

РАК ЯИЧНИКОВ, МУТАЦИИ BRCA И ИНГИБИТОРЫ PARP

К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Н.Н. Гокадзе, Е.В. Калиничева
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель исследования. Провести систематический анализ сведений, имеющихся в литературе, об особенностях клинического течения наследственного (BRCA-ассоциированного) рака яичников, о современных возможностях его ранней диагностики, профилактики и лечения.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. Описаны известные механизмы канцерогенеза наследственного рака яичников, пути его ранней диагностики и профилактики, а также показаны возможности применения таргетных агентов, таких как ингибиторы PARP, в терапии этой патологии. Такое лечение признано биологически обоснованным, перспективным как с научной, так и с практической стороны.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на выявление новых возможностей лечения рака яичников, в том числе и наследственного (носители мутаций BRCA1/2).

Ключевые слова: наследственный рак яичников, мутации генов BRCA1/2, ингибиторы PARP.

OVARIAN CANCER, BRCA MUTATIONS AND PARP INHIBITORS

K.I.Zhordania, Yu.G.Payanidi, N.N.Gokadze, E.V.Kalinicheva
«N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Moscow

Objective of the study: To conduct a systematic analysis of the data available in current literature on the particularities of the clinical course of hereditary (BRCA-associated) ovarian cancer, on the modern possibilities of its early diagnosis, prevention and treatment.

Materials and Methods. The review covers the data of academic articles written by foreign and Russian authors found in Pubmed on the subject which have been published over the past 10 years.

Results. The article describes known mechanisms of carcinogenesis of hereditary ovarian cancer, the ways of its early diagnosis and prevention, as well as it presents the possibilities of the use of targeted agents such as PARP inhibitors in the therapy of this pathology. This treatment is considered to be biologically justified on both scientific and practical grounds.

Conclusion. It is necessary to conduct further research focused on the identification of new opportunities of the treatment of ovarian cancer including its hereditary type (carriers of BRCA 1/2 mutations).

Key words: hereditary ovarian cancer, gene BRCA 1/2 mutations, PARP inhibitors.

Введение. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 225 500 новых случаев рака яичников (РЯ), и 140 200 женщин погибает от этой патологии (IARS). В России в 2014 году выявлено 13634 больных РЯ, из них погибло 7 625. Стандартизованный показатель заболеваемости в 2014 г. составил 10,96%, а смертности — 5,45%. За последние 10 лет прирост заболеваемости увеличился на 11,9% [1].

Столь малоутешительные данные статистики и стали определяющими в разработке приоритетов, направленных на улучшение диагностики, лечения и профилактики этих патологий. ВОЗ утверждает, что накопленные на сегодняшний день знания вполне могут предупредить ежегодно одну треть нерегистрируемых злокачественных опухолей. Этот вывод в первую очередь касается наследственных форм онкологических заболеваний и их предшественников. Можно считать большой удачей

открытие генов и их мутаций, провоцирующих появление этих патологий.

О существовании семейной предрасположенности к раку яичников и молочных желез догадывались и ранее. Сегодня роль генетического фактора в этиологии рака яичников не вызывает сомнения. Синдром наследственного рака молочной железы и яичников — это генетическая предрасположенность к раку. Синдром прослеживается у нескольких членов одной и той же семьи со злокачественным заболеванием яичников и молочной железы, может проявляться в различных комбинациях и манифестируется чаще в молодом возрасте, но это далеко не значит обязательное возникновение заболевания у всех кровных родственников. Существует значительное число онкогенов и генов-супрессоров, которые также вовлечены в патогенез и прогрессию опухолей яичников. Эти гены могут быть разделены на несколько категорий в зависимости от того, участвуют ли они в образовании спонтанных либо же генетически обусловленных опухолей, а также в зависимости от выполняемых в клетке функций.

Наиболее значительным достижением молекулярно-генетических исследований наследственных форм рака яичников и молочной железы явилось открытие генов *BRCA1* (Breast Cancer Associated gene) и *BRCA2*, герминальные мутации которых обуславливают наследственное предрасположение к этим новообразованиям. РЯ и РМЖ могут развиваться в результате мутации в гене *BRCA1*, расположенном в 17 хромосоме, или *BRCA2*, расположенном в 13 хромосоме. Женщины с этой наследственной предрасположенностью имеют значительно более высокий риск заболеваемости, чем в популяции, а посему выявление наследственного синдрома и скрининг могут быть успешно использованы в профилактике заболевания или для раннего его выявления. Такой подход становится еще более очевидным, если учесть информацию, согласно которой частота выявления мутаций генов *BRCA1/2* у больных раком яичников за последнее время практически достигла 20%, в то время как 30 лет назад не превыша-

ла 3% [2]. В 10–17% случаев РЯ наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой (неполной) пенетрантностью и более ранним (по сравнению со спорадическими формами) возрастом манифестации [3].

Вместе с тем выяснилось, что герминальные мутации *BRCA1* и *BRCA2* не определяют весь спектр наследственных форм рака органов женской репродуктивной системы. У 20–55% больных с другими семейными синдромами эти гены не выявляются. Кроме генов *BRCA1* и *BRCA2*, по-видимому, существуют и другие гены, мутации в которых также участвуют в генезе этих опухолей. В последнее время исследователи установили свыше 70 новых вариантов генов, которые в той или иной степени связаны с повышенным риском возникновения рака молочной железы, яичников и простаты. Эти новые варианты генов каждый по отдельности лишь незначительно увеличивают риск развития рака, но в комбинации друг с другом они могут значительно повысить этот риск. Интересно, что появились первые результаты исследования *BRCA3*, правда, следует признать, информации об этом гене еще очень мало. Но все же основная доля (90–95%) наследственных форм РЯ обусловлена мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* (аутосомно-доминантный синдром наследственного РМЖ и РЯ) [4].

Для носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* к возрасту 70 лет средние кумулятивные риски в отношении развития РЯ составляют 39–40% [5] и 11–18% соответственно [6].

К настоящему времени обнаружено более 1 200 мутаций *BRCA1* и более чем 1 300 мутаций для *BRCA2*, предположительная распространенность мутаций этих генов: 1 на 300 и 1 на 800 женщин в общей популяции. Значительно чаще — 1 на 40 встречается у евреев ашкенази. Предположительно 0,2% общей популяции несет *BRCA1* мутацию, в то время как среди ашкенази этот процент достигает 2%. Мутации, которые чаще обнаруживаются в определенных этнических группах, называются по имени автора, описавшего их. Обычно наследуется

известно, и исследования это показали, что только длительное применение (более 5 лет) оральных контрацептивов снижает в общей популяции риск развития рака яичников и этот эффект может сохраняться в течение 15 лет после прекращения использования препаратов. Но, с другой стороны, несколько сдерживают данные, свидетельствующие, что на фоне снижения риска развития рака яичников у пациенток с мутациями *BRCA1/2*, применяющих оральные контрацептивы, несколько повышается риск развития рака молочной железы. Из этого следует, что вопрос о назначении пациентке гормональных препаратов очень сложен и должен решаться не только одним лечащим врачом, а коллегиально в строго индивидуальном порядке, так как полноценных знаний в этой области нам, к сожалению, пока не хватает.

Профилактическая аднексэктомия при мутациях в генах *BRCA1/2*, широко используемая в зарубежных странах, продемонстрировала снижение риска развития рака яичников, фаллопиевой трубы и рака брюшины на 85–90%. К сожалению, в нашей стране этот подход законодательно не регламентирован.

Следует внести некоторую ясность, почему кроме рака яичников акцентируется внимание на таких локализациях, как маточная труба и брюшина. До сих пор считалось, что рак яичников возникает только из мезотелия, покрывающего яичник, но все попытки обнаружить предшествующие малигнизации процессы не удалось за всю историю исследований рака яичников. Некоторую интригу в проблему патогенеза рака яичников внесли данные, полученные при гистологическом исследовании фимбрий маточной трубы у носительниц мутаций генов *BRCA1/2*. Оказалось, что на апикальном конце фимбрий обнаруживается внутриэпителиальная карцинома, которая как морфологически, так и генетически походила на серозный рак яичников и вполне могла быть первоисточником заболевания.

По данным литературы, у большинства больных (около 80%) гистологическая форма

опухоли представлена серозной карциномой. На основании морфологических, иммуногистохимических и молекулярных исследований выделены два варианта канцерогенеза рака яичников — тип I (LGSC) и тип II (HGSC). Опухоли I типа (около 25%) представлены высокодифференцированными серозными, эндометриоидными, светлоклеточными, муцинозными карциномами и злокачественными опухолями Бреннера. Эта группа опухолей обычно менее агрессивна, чаще диагностируется на ранних стадиях развития. Здесь редко встречаются TP53-мутации, но часто — мутации *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *PTEN*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1A* и *PP2RIA*. Считается, что опухоли I типа развиваются поэтапно — от серозных цистоаденом к пограничным опухолям, и только в дальнейшем приобретают злокачественный характер. Опухоли II типа, наоборот, включают агрессивные низкодифференцированные серозные, эндометриоидные карциномы, злокачественные смешанные мезодермальные опухоли (карциносаркомы) и недифференцированные карциномы с высокой частотой мутации *TP53* (80%), *BRCA1/2*, с характерным диким типом *KRAS* и выраженной генетической нестабильностью. Такой тип очень агрессивен, и поэтому основной контингент пациенток — это обычно больные с запущенными стадиями процесса и ранними рецидивами заболевания. Эти два типа опухолей значительно отличаются друг от друга по своей биологии, молекулярно-генетическим особенностям, клиническому течению, прогнозу и ответу на проводимое лечение.

После профилактических тубовариоэктомий в исследованных тканях яичников женщин с мутациями *BRCA* частота поражения карциномой встречалась от 2 до 7%, при этом в фимбриальном отделе маточных труб в 100% наблюдений уже была обнаружена дисплазия эпителия. Было выяснено, что первые признаки дисплазий слизистых маточных труб появились значительно раньше, чем на поверхности яичников и в инклюзионных кистах. В литературе опубликованы

сведения, которые свидетельствуют о том, что у 35–70% больных уже «несемейным раком яичников» и перитонеальной низкодифференцированной серозной карциномой были обнаружены интраэпителиальные карциномы в маточных трубах. Подтвержден вывод о том, что интраэпителиальные карциномы фимбриальных отделов маточных труб могут быть единственным источником низкодифференцированных опухолей как у пациенток-носительниц мутаций генов *BRCA1/2*, так и у лиц без генетической предрасположенности. Но эти сведения требуют дальнейшего изучения и объяснения. Основываясь на опубликованных работах, можно предположить, что эпителий маточной трубы — первоисточник предопухолевых и опухолевых процессов у женщин, неотягощенных онкологической наследственностью, не говоря о больных с мутациями *BRCA1/2*. В связи с чем высказано предположение, что удаление маточных труб даже во время типичных гинекологических операций (по поводу миомы матки, кисты яичников и т.д.) возможно считать целесообразным в профилактике серозного, наиболее частого и агрессивного рака органов малого таза, наиболее вероятно это позволит уменьшить число злокачественных опухолей яичников.

Во втором разделе настоящей публикации необходимо коснуться категории больных с мутациями генов *BRCA1/2* с уже манифестированным раком яичников. Как известно, большинство пациенток на первом этапе подвергаются циторедуктивным операциям, после которых проводится лекарственное лечение. Медиана продолжительности жизни (МПЖ) больных с *BRCA*-ассоциированным раком составляет 91 мес. по сравнению с 54 мес. у больных со sporadическим раком ($p = 0,046$), а медиана интервала без лечения после первичной терапии составляет 49 и 19 мес. соответственно, но данные статистически не достоверны ($p = 0,16$) [7]. Однако медиана интервала без лечения у больных с наличием мутации *BRCA2* выше и составляет 57 мес. по сравнению с 40 мес. у больных с мутацией *BRCA1*

($p = 0,2$), хотя различия также не носят достоверного характера. Проект Cancer Genome Atlas у 316 пациенток с низкодифференцированной аденокарциномой яичников провел анализ лечения больных в зависимости от статуса гена *BRCA*. Из всей популяции пациенток 86% больных были еврейками, но не ашкенази, и только 7% были ашкенази и по 3% составили пациентки — афроамериканки и азиатки. Все больные получали препараты платины в качестве первичной терапии и 94% — с добавлением таксанов. Мутации в гене *BRCA1* встречались у 11,7% пациенток, а в гене *BRCA2* — у 9,2%. Пятилетняя выживаемость достоверно лучше отмечалась только в группе *BRCA2*-мутированных пациенток (61%) по сравнению с больными с диким типом *BRCA* (25%; $p = 0,002$), а 5-летняя выживаемость *BRCA1*-мутированных женщин достоверно не отличалась от больных с диким типом *BRCA* ($p = 0,09$). При прямом сравнении 3-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) пациенток — носительниц мутации *BRCA2* и *BRCA1* отмечены достоверные различия (44% по сравнению с 22%; $p = 0,05$). Медиана интервала без лечения после первичной платиновой терапии у больных с мутацией в *BRCA2*-гене составила 18,0 мес., при *BRCA1*-мутации — 12,5 мес., а у больных с диким типом *BRCA* — 11,7 мес. ($p = 0,02$) [8, 9].

Накопленная за последние десятилетия информация о мутациях *BRCA1* и *BRCA2* у больных раком яичников позволила теоретически, а далее на практике внедрить идею целенаправленного (таргетного) использования терапевтических агентов.

В настоящее время появляется ряд препаратов, которые демонстрируют высокую эффективность лечения пациенток-носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Весьма перспективными в этом отношении уже признаны ингибиторы PARP, в частности к ним относится зарегистрированный в 2014 году в Европе и США Олапариб (Lynparza). В России препарат Линпарза зарегистрирован в 2016 году — первый и единственный на настоящий момент из ингибиторов PARP. Опухоли с дефицитом

гомологичной рекомбинации становятся гиперзависимыми от репарации азотистых оснований, процесса восстановления однонитевых разрывов ДНК. В результате ингибирования одного из ключевых ферментов репарации азотистых оснований — PARP накапливаются однонитевые разрывы ДНК, которые возникают под воздействием как внешних, так и внутренних факторов. Однонитевые разрывы ДНК во время репликации переходят в двунитевые. Восстановление двунитевых разрывов в условиях нарушения функции *BRCA1/2*, следовательно, и процесса гомологичной рекомбинации, не происходит, что ведет к генетической нестабильности клетки, и, в конечном итоге, ее апоптозу. Интересно, что европейская регуляторная организация (EMA) рекомендовала применение олапариба в поддерживающем режиме при платиночувствительном рецидиве HGSC с герминальной или соматической мутацией *BRCA*.

Подтверждение эффективности олапариба основано на результатах рандомизированного исследования II фазы (Исследование 19) [10]. В данном исследовании принимали участие больные с платиночувствительным рецидивом HGSC, у которых отмечался объективный эффект на платиносодержащую химиотерапию по поводу данного рецидива. Известно, что около 50% HGSC имеют дефицит системы гомологичной рекомбинации ДНК, т.н. «BRCAness» фенотип. Сохраняющаяся чувствительность к платине после одной или нескольких линий платиносодержащей химиотерапии, а также наличие объективного эффекта после последней платиносодержащей химиотерапии являются характерными чертами опухолей с дефицитом гомологичной рекомбинации. Поэтому критерии включения в данное исследование максимально обогатили потенциально чувствительную к олапарибу популяцию [11].

В **Исследовании 19** были включены пациентки в возрасте 18 лет и старше с платиночувствительным рецидивом (определялся как период без прогрессирования заболевания в течение 6 месяцев и более после пред-

последней линии терапии) серозного рака яичников, фаллопиевых труб или первичного рака брюшины высокой степени злокачественности (G2–G3), которые получили два и более курса платиносодержащей химиотерапии, причем при проведении последней платиносодержащей химиотерапии отмечался объективный ответ (частичный или полный ответ в соответствии с критериями оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST) или критериями Международной группы по онкогинекологии). Ретроспективный анализ результатов показал, что наибольшие клинические преимущества от назначения олапариба в качестве поддерживающей терапии в монорежиме получают пациентки с имеющимися мутациями *BRCA1/2* (n = 136, 51%). Олапариб значительно продлевает выживаемость пациентов до прогрессирования заболевания у больных с мутациями *BRCA1/2*. Медиана выживаемости до прогрессирования в группе применения олапариба составила 11,2 месяца, тогда как в контрольной группе этот показатель не превысил 4,3 месяца (разница составила 6,9 месяца). Применение олапариба позволяет снизить риск прогрессирования заболевания у этих больных на 82%. Следует отметить, что при раке яичников олапариб назначался в течение 8 недель после завершения платиносодержащей химиотерапии, а оценка выживаемости до прогрессирования велась с начала поддерживающей терапии олапарибом. Таким образом, если оценивать эффективность лечения данного рецидива и за точку отсчета взять начало химиотерапии, выживаемость без прогрессирования может составить 17,7 месяца.

Использование олапариба для поддерживающей монотерапии позволяет отсрочить необходимость проведения первой последующей химиотерапии на 9,4 месяца (15,6 месяца в сравнении с 6,2 месяца на плацебо), второй последующей химиотерапии на 8,6 месяца (23,8 месяца в сравнении с 15,2 месяца на плацебо). 14,9% больных с мутацией *BRCA1/2* в **Исследовании 19** получают олапариб и не имеют признаков прогрессирова-

ния заболевания более 5 лет. 23% пациенток из группы плацебо после прогрессирования получали PARP-ингибитор, что могло повлиять на показатели общей выживаемости. При исключении из анализа центров, где после прогрессирования заболевания пациентки получали PARP-ингибиторы, было показано, что применение олапариба связано со значимым увеличением общей выживаемости на 8,3 месяца и снижением риска смерти на 48% (медиана общей выживаемости в группе олапариба 34,9 месяца в сравнении с 26,6 месяца в группе плацебо). Профиль безопасности олапариба позволяет проводить поддерживающую терапию большинству больных до прогрессирования заболевания. Наиболее часто у больных с мутациями *BRCA* на фоне монотерапии олапарибом отмечались следующие нежелательные явления: тошнота, утомляемость, рвота, диарея и анемия, которые в большинстве случаев были слабой или умеренной степени тяжести (1 или 2 степени). Из нежелательных явлений 3 и 4 степени при терапии олапарибом в сравнении с плацебо преимущественно отмечались утомляемость (7% в сравнении с 2%), анемия (5% в сравнении с 2%), нейтропения (4% в сравнении с 2%) и рвота (3% в сравнении с 0%). Было показано, что терапия олапарибом не ухудшает качество жизни пациенток.

Значимость определения мутации *BRCA1/2* в клинической практике и значительное улучшение результатов лечения платиночувствительных рецидивов серозного рака яичников, ассоциированного с мутация-

ми *BRCA*, при использовании таргетной терапии олапарибом в поддерживающем режиме, было признано ведущими онкологическими сообществами и вошло в рекомендации и клинические руководства. Общество онкогинекологии, Европейское общество медицинской онкологии, Российское общество клинической онкологии рекомендуют исследование мутации *BRCA1/2* как обязательный компонент обследования больных раком яичников. Европейское общество медицинской онкологии, Российское общество клинической онкологии рекомендуют проведение таргетной терапии олапарибом в поддерживающем режиме пациенткам с рецидивом высокозлокачественного серозного рака яичников и наличием герминальных (наследственных) или соматических (в ткани опухоли) мутаций *BRCA* после ответа на платиносодержащую химиотерапию [12, 13, 14].

Как известно, лекарственное лечение рака яичников относится к одной из самых сложных задач в онкогинекологии. Если даже одна из самых эффективных и зарекомендовавших комбинаций препаратов платины и таксанов остается схемой выбора в течение последних 20 лет, то не совсем удовлетворительные результаты терапии заставляют планомерно продолжать поиск принципиально новых подходов в лечении этой тяжелой патологии. Применение таргетных агентов, таких как ингибиторы PARP, в терапии рака яичников является биологически обоснованным, перспективным как с научной, так и с практической стороны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы // Онкогинекология. — 2015. — № 1. — С. 4–14.
2. Bewtra C., Watson P., Conwas T. et al. // Int. J. Gynecol. Pathol. — 1993. — Vol. 11. — I.3. — P. 180–187.
3. Zhang S., Royer R., Li S. et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer // Gynecol Oncol. — 2011; 121(2):353–7.
4. Lalwani N., Prasad S.R., Vikram R. et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment // Radiographics. — 2011; 31(3):625–46.
5. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance // J Clin Oncol. — 2007;25(11):1329–33.
6. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet. — 2003; 72(5):1117–30.

7. *Cass I., Baldwin R. et al.* Improved Survival in women with BRCA-associated Ovarian carcinoma. *Am Cancer Soc.* — 2003; 97.
8. *Yang D.* Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA.* — 2011; 306 (14): 1557–65.
9. *Yang D., Khan S., Sun Y. et al.* Association between BRCA2 but not BRCA1 mutations and beneficial Survival, Chemotherapy sensitivity, and gene Mutator Phenotype in Patients with ovarian cancer. *JAMA.* — 2011; 306 (14): 1557–65.
10. *Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al.* Olaparib Maintenance Therapy in Platinum Sensitive Relapsed Ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 1382–1392.
11. *Покатаев И.А., Тюляндин С.А.* Практическая онкология. — 2015. — Т. 16, 1. — С. 13–30.
12. SGO Clinical Practice Statement: Genetic Testing for Ovarian Cancer // Society of Gynecologic Oncology [Электронный ресурс] URL: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/genetic-testing-for-ovarian-cancer/> (дата обращения: 19 июля 2016).
13. *Ledermann J.A., Sessa C., Colombo N.* On behalf of the ESMO Guidelines committee. eUpdate — Ovarian Cancer Treatment Recommendations (21/09/2016). Электронный ресурс. URL: <http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Non-Epithelial-Ovarian-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendations> (дата обращения: 30.11.2016).
14. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / Под ред. В.М. Моисеенко. — М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2016. — 524 с.

АВТОРЫ

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, в.н.с. отделения гинекологического, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: kiazo2@yandex.ru

Zhordania K.I., Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: kiazo2@yandex.ru

Паяниди Юлия Геннадиевна, доктор медицинских наук, с.н.с. отделения гинекологического, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Paianidi Yu.G., Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: paian-u@yandex.ru

Гокадзе Надежда Нестеровна, аспирант, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: nestorovng@yandex.ru

Gokadze N.N., Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: nestorovng@yandex.ru

Калиничева Екатерина Валерьевна, аспирант, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: evkalinicheva@mail.ru

Kalinicheva E.V., Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: evkalinicheva@mail.ru