

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ СОЛИТАРНЫХ И ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ РАКОВ

**Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, Е.М. Чевкина, Н.Н. Гокадзе,
М.Э. Эсенова, С.В. Винокурова**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, об особенностях клинических проявлений и морфологических форм опухолей при наследственных солитарных и первично-множественных злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы.

Материал и методы. В обзор включены результаты международных и отечественных исследований, посвященные этому вопросу.

Результаты. Подробное изучение клинических проявлений заболеваний с учетом гистологических форм опухолей пораженных органов при синдроме семейного рака молочной железы и рака яичников и мутаций генов BRCA1/2, а также при синдроме Линча и мутаций генов MMR показало, что существуют два молекулярно-генетических механизма канцерогенеза наследственных форм заболеваний органов женской репродуктивной системы.

Заключение. Определение не только органов, которые восприимчивы к злокачественной трансформации, но и преобладающих гистологических типов опухолей, характерных для известных наследственных синдромов, имеет большое значение для ранней диагностики, клинического ведения, лечения и профилактики таких заболеваний.

Ключевые слова: синдром семейного рака молочной железы и рака яичников, синдром Линча, полинеоплазия, мутации генов BRCA1/2, мутации генов MMR.

PHENOTYPIC HETEROGENEITY OF HEREDITARY SOLITARY AND MULTIPLE PRIMARY GYNECOLOGIC CANCERS

Yu.G. Payanidi, K.I. Zhordania, E.M. Chevkina, N.N. Gokadze, M.E. Esenova, S.V. Vinokurova

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to conduct a systematic analysis of the data available in current literature on the clinical features and morphologic types of tumors in cases of hereditary solitary and multiple primary malignant neoplasms of female reproductive system.

Materials and Methods. The review includes the results of international and national studies on this issue.

Results. The detailed examination of clinical presentations of the diseases considering histological types of tumors of the organs involved in cancer in cases of hereditary breast cancer and ovarian cancer syndrome, BRCA1/2 gene mutations, as well as in Lynch syndrome and MMR gene mutations revealed that there are two molecular — genetic mechanisms of carcinogenesis of hereditary types of the diseases of female reproductive system.

Conclusion. Identification of not only the organs that are susceptible to malignant transformation, but of predominant histological types of tumors, characteristic for known hereditary syndromes as well, is of great significance for early diagnosis, clinical management, treatment and prevention of such diseases.

Keywords: hereditary breast — ovarian cancer syndrome (HBOC), Lynch syndrome, polyneoplasia, BRCA1/2 gene mutations, MMR gene mutations.

Ежегодно в мире регистрируется 12,7 млн больных со впервые выявленными злокачественными новообразованиями, 1,2 млн из них приходится на заболевания органов женской репродуктивной системы. В России от рака органов репродуктивной системы ежегодно

погибает около 44 тыс. женщин [1]. Риск развития злокачественных новообразований может быть связан с урбанизацией и старением населения, ухудшением общей экологической ситуации, техногенными катастрофами, но особое место занимает наследственность. Мысль о значении генетических факторов в развитии злокачественных опухолей возникает, когда риск заболевания среди родственников больных превышает популяционный. В зависимости от того, на каком клеточном уровне произошла мутация — в гамете или соматической клетке, опухоли любой локализации могут быть наследственными, т.е. унаследованными, и ненаследственными, т.е. спорадическими. Для лиц, унаследовавших ген предрасположенности к раку органов женской репродуктивной системы, вероятность развития этих опухолей к 40–55 годам жизни достигает 85%. Общепопуляционный же риск развития рака органов женской репродуктивной системы, накопленный к 90 годам жизни женщин, достигает 6% [2].

Самой частой разновидностью семейных опухолевых заболеваний у женщин является наследственный рак молочной железы (РМЖ). Его вклад в общую встречаемость РМЖ составляет 5–10% [3]. «Классические» разновидности РМЖ ассоциированы с высоким риском развития рака яичников (РЯ), поэтому в литературе используется термин «синдром семейного рака молочной железы и рака яичников (РМЖ/РЯ)» (breast-ovarian cancer syndrome). По данным различных авторов, примерно 5–15% всех наблюдений заболевания РЯ возникает у женщин с генетической предрасположенностью [4–7], а синдром РМЖ/РЯ составляет примерно 65–85% от всех наследственных форм РЯ [8–10].

Риск развития злокачественных новообразований у женщин значительно повышается также и при синдроме Линча. Главным признаком этого синдрома является развитие в молодом возрасте опухолей толстой кишки (так называемый наследственный неполипозный колоректальный рак) и/или злокачественных опухолей эндометрия и яичников. Считается, что синдром Линча составляет 10–15% от всех наследственных форм РЯ [6, 8–11]. Однако следует подчеркнуть, что, несмотря на то что РЯ принадлежит к группе новообра-

зований эпителиального происхождения, тем не менее имеются существенные различия в клиническом течении и в морфологическом строении при этих двух синдромах, что связано, безусловно, с генетическими особенностями каждой опухоли [10–12].

Как известно, более чем в 90% наблюдений синдром РМЖ/РЯ обусловлен наличием мутаций в генах *BRCA1/2* [3], а синдром Линча — мутациями хотя бы одного из генов системы репарации неспаренных оснований (*MMR*): *MSH2*, *MLH1*, *MSH3* или *PMS2* [13, 14].

Преобладающим морфологическим типом РЯ, связанным с синдромом РМЖ/РЯ и мутациями генов *BRCA1/2*, является серозная аденокарцинома (80–85% наблюдений) [15]. При этом в 25% наблюдений источник заболевания — фаллопиевая труба [15], хотя другие авторы настаивают о более частом поражении. Эндометриоидная аденокарцинома яичников у таких больных встречается в 15–20% наблюдений, и канцерогенез никак не связывают с эндометриозом [15]. По данным FIGO, в общей популяции, так же как и у носителей мутаций в генах *BRCA1/2*, в большинстве случаев рак фаллопиевой трубы представлен серозной (55%) и эндометриоидной аденокарциномой (12%), а на оставшиеся 33% приходятся редкие формы [15]. Субклинические серозные и эндометриоидные поражения фаллопиевой трубы, а также преинвазивные поражения встречаются достаточно часто как в дистальном отделе, так и на всем ее протяжении [16, 17]. Этот факт заставил патологов и клиницистов признать, что именно эпителий маточной трубы является первоисточником возникновения большинства так называемых раков яичника и брюшины [17, 18]. Профилактические аднексэктомии у носителей мутаций в генах *BRCA1/2* позволяют выявлять до 7% бессимптомных ранних раков [19], а по некоторым данным — до 17% [20].

При синдроме Линча и мутациях генов *MMR* в 75% наблюдений карциномы яичников были эндометриоидными или эндометриоидно-светлоклеточными и лишь в 25% — серозными [15]. В 35–40% наблюдений возникновение этого заболевания обусловлено эндометриозом [15]. Значительный интерес вызывает изучение рака маточной трубы у носителей мутаций

генов *MMR*. Как правило, большинство из них диагностируется у больных первично-множественными злокачественными новообразованиями. При этом наряду с маточной трубой синхронно поражаются яичники и/или эндометрий, либо метастатически — толстая кишка [15].

Вместе с тем у женщин из семей с синдромом Линча наиболее распространенной злокачественной опухолью считают рак эндометрия. Около 1–5% рака тела матки накапливается в семьях, у 5% из них заболевание диагностируется в возрасте от 20 до 54 лет [21], а у 2% наряду с патологией тела матки в семейном анамнезе имеются сообщения о случаях колоректального рака, что характерно для синдрома Линча [22, 23]. Как правило, при синдроме Линча рак эндометрия является эндометриоидной аденокарциномой и относится к I типу. У больных-носительниц мутаций генов *BRCA1/2* первичный рак эндометрия диагностируется примерно в 10% наблюдений, и в 55–60% наблюдений из них представлен эндометриоидной аденокарциномой, а в 40–45% — серозной или смешанной серозно-эндометриоидной аденокарциномой [15]. Поэтому вопрос, является ли синдром РМЖ/РЯ фактором риска для развития серозного рака эндометрия II типа, остается открытым.

Также следует отметить, что первичный рак брюшины диагностируется примерно в 8–10% наблюдений только у носителей мутаций генов *BRCA1/2* при синдроме РМЖ/РЯ, а при наличии мутаций генов *MMR* при синдроме Линча, по данным мировой литературы, эта патология не встречается [15]. Вместе с тем если у носителей мутаций генов *BRCA1/2* метастатический канцероматоз брюшины раньше связывали только с первичным РЯ, то в последнее время взгляды изменились. Считается, что канцероматоз брюшины при синдроме РМЖ/РЯ может возникнуть при попадании опухоли в брюшную полость при раке трубы, а также при диссеминации серозного рака эндометрия II типа [15].

Стоит отметить, что в последнее время привычные рамки участия в канцерогенезе общеизвестных наследственных синдромов (синдрома РМЖ/РЯ и синдрома Линча) несколько расширились. В частности, в литературе все больше появляется сообщений

о злокачественном поражении шейки матки у носителей мутаций генов *BRCA1/2* при синдроме РМЖ/РЯ и у носителей мутаций генов *MMR* при синдроме Линча. Чаще всего у таких больных диагностируется серозная аденокарцинома цервикального канала. Причем у носителей мутаций генов *BRCA1/2* при синдроме РМЖ/РЯ серозные карциномы составляют 2/3 диагностируемого у них первичного рака шейки матки, а у носителей мутаций генов *MMR* при синдроме Линча — 1/3 первичного рака шейки матки [15]. Этот факт является большой неожиданностью для онкологов и представляет большой научный и клинический интерес, поскольку серозный рак — один из самых редких гистологических типов рака шейки матки. Он составляет 15–20% от всех видов рака шейки матки и 3,4% от всех аденокарцином этого органа [24]. Также при синдроме РМЖ/РЯ и синдроме Линча встречаются плоскоклеточный рак шейки матки и аденокарцинома эндоцервикального типа [15].

Кроме того, по имеющимся наблюдениям, еще одним проявлением наследственных синдромов могут быть первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН), которые развиваются в большинстве наблюдений из-за наличия мутаций в генах-супрессорах опухоли [25]. Поэтому риск развития полинеоплазии выше для лиц из наследственно отягощенных семей.

Напоминаем, что под первичной множественностью опухолей в настоящее время понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные (молочные железы, легкие и другие), а также мультицентрически один орган [25]. Классически ПМЗН по времени возникновения разделяют на синхронные (возникшие одновременно) и метастатические (возникшие через определенные промежутки времени). Сочетанный тип возникновения (синхронно-метастатический и метастатически-синхронный) может встречаться при тройной и более комбинации опухолей.

Установлено, что ПМЗН у носителей мутаций генов *BRCA1/2* выявляются в 55–60% наблюдений [15]. В 50% наблюдений одна

из опухолей представлена РМЖ, а у 30% из них имеет место первично-множественный рак обеих молочных желез [15]. Чаще всего РМЖ у носительниц мутаций генов *BRCA1/2* сочетается с метакронной злокачественной опухолью яичников (65–70% наблюдений). При этом РМЖ в большинстве наблюдений (95–97%) у таких больных диагностируется первой опухолью, а средний возраст возникновения этого заболевания составляет 48,4 года (диапазон 29–69 лет) [15]. Средний возраст возникновения РЯ при полинеоплазии составляет 56,8 лет (диапазон 39–73 года). Также РМЖ при полинеоплазии сочетается со злокачественными новообразованиями фаллопиевых труб (10% наблюдений), при этом выявляются только мутации гена *BRCA1* [15]. Во всех подобных наблюдениях рак маточной трубы обычно представлен серозной аденокарциномой, диагностируется второй метакронной опухолью как солитарный гинекологический рак либо в сочетании с поражением яичников и/или эндометрия. Средний возраст возникновения РМЖ у таких больных составляет 56,6 года (диапазон 40–68 лет), а рака маточной трубы — 62 года (от 45 до 67 лет) [15]. Первично-множественные гинекологические раки (шейки матки, эндометрия, фаллопиевых труб и яичников) у носительниц мутаций генов *BRCA1/2* выявляются крайне редко — в 1–2% наблюдений [15], если учитывать только абсолютные морфологические критерии первичной множественности опухолей, т.е. различные гистологические типы новообразований перечисленных выше локализаций. Рак толстой кишки у носительниц мутаций генов *BRCA1/2* выявляется только в 4–5% наблюдений [15].

У носительниц мутаций генов *MMR* при полинеоплазии РМЖ выявляется примерно в 5% наблюдений и сочетается, как правило, с гинекологическим раком (эндометрия и яичников) [15]. При этом средний возраст больных с РМЖ у носительниц мутаций генов *MMR* при полинеоплазии составил 43,4 года (диапазон 36–54 года), что значительно меньше среднего возраста возникновения РМЖ у носительниц мутаций генов *BRCA1/2* (48,4 года; диапазон 29–69 лет) [15]. Гинекологический рак у носительниц мутаций генов *MMR* при полинеоплазии диагностиру-

ется в 8–9% наблюдений [15]. Чаще всего при этом поражаются эндометрий и яичники. Сообщений о выявлении рака маточной трубы при синдроме Линча в мировой литературе найдено не было. Также у носительниц мутаций генов *MMR* при полинеоплазии диагностируются злокачественные новообразования мочевыделительной системы (12–15% наблюдений) и колоректального тракта (40–45% наблюдений) [15]. Колоректальный рак примерно в 50% наблюдений сочетается со злокачественной опухолью эндометрия. В 10% наблюдений эти опухоли выявляются синхронно, а в 90% наблюдений — метакронно [15]. При этом рак эндометрия и рак толстой кишки могут диагностироваться первой метакронной опухолью примерно с одинаковой частотой.

Средний возраст возникновения РЯ у носительниц мутаций генов *MMR* при полинеоплазии составляет 39,5 года (от 20 до 65 лет) [15]. Средний возраст возникновения рака толстой кишки у носительниц мутаций генов *MMR* при полинеоплазии в сочетании со злокачественными новообразованиями яичников составляет 40 лет (диапазон 21–66 лет) [15]. Средний возраст возникновения рака толстой кишки у носительниц мутаций генов *MMR* при полинеоплазии в сочетании со злокачественным новообразованием эндометрия составляет 48,2 года (диапазон 16–77 лет) [15]. Средний возраст возникновения рака эндометрия у таких больных составляет 50,4 года (диапазон 32–52 года) [15].

У носительниц мутаций генов *MMR* при полинеоплазии злокачественные новообразования мочевыделительной системы (почки, мочеточники, мочевой пузырь) часто сочетаются с гинекологическими раками (эндометрия и яичников). При этом, как правило, у таких больных опухоли бывают метакронными, и первой первичной опухолью диагностируется гинекологический рак [15].

Таким образом, при полинеоплазии у носительниц мутаций генов *BRCA1/2* чаще всего диагностируют РМЖ, РЯ, рак маточных труб и серозный рак эндометрия, при этом опухоли обычно метакронные и РМЖ — первое заболевание [15]. У носительниц мутаций генов *MMR* при полинеоплазии чаще всего встречается колоректальный рак и рак эндометрия,

а также рак органов мочевыделительной системы в сочетании с гинекологическим раком (рак эндометрия и РЯ), причем гинекологический рак — первое заболевание [15, 25]. Это еще раз подтверждает существование двух разных моделей канцерогенеза наследственных форм опухолей органов женской репродуктивной системы, что особенно важно для оптимизации профилактики, ранней диагностики и мониторинга этих заболеваний.

Заключение

Подробное изучение клинических проявлений заболеваний с учетом гистологических форм опухолей пораженных органов при синдроме РМЖ/РЯ и мутаций генов *BRCA1/2*, а также при синдроме Линча и мутаций генов *MMR* показало, что существуют два молекулярно-генетических механизма канцерогенеза наследственных форм заболеваний женской репродуктивной системы. На сегодняшний день уже установлено, что не только яичники и маточные трубы, но и эндометрий может быть источником диссеминированного серозного канцероматоза органов брюшной полости у носительниц мутаций генов *BRCA1/2*. Однако вопрос о возможном первичном пора-

жении серозной аденокарциномой шейки матки у таких больных еще остается открытым. Тем не менее с учетом гетерогенности поражений при синдроме РМЖ/РЯ можно предположить, что восприимчивым к серозной злокачественной трансформации у носителей мутаций генов *BRCA1/2* может быть эпителий всей мюллеровой системы, включая яичники, фаллопиевы трубы, эндометрий, эндоцервикс и, возможно, брюшину, которая не относится к мюллеровой системе. Однако эта концепция требует дальнейшего подтверждения и доказательств. Более того, предполагают, что наличие какого-либо наследственного генетического дефекта делает его носителя более восприимчивым к возникновению различных онкологических заболеваний, не свойственных для конкретного семейного синдрома. Определение не только органов, которые восприимчивы к злокачественной трансформации, но и преобладающих гистологических типов опухолей, характерных для известных наследственных синдромов — синдрома РМЖ/РЯ и синдрома Линча — имеет большое значение для ранней диагностики, клинического ведения, лечения и профилактики таких заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов // Онкогинекология. — 2018. — № 3. — С. 55–62.
2. Акуленко Л.В. Клиническая лекция о наследственном раке органов женской репродуктивной системы // Онкогинекология. — 2012. — № 1. — С. 24–32.
3. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. — 2010. — Т. 11. — № 4. — С. 258–266.
4. Claus E.B., Schildkraut J.M., Thompson W.D., Risch N.J. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer*. 1996;77:2318–2324.
5. Boyd J. Molecular genetics of hereditary ovarian cancer. *Oncology*. 1998;12:399–406.
6. Rubin S.C., Blackwood M.A., Bandera C., Behbakht K., Benjamin I., Rebbeck T.R., Boyd J. *BRCA1*, *BRCA2*, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer populations: relationship to family history and implications for genetic testing. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:670–677.
7. Pal T., Permuth-Wey J., Betts J.A., Krischer J.P., Fiorica J., Arango H., et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104:2807–2816.
8. Bewtra C., Watson P., Conway T., Read-Hippee C., Lynch H.T. Hereditary ovarian cancer: a clinicopathological study. *Int J Gynecol Pathol*. 1992;11:180–187.
9. Malander S., Rambech E., Kristoffersson U., Halvarsson B., Ridderheim M., Borg A., Nilbert M. The contribution of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome to the development of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;101:238–243.
10. Lynch H.T., Casey M.J., Snyder C.L., Bewtra C., Lynch J.F., Butts M., Godwin A.K. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol*. 2009;3:97–137.

11. Lynch H.T., Casey M.J., Lynch J., White T.E., Godwin A.K. Genetics and ovarian carcinoma. *Semin Oncol.* 1998 Jun; 25(3):265–280.
12. Watson P., Bützow R., Lynch H.T., Mecklin J.P., Järvinen H.J., Vasen H.F., et al; International collaborative group on HNPCC. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol.* 2001 Aug;82(2): 223–228.
13. Geary J., Sesieni P., Houlston R., et al. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Fam Cancer.* 2008;7:163–172.
14. Rossel M., Schuffenecker I., Schlumberger M., et al. Detection of a germline mutation at codon 918 of the RET proto-oncogene in French MEN 2B families. *Hum Genet.* 1995; 95(4):403–406.
15. Casey M.J., Bewtra C., Lynch H.T., Snyder C., Stacy M., Watson P. Phenotypic heterogeneity of hereditary gynecologic cancers: a report from the Creighton hereditary cancer registry. *Familial Cancer.* 2013;12(4):719–740.
16. Young R.H. Neoplasms of the fallopian tube and broad ligament: a selective survey including historical perspective and emphasizing recent developments. *Pathology.* 2007;39:112–124.
17. Roh M.H., Kindelberger D., Crum C.P. Serous tubal intraepithelial carcinoma and the dominant ovarian mass: clues to serous tumor origin? *Am J Surg Pathol.* 2009; 33:376–383.
18. Folkins A.K., Jarboe E.A., Roh M.H., Crum C.P. Precursors to pelvic serous carcinoma and their clinical implications. *Gynecol Oncol.* 2009;113:391–396.
19. Finch A., Shaw P., Rosen B., Murphy J., Narod S.A., Colgan T.J. Clinical and pathological findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol.* 2006;100:58–64.
20. Powell C.B., Kenley E., Chen L., et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol.* 2005;23:127–132.
21. Gruber S.B., Thompson W.D. A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5:411–417.
22. de la Chapelle A. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer.* 2005;4:233–237.
23. Baglietto L., Lindor N.M., Dowty J.G., et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:193–201.
24. Zhou C., Gilks C.B., Hayes M., Clement P.B. Papillary serous carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22:113–120.
25. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Паукер В. и др. Полинеоплазия органов репродуктивной системы и толстой кишки // Онкогинекология. — 2016. — № 1. — С. 12–17.

АВТОРЫ

Паяниди Юлия Геннадьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Payanidi Ulia G., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru

Zhordania Kirill I., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru

Чевкина Елена Максимовна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией регуляции клеточных и вирусных онкогенов НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: tchevkina@mail.ru

Tchevkina Elena M., PhD, Chief of the Oncogenes Regulation Laboratory, Institute of Carcinogenesis of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: tchevkina@mail.ru

Гокадзе Надежда Несторовна, аспирант отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: NestorovnaNG@yandex.ru

Gokadze Nadezda N., Post-graduate student of the Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: NestorovnaNG@yandex.ru

Эсенова Мээрим Эсеновна, аспирант отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: m.esenovna@mail.ru

Esenova Meerim E., Post-graduate student of the Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: m.esenovna@mail.ru

Винокурова Светлана Владимировна, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной биологии вирусов, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: vinokourova@mail.ru

Vinokourova Svetlana V., PhD. (Biol.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: vinokourova@mail.ru