онкогенных мутаций требуется обследование 31,9% всех первичных онкологических пациентов, корректирующий коэффициент $K3 = 0,319$. При грубом показателе заболеваемости в России в 2021 году 397,91 на 100 тыс. населения [5] требуется обследовать 127 пациентов на каждые 100 тыс. населения. Также для моделирования работы кабинета НОП следует учесть необходимость приёма здоровых родственников из группы Р1, у которых не выявлена НОП, и группы Р2, где НОП выявлена, по нашим данным, полученным в ходе исследования, это дополнительно 12% к числу пациентов, подлежащих наблюдению, корректирующий коэффициент для учёта родственников, подлежащих наблюдению, — $K4$ составит 1,12. Таким образом для расчёта численности общего контингента — пациентов и их

Таблица 2. Количество приёмов врачей-специалистов на 1 случай

Table 2. Number of medical appointments per 1 case

Показатель Index	Контингент Contingent	Приём врача-онколога (1 случай) Oncologist appointment (1 case)	Приём психолога (1 случай) Psychologist appointment (1 case)	Приём врача-генетика (1 случай) Reception of a geneticist (1 case)
П1 Р1	Пациенты 1 Patients 1	2,00	0,00	1,00
П2 Р1	Пациенты 2 Patients 2	3,00	2,00	1,00
Р1 Р1	Родственник 1 Relative 1	0,00	3,00	2,00
Р2 Р2	Родственник 2 Relative 2	2,00	5,00	2,00
Всего Total	–	7,00	10,00	6,00
Среднее число визитов на 1 случай в год Average number of visits per case per year		2,17	1,0	1,11

Таблица 3. Количество штатных должностей кабинета наследственной опухолевой патологии (НОП) на 100 тыс. населения**Table 3.** Number of medical positions in the HTP office per 100,000 population

Показатель Index	Приём онколога Oncologist appointment	Приём психолога Psychologist appointment	Приём генетика Geneticist appointment
Число визитов на 100 тыс. населения в год Number of visits per 100 thousand population per year	308,81	141,56	157,41
ФВД на 1 штатную должность FMO for 1 wage-rate	5229,00	1494,00	2988,00
Потребность в штатных должностях на а 100 тыс. населения The need for rates per 100 thousand population	0,06	0,03	0,03
Потребность штатных должностей на 1 млн. населения The need for rates per 1 million population	0,6	0,3	0,3

родственников, подлежащего обследованию, наблюдению в кабинете НОП предложена **формула (2)**.

$$N = Z \times K3 \times K4, \quad (2)$$

где: N — численность наблюдаемого населения в кабинете НОП на 100 тыс. населения (искомая или производная величина); Z — уровень заболеваемости на 100 тыс. населения согласно литературным данным [5]; $K3$ — корректирующий коэффициент, отражает удельный вес пациентов, нуждающихся в обследовании на НОП среди первично выявляемых злокачественных новообразований, производная величина, полученная по результатам вычислений по формуле (1); $K4$ — корректирующий коэффициент введён для включения здоровых родственников в контингент наблюдения в кабинете НОП, предложен на основе данных настоящего исследования.

С учётом данных, полученных в ходе нашего исследования, результат расчёта по формуле 2 равен 142. Таким образом, при уровне заболеваемости ЗНО в Российской Федерации в 2021 г. 397,91 на 100 тыс. населения наблюдению в кабинете НОП подлежат 142 человека на каждые 100 тыс. населения [6].

Объединив полученный расчёт с данными из табл. 2, нами определена необходимая численность врачей-специалистов для работы кабинета НОП. Показатели функции врачебной должности (далее — ФВД) для генетика и психолога выведены из фактически сложившихся в ходе исследования временных затрат — 30 мин на приём одного пациента врачом-генетиком и 60 мин медицинским психологом. Для расчёта ФВД врача-онколога взят норматив приёма, утверждённый в единой медицинской информационно-аналитической системе⁵. Данные приведены в **табл. 3**.

Обсуждение

Согласно данным Global cancer observatory [7] заболеваемость ЗНО в мире неуклонно растёт, в период с 2020 по 2040 г. на прогнозируется увеличение в 1,6 раза — с 19,3 млн заболевших в 2020 году до 30,2 млн к 2040 г. Аналогичная тенденция прогнозируется и в отношении смертности: рост с 9,96 млн случаев в 2020 г. до 16,3 млн случаев в 2040 г. — также в 1,6 раза. Представленные прогнозы обуславливают актуальность вопроса раннего выявления ЗНО и прежде всего среди лиц, имеющих более высокие риски развития данных заболеваний.

Показано, что относительный риск (ОР) развития рака молочной железы у носителей мутаций в генах *BRCA1/2* возрастает в раннем взрослом возрасте с пиком заболеваемости в диапазоне от 41 до 50 (28,3 [95% ДИ 23,1–34,7] на 1000 человеко-лет) [8]. Примечательно, что носители патогенных вариантов мутаций в гене *BRCA1* имеют повышенный риск развития не только ЗНО молочной железы, но поджелудочной железы и желудка у мужчин в 4,30, 2,36 и 2,17 раза по сравнению с носителями. А у носителей патогенных вариантов *BRCA2* в 44,0, 3,69, 3,34 и 2,22 раза повышен риск развития ЗНО молочной железы, желудка, поджелудочной железы и простаты у мужчин в течение жизни по сравнению с носителями соответственно [9, 10]. Одним из основных путей преодоления негативных демографических тенденций является повышение удельного веса ранних стадий ЗНО, достоверно влияющее на прогноз онкологического заболевания [11]. Благодаря проводимым мероприятиям по раннему выявлению ЗНО в Российской Федерации отмечается рост доли ЗНО, выявленных на I–II стадиях, с 49,7% в 2011 г. до 57,9% в 2021 г., а также сопряжённый с ним показатель активного выявления ЗНО — с 14,9% в 2011 г. до 24,1% в 2021 г. [6].

Опираясь на мировой опыт, на первом этапе исследования тестировались пациенты с ЗНО, а при положительном результате вызывались их кровные родственники I и II уровня родства. Такая схема позволяет максимально эффективно выявлять носителей патогенных и вероятно патогенных мутаций в генах, ассоциированных с наследственными онкологическими синдромами [12]. В нашем исследовании было выявлено 714 пациентов с патогенными и условно патогенными мутациями, родственникам которых было предложено генетическое тестирование. Из общего числа потенциально возможных родных согласилось 277 человек, что составило 38,8%. Эти данные согласуются с мировым опытом. В ряде исследований показано, что 91–100% пациентов указывают, что общаются хотя бы с одним из родственников, при этом фактическая частота генетического тестирования у родных снижена и составляет от 30 до 60% [11, 13, 14]. Генетическое консультирование имеет важное значение для испытуемых не только перед, но и после проведения генетического тестирования. Целью общения с пациентами и их родственниками является точность оценки вероятности мутаций гена предрасположенности к раку и предложить рекомендации по ранней профилактике и медицинскому лечению, например, регулярное наблюдение. При этом в международных исследованиях показано, что несмотря на высокую готовность лиц, относящихся к группе с подозрением на наследственные формы рака, большинству из них

⁵ Приказ департамента здравоохранения города Москвы 24.11.2021 № 1140 «Об утверждении Регламента формирования расписания приемов врачей, проведения лабораторно-инструментальных исследований и процедур в центрах амбулаторной онкологической помощи»

не хватало знаний о наследовании риска и возможностях его профилактики [15]. Надо отметить, что обследование родственников пациентов с НОП I и II линий родства позволяет формировать группы диспансерного наблюдения с высоким риском развития ЗНО [4], подлежащие регулярному целевому обследованию [1]. Для обоснования вышеприведенной гипотезы целесообразности включения в группу наблюдения родственников пациентов, то есть практически здоровых людей, нами проведена сравнительная оценка вероятности выявления патогенных и условно патогенных мутаций в группе обследованных родственников и в группе пациентов, включённых в наше исследование. С учётом бинарности исследуемого признака — «мутация выявлена» или «мутации нет», для оценки достоверности выдвинутой гипотезы использован расчёт отношения шансов или — «odds ratio» (далее — OR) методом χ^2 . Согласно полученным в ходе исследования данным распределение признака в группах (табл. 1) при уровне значимости $\alpha = 0,05$ OR составило 2,33, то есть отношение шансов выявить мутацию в группе родственников превышает таковую в группе самих пациентов. Таким образом, вероятность выявления онкогенных мутаций у родственников пациентов с НОП I и II линий родства в нашем исследовании существенно выше, чем у самих пациентов. Разница имеет достоверный характер, $\chi^2 = 46,4$. Полученные результаты позволили принять гипотезу о целесообразности обследования в кабинете НОП не только пациентов с НОП, но и их родственников.

Нами выполнен расчёт численности контингента, подлежащего обследованию, наблюдению в кабинете НОП на 100 тыс. населения с использованием предложенных авторами формул 1 и 2. В качестве первичных значений в расчётах использованы — собственные данные о пациентах с положительным или отрицательным результатом выявления онкогенных мутаций, а также данные из литературных источников — заболеваемость ЗНО в Российской Федерации в 2021 году, удельный вес НОП среди всех выявляемых опухолей.

На основании данных, полученных в ходе реализации гранта Правительства Москвы «Внедрение в практику инновационных методов лечения злокачественных новообразований, обусловленных наследственными опухолевыми синдромами»⁴, предложена организационная модель кабинета наследственной патологии в составе ЦАОП, определена начальная потребность в специалистах для работы в кабинете НОП на 100 тыс. населения — 0,06 штатной должности врача-онколога, 0,03 штатной должности врача-генетика и 0,03 штатной должности психолога.

Ограничение исследований. Настоящее исследование не включало пациентов, не соответствующих критериям отбора, лиц младше 18 лет или не имеющих регистрации по месту жительства в г. Москве.

Заключение

Внедрение в практическое здравоохранение генетического тестирования родственников пациентов, у которых подтверждён наследственный онкологический синдром, позволяет сформировать группы риска для последующего диспансерного наблюдения, раннего активного выявления опухолевой и предопухолевой патологии. Для организации такой работы была предложена модель кабинета НОП и произведён подсчёт начальной потребности в специалистах — онкологах, генетиках, психологах. Это позволит проводить мониторинг и профилактику онкологических заболеваний у здоровых носителей.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 7–15 см. References)

1. Баранова Е.Е., Бодунова Н.А., Воронцова М.В., Захарова Г.С., Макарова М.В., Румянцев П.О. и др. Наследственные опухолевые синдромы: современная парадигма. *Проблемы эндокринологии*. 2020; 66(4): 24–34. <https://doi.org/10.14341/probl12366> <https://elibrary.ru/sxayzn>
2. Уильсон Д., Юнгнер Г. *Принципы и практика обследований на заболеваемость*. Женева; 1970.
3. Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Галеев М.Г., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И. и др. Скрининг рака молочной железы у носителей герминальных мутаций. Обзор литературы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2023; 19(2): 16–24. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-2-16-24>
4. Семенова А.Б., Бяхова М.М., Галкин В.Н., Паргс С.А., Макарова М.В., Немцова М.В. и др. Возможности молекулярно-генетических методов для эффективного выявления наследственных форм онкологических заболеваний среди лиц с повышенными рисками и х развития. *Здоровье мегаполиса*. 2023; 4(2): 30–40. <https://elck.ru/37BCRC> <https://elibrary.ru/kvcmae>
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2022.
6. Мерабишвили В.М. *Выживаемость онкологических больных*. СПб.; 2006.

REFERENCES

1. Baranova E.E., Bodunova N.A., Vorontsova M.V., Zakharova G.S., Makarova M.V., Rummyantsev P.O. Hereditary cancer syndromes: a modern paradigm. *Problemy endokrinologii*. 2020; 66(4): 24–34. <https://doi.org/10.14341/probl12366> <https://elibrary.ru/sxayzn> (in Russian)
2. Wilson J.M.G., Jungner G. *Principles and Practice of Screening for Disease*. Geneva; 1968.
3. Sultanbaev A.V., Nasretidinov A.F., Galeev M.G., Men'shikov K.V., Musin Sh.I., Sultanbaeva N.I., et al. Breast cancer screening in germline mutation carriers. A literature review. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2023; 19(2): 16–24. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-2-16-24> (in Russian)
4. Semenova A.B., Byakhova M.M., Galkin V.N., Parts S.A., Makarova M.V., Nemtsova M.V., et al. Capabilities of molecular genetic methods for effective hereditary cancers detection in individuals with high cancer risk factors. *Zdorov'e megapolisa*. 2023; 4(2): 30–40. <https://elck.ru/37BCRC> <https://elibrary.ru/kvcmae> (in Russian)
5. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova G.V. *Malignant Neoplasms in Russia in 2021 (Morbidty and Mortality) [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost')]*. Moscow; 2022. (in Russian)
6. Merabishvili V.M. *Survival of Cancer Patients [Vyzhivaemost' onkologicheskikh bol'nykh]*. St. Petersburg; 2006. (in Russian)
7. IARC. Cancer tomorrow. Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age [0–85+]. Available at: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype>
8. Collins J.M., Isaacs C. Management of breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers who are unaffected with cancer. *Breast J*. 2020; 26(8): 152–7. <https://doi.org/10.1111/tbj.13970>
9. Lei H., Zhang M., Zhang L., Hemminki K., Wang X.J., Chen T. Overview on population screening for carriers with germline BRCA mutation in China. *Front. Oncol*. 2022; 12: 1002360. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1002360>
10. Lubinski J. Breast cancer genetics: 20 years later. *Clin. Genet*. 2014; 85(1): 5–6. <https://doi.org/10.1111/cge.12293>
11. Lieberman S., Lahad A., Tomer A., Koka S., BenUziyahu M., Raz A., et al. Familial communication and cascade testing among relatives of BRCA population screening participants. *Genet. Med*. 2018; 20(11): 1446–54. <https://doi.org/10.1038/gim.2018.26>
12. Lee J., Ham J.Y., Park H.Y., Jung J.H., Kim W.W., Kang B., et al. Feasibility of targeted cascade genetic testing in the family members of BRCA1/2 gene pathogenic variant/likely pathogenic variant carriers. *Sci. Rep*. 2022; 12(1): 1842. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05931-3>
13. Finlay E., Stopfer J.E., Burlingame E., Evans K.G., Nathanson K.L., Weber B.L., et al. Factors determining dissemination of results and uptake of genetic testing in families with known BRCA1/2 mutations. *Genet. Test*. 2008; 12(1): 81–91. <https://doi.org/10.1089/gte.2007.0037>
14. MacDonald D.J., Sarna L., van Servellen G., Bastani R., Giger J.N., Weitzel J.N. Selection of family members for communication of cancer risk and barriers to this communication before and after genetic cancer risk assessment. *Genet. Med*. 2007; 9(5): 275–82. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31804ec075>
15. Cheng X., Gu Z., Sun X., Zhuang Z. Study on the differences of opinions and choices of high-risk breast cancer populations in China before and after genetic testing. *Transl. Cancer Res*. 2019; 8(8): 2893–905. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.11.43>