

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-44-49



Иммунная тромбоцитопения в аспекте первично-множественных неоплазий

Р.В. Варданян¹, С.Г. Захаров¹, Т.А. Митина¹, П.А. Зейналова^{2,3}, Ю.Ю. Чукурина¹, А.В. Захарова⁴

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

²Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 119285 Москва, Мичуринский пр-кт, 6, стр. 15

Контакты: Раиса Вардановна Варданян raisavardanan@gmail.com

Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН) – сложный процесс, при котором наблюдается развитие 2 и более неоплазий одновременно или через определенный промежуток. ПМЗН развиваются независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов. Множество этиопатогенетических факторов могут быть причиной возникновения ПМЗН. Проведены многочисленные исследования, изучающие влияние Т-клеточного иммунитета на развитие данной патологии.

На сегодняшний день мы наблюдаем стойкую тенденцию роста распространенности ПМЗН, что, с одной стороны, обусловлено более эффективными методами ранней диагностики, увеличением общей выживаемости пациентов, ранее проводимой противоопухолевой терапией (химиотерапией, лучевой терапией), с другой – данная тенденция может быть связана с развитием патологии Т-регуляторного звена клеточного иммунитета. Т-регуляторные клетки играют стратегическую роль в развитии иммунного гомеостаза, и с их функцией тесно связано возникновение широкого спектра патологий, включая аутоиммунные заболевания и злокачественные неоплазии.

В статье представлен клинический случай пациентки с подтвержденным диагнозом: ПМЗН, иммунная тромбоцитопения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура). На фоне проводимой терапии преднизолоном достигнута ремиссия по 2 метастазным опухолям и получен полный гематологический ответ по иммунной тромбоцитопении. Не зафиксировано признаков геморрагического синдрома и осложнений на фоне терапии преднизолоном. Планируется дальнейшее наблюдение за пациенткой по поводу метастазных опухолей у врача-гематолога, онколога по месту жительства, а также в Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с контролем уровня тромбоцитов и общего состояния.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные новообразования, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, Т-регуляторная клетка, тромбоцитопения

Для цитирования: Варданян Р.В., Захаров С.Г., Митина Т.А. и др. Иммунная тромбоцитопения в аспекте первично-множественных неоплазий. Онкогематология 2023;18(3):44–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-44-49

Immune thrombocytopenia in the aspect of multiple primary neoplasms

R. V. Vardanyan¹, S. G. Zakharov¹, T. A. Mitina¹, P. A. Zeynalova^{2,3}, Yu. Yu. Chuksina¹, A. V. Zakharova⁴

¹M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

²Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴United Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation; Build. 15, 6 Michurinskiy Prospekt, Moscow 119285, Russia

Contacts: Raisa Vardanovna Vardanyan raisavardanan@gmail.com

Multiple primary malignant neoplasms (MPMNs) is a complex process in which the development of 2 or more neoplasms simultaneously or after a certain interval is observed. MPMNs develop independently from each other within one or more organs. Many etiopathogenetic factors can cause MPMNs. Numerous studies have been conducted to study the effect of T-cell immunity on the development of this pathology.

Today, there is a steady upward trend in the prevalence of MPMNs, which, on the one hand, is due to more effective methods of early diagnosis, an increase in patient overall survival, and early antitumor therapy (chemotherapy, radiation therapy), on the other hand, this trend may be associated with pathology of T-regulatory cellular immunity. T-regulatory cells play a strategic role in the development of immune homeostasis, and their function is closely related to the occurrence of a wide range of pathologies, including autoimmune diseases and malignant neoplasms.

The article presents a clinical case of a patient with a confirmed diagnosis: MPMN, immune thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura). On prednisolone therapy, remission was achieved for 2 metachronous tumors and a complete hematological response for immune thrombocytopenia was obtained. There were no signs of hemorrhagic syndrome and complications during prednisone therapy. It is planned to continue monitoring the patient for metachronous tumors by a hematologist, an oncologist at the place of residence, as well as at the Center for Orphan Diseases of the Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov with control of platelets and general condition.

Keywords: multiple primary malignant neoplasms, immune thrombocytopenic purpura, T-regulatory cell, thrombocytopenia

For citation: Vardanyan R.V., Zakharov S.G., Mitina T.A. et al. Immune thrombocytopenia in the aspect of multiple primary neoplasms. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):44–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-44-49

Введение

Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН) — сложный процесс, при котором наблюдается развитие 2 и более неоплазий одновременно или через определенный промежуток. ПМЗН развиваются независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов. Данное понятие было введено в практику в 1889 г. Т. Billroth, который считается одним из основоположников изучения данной нозологии. Он наблюдал 30 случаев этого процесса. Именно он сформулировал 3 обязательных условия дифференциальной диагностики ПМЗН:

- опухоли развиваются в различных органах;
- имеют различную морфологическую структуру;
- каждая из опухолей дает собственные метастазы.

Задолго до этого многими учеными были высказаны предположения о существовании подобного вида онкологического процесса. Так, еще в X веке Абу Али ибн Сина (Авиценна) описал случай двустороннего злокачественного поражения молочной железы у женщины [1, 2].

Распространенность злокачественных заболеваний в России, в том числе ПМЗН, как и во всем мире, ежегодно растет. С одной стороны, это обусловлено более эффективными методами ранней диагностики, увеличением общей выживаемости пациентов, ранее проводимой противоопухолевой терапией (химиотерапией, лучевой терапией), с другой — данная тенденция может быть связана с патологией Т-регуляторного звена клеточного иммунитета. Частота первичных злокачественных опухолей в мире в зависимости от конкретной нозологии колеблется в пределах от 2,4 до 17 %. В России на данный момент частота ПМЗН находится в диапазоне от 7 до 9 % [3].

В зависимости от времени и последовательности обнаружения в настоящее время выделяют ПМЗН:

- метакронные (опухоль, выявляемые последовательно, с интервалом более 6 мес);
- синхронные (опухоль, выявляемые в срок до 6 мес);
- метакронно-синхронные (вначале развивается 1 опухоль, а спустя более 6 мес выявляются еще 2 или более опухоли);

- синхронно-метакронные опухоли (одновременно выявляются 2 или более опухоли, а затем диагностируется еще 1 опухоль).

Срок 6 мес является условным, не отражает реальное время развития опухоли и используется лишь в качестве клинического критерия [1].

Чаще всего выявляют 2 опухоли. Случаи тройной локализации встречаются в 5–8 % наблюдений. Наличие у 1 пациента 4 и более опухолей считают казуистикой. Максимальное число поражений описано Х. Ли и соавт., на протяжении 38 лет они выявили у 1 пациентки 9 различных опухолей, которые были как синхронными, так и метакронными [4].

В соответствии с современными взглядами этиология и патогенез ПМЗН не имеют принципиальных отличий от таковых у солитарных опухолей. Выделяют следующие причины опухолевой трансформации клеток:

- генетическая предрасположенность: синдромы Линча, семейного аденоматозного полипоза, Пейтца–Егерса, Гиппеля–Линдау и др.;
- иммунодефицитные состояния;
- предшествующая противоопухолевая химио- и лучевая терапия;
- механические факторы: частая, повторная травматизация тканей с последующей регенерацией;
- физические канцерогены: ультрафиолетовое излучение, ионизирующее облучение;
- химические канцерогены: местное и общее воздействие химических веществ;
- онкогенные вирусы: вирус Эпштейна–Барр, вирус Т-клеточного лейкоза и др. [5, 6].

Таким образом, множество этиопатогенетических факторов могут быть причиной возникновения ПМЗН. Несмотря на активное исследование в этой области, остаются нерешенными вопросы, касающиеся происхождения ПМЗН (независимое возникновение множественных неоплазий или следствие метастазирования первичной опухоли в разные органы и ткани с развитием патологического процесса в них). Полученные результаты молекулярно-генетических исследований подтверждают теорию независимого происхождения

новообразований и позволяют рассматривать ПМЗН как отдельную нозологическую форму. Несмотря на то что ведущими механизмами патогенетического развития ПМЗН считают генетические аспекты, существуют многочисленные научные труды, изучающие влияние Т-клеточного иммунитета на развитие данной патологии [3, 7].

Т-регуляторные клетки (на их поверхности присутствуют молекулы CD4⁺-CD25⁺, а внутри содержится большое количество ведущего транскрипционного регуляторного белка FOXP3) играют стратегическую роль в поддержании иммунного гомеостаза. Их функции тесно связаны с развитием широкого спектра патологий, включая аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования. Результаты всесторонних исследований в рамках различных заболеваний показали, что Т-регуляторные клетки содержат в необычайно большом количестве специфические молекулы FOXP3, которые служат одним из факторов транскрипции, регулирующих работу определенных генов и тем самым – синтез кодируемых ими белков. Изменение экспрессии любого клеточного гена может повлиять на функционирование всей клетки, тем самым мы можем наблюдать повышение активности Т-регуляторных клеток, направленных на подавление развития аутоиммунных заболеваний, но, с другой стороны, это будет способствовать возникновению широкого спектра злокачественных новообразований [8, 9].

Влияние Т-клеточного иммунитета на развитие злокачественных новообразований до конца не изучено и требует от нас дальнейших исследований для более глубокого понимания биологии развития ПМЗН. Т-регуляторные клетки, как уже было сказано, являются мощным природным регулятором иммунной системы и обладают широким терапевтическим потенциалом. Научившись влиять на их активность, мы сможем лечить различные заболевания. Речь идет прежде всего, о злокачественных неоплазиях, а также предполагается, что они могут стать незаменимыми при трансплантациях различных органов. Альтернативный метод мог бы состоять в избирательном устранении определенных компонентов из популяции Т-регуляторных клеток для подавления нежелательной иммуносупрессии и, следовательно, для усиления реакции, направленной на нужную мишень, тем самым мы сможем использовать их для лечения многих смертельно опасных заболеваний [10].

Клинический случай

Пациентка, 39 лет, обратилась к врачу-гематологу МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в марте 2022 г. с жалобами на наличие петехиальной сыпи на всей поверхности кожи, обильные и длительные менструации, снижение уровня тромбоцитов до единичных значений по данным контрольной гемограммы (количество тромбоцитов $8 \times 10^9/\text{л}$), болезненность в коленных, лучезапястных, голеностопных суставах.

Из медицинской документации известно, что в феврале 1997 г. у пациентки был верифицирован диагноз: лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант, стадия IIIA (с поражением шейных, надключичных лимфатических узлов (ЛУ) билатерально, средостения, ЛУ брюшной полости, селезенки), международный прогностический индекс 3.

Данный диагноз установлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на основании результатов:

- гистологического исследования (от 14.02.1997): лимфогранулематоз смешанно-клеточного варианта;
- цитологического исследования: лимфогранулематоз;
- ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических ЛУ (от 02.02.1997): слева и справа в надключичной области ЛУ до 2–3 см, в области шеи билатерально определяются ЛУ до 3 см.

В период с 05.02.1997 по 13.11.1997 пациентке были проведены 6 курсов противоопухолевой терапии по протоколу АСОРР (доксорубин, циклофосфамид, прокарбазин, преднизолон), 2 этапа лучевой терапии на область надключичных ЛУ, средостения, парааортальных ЛУ, селезенки. В ноябре 1997 г. достигнута ремиссия основного заболевания по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). В дальнейшем пациентка находилась под наблюдением участкового педиатра, онколога по месту жительства.

В апреле 2016 г. пациентке был установлен диагноз: рак молочной железы слева, T2N1M0, стадия IIВ.

Данный диагноз верифицирован в Высоковской городской больнице – филиале Клинской городской больницы на основании результатов:

- маммографии (от 23.04.2016): образование в левой молочной железе размером 18,8 × 11,6 мм с четким контуром;
- УЗИ молочных желез (от 12.04.2016): в нижневнутреннем квадранте слева образование размером 18,3 × 11,1 мм);
- трепанобиопсии (МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского): низкодифференцированная карцинома;
- иммуногистохимического исследования: экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону не обнаружено, экспрессия Her2/неи слабая (1+), Ki-67 – 51 %;
- рентгенографии органов грудной клетки (от 24.05.2016): участки пневмосклероза в верхних долях обеих легких и участки уплотнения в паравертебральных отделах (вероятнее всего, постлучевые изменения), аксиллярные ЛУ до 3–7 мм в поперечнике;
- УЗИ органов брюшной полости (от 14.06.2016): незначительные диффузные изменения поджелудочной железы.

В онкологическом отделении Высоковской городской больницы 04.07.2016 пациентке была выполнена радикальная мастэктомия слева по Мадену с одномоментной установкой экспандера. Второй этап терапии (январь 2017 г.) включал 4 курса противоопухолевого лечения по протоколу FAC (5-фторурацил, доксорубин,

циклофосфамид) и 4 курса химиотерапии таксанами (доцетаксел 120 мг). Пациентке 12.04.2017 были выполнены эндопротезирование левой молочной железы и аугментация правой молочной железы. Больная выписана под наблюдение онколога по месту жительства.

В марте 2022 г. она отметила появление геморрагической сыпи на всей поверхности кожи, обильные и длительные менструации, обратилась к врачу-терапевту. На гемограмме обнаружена глубокая тромбоцитопения (уровень тромбоцитов $8 \times 10^9/\text{л}$), в связи с чем пациентка была госпитализирована в отделение клинической гематологии и иммунотерапии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Из анамнеза известно, что в октябре 2020 г. пациентка переболела новой коронавирусной инфекцией, получала специфическую терапию амбулаторно под контролем врача-терапевта по месту жительства. Вредные привычки, предшествующую вакцинацию и применение лекарственных препаратов отрицает.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

- общий анализ крови (от 01.03.2022): гемоглобин 135 г/л, эритроциты 4,19 млн, гематокрит 36 %, тромбоциты по Фонио $12 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $10 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 1 %, сегментоядерные нейтрофилы 90 %, лимфоциты 7 %, моноциты 1 %;
- биохимический анализ крови (от 01.03.2022): глюкоза 6,7 ммоль/л, общий белок 75 г/л, билирубин общий 7 мкмоль/л, креатинин 67 мкмоль/л, мочевиная кислота 302,4 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 30 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 25 Ед/л, лактатдегидрогеназа 236 Ед/л, железо 14,7 мкмоль/л, кальций общий 2,49 ммоль/л, калий 4,7 ммоль/л, натрий 136 ммоль/л, хлор 102,2 ммоль/л;
- коагулограмма крови (от 01.03.2022): активированное частичное тромбопластиновое время 27,5 с, протромбиновое время 10,9 с, протромбиновая активность по Квику 109 %, международное нормализованное отношение 1, уровень фибриногена по Клаусу 5,36 г/л;
- проба Кумбса (от 01.03.2022): результат прямой и непрямой пробы Кумбса отрицательный;
- миелограмма (от 01.03.2022): костный мозг из аспирата грудины для исследования клеточный, по составу полиморфный с расширением гранулоцитарного ряда (73,6 %), главным образом за счет сегментоядерных нейтрофилов (36 %). Эритропоэз нормобластический. Мегакариоциты в основном больших и огромных размеров, морфологически полиморфные, полуразрушенные, разнообразных причудливых форм без отшнуровки тромбоцитов;
- антинуклеарный фактор (от 01.03.2022) 1:320 (норма менее 1:160);
- антитела к двуспиральной ДНК (от 03.03.2022) 10,2 МЕ/мл (норма 0–20 МЕ/мл);
- антитела к кардиолипинам (от 03.03.2022): иммуноглобулин (Ig) класса M 3,7 (норма 0–26), IgG 2,9 (норма 0–23);

- антитела к бета-2-гликопротеину 1 (от 09.03.2022): IgM 1,6 (норма 0–9), IgG 0,1 (норма 0–9);
- волчаночный антикоагулянт (от 02.03.2022) не обнаружен;
- тромбоцит-ассоциированные антитела (от 02.03.2022) не обнаружены;
- полимеразная цепная реакция на выявление SARS-CoV2 (от 01.03.2022): не обнаружено;
- вирус иммунодефицита человека, сифилис, гепатиты B и C (от 02.03.2022) не обнаружены;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства (от 02.03.2022): печень не увеличена в размере (толщина правой доли 109 мм, левой доли 51 мм), контур ровный, четкий, очаговые образования не определяются. Селезенка не увеличена (92×39 мм, площадь максимального сечения 26 см²), паренхима средней эхогенности, однородной структуры. Почки расположены типично (правая почка 102×53 мм, левая почка 107×43 мм). В проекции надпочечников достоверно дополнительных образований не выявлено. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Увеличенных ЛУ в брюшной полости и забрюшинном пространстве на доступном для исследования протяжении не обнаружено;
- УЗИ периферических ЛУ (от 02.03.2022): на шее (в верхней трети) с обеих сторон определяются единичные неизменные ЛУ с сохраненной дифференцировкой, с толщиной справа до 6 мм, слева до 5 мм. В над- и подключичных, аксиллярных, паховых областях ЛУ не определяются;
- ПЭТ/КТ (от 21.02.2022): данных о патологическом опухолевом процессе не получено;
- рентгенография органов грудной клетки (от 03.03.2022): в прямой и в боковой проекциях легочные поля без очагово-инфильтративных теней. Легочный рисунок не изменен. Корни легких структурны, не расширены. Сердце в поперечнике не увеличено. Диафрагма обычно расположена, частичная релаксация ее куполов. Синусы свободны;
- маммография (от 07.03.2022): без патологий;
- электрокардиография (от 01.03.2022): синусовая аритмия. Частота сердечных сокращений 70–85 в минуту. Нормальное направление электрической оси сердца. Метаболические изменения миокарда левого желудочка. Признаки синдрома ранней реполяризации желудочков;
- УЗИ щитовидной железы (от 02.03.2022): узловое образование в правой и левой долях щитовидной железы;
- цитологическое исследование щитовидной железы (от 07.03.2022): в пунктатах правой и левой долей щитовидной железы картина коллоидного зоба (доброкачественный процесс).

В связи с появлением болезненности в коленных, лучезапястных, голеностопных суставах пациентка была проконсультирована врачом-ревматологом Консультативно-диагностического центра МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского. На основании лабораторных данных (от марта 2022 г.) системные аутоиммунные заболевания соединительной ткани не выявлены.

Пациентка была проконсультирована хирургом-эндокринологом по поводу узлового образования правой и левой долей щитовидной железы. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия, по результатам гистологического исследования данных о наличии злокачественного процесса не выявлено.

В связи с отсутствием других системных заболеваний крови, соединительной ткани был подтвержден диагноз иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) (впервые выявлена). По результатам клинических и лабораторных данных сохранялись глубокая тромбоцитопения, выраженный геморрагический синдром.

В качестве 1-й линии пациентке была назначена терапия глюкокортикостероидами: преднизолон 60 мг (1 мг/кг, 60 кг) перорально с 03.03.2022 по 16.03.2022 на фоне сопутствующей гастропротекторной терапии (омепразол (капсулы) 20 мг 1 раз в день перорально). Получен ответ на терапию 1-й линии. Данные контрольного общего анализа крови (от 16.03.2022): гемоглобин 130 г/л, эритроциты 4×10^{12} /л, тромбоциты по Фонио 30×10^9 /л, лейкоциты 9×10^9 /л, палочкоядерные нейтрофилы 1 %, сегментоядерные нейтрофилы 80 %, лимфоциты 15 %, моноциты 4 %.

В период с 16.03.2022 по 23.03.2022 продолжена терапия 1-й линии преднизолоном в дозе 60 мг 1 раз в день перорально на фоне сопутствующей гастропротекторной терапии (омепразолом). Результат общего анализа крови (от 23.03.2022): гемоглобин 132 г/л, эритроциты $4,1 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 105×10^9 /л, лейкоциты 10×10^9 /л, палочкоядерные нейтрофилы 2 %, сегментоядерные нейтрофилы 84 %, лимфоциты 17 %. Таким образом, на фоне терапии 1-й линии получен полный ответ, купирован геморрагический синдром. С 24.03.2022 постепенно снижали дозу препарата: 1/2 таблетки каждые 3 дня (5 мг/нед).

С июня 2022 г. пациентка находится под динамическим наблюдением (без терапии). Результат общего анализа крови (от 06.12.2022): гемоглобин 125 г/л, эритроциты $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты 6×10^9 /л, палочкоядерные

нейтрофилы 1 %, сегментоядерные нейтрофилы 60 %, лимфоциты 30 %, тромбоциты 165×10^9 /л; сохраняется полный ответ.

Обсуждение

У пациентки достигнута ремиссия по 2 метакронным опухолям, получен полный гематологический ответ по иммунной тромбоцитопении, и как следствие, улучшилось качество жизни. Для контроля состояния общий анализ крови выполняется 1 раз в 2 нед, ПЭТ/КТ – 1 раз в год. У пациентки нет признаков геморрагического синдрома, осложнений на фоне терапии преднизолоном. Планируется дальнейшее наблюдение за пациенткой по поводу метакронных опухолей у врача-гематолога, врача-онколога по месту жительства, а также в Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с контролем уровня тромбоцитов и общего состояния.

Данный казуистический случай метакронных опухолей с развитием иммунной тромбоцитопении продемонстрировал, что проблема ПМЗН с каждым годом становится все более актуальной и требует персонализированного подхода, широкого спектра обследований, включающего оценку Т-регуляторного звена клеточного иммунитета.

Заключение

На сегодняшний день мы наблюдаем стойкую тенденцию роста распространенности ПМЗН, что, с одной стороны, может быть обусловлено более эффективными методами ранней диагностики, увеличением общей выживаемости пациентов, ранее проводимой противоопухолевой терапией, с другой – данная тенденция может быть связана с развитием патологии Т-регуляторного звена клеточного иммунитета. Т-регуляторные клетки играют стратегическую роль в развитии иммунного гомеостаза, и с их функцией тесно связано возникновение широкого спектра патологий, включая аутоиммунные заболевания и злокачественные неоплазии. Влияние Т-регуляторного звена в патогенетическом механизме развития ПМЗН до конца не изучено и требует дальнейших исследований для более полного понимания биологии канцерогенеза ПМЗН.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Ганцев Ш.Х. Руководство по практическим занятиям по онкологии. М.: МИА, 2007. 416 с.
Gantsev Sh.Kh. Oncology Practical Training Guide. Moscow: MIA, 2007. 406 p. (In Russ.).
2. Lv M., Zhang X., Shen Y. et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(17):e6799. DOI: 10.1097/MD.0000000000006799
3. Wang Y., Jiao F., Yao J. et al. Clinical features of multiple primary malignant tumors: a retrospective clinical analysis of 213 chinese patients at two centers. *Discov Med* 2021;32(166):65–78.
4. Li X., Kang J., Pan Q. et al. Genetic analysis in a patient with nine primary malignant neoplasms: a rare case of Li-Fraumeni syndrome. *Oncol Rep* 2016;35(3):1519–28. DOI: 10.3892/or.2015.4501
5. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 7th edn. Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 3120 p.
6. Казубская Т.П., Беляев Н.Ф., Нефедов М.Д. и др. Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований. *Российский онкологический журнал* 2007;(2):4–9.
Kazubskaya T.P., Belyaev N.F., Nefedov M.D. et al. Clinical and genetic analysis of primary polyneoplasia. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2007;(2):4–9.
7. Testori A., Cioffi U., De Simone M. et al. Multiple primary synchronous malignant tumors. *BMC Res Notes* 2015;8:730. DOI: 10.1186/s13104-015-1724-5
8. Tanaka A., Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Res* 2017;27(1):109–18. DOI: 10.1038/cr.2016.151
9. Takeuchi Y., Nishikawa H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity. *Int Immunol* 2016;28(8):401–9. DOI: 10.1093/intimm/dxw025
10. Vogt A., Schmid S., Heinemann K. et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. *ESMO Open* 2017;2(2):e000172. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000172

Вклад авторов

Р.В. Варданян, С.Г. Захаров: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

Т.А. Митина, П.А. Зейналова: разработка концепции и дизайна статьи, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;

Ю.Ю. Чукурина: обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;

А.В. Захарова: подготовка статьи.

Authors' contributions

R.V. Vardanyan, S.G. Zakharov: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;

T.A. Mitina, P.A. Zeynalova: concept and design development, article substantiation or verification of critical intellectual content;

Yu.Yu. Chuksina: article substantiation or verification of critical intellectual content;

A.V. Zakharova: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Варданян / R.V. Vardanyan: <https://orcid.org/0000-0003-3842-4709>

С.Г. Захаров / S.G. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>

Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Ю.Ю. Чукурина / Yu.Yu. Chuksina: <https://orcid.org/0000-0002-4744-347X>

А.В. Захарова / A.V. Zakharova: <https://orcid.org/0009-0008-0134-1049>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.