

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СУРРОГАТНОГО ТИПИРОВАНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В БИОПСИЙНОМ И ОПЕРАЦИОННОМ МАТЕРИАЛЕ

Ю.С. Круминь², В.А. Хайленко^{1,2}, Н.А. Козлов¹, Г.Ю. Черемис¹, Д.В. Хайленко^{1,2}, Е.В. Артамонова¹, Е.И. Коваленко¹, А.Ю. Волков¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Цель исследования: анализ конкордантности суррогатного подтипа рака молочной железы (РМЖ), определенного при иммунофенотипировании биопсийного и операционного материала, и взаимосвязи с прогнозом заболевания.

Материалы и методы: в настоящее ретроспективное исследование было включено 170 больных в возрасте от 33 до 87 лет (средний возраст 55 лет), проходивших лечение в период с 2010 по 2020 г. Оценка экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), рецептора прогестерона (РП), онкобелка Her2/neu, индекса пролиферации (индекс Ki-67) и распределение на суррогатные подтипы были выполнены в соответствии со стандартными протоколами ASCO/CAP (2018–2020) и рекомендациями Сан-Галленовской конференции 2015–2019 гг.

Результаты: иммунофенотипирование РМЖ в парах «кор-биопсия — операционный материал» в группе больных без неoadъювантной терапии (НАТ) выявило клинически значимое изменение суррогатного подтипа РМЖ у 20 (11,9%) пациентов, в группе больных после НАТ — в 3 (5,8%) случаях. Точность оценки прогноза РМЖ в зависимости от суррогатного подтипа была достоверно выше при типировании опухоли на операционном материале, что в первую очередь связано с гораздо большим объемом исследуемого субстрата опухоли по сравнению с кор-биопсией.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторный статус опухоли РЭ, РП, Ki-67, Her2/neu; суррогатные подтипы.

COMPARATIVE ANALYSIS OF BREAST CANCER SURROGATE SUBTYPING IN CORE NEEDLE BIOPSY SAMPLES AND SURGICAL SPECIMENS

Yu.S. Krumin², V.A. Khaylenko^{1,2}, N.A. Kozlov¹, G.Yu. Tcheremis¹, D.V. Khaylenko^{1,2}, E.V. Artamonova¹, E.I. Kovalenko¹, A.Yu. Volkov¹

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is the analysis of concordance of breast cancer surrogate subtyping identified in immunophenotyping of core biopsy samples and surgical specimens, and its correlation with the prognosis of the disease.

Materials and Methods. The present retrospective study included 170 patients aged from 33 to 87 (the average age is 55 years) who had undergone treatment in the period from 2010 to 2021. Evaluation of the expression of estrogen receptors (ER), progesterone receptor, oncoprotein Her2/neu, proliferative index (index Ki-67) and the distribution of surrogate subtypes was performed in accordance with ASCO/CAP standardized protocols (2018–2020) and St. Gallen conference recommendations (2015–2019).

Results. Immunophenotyping of breast cancer in paired samples «core biopsy — subsequent excisional specimens» in a group of patients who hadn't undergone neoadjuvant therapy, revealed a clinically significant change of breast cancer surrogate subtype in 20 (11,9%) patients, in a group of patients after neoadjuvant therapy — in 3 (5,8%) cases. The accuracy of the estimation of prognosis of breast cancer depending on the surrogate subtype was reliably higher in phenotyping of tumor using surgical specimens, that was primarily due to a far greater volume of tumor excision specimens analyzed compared to core biopsy samples.

Keywords: breast cancer, tumor receptor status ER-estrogen receptors, progesterone receptors (PR), Ki-67, Her2/neu, surrogate subtypes.

Введение

Суррогатное типирование РМЖ, основанное на полуколичественном анализе иммуногистохимической (ИГХ) экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП), рецептора к эпидермальному фактору роста II типа (Her2/neu) и индекса пролиферации (индекс Ki-67), является «золотым стандартом» при выборе тактики лечения и оценке прогноза заболевания у больных РМЖ. Широкое внедрение иммуногистохимического типирования РМЖ значительно повысило точность выбора и эффективность лекарственной терапии и, как следствие, показатели выживаемости.

Суррогатное типирование РМЖ традиционно проводится однократно на материале трепанобиопсии, но стоит отметить, что в последние годы все чаще в клинической практике встречается повторное определение суррогатного подтипа опухоли на операционном материале. Несмотря на изначально доминировавшую концепцию о неизменности уровня экспрессии суррогатных маркеров РМЖ на протяжении всего течения заболевания, результаты исследований говорят об обратном [1; 2].

Целью нашего исследования являлся анализ конкордантности суррогатного подтипа РМЖ при ИГХ исследовании биопсийного и операционного материала, а также определение взаимосвязи полученных данных с прогнозом заболевания.

Материалы и методы. В настоящее ретроспективное исследование было включено 170 больных в возрасте от 33 до 87 лет (средний возраст 55 лет) с впервые установленным диагнозом РМЖ, проходивших лечения и обследования в «ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2010 по 2020 г.

Анамнестические, клиничко-морфологические и иммуногистохимические параметры первичной опухоли были проанализированы у 170 больных РМЖ (T₁₋₄N₁₋₃M0). Суррогатный подтип опухоли был определен у всех 170 больных на материале кор-биопсии.

Оценка иммуногистохимической экспрессии РЭ, РП, Her2/neu, индекса Ki-67 в опухоли была выполнена со стандартными протоколами ASCO/CAP (2018–2020) и рекомендациями Сан-Галленовской Согласительной Конференции 2015–2019 гг. [3, 7]. Так, для дифференцирования люминального А и В (Her2-негативных) подтипов РМЖ были использованы пороговый уровень РП, равный 20%, и диапазон индекса Ki-67, равный 20–29%. Изготовление ИГХ микропрепаратов во всех случаях выполнялась с использованием антител Dako к РЭ, РП, Her2/neu и Ki-67 на аутоштейнере Dako Link48 в соответствии с рекомендациями производителя. При сравнительном анализе экспрессии рецепторов стероидных гормонов в опухолевых очагах учитывался только процент окрашенных клеток инвазивного рака без учета интенсивности окрашивания [5].

Случаи с сомнительным или дискордантным Her2-статусом (ИГХ 2+) были направлены на второй этап тестирования с помощью флуоресцентной in-situ гибридизации (FISH) [6].

Из 170 человек исследуемой группы 51 пациентке была проведена неоадьювантная терапия (НАТ). У 25 (49,0%) больных была проведена неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) комбинацией антрациклинов и таксанов, у 4 (8,0%) пациенток — антрациклинами, в 10 (20,0%) случаях НАХТ была проведена комбинацией антрациклинов, таксанов и анти-Her2 терапии, у 12 (23,0%) больных — гормонотерапия (ГТ). Все пациентки получили запланированный курс НАТ в стандартных режимах в полном объеме. Полный терапевтический ответ опухоли после НАТ был достигнут в 2 (3,9%) случаях.

Для оценки влияния проведенной НАТ на изменчивость экспрессии маркеров в опухоли 168 случаев операционного материала были разделены на две группы сравнения: группа 1 (только операция) — 119 пациенток, перенесших операцию без НАТ, группа 2 (операция + НАТ) — 49 пациенток, перенесших операцию после НАТ.

Для сравнения количественных данных независимых выборок проводился Mann-Whitney Test. Различия считались статистически значимыми при критерии альфа $< 0,05$. При анализе выживаемости различий между группами определялась по логарифмическому ранговому (log-rank) критерию. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Группа без неоадьювантной терапии (группа 1). Проведенный анализ в группе 1 показал, что у 59 (49,6%) пациенток уровень экспрессии РЭ в операционном материале по сравнению с кор-биопсией остался неизменным. При этом у 23 (19,3%) больных отмечен более высокий уровень экспрессии, в свою очередь у 37 (31,1%) пациенток экспрессия РЭ была ниже в операционном материале по сравнению с кор-биопсией. Уровень экспрессии РЭ в операционном материале в среднем увеличился на 13,1% (min = 5,0%, max = 25,0%), а уменьшился — на 14,7% (min = 5,0%, max = 40,0%) по сравнению с кор-биопсией.

Сравнительный анализ экспрессии РП показал, что у 53 (44,5%) больных уровень маркера в операционном материале по сравнению с кор-биопсией остался неизменным, однако у 10 (8,4%) больных отмечено повышение экспрессии РП, а у 56 (47,1%) пациенток — снижение экспрессии РП в операционном материале по сравнению с кор-биопсией. Таким образом, при исследовании операционного материала уровень экспрессии РП в опухоли увеличился в среднем на 17,5% (min = 5,0%, max = 30,0%), а уменьшился в среднем на 15,7% (min = 5,0%, max = 60,0%) по сравнению с кор-биопсией.

При повторной оценке экспрессии Her2/neu у всех 10 (8,4%) больных с гиперэкспрессией Her2/neu, выявленной в кор-биопсии, она была подтверждена в операционном материале. Тем не менее еще у 6 (5,0%) пациенток с Her2-негативными кор-биоптатами гиперэкспрессия Her2/neu была выявлена впервые в операционном материале.

Сравнительный анализ пролиферативной активности опухоли показал, что у 32 (26,9%) пациенток индекс Ki-67 в операционном материале оставался неизменным по сравнению с кор-биопсией. Однако при исследовании операционного материала у 49 (41,2%) больных было отмечено увеличение индекса Ki-67 опухоли в среднем на 7,5%, у 38 (31,9%) больных — снижение в среднем на 6,5% по сравнению с кор-биопсией.

В ходе анализа уровней экспрессии маркеров опухоли в кор-биопсии и операционном материале нами были выявлены расхождения в распределении суррогатных подтипов преимущественно в люминальной группе РМЖ: на 19,3% уменьшилась доля Люминального А (ЛюмА) подтипа, на 13,1 и 85,7% выросла доля Люминального В/Her2-негативного (ЛюмВ/Her2-) и Люминального В/Her2-позитивного (ЛюмВ/Her2+) подтипов рака соответственно. Тогда как максимальная стабильность экспрессии маркеров отмечалась при ТНРМЖ и нелюминальном Her2-позитивном раке — уровень изменчивости рецепторного статуса в обеих группах составил 0%.

При повторной оценке экспрессии ИГХ маркеров в операционном материале у 9 (7,6%) больных ЛюмА подтип опухоли изменился на ЛюмВ/Her2-, что в шести наблюдениях было связано с индексом Ki-67, превышавшем пороговый диапазон, при неизменной экспрессии РЭ и РП, тогда как в трех случаях уровень экспрессии РЭ и РП в операционном материале был ниже 20%, при неизменном индексе пролиферации, что являлось причиной изменения тактики лечения в адьювантном периоде у данных больных. Так, в 5% случаях была назначена адьювантная химиотерапия комбинацией антракциклинов и таксанов в стандартных режимах с последующей ГТ, а 2,6% случаях — монотерапия антракциклинами с последующей ГТ.

В одном случае (0,8%) при повторном иммунофенотипировании ЛюмВ/Her2- рака (кор-биопсия) в операционном материале отмечена его конверсия в ТНРМЖ: индекс Ki-67

опухоли остался прежним, но уровни экспрессии РЭ и РП соответствовали 2 баллам по шкале Allred [5]. С учетом полученных данных в адьювантном периоде больной был рекомендован полный курс химиотерапии комбинацией антрациклинов и таксанов в стандартном режиме, однако назначение адьювантной ГТ после реклассифицированного суррогатного подтипа в ходе повторного определения суррогатного подтипа опухоли на операционном материале было нецелесообразно. В свою очередь у одной (0,8%) пациентки опухоль с характеристиками, соответствующими в кор-биопсии ТНРМЖ, при повторном типировании на операционном материале была отнесена к ЛюмВ/Her2- подтипу в связи с выявлением экспрессии РЭ при неизменном индекс Ki-67, вследствие чего после проведенного курса адьювантной химиотерапии дополнительно была назначена адьювантная ГТ.

У 6 (5,0%) больных группы ЛюмВ/Her2- подтип РМЖ изменился в операционном материале на ЛюмВ/Her2+ в связи с выявленной гиперэкспрессией Her2/neu (+3), однако уровни экспрессии РЭ, РП и Ki-67 остались неизменными. С учетом полученных данных во всех 6 (5,0%) случаях была назначена адьювантная химиотерапия в стандартных режимах комбинацией антрациклинов и таксанов с анти-Her2 терапией.

Группа с неоадьювантной терапией (группа 2). Сравнительный анализ рецепторного статуса резидуальной опухоли во 2-й группе у 49 больных показал, что уровень РЭ после НАТ в резидуальной опухоли уменьшился в среднем на 18,5% (min = 10,0%, max = 40,0%), а уровень РП — в среднем на 51,6% (min = 15,0%, max = 80,0%). Кроме того, проведение НАТ привело к росту числа случаев с низкой (1–10%) экспрессией или отсутствием экспрессии РЭ с 0 и 14,3% до 2,0 и 16,3%, соответственно. В свою очередь, после НАТ отмечено увеличение числа случаев с низкой (1–10%) экспрессией или отсутствием экспрессии РП с 8,1 и 18,3% до 34,7 и 34,7%, соответственно. Случаи роста уровня экспрессии РЭ или РП в резидуальной опухоли нами не были отмечены.

При повторной оценке Her2/neu-статуса резидуальной опухоли у 11 больных гиперэкспрессия Her2/neu (+3) была подтверждена в операционном материале, а также выявлены три новых случая с амплификацией данного гена. Прирост Her2-позитивных карцином составил 27,3%.

После проведения НАТ пролиферативная активность большинства случаев (91,8%) находилась в диапазоне 1–30% по сравнению с периодом до начала НАТ — индекс пролиферации большинства (75,5%) опухолей находился в диапазоне 30–90%. Индекс Ki-67 резидуальной опухоли в среднем был ниже на 25,7% (min = 10,0%, max = 40,0%) по сравнению с материалом кор-биопсии. Медианы индекса Ki-67 группы «кор-биопсия» и группы «операционный материал» составили 45,0 и 18,0%, соответственно ($p = 0,000$).

Таким образом, при повторном иммуногистохимическом исследовании у 2 (4,1%) больных ЛюмВ/Her2- РМЖ выявленная гиперэкспрессия Her2/neu привела к конверсии суррогатного подтипа опухоли в ЛюмВ/Her2+ РМЖ и у одной больной с ТНРМЖ (кор-биопсия) в резидуальной опухоли также была выявлена гиперэкспрессия Her2 (+3), в связи с чем опухоль была реклассифицирована как Her2-позитивный подтип РМЖ.

С учетом полученных данных всем больным, у которых при повторном типировании резидуальной опухоли была обнаружена гиперэкспрессия Her2/neu (+3), было назначено дополнительное лечение в адьювантном периоде анти-Her2 терапией.

В связи с выявленными изменениями в долевом соотношении суррогатных подтипов РМЖ нами был проведен сравнительный анализ взаимосвязи прогноза с суррогатным подтипом опухоли, полученным при оценке кор-биопсии и операционного материала. В исследовании прогностической значимости суррогатного типирования материала кор-биопсии были включены 168 пациенток (log-rank test).

В ходе анализа результатов типирования кор-биоптатов достоверные различия ОВ были выявлены между группами ЛюмА и ТНРМЖ

($p = 0,002$), ЛюмА и ЛюмВ/Her2+ ($p = 0,019$), ЛюмВ/Her2- и ТНРМЖ ($p = 0,011$), ЛюмВ/Her2- и ЛюмВ/Her2+ ($p = 0,031$). Тогда как анализ результатов типирования операционного материала выявил достоверные различия ОВ между ЛюмА и ЛюмВ/Her2- ($p = 0,009$), ЛюмА и ТНРМЖ ($p = 0,000$), ЛюмА и ЛюмВ/Her2+ ($p = 0,000$), ЛюмВ/Her2- и ТНРМЖ ($p = 0,003$), ЛюмВ/Her2- и ЛюмВ/Her2+ ($p = 0,028$).

Обсуждение. Проведенное нами сравнительное суррогатное типирование первичной опухоли в парах «кор-биопсия — операционный материал» в группе больных без НАТ выявило клинически значимое изменение суррогатного подтипа РМЖ у 20 (11,9%) пациенток, у больных после НАТ — в 3 (5,8%) случаях. Наибольшая частота изменчивости экспрессии маркеров зафиксирована в люминальных подтипах рака по сравнению с Her2-позитивным раком и ТНРМЖ (0 и 1,2% соответственно). Проведенный нами анализ продемонстрировал, что точность оценки прогноза РМЖ в зависимости от суррогатного подтипа был достоверно выше при типировании опухоли на операционном материале, что связано с гораздо большим объемом исследуемого субстрата опухоли по сравнению с кор-биопсией.

Исследования последних лет показывают, что в отсутствии НАТ частота расхождения уровней экспрессии ER, PR и Her2/neu в РМЖ

при сравнении кор-биопсии и операционного материала довольно мала, составляя 1,8, 15,0 и 1,2% соответственно [8, 9, 10, 11]. Сходные с нашими результаты были показаны и другими исследователями. Так, анализ парных случаев «трепан — операционный материал» у 526 больных РМЖ без НАХТ и 190 больных после НАХТ, проведенный Robertson с соавт., показал расхождение Her2-статуса опухоли у 24,6% больных группы без НАХТ и 23,3% больных в группе с НАХТ. У 37,8% больных группы без НАХТ при повторном тестировании операционного материала была отмечена конверсия люминального А подтипа опухоли в люминальный В [12, 13]. Похожие результаты конверсии люминального А подтипа в люминальный В или Her2-позитивный подтип при повторном тестировании опухоли были выявлены и другими исследователями в 14 и 55% случаев соответственно [14, 15].

Заключение

Принимая во внимание результаты проведенных исследований, можно утверждать, что повторное суррогатное типирование опухоли на операционном материале позволяет обнаружить новые рецепторные характеристики опухоли, что является причиной коррекции лекарственной терапии, а это, в свою очередь, позволяет улучшить прогноз заболевания и повысить выживаемость больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shin, H.C., Han W., Moon H.G., et al. Discordant ER, PR, and HER2 status between primary and metastatic breast cancer as prognostic factor // J Clin Oncol. 2013. — Vol. 31, № 15. — P. 1039.
2. Shachar, S.S., Mashiach T., Fried G., et al. Biopsy of breast cancer metastases: patient characteristics and survival // BMC Cancer. — 2017. Vol.17 (1). — P. 7.
3. Balic, M., Thomssen C., Würstlein R., et al. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment // Breast Care (Basel). — 2019 Apr. — Vol. 14(2). — P. 103–110.
4. Holohan, C. Cancer drug resistance: an evolving paradigm / C. Holohan, S. Van Schaeybroeck [et al.] // Nat. Rev. Cancer. — 2013. — Vol. 13(10). — P. 714–726.
5. Allred D.C. (2010) Issues and updates: evaluating estrogen receptor-alpha, progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. Mod Pathol 23(Suppl 2): P. 52–59.
6. Wolff, A.C., Hammond M.E., Allison K.H., et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update // Arch Pathol. Lab Med. — 2018 Nov. — Vol. 142 (11). — P. 1364–1382.

7. Allison K.H., Hammond M.E., Dowsett M. et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update/Arch Pathol Lab Med. 2020 Jan 13.
8. Esteller, M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone — modification maps / M. Esteller // Nat. Rev. Genet. — 2007. — Vol. 8. — P. 286–298.
9. Pan, H., Gray R., Braybrooke J., et al. EBCTCG. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years // N Engl J Med. — 2017. — Vol.377 (19). — P. 1836–1846.
10. Yang, Y., Im S., Keam B., et al. Prognostic impact of AJCC response criteria for neoadjuvant chemotherapy in stage II / III breast cancer patients: breast cancer subtype analyses // BMC Cancer. — 2016. — Vol. 16(515). — P. 1–10.
11. Zhang, M. Developmental Insights into Breast Cancer Intratumoral Heterogeneity / M. Zhang, J.M. Rosen // Trends in Cancer. — 2015. — Vol. 1(4). — P. 242–251.
12. De Thonel, A., Hazoumi A., Kochin V., et al. Regulation of the proapoptotic functions of prostate apoptosis response-4 (Par-4) by casein kinase 2 in prostate cancer cells // Cell Death Dis. — 2014. — Vol. 5. — P. 1016.
13. Zurawska, U., Baribeau D.A., Gilck S. et al. Outcomes of HER2-positive early-stage breast cancer in the trastuzumab era: a population-based study of Canadian patients // Curr Oncol. — 2013 Dec. — Vol. 20 (6). — P. 539–45.
14. Bustreo, S., Osella-Abate S., Cassoni P., et al. Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up// Breast Cancer Res Treat. — 2016 Jun. — Vol.157 (2). — P. 363–371.
15. Yerushalmi, R., Woods R., Ravdin P.M., et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential // Lancet Oncol. 2010. — Vol. 11 (2). — P. 174–183.

АВТОРЫ

Круминь Юлия Сергеевна, аспирант кафедры онкологии ФДПО, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, e-mail: krumin.iulia@yandex.ru

Krumin Julia S., Post-graduate student of the Department of Oncology FDPO, Federal State Autonomous Educational Institution «N.I. Pirogov Russian national research medical University», 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova st., e-mail: krumin.iulia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4453-6205>

Хайленко Виктор Алексеевич, заведующий кафедрой онкологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: v.khaylenko@mail.ru

Khaylenko Viktor A., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Head of the Oncology Department of Postgraduate Education Federal State Autonomous Educational Institution «N.I. Pirogov Russian national research medical University», 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova st. DSc, Leading Researcher of the surgical Department No. 15 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 sh., 24, e-mail: v.khaylenko@mail.ru

Козлов Николай Александрович, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: newbox13@mail.ru

Koslov Nikolay A., MD, Doctor of the Pathology Department of the Department of Pathological and Molecular Diagnostics of Tumors of the N.N. Blokhin National Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: newbox13@mail.ru

Черемис Галина Юрьевна, кандидат биологических наук ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 115478, Москва, Каширское ш., 24

Cheremis Galina U., candidate of Biological Sciences N.N. Blokhin National Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24.

Хайленко Денис Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФДПО МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1; врач онкологического отделения хирургических методов лечения № 15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 115478, Москва, Каширское ш., 24.

Khaylenko Denis V., Associate Professor of the Oncology Department of Postgraduate Education Federal State Autonomous Educational Institution «N.I. Pirogov Russian national research medical University», 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova st. doctor of the Oncological department of Surgical methods of treatment No. 15 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 sh., 24, e-mail: den-siaopin@mail.ru

Артамонова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения № 1 НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: artamonovae@mail.ru

Artamonova Elena V., MD, Head of the Department of Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment No. 1 of the Research Institute of Clinical Oncology of the N.N. Blokhin National Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation,, Kashirskoye sh., 24, e-mail: artamonovae@mail.ru

Коваленко Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения № 1 НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 115478, Москва, Каширское ш., 24.

Kovalenko Elena I., Senior Researcher of the Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment No. 1 of the Research Institute of Clinical Oncology of the N.N. Blokhin National Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24.

Волков Александр Юрьевич, аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 115478, Москва, Каширское ш., 24.

Volkov Alexander U., Post-graduate student N.N. Blokhin National Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24.