

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МАСТЭКТОМИЯ У НОСИТЕЛЬНИЦЫ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *PTEN* И *CHEK2*, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА РАЗНЫЕ НЕОПЛАТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

**Т. П. Казубская¹, М. Б. Курбанова¹, Ф. Х. Шидакова¹, В. М. Козлова¹, О. Т. Хван¹,
С. Н. Михайлова¹, С. С. Сорокина², Л. В. Мехеда¹**

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

² Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Смоленск

*Прогресс в развитии геномных технологий и расширение генетического тестирования привели к идентификации герминальных мутаций у одного индивида в двух и более специфических генах, связанных с развитием неоплазий. Это состояние, включающее комбинацию патогенных мутаций в разных генах, получило название «Multilocus inherited neoplasia allele syndrome (MINAS)» или мультилокусный аллельный синдром наследственных неоплазий. В настоящее время все еще остается неизвестной значимость носительства патологических вариантов нескольких генов, ответственных за развитие разных опухолевых синдромов. В данной статье мы приводим клинический случай пациентки с сочетанием патогенных мутаций в генах *PTEN* и *CHEK2*, ассоциированных с редкими неопластическими наследственными синдромами (Cowden и Ли-Фраумени тип 2), чтобы оценить особенности фенотипического проявления обнаруженного генотипа.*

Ключевые слова. Мультилокусный аллельный синдром наследственных неоплазий, *PTEN*, *CHEK2*, множественные фиброаденомы, профилактическая мастэктомия.

PREVENTIVE MASTECTOMY IN A CARRIER OF GENE *PTEN* AND *CHEK2* MUTATIONS, RESPONSIBLE FOR VARIOUS NEOPLASIA SYNDROMES

**T. P. Kazubskaya¹, M. B. Kurbanova¹, F. Kh. Shidakova¹, V. M. Kozlova¹, O. T. Khvan¹,
S. N. Mikhailova¹, S. S. Sorokina², L. V. Mekheda¹**

¹ Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Smolensk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk

*The progress in the development of genomic technologies and the expansion of genetic testing have contributed to the identification of germline mutations in one individual in two and more specific genes associated with the development of neoplasia. This phenomenon involving a combination of pathogenic mutations in different genes has been called: "Multilocus inherited neoplasia allele syndrome (MINAS)". At present the significance of the carriage of pathological variants of several genes, responsible for the development of various tumor syndromes still remains unknown. This article presents the clinical case of a patient with a combination of pathogenic mutations in *PTEN* and *CHEK2* genes associated with rare inherited neoplasia syndromes (Cowden and Li-Fraumeni type 2) in order to assess the features of phenotypic manifestation of genotype identified.*

Keywords: Multilocus inherited neoplasia allele syndrome (MINAS), *PTEN*, *CHEK2*, multiple fibroadenomas, preventive mastectomy.

Введение

Генетические исследования, проведенные за последние три десятилетия, привели к идентификации более 100 генов, таких как *CHEK2*, *PTEN*, *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CDH1*,

STK11, *RAD51*, *BLM*, *PALB2* и др., герминальная мутация в одном из которых связана с высоким, умеренным или низким риском развития разных типов рака. Наследственные онкологические синдромы составляют 5–10%

от всех онкологических больных, связанных с мутациями в специфических генах и характеризующихся фенотипической изменчивостью [1]. Эта изменчивость может быть обусловлена разными причинами, такими как локусная гетерогенность (обусловленная мутациями в разных генах, способных вызывать одно и то же заболевание), аллельная гетерогенность (когда разные мутации в одном и том же гене являются причиной различной степени тяжести клинического проявления одного и того же заболевания), модифицирующее влияние генов, влияние факторов окружающей среды. Другой причиной может быть наличие у одного и того же индивида двух и более аллелей генов наследственной предрасположенности к раку.

До недавнего времени молекулярное генетическое тестирование было ограниченным и дорогостоящим мероприятием. Развитие геномных технологий, включающих секвенирование нового поколения и генетические мультигенные панели, позволяющих одновременно секвенировать множество генов, привело к расширению генетического тестирования и увеличило способность идентифицировать высоко- и низкопенетрантные гены, повреждение которых являются причиной неоплазий. За последние 6 лет в литературе появились сведения об идентификации патогенных вариантов мутаций в нескольких генах у одного пациента. Это состояние сочетания патогенных мутаций в двух и более генах у одного и того же пациента получило название, известное в литературе как «Multilocus inherited neoplasia allele syndrome (MINAS)» или мультилокусный аллельный синдром наследственных неоплазий [2].

В настоящее время все еще остается неизвестной значимость носительства патологических мутаций в нескольких генах, ответственных за разные синдромы, ассоциированные с неоплазиями. Клиническое распознавание пациентов с генотипом, включающим комбинацию патогенных мутаций в разных генах, диктует необходимость изучения особенностей фенотипического проявления этого состояния, указанного выше как MINAS. Это

необходимо не только из-за риска малигнизации ассоциированных с ними доброкачественных образований, но и для определения степени тяжести манифестации, времени клинического проявления специфически ассоциированных неоплазий и первично-множественных опухолей, которые у их носителей в течение жизни возникают в разном возрасте.

В данной статье мы приводим клиническое наблюдение пациентки с сочетанием патогенных вариантов генов *PTEN* и *CHEK2*, ассоциированных с редкими наследственными синдромами, чтобы оценить особенности фенотипического проявления обнаруженного генотипа. Изучение случаев мультилокусного аллельного синдрома наследственной неоплазии (MACHN) или (MINAS) имеет большое клиническое значение, поскольку позволит оптимизировать тактику ведения таких пациентов и разработать возможности профилактических мероприятий у их родственников.

Результаты

Описание клинического случая **заболевания пациентки П.**

Девочка 14 лет с многоузловыми образованиями в молочных железах, галактореей, болями в молочных железах, множественными узлами в щитовидной железе направлена в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с предварительным диагнозом синдром МЭН1. При осмотре отмечается макроцефалия (окружность головы 60 см.), гипертелоризм, на коже лица веснушки, щитовидная железа при пальпации неравномерно уплотнена, молочные железы увеличены, в обеих пальпируются множественные плотные образования (рис. 1). В области левого плеча образование округлой формы размерами 2,5×2,0 см без четких границ, мягкоэластической консистенции, болезненное при пальпации. На коже волосистой части головы, в левой теменной области, уплотнение плотноэластической консистенции.

Из анамнеза. Родилась от первой беременности, недоношенная (масса 1500), наблюдалась у невропатолога (гидроцефальный синдром,



Рис. 1. Макромастия у ребенка 14 лет. Вид в профиль (а) и анфас (б)

мышечный гипертонус), задержка темпов речевого развития, ходит с 1,5 лет. В школе с 8 лет, училась хорошо. В 4 года удалена кавернозная лимфангиома передней грудной стенки, в 8 лет невринома 1 пальца правой кисти, аденотонзилэктомия. В 10 лет удалена кавернозная гемлимфангиома мягких тканей теменной области. С 13,5 лет беспокоит галакторея, жалуется на боли в молочных железах.

Выполнено обследование органов брюшной полости и малого таза, патологии не выявлено. В щитовидной железе обнаружен многоузловой зоб. На УЗИ молочных желез отмечаются отдельно лежащие и сливающиеся друг с другом множественные узловые образования с четкими, неровными контурами (R — от 2×2 мм до 44×28×28 мм, L — от 5×3 мм до 35×26×22 мм), пониженной эхогенности, с низкой васкуляризацией. При УЗИ подмышечные лимфатические узлы справа до 16×6 мм, гипоэхогенные, структура стерта, кровоток не усилен; слева сливаются между собой, наибольший лимфатический узел размером 20×10 мм, структура реактивного характера. Заключение: картина множественных фиброаденом молочных желез.

Молекулярно-генетическое исследование. Фенотип пациентки и клиническая картина заболевания послужили поводом для консультации врача генетика. С предварительным диагнозом, синдром множественных гамартом (синдром Cowden), назначено молекулярно-генетическое исследование, которое проводилось в МГНЦ им. акад. Н. П. Бочкова. Методом секвенирования нового поколения (NGS) с использованием прибора NextSeq500 (Illumina, США) поведено исследование панели из 415 ге-

нов, ассоциированных с раком. Выявлена герминальная мутация сайта сплайсинга в 6 интроне гена *PTEN* (с.634+3A>G и с.634+4A>C) не ясного клинического значения, с неизвестной частотой в популяции. Также обнаружен патогенный нуклеотидный вариант в гене *CHEK2* (с.1100delC, р.Thr367fs) экзон11, в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания. Выявленная у пациентки мутация в гене *CHEK2* подтверждена секвенированием по Сэнгеру.

Чтобы оценить влияние обнаруженных вариантов с.634+4A>C и с.634+3A>G на структуру мРНК *PTEN*, проведены биоинформатический анализ и ОТ-ПЦР анализ РНК, выделенной из мононуклеаров периферической крови с последующим секвенированием полученных ПЦР-продуктов по Сэнгеру. В результате выявлена aberrантная изоформа мРНК *PTEN* с пропуском 6 экзона, приводящего к образованию преждевременного стоп-кодона и укорочению белка на 231 аминокислоту. По совокупности данных вариант с.634+4A>C следует расценивать как вероятно-патогенный, тогда как вариант с.634+3A>G не влияет на сплайсинг. Выявленных патогенных вариантов *PTEN* и *CHEK2* у матери не обнаружено, отец для исследования не доступен.

На основании данных фенотипа пациентки и выявленного у нее вероятно патогенного варианта *PTEN* (с.634+4A>C) подтвержден диагноз синдрома Cowden (CS; OMIM158350). Для данного синдрома характерны макроцефалия, множественные гамартомы (папилломы полости рта, трихолемомы, гамартомы волосяных фолликулов, ангиомы и липомы, акральные кератозы, встречающиеся у 90% пациентов) [3].



Рис. 2. Этап выделения ткани молочной железы, замещенной множественными фиброаденомами (а); макропрепарат, удаленная молочная железа (б)

Вторая обнаруженная у пациентки герминальная мутация в гене *CHEK2* (с.1100delC) ассоциируется с синдромом Ли-Фраумени, тип 2 (ОМIM#609265), для которого характерен высокий риск развития рака молочной железы. Оба синдрома имеют аутосомно-доминантный тип наследования и повышенный риск малигнизации гамартром, возникающих у носителей этих синдромов, а также в течение жизни риск развития неоплазий разных органов.

Хирургическое лечение. У девочки к 15 годам клиническая картина молочных желез была представлена множественными узловыми образованиями, которыми была замещена вся ткань молочных желез. Раннее развитие и агрессивность течения заболевания молочных желез обусловлено влиянием патогенных мутаций в генах *PTEN* и *CHEK2*, способствующих онкогенезу. Высокий риск развития мультифокального и билатерального рака молочных желез стал причиной для их профилактического удаления.

Во время хирургического удаления ткань обеих молочных желез в операционном поле представляла собой множественные опухолевые узлы, практически полностью замещающие ткань молочной железы, с вовлечением фасциального края, часть узлов была плотно спаяна с кожей. Здоровая ткань в правой и левой молочных железах макроскопически не определялась (рис. 2 а, б).

Гистологическое исследование показало, что ткань удаленных молочных желез представлена множественными, тотально расположенными в железах опухолевыми узлами с четкими границами от 0,3 до 3 см в диаметре (рис. 3 а, б). Некоторые опухолевые узлы имеют строение периканаликулярной или смешанной фиброаденомы, большинство опухолевых узлов обеих молочных желез имеют строение тубулярной аденомы (рис. 4). Все они, в т. ч. расположенные в краях резекции железы, окружены фиброзной капсулой. Признаков злокачественного роста в пределах исследо-

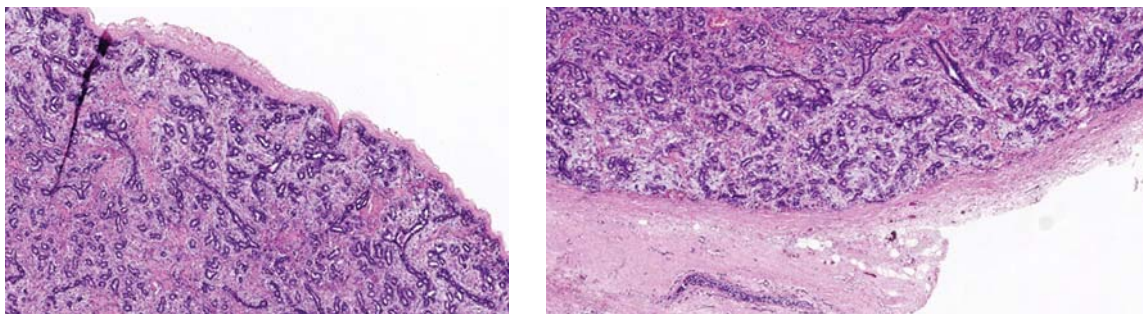


Рис. 3. Гистологическая картина удаленного узла (а); удаленный узел, четко отграниченный от прилегающей ткани молочной железы (б). Окраска гематоксилином и эозином, X50

ванного материала не обнаружено. Заключение: множественные тубулярные аденомы и фиброаденомы (аденоматоз и фиброаденоматоз) обеих молочной желез.

Во время операции, после двухсторонней подкожной мастэктомии, пациентке проведена одномоментная реконструкция имплантами (рис. 5).

Обсуждение. На основании данных фенотипа и молекулярно-генетических исследований у пациентки установлен диагноз: мультилокусный аллельный синдром наследственных неоплазий, известный в литературе как MINAS (Multi-locus Inherited Neoplasia Allele Syndrome) [4]. Термин MINAS был предложен более 6 лет назад; осведомленность об этом синдроме возросла по мере увеличения числа публикаций, в которых, главным образом, оценивалась тяжесть проявления заболевания у носителей [5]. Следует отметить, что, по данным литературы, наиболее изученными являются пациенты с сочетанием герминальных патогенных мутаций в генах *BRCA1/BRCA2*. Как было показано, фенотип заболевания этих пациентов не был значительно более тяжелым, по сравнению с таковым у пациентов с единственной мутацией в гене *BRCA1* или гене *BRCA2* [6].

Клинический случай комбинации, вероятно, патогенного варианта гена *PTEN* и патогенного варианта гена *CHEK2* позволяет характеризовать фенотипическую тяжесть проявления заболевания, объяснить причину их возникновения и оценить последствие сложного взаимодействия мультилокусного аллельного наследования синдромов Cowden и Ли Фраумени 2. Ген *PTEN* является опухолевым супрессором, кодирует фосфатазу двойной специфичности, классически подавляет активность пути PI3K/AKT/mTOR, приводя к аресту G1 клеточного цикла и/или к апоптозу [7]. Изменение функции *PTEN* (отсутствие его активности в клетке) вызывает нарушение регуляции сигнального пути киназы фосфоинозитид-3 (PI3K) и других сигнальных путей, что ведет к избыточному росту и пролиферации клеток [7]. Герминальные мутации в гене *PTEN* ассоциируются с несколькими высоковариабельными синдромами, объединенными

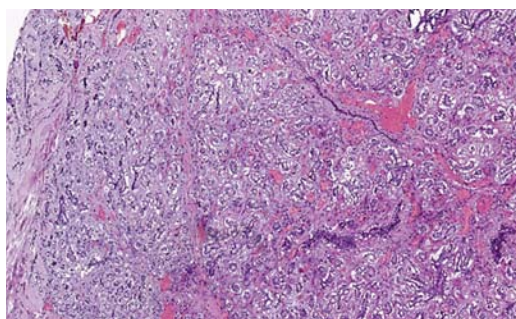


Рис. 4. Гистологическое исследование узла демонстрирует строение периканаликулярной фиброаденомы. Окраска гематоксилином и эозином, X200

общим названием «*PTEN* гамартомо-опухолевые синдромы», такими как синдром Cowden; Банаяна-Райли-Рувалкаба (гамартоматозные полипы желудочно-кишечного тракта, возникающие у 50% индивидов, липоматоз, макроцефалия, гемангиомы, пигментные пятна на половом члене) [8]; синдром Proteus (мультисистемное расстройство с аутизмом, макроцефалией, асимметрией лица, врожденной гемигипертрофией, эпидермальными невусами; Ювенильный полипоз (у части больных находят мутацию в гене *PTEN*) [9]. Эти синдромы характеризуются сходными, перекрывающимися фенотипическими аномалиями, но ясной связи с генотипом не определено. Риск развития рака наиболее выражен при синдроме Cowden. Это редкое мультисистемное заболевание, описанное в 1963 году, при котором, помимо гамартом, наблюдался высокий риск малигнизации эндометрия, щитовидной железы, кишечника, иногда почки, нервной системы [10]. Рак молочной железы



Рис. 5. Интраоперационное фото пациентки после двухсторонней подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией имплантами

(РМЖ) признан наиболее частым злокачественным новообразованием (для мужчин и женщин), ассоциированным с синдромом Cowden, развитие которого оценивается от 25% до 50% в течение жизни [11, 12, 13].

Выявленный у пациентки патогенный вариант гена *CHEK2* (с.1100delC, р.Thr367fs) в 11 экзоне в гетерозиготном состоянии не имеет характерных фенотипических аномалий. Ген *CHEK2* (Checkpoint Kinase 2) (ОМIM*604373) является протеинкиназой, которая активируется в ответ на повреждение ДНК, участвует в остановке клеточного цикла [14]. Это высококонсервативный ген и, как сообщалось, не имеет четкой фенотип-генотип корреляции, однако, герминальные мутации являются причиной синдрома Ли-Фраумени тип 2 и многократно увеличивают риск малигнизации молочных желез, толстой кишки и других органов [15]. Мутация *CHEK2**1100delC является основным патогенным вариантом в европейской популяции, которая увеличивает риск развития рака молочной железы в два-три раза. Интересным являются эпидемиологическое и семейное исследования, где было предположено, что риск, связанный с носительством *CHEK2**1100delC, модифицируется другими генетическими факторами [16,17].

При этих синдромах (Cowden и Ли-Фраумени тип 2) молекулярная диагностика часто стоит впереди клинической. Следует отметить, что необычное течение заболевания у пациентки связано с ранним, быстро нарастающим проявлением изменений в ткани молочных желез. В короткий срок тубулярные аденомы и фиброаденомы заместили практи-

чески всю ткань молочных желез. Агрессивное течение заболевания стало причиной профилактической мастэктомии, при которой макроскопически здоровая ткань в железах практически не определялась. Наличие необычного фенотипического проявления заболевания у пациентки может быть обусловлено носительством патогенных вариантов двух генов, нарушенная функция которых синергически привела к выраженным изменениям в молочных железах.

Заключение

Описанный случай феномена мультилокусного аллельного синдрома наследственной неоплазии связан с более тяжелой клинической манифестацией, первоначально проявившейся у юной пациентки изменением в молочных железах. В течение дальнейшей жизни она нуждается в длительном наблюдении онколога, гинеколога, проктолога и эндокринолога. При достижении репродуктивного возраста и планировании беременности рекомендуется пренатальная диагностика, поскольку выявленные герминальные мутации могут быть переданы потомкам с вероятностью 50%. Знание генетически обусловленных неоплазий, связанных с этим неопластическими синдромами, позволит разработать стратегию мониторинга, профилактических мероприятий и целенаправленное лечение таких пациентов. Информация о категории пациентов с сочетанием герминальных патогенных мутаций станет в будущем все более узнаваемой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Foulkes W. D. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 2008;359:2143–53. DOI: 10.1056/NEJMra0802968.
2. Whitworth J., Skytte A.-B., Sunde L., Lim D. H., Arends M. J., et al. Multilocus inherited neoplasia alleles syndrome. *JAMA Oncol* 2016. Vol. 2(3). P. 373–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4771.
3. Eng C., Peacocke M. PTEN and inherited hamartoma-cancer syndromes. *Nat Genet.* 1998. Vol. 19(3). P. 223. DOI: 10.1038/897.
4. McGuigan A., Whitworth J., Andreou A., Hearn T. Genomics England Research Consortium, Tischkowitz M, Maher ER. Multilocus Inherited Neoplasia Allele Syndrome (MINAS): an update. *Eur J Hum Genet.* 2022. Vol. 30(3). P. 265–270. DOI: 10.1038/s41431-021-01013-6.
5. Whitworth J., Skytte A. B., Sunde L., Lim D. H., Arends M. J., et al. Multilocus Inherited Neoplasia Alleles Syndrome: A Case Series and Review. *JAMA Oncol.* 2016. Vol. 2(3). P. 373–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4771.

6. *Rebbeck T. R., Friebel T. M., Mitra N., Wan F., Chen S., Andrulis I. L., et al.* Inheritance of deleterious mutations at both *BRCA1* and *BRCA2* in an international sample of 32,295 women. *Breast Cancer Res.* 2016. Vol. 18(1). P. 112. DOI: 10.1186/s13058-016-0768-3.
7. *Sansal I., Sellers W. R.* The biology and clinical relevance of the PTEN tumor suppressor pathway. *J Clin Oncol.* 2004. Vol. 22(14). P. 2954–63. DOI: 10.1200/JCO.2004.02.141.
8. *Gorlin, R. J., Cohen, M. M., Condon, L. M. & Burke, B. A.* *Am. J. Med. Genet.* 1992. Vol. 44. P. 307–314. DOI: 10.1002/ajmg.1320440309
9. *Ko, F. Y., Wu, T. C. & Hwang, B.* *Acta Paediatr.* 1995. Vol. 36. P. 197–202.
10. *Weary P. E., Gorlin R. J., Gentry W. C. Jr., Comer J. E., Greer K. E.* Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease). *Arch Dermatol.* 1972. Vol. 106(5). P. 682–690.
11. *Tan M. H., Mester J., Peterson C., et al.* A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet.* 2011. Vol. 88(1). P. 42–56. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.11.013.
12. *Hanssen A. M., Fryns J. P.* Cowden syndrome. *J Med Genet.* 1995; 32(2):117–119.
13. *Marsh D. J., Coulon V., Lunetta K. L., Rocca-Serra P., Dahia P.L., et al.* Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum Mol Genet.* 1998; 7(3):507–15. DOI: 10.1093/hmg/7.3.507.
14. *Bell, D. W., Varley, J. M., Szydlo, T. E., Kang, D. H., Wahrer, D. C. R., Shannon, K. E., et al.* Heterozygous germ line *hCHK2* mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science.* 1999. Vol. 286. P. 2528–2531. DOI: 10.1126/science.286.5449.2528.
15. *Lee, S. B., Kim, S. H., Bell, D. W., Wahrer, D. C. R., Schiripo, T. A., Jorzak, M. M., et al.* Destabilization of *CHK2* by a missense mutation associated with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. P.8062–8067.
16. *Muranen T. A., Greco D., Blomqvist C., Aittomäki K., Khan S., Hogervorst F., et al.* Genetic modifiers of *CHEK2*1100delC* associated breast cancer risk. *Genet. Med.* 2017. Vol. 19(5). P. 599–603. DOI: 10.1038/gim.2016.147.
17. *Antoniou A. C., Pharoah P. D.P., McMullan G., Day N. E., Stratton M. R., Peto J., Ponder B. J., Easton D. F.* A comprehensive model for familial breast cancer incorporating *BRCA1*, *BRCA2* and other genes. *Br. J Cancer.* 2002. Vol. 86 (1). P. 76–83.

АВТОРЫ

Казубская Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической цитологии отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, ORCID 0000-0001-5856-0017, eLibrary SPIN-код 5224-5820, e-mail: oncogen5@ronc.ru

Kazubskaya Tatiana P., Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate of the Laboratory of Clinical Cytology of the Department of Morphologic and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors of Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N. N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, tel: 8(499)3249214; ORCID 0000-0001-5856-0017, eLibrary SPIN-code 5224-5820, e-mail: oncogen5@ronc.ru

Курбанова Мавзуна Бахромовна, врач-ординатор отдела онкомаммологии НИИ клинической онкологии им. Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, kurbanova.mavzuna@yandex.ru

Kurbanova Mavzuna B., Resident Doctor of the Department of Breast Oncology of Scientific Research Center of Clinical Oncology named after N. N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, kurbanova.mavzuna@yandex.ru

Шidakova Фатима Хыйсаевна, аспирантка МГМСУ им. А. И. Евдокимова на базе отдела онкомаммологии НИИ клинической онкологии им. Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: shidakova_f@mail.ru

Shidakova Fatima K., Post Graduate Student of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov on the basis of the Department of Breast Oncology of Scientific Research Center of Clinical Oncology named after N. N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: shidakova_f@mail.ru

Козлова Валентина Михайловна, врач-генетик отделения научно консультативного НИИ ДОГ, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115485, Москва, Каширское шоссе, д. 24, ORCID0000-0002-0442-5810, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru

Kozlova Valentina M., Medical Geneticist of the Scientific Advisory Department of Research Institute of Paediatric Oncology and Hematology of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 115485, Moscow, Kashirskoye highway, 24, ORCID 0000-0002-0442-5810, email: valentina-mk2011@yandex.ru

Хван Ольга Тимофеевна, врач-патологоанатом отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: optio1@rambler.ru

Khvan Olga T., Medical Pathologist of the Department of Department of Morphologic and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors of Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N. N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: optio1@rambler.ru

Михайлова Светлана Николаевна, кандидат медицинских наук заведующая отделением научно-консультативным НИИ ДОГ, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115485, Москва, Каширское шоссе, д. 24, ORCID0000-0002-9502-072X, e-mail: astra-sn@mail.ru

Mikhailova Svetlana N., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Head of the Scientific Advisory Department of Research Institute of Paediatric Oncology and Hematology of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 115485, Moscow, Kashirskoye highway, 24, ORCID 0000-0002-9502-072X, e-mail: astra-sn@mail.ru

Сорокина София Сергеевна, студентка лечебного факультета ФГБУ ВО Смоленского ГМУ Минздрава России; 145902, г. Смоленск, ул. Крупской 28, e-mail: sonya_srk@mail.ru

Sorokina Sofia S., Student of the Faculty of General Medicine of Federal State Budgetary Institution of Higher Education Smolensk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 145902, Smolensk, Krupskoy street, 28, e-mail: sonya_srk@mail.ru

Мехеда Лариса Владимировна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клинической цитологии отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, ORCID 0000-0002-6445-9983, e-mail: lmeheda@gmail.com

Mekheda Larisa V., Ph.D. in Biological Sciences, Chief of the Laboratory of Clinical Cytology of the Department of Morphologic and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors of Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N. N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, ORCID 0000-0002-6445-9983, e-mail: lmeheda@gmail.com