

# МАЛОИНВАЗИВНЫЙ ПОДХОД ДООПЕРАЦИОННОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РЕЦИДИВА И ГЕМАТОГЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ РАННЕЙ СТАДИИ

**Е. В. Кайгородова<sup>1,2</sup>, М. Ю. Грищенко<sup>2,3</sup>, И. С. Заваруев<sup>2</sup>, А. Л. Чернышова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск

<sup>3</sup> ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск

**Цель исследования:** определить различные популяции циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), а также атипичные/гибридные формы в крови больных РЭ до операции, их прогностическую значимость в оценке риска рецидивов и гематогенных метастазов.

**Материалы и методы.** В проспективное клиническое исследование NCT04817501 включены 55 больных раком эндометрия T1a-2N0M0 стадии, средний возраст  $57,8 \pm 1,7$  года, которые поступили на лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ или Томский областной онкологический диспансер. Материалом для исследования служила венозная кровь, стабилизированная ЭДТА в объеме 5 мл. Оценку наличия и молекулярного профиля ЦОК проводили методом многоцветной проточной цитометрии.

**Результаты исследования.** В результате проспективного исследования была разработана прогностическая модель оценки дооперационного риска рецидивов и гематогенных метастазов на основе данных о количестве *Erсat*+CD45- клеток в крови, ЦОК с фенотипом *Erсat*+CD45-CD44-CD24-*Ncadherin*+, стволовых ЦОК без экспрессии *Erсat* на мембране (признаком эпителиально-мезенхимального перехода) и атипичных/гибридных форм ЦОК с фенотипом *Erсat*+CD45+.

**Заключение.** Таким образом, разработан малоинвазивный способ, который позволяет с большей точностью и информативностью прогнозировать риск развития рецидива и/или гематогенных метастазов при раке эндометрия, что является крайне необходимым для определения тактики ведения и создания персонализированного подхода при лечении таких пациенток.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, жидкостная биопсия, циркулирующие опухолевые клетки, атипичные/гибридные *Erсat*+CD45+ клетки, малоинвазивные подходы прогнозирования опухолевой прогрессии, рецидивы, гематогенные метастазы, многоцветная проточная цитометрия

## MINIMALLY INVASIVE APPROACH TO PRE-OPERATIVE PREDICTION OF THE RISK OF RECURRENCE AND HEMATOGENOUS METASTASES IN PATIENTS WITH EARLY STAGE ENDOMETRIAL CANCER

**E. V. Kaygorodova<sup>1,2</sup>, M. Yu. Grishchenko<sup>2,3</sup>, I. S. Zavaruev<sup>2</sup>, A. L. Chernyshova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Oncology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk

<sup>3</sup> Regional State Autonomous Healthcare Institution "Tomsk Regional Oncologic Dispensary", Tomsk

**Objective of the study** is to identify various populations of circulating tumor cells (CTC), as well as atypical/hybrid forms in the blood of patients with endometrial cancer before surgery and to evaluate their prognostic significance in assessing the risk of recurrence and hematogenous metastases.

**Materials and Methods.** The prospective clinical trial NCT04817501 included 55 patients with stage T1a-2N0M0 endometrial cancer, mean age  $57,8 \pm 1,7$  years, who were admitted for treatment to Scientific Research Institute of Oncology of Tomsk National Research Medical Center or Tomsk Regional Oncologic Dispensary. The material for the study was EDTA-stabilized venous blood in the volume of 5 ml. The presence and molecular profile of circulating tumor cells (CTC) were assessed using multicolor flow cytometry technique.

**Results.** As a result of the prospective study, a prognostic model for the assessment of preoperative risk of recurrence and hematogenous metastases based on the data on the number of EpCAM+CD45- cells in blood, circulating tumor cells (CTC) with EpCAM+CD45-CD44-CD24-Ncadherin+ phenotype, stem circulating tumor cells (CTC) without EpCAM expression on the membrane (a sign of epithelial-mesenchymal transition) and atypical/hybrid forms of circulating tumor cells (CTC) with EpCAM+CD45+ phenotype was developed.

**Conclusion.** Thus, a minimally invasive method, that allows to predict with greater accuracy and informativity the risk of relapse and /or hematogenous metastases in endometrial cancer, which is essential for determining the strategy of management and creating a personalized approach in the treatment of such patients, has been developed.

**Keywords:** endometrial cancer, liquid biopsy, circulating tumor cells, atypical/hybrid EpCAM+CD45+ cells, minimally invasive approaches for predicting tumor progression, relapses, hematogenous metastases, multicolored flow cytometry

### Введение

Рак эндометрия (РЭ) является наиболее распространенным гинекологическим раком. Более чем в 65 % случаев рак эндометрия выявляется на первой клинической стадии процесса, при этом пятилетняя выживаемость составляет 90 %, однако при поражении лимфатических узлов пятилетняя выживаемость не превышает 50 % [1, 2]. По данным ряда авторов, пятилетняя безрецидивная выживаемость больных РЭ зависит от глубины инвазии миометрия и составляет 80 % при прорастании опухоли менее половины толщины миометрия и 65 % при прорастании опухоли более половины толщины миометрия [3, 4]. В результате анализа 113 больных раком эндометрия I стадии, у которых после проведения различных видов противоопухолевой терапии возникли рецидивы и метастазы, было обнаружено, что метастазирование чаще всего возникает в виде очагов в одном органе (48,2 %), в нескольких органах (22,1 %), в виде рецидивов (21,2 %) и метастазов в лимфатических узлах (14,2 %). Среди органных метастазов преобладают метастазы в культе влагалища (26,8 %), по брюшине (8,8 %), в костях (8,0 %) и в легких (6,2 %). Установлено, что локализация метастазов зависит от наличия инвазии рака в миометрии и от его расположения в полости матки [5]. Более 80 % рецидивов возникает в первые два года после радикального лечения [6]. Причины и сроки возникновения поздних рецидивов не определены и достаточно не изучены, но, скорее всего, зависят от биологических особенностей опухоли.

Одной из основных причин возникновения рецидивов и метастазов являются циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК). Наличие ЦОК не всегда сопровождается формированием метастазов, очевидно, потому, что не все опухолевые клетки, попавшие в циркуляцию, обладают необходимыми для этого свойствами. ЦОК — гетерогенная популяция: часть клеток являются стволовыми опухолевыми клетками, часть опухолевых клеток находятся в состоянии ЕМТ (epithelial-mesenchymal transition), и большая часть ЦОК не имеют признаков стволовости и ЕМТ, кроме этого, в крови встречаются атипичные/гибридные формы клеток [7, 8, 9]. Недавние исследования показали, что наличие в крови ЦОК с признаком стволовости и ЕМТ и ЦОК без признаков стволовости с признаком ЕМТ снижает общую и безметастатическую выживаемость у больных раком молочной железы [10]. Наши исследования выявили большую гетерогенность EpCAM+ клеток в асцитической жидкости больных раком яичников, большую концентрацию которых представляли собой атипичные/гибридные формы EpCAM+CD45+ клетки с признаком стволовости [11, 12]. Кроме того, была показана положительная корреляционная связь между количеством EpCAM+CD45+ клеток с признаками стволовости в асцитической жидкости и индексом распространенности канцероматоза у больных раком яичников [13].

В связи с вышесказанным целью настоящего исследования явилось определение различных популяций циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), а также атипичных/гибридных форм

в крови больных РЭ до операции и оценка их прогностической значимости для разработки малоинвазивного подхода определения риска рецидивов и гематогенных метастазов.

### Материалы и методы

В проспективное исследование NCT04817501 были включены 55 больных с впервые диагностированным раком эндометрия T1a-2N0M0 стадии, средний возраст  $57,8 \pm 1,7$  года, которые поступили на лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ и/или Томский областной онкологический диспансер. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол от 02.04.2018 № 4). Материалом для исследования являлась стабилизированная ЭДТА венозная кровь в объеме 5 мл, взятая у пациенток до операции. Оценка наличия и молекулярного профиля ЦОК проводили методом многоцветной проточной цитометрии с помощью меченных различными флуорохромами моноклональных антител к Epcam, CD45, CD44, CD24, N-Cadherin и ядерного красителя живых клеток NucBlue Live cell stain ready probes reagent на проточном цитофлуориметре NovoCyte (Agilent Technologies, США) и программного обеспечения NovoExpress (Agilent Technologies, США). Количество ЦОК выражали клеток/мл крови.

Результаты исследования обрабатывали с использованием программ для статистического анализа STATISTICA 6.0 и IBM SPSS Statistics версии 26. Для оценки количественных показателей и их прогностической ценности использовался критерий Манна — Уитни и ROC-анализ. Количественные показатели

были проверены как предикторы в модели логистической регрессии дооперационного прогнозирования риска рецидивов и гематогенных метастазов.

### Результаты и обсуждение

До операции в крови у больных РЭ были определены различные популяции ЦОК (ЦОК с признаком EMT, ЦОК с признаком стволовости, ЦОК с сочетанием этих признаков, ЦОК с отрицательной экспрессией Epcam на мембране), а также атипичные/гибридные формы клеток с фенотипом Epcam+CD45+.

В результате проспективного исследования в период пятилетнего наблюдения у 11 больных РЭ из 55 развились рецидивы и/или гематогенные метастазы после лечения.

Для построения модели дооперационного прогноза риска рецидива и гематогенных метастазов был применен метод логистической регрессии. Количественные показатели были проверены как предикторы в модели логистической регрессии. По результатам разработанной модели были определены предикторы, которые можно использовать для дооперационного прогнозирования риска рецидива и гематогенных метастазов у больных РЭ, такие как общее количество Epcam+CD45- клеток, ЦОК без признаков стволовости с признаком EMT (Epcam+CD45-CD44-CD24-Ncadherin+), стволовые ЦОК без экспрессии Epcam на мембране (признаком эпителиально-мезенхимального перехода) с фенотипом Epcam-CD45-CD44+CD24- и атипичные/гибридные формы ЦОК с фенотипом Epcam+CD45+ (табл. 1).

Таблица 1

### Определение статистически значимых предикторов предсказательной модели

Показатель	Переменные в уравнении					
	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальда	Ст. св.	Значимость (p)	Exp (B)
Epcam+CD45-, клеток/мл	-0,008	0,005	2,634	1	0,105	0,992
Epcam+CD45-CD44-CD24-Ncadherin+, клеток/мл	0,413	0,197	4,420	1	0,036	1,512
Epcam(m)-CD45-CD44+CD24-, клеток/мл	0,005	0,003	2,185	1	0,139	1,005
Атипичные/гибридные Epcam+CD45+, клеток/мл	0,000	0,000	4,004	1	0,045	1,000
Константа	-2,368	0,732	10,472	1	0,001	0,094

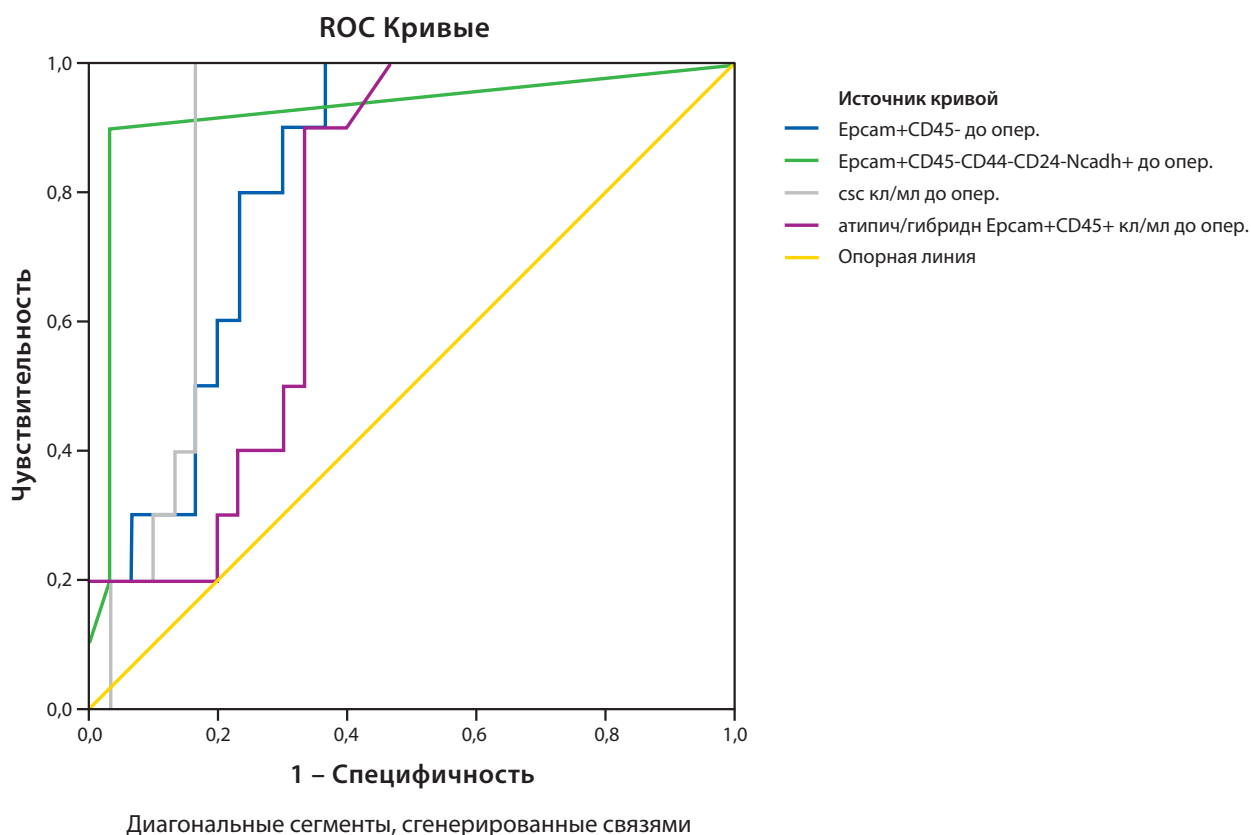
С помощью ROC-анализа был оценен вклад выявленных показателей, которыми явились общее количество Ерсam+CD45- клеток, ЦОК без признаков стволовости с признаком EMT (Ерсam+CD45-CD44-CD24-Ncadherin+), стволовые ЦОК без экспрессии Ерсam на мембране (с признаком эпителиально-мезенхимального перехода) с фенотипом Ерсam(m)-CD45-CD44+CD24- и атипичные/гибридные формы ЦОК с фенотипом Ерсam+CD45+, в развитие рецидива и/или гематогенных метастазов рака эндометрия (рис. 1). Наибольшее значение площади под ROC-кривой (AUC) составило 0,923 ( $p = 0,0000$ ) для показателя количества ЦОК с фенотипом Ерсam+CD45-CD44-CD24-Ncadherin+, что говорит об очень хорошем качестве данного предиктора.

В результате исследования была разработана математическая модель дооперационной

оценки риска рецидива и гематогенных метастазов РЭ. Сущность заявляемого способа заключается в том, что до оперативного лечения в крови у больных раком эндометрия методом многоцветной проточной цитометрии с помощью меченных различными флуорохромами моноклональных антител к Ерсam, CD45, CD44, CD24, N-Cadherin и ядерного красителя живых клеток NucBlue Live cell stain ready probes reagent определяют различные популяции ЦОК. Количество ЦОК выражают клеток/мл крови. Далее рассчитывают значение уравнения регрессии Y по формуле:

$$Y = \text{EXP}(-2,368 - 0,008 \times (X1) + 0,413 \times (X2) + + 0,005 \times (X3) + 0,000189 \times (X4)) // (1 + \text{EXP}(-2,368 - 0,008 \times (X1) + 0,413 \times (X2) + 0,005 \times (X3) + 0,000189 \times (X4))),$$

где X1 — количество Ерсam+CD45- клеток/мл крови;



**Рис. 1.** ROC — кривые предикторной значимости различных популяций ЦОК в крови больных РЭ

Примечание: AUC для показателя количества клеток Ерсam+CD45- = 0,820,  $p = 0,003$ ; AUC для ЦОК с фенотипом Ерсam+CD45-CD44-CD24-Ncadherin+ = 0,923,  $p = 0,0000$ ; AUC для CSC-стволовых ЦОК без экспрессии Ерсam на мембране (признаком эпителиально-мезенхимального перехода) с фенотипом Ерсam(m)-CD45-CD44+CD24- = 0,870,  $p = 0,001$ ; AUC для атипичных/гибридных Ерсam+CD45+ = 0,750,  $p = 0,019$

X2 — количество ЦОК с фенотипом Ерсam+CD45-CD44-CD24-Ncadherin+ (клеток/мл);

X3 — количество стволовых ЦОК без экспрессии Ерсam на мембране (признаком эпителиально-мезенхимального перехода) с фенотипом Ерсam-CD45-CD44+CD24- (клеток/мл);

X4 — количество атипичных/гибридных форм ЦОК с фенотипом Ерсam+CD45+ клеток/мл.

При  $Y \geq 0,5$  определяют высокий риск рецидива и/или гематогенных метастазов РЭ. При  $Y < 0,5$  определяют низкий риск.

Выявленные фенотипы ЦОК согласуются с полученными ранее результатами. Так, при исследовании различных популяций ЦОК в крови больных раком молочной железы на ранней стадии было показано, что клетки с фенотипом Ерсam+CD45-CD44-CD24-Ncadherin+, а также Ерсam-отрицательные стволовые ЦОК с признаком ЕMT связаны со снижением общей и безметастатической выживаемостью больных раком молочной железы [10].

Недавние исследования показали прогностическую значимость атипичных/гибридных Ерсam+CD45+ клеток в крови больных раком эндометрия [14]. Было выявлено, что до операции в крови у больных РЭ, имеющих гематогенные метастазы и рецидивы после лечения, чаще встречаются клетки Ерсam+CD45+ ( $p = 0,03$ ) [14].

Ряд исследований показывают, что атипичные/гибридные формы Ерсam+CD45+ клетки играют ключевую роль в прогрессировании рака, метастазировании и лекарственной устойчивости [9, 15, 16]. Согласно литературным данным, Ерсam+CD45+ клетки обладают большей выживаемостью в кровотоке из-за способности уходить от атак НК-клеток [17]. Показано, что при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы и меланоме слияние циркулирующих макрофагов и опухолевых клеток характеризуется фенотипом M2 макрофагов [18, 19]. Кроме того, показано, что при

раке эндометрия САМL (атипичные гибридные опухолевые клетки, похожие на макрофаги) присутствуют в крови на каждой стадии заболевания [20]. Незначительная фракция опухолевых клеток с признаками стволовости может специфически сливаться с макрофагами даже в более высокой пропорции, чем с другими раковыми клетками. Таким образом, опухолевые клетки могут беспрепятственно достичь кровотока и избежать иммунного надзора. Как в переносном, так и в буквальном смысле, это своего рода «троянский конь», который под видом защитной системы переносит опухолевые клетки в отдаленные места для колонизации других конкретных органов в форме новых гибридных клеточных образований. Наши данные подтверждают наличие атипичных/гибридных форм Ерсam+CD45+ клеток в периферической крови у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников, раком молочной железы и эндометрия. Полученные результаты показывают их хорошую прогностическую значимость в оценке риска развития рецидивов и метастазов рака. Исследования их количества в крови имеют целесообразность как дополнительный маркер в жидкостной биопсии [14, 21].

**Заключение.** Таким образом, учитывая гетерогенную популяцию циркулирующих опухолевых клеток, разработан малоинвазивный способ, который позволяет с большей точностью и информативностью прогнозировать риск развития рецидива и/или гематогенных метастазов при раке эндометрия, что является крайне необходимым для определения тактики ведения и создания персонализированного подхода при лечении таких пациенток.

#### **Источник финансирования.**

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ МД-2017.2020.7.

#### **Благодарности.**

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ за возможность использования научного оборудования.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Coronado P. J., Rychlik A., Martínez-Maestre M. A., et al. Role of lymphadenectomy in intermediate-risk endometrial cancer: a matched-pair study. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(1):e1. doi:10.3802/jgo.2018.29.e1.
2. Morice P., Leary A., Creutzberg C., Abu-Rustum N., et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016;387(10023):1094–1108. doi:10.1016/S0140-6736(15)00130-0.
3. Creasman W. T., Morrow C. P., Bundy B. N. et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987;60(8 Suppl):2035–2041. doi:10.1002/1097-0142(19901015)60:8+<2035::aid-cnrcr2820601515>3.0.co;2-8.
4. Налбандян А. В., Кузнецов В. В., Нечушкина В. М. Факторы прогноза у больных раком тела матки // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 17. № 3. С. 30–32.
5. Литвинова Т. М. Рак эндометрия I стадии: рецидивы и метастазы // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2005. Т. 4. № 3. С. 45–51.
6. Нечушкина В. М., Морхов К. Ю., Кузнецов В. В. Хирургическое лечение рака тела матки // Злокачественные опухоли. 2014. № 3 (10). С. 72–80. <https://sciup.org/14045395>.
7. Кайгородова Е. В. Циркулирующие опухолевые клетки: клиническое значение при раке молочной железы (обзор литературы) // Вестник РАМН. 2017;72 (6):450–457. doi: 10.15690/vramn833.
8. Kaigorodova E. V., Tarabanovskaya N. A., Staheeva M. N., et al. Effect of small and radical surgical injury on the level of different populations of circulating tumor cells in the blood of breast cancer patients. *Neoplasma*. 2017;64(3):437–443. doi:10.4149/neo\_2017\_315
9. Kaigorodova E. V., Kozik A. V., Zavaruev I. S., Grishchenko M. Y. Hybrid/Atypical Forms of Circulating Tumor Cells: Current State of the Art. *Biochemistry (Mosc)*. 2022;87(4):380–390. doi:10.1134/S0006297922040071.
10. Kaigorodova E. V., Tarabanovskaya N. A., Surkova P. V., et al. The presence of various populations of circulating tumor cells in the blood of breast cancer patients before treatment: association with five-year metastasis-free survival. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(6): 57–65. — doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-57-65.
11. Kaigorodova E. V., Fedulova N. V., Ochirov M. O., et al. Dissimilar tumor cell populations in ascitic fluid of ovarian cancer patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(1):50–58. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-50-58>
12. Кайгородова Е. В., Ковалев О. В., Чернышова А. Л., и др. Гетерогенность EpCAM-положительных клеток в асцитической жидкости low-grade серозной карциномы яичников: клинический случай. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2021;17(4):90–95. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-4-90-95>
13. Кайгородова Е. В., Очиров М. О., Молчанов С. В., и соавт. Различные популяции EpCam-положительных клеток в асцитической жидкости у больных раком яичников: связь со степенью канцероматоза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(2):44–53. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-44-53>
14. Кайгородова Е. В., Заваруев И. С., Чернышова А. Л., Грищенко М. Ю. Прогностическая значимость атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в крови у больных раком эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2023;19(2):104–108. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-2-104-108>
15. Manjunath Y., Porciani D., Mitchem J. B., et al. Tumor-Cell-Macrophage Fusion Cells as Liquid Biomarkers and Tumor Enhancers in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1872. Published 2020 Mar 9. doi:10.3390/ijms21051872
16. Pawelek J. M., Chakraborty A. K. The cancer cell–leukocyte fusion theory of metastasis. *Adv Cancer Res*. 2008; 101:397–444. doi:10.1016/S0065-230X(08)00410-7
17. Akhter M. Z., Sharawat S. K., Kumar V., et al. Aggressive serous epithelial ovarian cancer is potentially propagated by EpCAM+CD45+ phenotype. *Oncogene*. 2018;37(16):2089–2103. doi:10.1038/s41388-017-0106-y
18. Clawson G. A., Matterns G. L., Xin P., et al. «Stealth dissemination» of macrophage-tumor cell fusions cultured from blood of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184451. Published 2017 Sep 28. doi:10.1371/journal.pone.0184451
19. Clawson G. A., Matterns G. L., Xin P., et al. Macrophage-tumor cell fusions from peripheral blood of melanoma patients. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134320. Published 2015 Aug 12. doi:10.1371/journal.pone.0134320
20. Sulaiman R., De P., Aske J. C. et al. Identification and morphological characterization of features of circulating cancer associated macrophage-like cells (CAMLs) in endometrial cancers. *Cancers* 2022;14:4577. DOI: 10.3390/cancers14194577114
21. Kaigorodova E. V., Grishchenko M. Yu. Application of multicolor flow cytometry in liquid biopsy of breast cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):165–170. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-165-170>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

*Кайгородова Евгения Викторовна*, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634050 Томск, Кооперативный переулок, д. 5; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, e-mail: zlobinae@mail.ru, SPIN-код автора: 8286–3757; AuthorID (в БД РИНЦ) 180716; ORCID ID 0000–0003–4378–6915

*Kaigorodova Evgenia V.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of the Department of General and Molecular Pathology of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course of clinical laboratory diagnostics of the Siberian State Medical University. Author SPIN: 8286–3757; AuthorID (in the RSCI database) 180716, e-mail: zlobinae@mail.ru, ORCID ID 0000–0003–4378–6915, Researcher ID A-5400-2014, Scopus ID 24778286000, Author SPIN: 8286–3757; AuthorID (in the RSCI database) 180716

*Заваруев Иван Сергеевич*, соискатель кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. ORCID ID 0000–0002–4040–3408

*Zavaruev Ivan S.*, applicant of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course of clinical laboratory diagnostics of the Siberian State Medical University. ORCID ID 0000–0002–4040–3408

*Грищенко Максим Юрьевич*, кандидат медицинских наук, главный врач Томского областного онкологического диспансера, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2. SPIN-код: 2548–9991, AuthorID: 780668; ORCID ID 0000–0002–0961–7336

*Grishchenko Maksim Yu.*, PhD, Chief Physician of Tomsk Regional Oncology Center, Acting Head of the Department of Surgery Division with a Mobilization Training and Emergency Medicine Course, Siberian State Medical University, SPIN: 2548–9991, AuthorID: 780668, ORCID ID 0000–0002–0961–7336

*Чернышова Алена Леонидовна*, доктор медицинских наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634050 Томск, Кооперативный переулок, д. 5. SPIN-код (в БД РИНЦ) 2522–7513, AuthorID (в БД РИНЦ) 557924, ORCID ID 0000–0002–8194–2811

*Chernyshova Alena L.*, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Leading Researcher of the Department of Gynecology at the Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, SPIN code (in the RSCI database) 2522–7513, AuthorID (in the RSCI database) 557924, ORCID ID 0000–0002–8194–2811