

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

О. Т. Хван¹, К. А. Иванова², А. Г. Абдуллаев^{2,3}

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ, Москва

² ФГБУ «ФНКЦ ФХМ им. академика Ю. М. Лопухина ФМБА», Москва

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Цель исследования. Анализ современных литературных данных о классификации, патогенезе, морфологической картине и молекулярных особенностях злокачественных эпителиальных новообразований яичников.

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

Результаты. Обзор выявил значительное разнообразие морфологических и молекулярных характеристик злокачественных эпителиальных опухолей яичников, включая роль мутаций в генах KRAS, TP53, ARID1A, PIK3CA и др. Особое внимание уделено различиям в морфологической и иммуногистохимической картинах различных, в т.ч. редких и смешанных гистологических подтипов, данных опухолей.

Заключение. Интеграция иммуногистохимии и молекулярно-генетических исследований повышает точность определения морфологических подтипов злокачественных эпителиальных опухолей яичников.

Ключевые слова: злокачественные эпителиальные опухоли яичников, морфологическая классификация, иммуногистохимия, гистологические подтипы, рак яичников

IMMUNOMORPHOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC DIAGNOSTICS OF MALIGNANT EPITHELIAL OVARIAN NEOPLASMS

O. T. Khvan¹, K. A. Ivanova², A. G. Abdullayev^{2,3}

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 Federal State Budgetary Institution "Federal Research and Clinical Center of Physical Chemical Medicine named after Academician Yu. M. Lopukhin of Federal Medical Biological Agency", Moscow

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow

Objective of the study is to carry out an analysis of current literature data on the classification, pathogenesis, morphology picture and molecular intricacies of malignant epithelial ovarian neoplasms.

Materials and Methods. The review comprises the data of foreign scholarly articles found in PubMed on the subject, published over the past 10 years.

Results. The review revealed significant diversity in morphological and molecular characteristics of malignant epithelial ovarian tumors, including the role of mutations in genes KRAS, TP53, ARID1A, PIK3CA and the others. Particular attention is given to the differences in morphological and immunohistochemical patterns of various, including rare and mixed subtypes of these tumors.

Conclusion. The integration of immunohistochemistry and molecular genetic studies enhances the accuracy of identification of morphological subtypes of malignant epithelial ovarian tumors.

Keywords: malignant epithelial ovarian tumors, morphological classification, immunohistochemistry, histological subtypes, ovarian cancer

Введение

Эпителиальные новообразования составляют более 90 % злокачественных опухолей яичников. В 2022 г. рак яичников занял восьмое место среди наиболее распространенных онкологических диагнозов и причин смерти от рака у женщин в мире [1]. Современные протоколы лечения болезни предполагают выполнение циторедуктивной операции в сочетании с системной химиотерапией, однако качественная диагностика распространенности опухоли и определение ее гистологического типа порой имеют решающее значение в выборе правильной тактики ведения пациентки.

Морфологическая классификация эпителиальных новообразований яичников в пятом издании классификации опухолей ВОЗ в значительной степени не изменилась. Одним из дополнений к текущей классификации является мезонефроподобная карцинома. Категория смешанной карциномы также была повторно введена в классификацию, хотя подчеркивается, что смешанные карциномы яичников встречаются очень редко и что большинство карцином, которые выглядят смешанными с морфологической точки зрения, на самом деле представляют собой один неопластический процесс с областями, морфологически имитирующими другой тип опухоли [2]. Ниже даем характеристику основным гистологическим типам рака яичников.

Злокачественные серозные опухоли

Еще в классификации опухолей четвертого издания ВОЗ серозные карциномы яичников были разделены на карциному низкой степени злокачественности (low grade — LG) и высокой степени злокачественности (high grade — HG), что является отражением того, что это два различных с точки зрения морфологии, патогенеза, молекулярных изменений и прогноза заболевания, а не две формы одного и того же новообразования [3]. Следует отметить, что при определении первичной локализации при внematочной серозной карциноме HG тщательное обследование маточных труб позволяет выявить ранний рак маточных труб, что классифицирует эти опухоли как трубные по происхождению, тогда как первичные перитонеальные серозные карциномы высокой степени злокачественности (High-

grade serous carcinoma — HGSC) встречаются чрезвычайно редко. В отношении первичной серозной low grade карциномы брюшины диагноз так же правомочен только при полном отсутствии макро- или микроскопического злокачественного опухолевого поражения в яичниках.

Серозная карцинома низкой степени злокачественности (Low-grade serous carcinoma — LGSC) составляет около 5 % всех карцином яичников [4], встречается у пациенток в широком возрастном диапазоне, в среднем на 10 лет моложе, чем у пациенток с HGSC. LGSC ассоциируется с более вялым клиническим течением, чем HGSC.

При молекулярно-генетическом исследовании в опухоли могут определяться мутации в генах KRAS, NRAS, BRAF, USP9X и EIF1AX [5], при этом мутация KRAS часто связана с рецидивом опухоли [6].

Макроскопически опухоли часто бывают двусторонними, характеризуются плотными папиллярными разрастаниями, на разрезе мелкозернистого вида.

Микроскопически представлены клетками со слабой и умеренно выраженной ядерной атипией с низкой митотической активностью, не более 5 митозов в 1 мм². Опухолевые клетки формируют железистые структуры, мелкие гнезда, сосочки или микрососочки, в т.ч. инвертированные, часто свободно расположенные в мелких щелевидных пространствах без эпителиальной выстилки, имитирующих сосудистую инвазию. Опухоль нередко возникает на фоне серозной пограничной опухоли.

Иммуногистохимически опухолевые клетки обычно диффузно положительны к маркерам CK7, WT1, PAX8, ER, PR. Экспрессия маркера p16 неоднородная или отрицательная, а экспрессия p53 соответствует «дикому» типу (рис. 1).

Серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности (High-grade serous carcinoma — HGSC) является наиболее распространенной карциномой яичников. Средний возраст пациенток — около 65 лет. Эти опухоли возникают из эпителия трубного типа, обычно в фаллопиевых фимбриях и реже на поверхности и в паренхиме яичников. Патологические изменения в гене TP53 определяются практически во всех случаях. Герминальная, соматическая

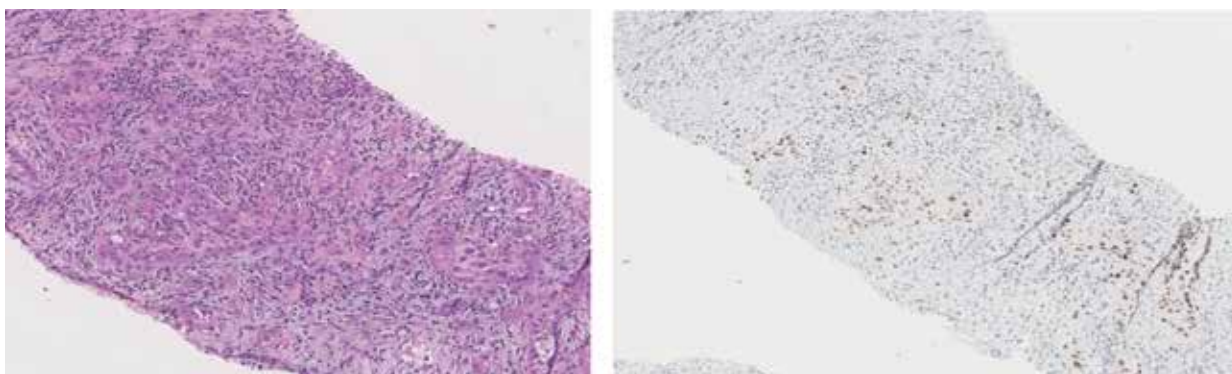


Рис. 1. Характер экспрессии p53 в серозной карциноме low grade. Слева — окраска H&E, 100x. Справа — p53 ИГХ, 100x

или промоторная инактивация *BRCA1* и *BRCA2* определяется примерно в 50 % случаев [7].

Макроскопически эти опухоли обычно двусторонние, большие, с наличием экзофитного компонента на поверхности. На момент диагностики обычно наблюдается обширное экстраовариальное распространение. На разрезе опухоли характеризуются солидным и папиллярным ростом из нежных опухолевых разрастаний, с наличием кистозного компонента и без.

Микроскопически опухоли обычно имеют железистое, солидно-криброзное и папиллярное строение. Ядра опухолевых клеток крупные, с выраженным плеоморфизмом, с высокой митотической активностью, с наличием атипичных форм митоза. Часто встречаются некрозы.

Иммуногистохимически для HGSC характерны экспрессия WT1, CK7, CA125 и PAX8 и аномальный паттерн экспрессии p53 («мутантный» тип). Выраженная диффузная экспрессия маркера p16 чаще наблюдается при гиперэкспрес-

сии p53 (рис. 2). Реакция с маркерами PR, напсин А чаще отрицательная.

Злокачественные муцинозные опухоли

Муцинозная карцинома яичников — инвазивная муцинозная аденокарцинома из эпителия гастроинтестинального типа. Средний возраст пациенток при поступлении — около 55 лет. Большинство муцинозных карцином при постановке диагноза ограничиваются яичником (стадия I), и прогноз при этом благоприятный. Первичные муцинозные карциномы яичников встречаются редко: реальная заболеваемость муцинозными карциномами ниже, чем считалось ранее [8].

Многие муцинозные карциномы развиваются из муцинозных пограничных опухолей, хотя некоторые могут возникать из зрелой кистозной тератомы или опухоли Бреннера. Наиболее распространенными молекулярными изменениями

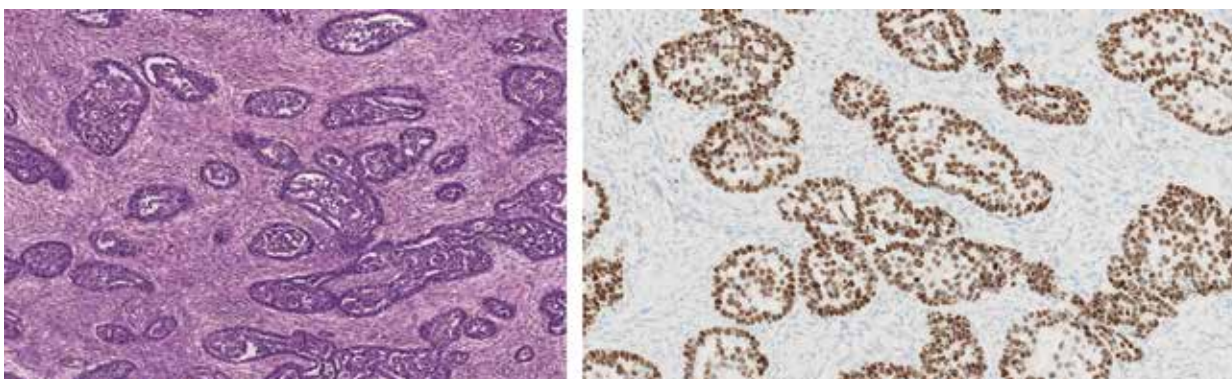


Рис. 2. Характер экспрессии p53 в серозной карциноме high grade. Слева — окраска H&E, 100x. Справа — p53 ИГХ, 100x

являются потеря числа копий CDKN2A и мутации KRAS [9]. Мутации TP53 в злокачественных опухолях встречаются чаще, чем в муцинозных пограничных опухолях, что отражает роль мутации TP53 в прогрессировании от муцинозной пограничной опухоли до муцинозной карциномы [9] (рис. 3).

Амплификации ERBB2 (HER2) обнаруживаются в 15–26 % опухолей и встречаются почти исключительно на фоне мутации TP53 [9].

Макроскопически эти опухоли обычно крупные, односторонние, плотные, мультикистозные, с неповрежденной и гладкой внешней поверхностью, на разрезе с обильным слизистым содержимым.

Микроскопически в этих опухолях наиболее часто можно наблюдать архитектурный и цитологический переход от доброкачественных к пограничным и злокачественным областям. Характерны два типа инвазии: экспансивная и инфильтративная, каждая из которых должна иметь линейную протяженность не менее 5 мм. Эти две модели могут сосуществовать; однако экспансивный тип инвазии более характерен и встречается чаще. Инфильтративный характер роста и наличие псевдомиксомы при двустороннем поражении яичников должны вызывать подозрение в отношении метастатической карциномы, в первую очередь из органов ЖКТ.

Иммуногистохимически муцинозные карциномы яичников обычно диффузно положительны для CK7 и CA19-9. Может наблюдаться позитивная разной степени выраженности реакция

с маркерами PAX8, CK20, CEA, CDX2, ER, PR. Реакция с маркерами CA125, WT1, напсин А, виментин, как правило, отрицательная. При исследовании с маркером p53 может наблюдаться как экспрессия «дикого», так и «мутантного» типа. Реакция с p16 обычно отрицательная или очагово положительная («неблочного» типа).

Злокачественные эндометриоидные опухоли

Эндометриоидная карцинома яичника — это карцинома, имеющая строение, аналогичное эндометриоидной карциноме тела матки. К подтипу эндометриоидной аденокарциномы в настоящее время относят серомуцинозную карциному. Средний возраст пациенток — около 55 лет. Эндометриоидная карцинома часто ассоциирована с эндометриозом, эндометриоидной аденофибромой, синхронной эндометриоидной аденокарциномой тела матки и эндометриальной гиперплазией. Также эти опухоли могут возникать на фоне синдрома Линча [10].

Наиболее часто определяются мутации в генах *CTNNB1*, *PIK3CA*, *KRAS*, *ARID1A* и *PTEN* [11].

Макроскопически эндометриоидные карциномы обычно односторонние, крупных размеров, с гладкой наружной поверхностью, на разрезе имеют солидно-кистозный вид, с очагами кровоизлияний, может формироваться полиповидный узел в просвете заполненной кровью кисты.

Микроскопически опухоль демонстрирует строение, аналогичное эндометриоидным карциномам матки. Железы выстланы эндометриоид-

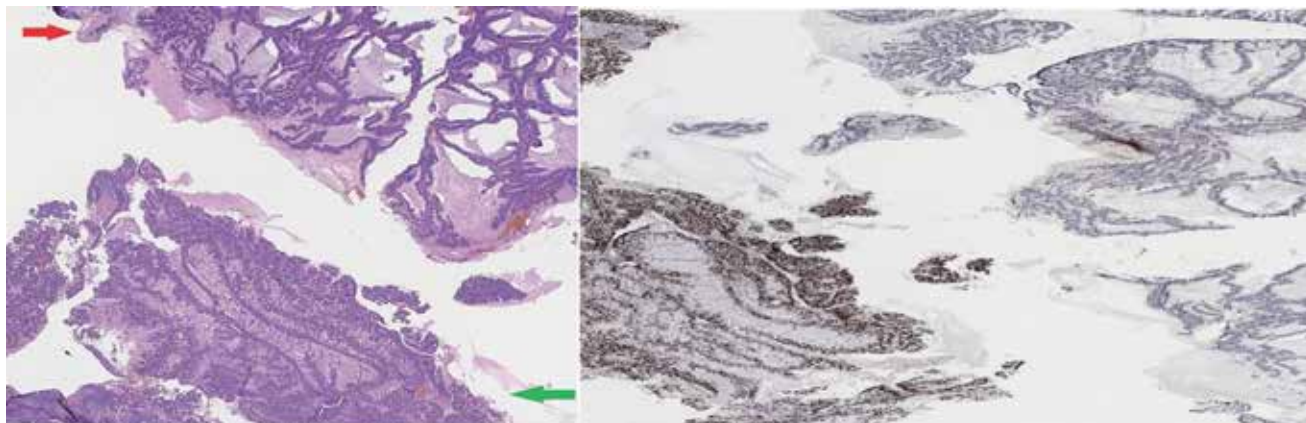


Рис. 3. Характер экспрессии p53 в муцинозной аденокарциноме (зеленая стрелка) на фоне муцинозной пограничной опухоли (красная стрелка). Слева — окраска H&E, 100x. Справа — p53 ИГХ, 100x

ным эпителием и имеют гладкий внутрипросветный контур. Часто имеет место плоскоклеточная дифференцировка. Также может наблюдаться муцинозная дифференцировка, светлоклеточные, секреторные, веретеноклеточные изменения и различные имитации строения, которые могут приводить к различным диагностическим трудностям и ошибкам интерпретации. В серомуцинозной карциноме, выделенной в отдельную группу в предыдущей классификации, были выявлены значительные морфологические и иммуногистохимические совпадения с другими типами опухолей, в частности с эндометриоидной карциномой. В связи с этим серомуцинозная карцинома в действующей классификации ВОЗ отнесена к подтипу эндометриоидной карциномы.

Эндометриоидные карциномы яичников, как правило, отрицательны к WT1, позитивны к гормональным рецепторам (ER или PR). В большинстве случаев в опухолях определяется «дикий» тип иммунореактивности с p53 и мозаичный («неблочный») тип экспрессии с p16.

Злокачественные светлоклеточные опухоли

Светлоклеточная карцинома яичников состоит из полигональных и «гвоздьевидных» клеток со светлой (оптически пустой) и эозинофильной цитоплазмой, формирующих тубулокистозные, папиллярные и солидные участки. Средний возраст пациенток составляет 56 лет.

Около 40–50 % случаев имеют мутации потери функции в ARID1A. Часто с потерей ARID1A возникают мутации PIK3CA [12]. Мутации

KRAS, TP53 и дефицит в системе репарации ДНК встречаются редко.

Макроскопически светлоклеточная карцинома яичника обычно представлена односторонней опухолью, со средним размером около 13 см. На разрезе опухоль может быть солидной, солидно-кистозной, кистозной, с разрастаниями ткани бледно-желтого цвета, очагами кровоизлияний.

Микроскопически в опухоли отмечается сочетание различных архитектурных рисунков строения (тубулокистозного, папиллярного и солидного) из светлых клеток полигональной или кубовидной формы, напоминающих шляпки гвоздей, имеющих преимущественно однородные ядерные характеристики и относительно низкое количество митозов.

Иммуногистохимически опухоли обычно положительны к PAX8, напсину А, HNF1 β и отрицательны к WT1, ER и PR. Может наблюдаться положительная экспрессия AMACR. Экспрессия маркера p53 обычно «дикого» типа (рис. 4).

Злокачественные опухоли Бреннера

Злокачественная опухоль Бреннера — это карцинома яичников, напоминающая инвазивную уротелиальную карциному, развивающаяся на фоне доброкачественной или пограничной опухоли Бреннера и встречающаяся у женщин в возрасте старше 50 лет.

Злокачественные опухоли Бреннера возникают из доброкачественных и пограничных опухолей Бреннера, но ключевые молекулярные изменения еще не выяснены.

Макроскопически эти опухоли, как правило, односторонние, четко граничат с нормальной тканью яичников. Поверхность опухоли гладкая.

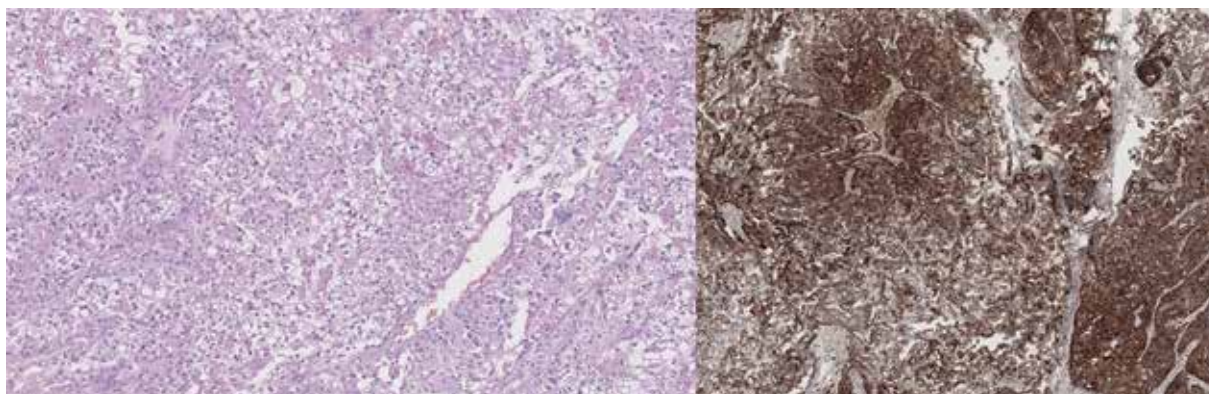


Рис. 4. Характер экспрессии p53 в светлоклеточной карциноме. Слева — окраска H&E, 100x. Справа — p53 ИГХ, 100x

На разрезе ткань опухоли может быть представлена плотными солидными участками и кистозными полостями с полиповидными разрастаниями.

Микроскопически опухоль представлена инвазивным ростом опухоли из атипичных переходных/уротелиоподобных клеток, иногда с очаговой плоскоклеточной дифференцировкой. При отсутствии доброкачественного или пограничного компонентов опухоли Бреннера высока вероятность серозной или эндометриоидной карциномы высокой степени злокачественности с переходно-клеточной дифференцировкой.

Иммуногистохимически эти опухоли обычно отрицательны к WT1, напсину А, отрицательны или слабо положительны к ER и PR и очагово положительны к p16. Экспрессия маркера p53 «дикого» типа (рис. 5).

Другие (редкие) злокачественные новообразования яичников

Мезонефроподобная аденокарцинома —

это редкая аденокарцинома яичников с признаками мезонефральной дифференцировки.

Большинство этих опухолей встречается у женщин в постменопаузе.

Патогенез остается неясным: возможно, некоторые опухоли возникают из мезонефрических остатков в параовариальной области, другие — из мюллеровых карцином со вторичной мезонефрической трансдифференцировкой. Следует отметить, что мезонефроподобные карциномы яичников с сопутствующими серозными пограничными опухолями или низкодиффе-

ренцированными серозными карциномами показывают общие молекулярные изменения (мутации KRAS или NRAS) в обоих компонентах [13].

Макроскопически опухоли обычно однослойные, различного размера, на разрезе солидные, солидно-кистозные с серовато-белым или желтовато-коричневым оттенком.

Микроскопически опухоль представлена трубчатыми, железистыми (псевдоэндометриоидными), протоковыми, сосочковыми и солидными структурами. В просвете может определяться эозинофильный коллоидоподобный секрет. Часто встречается ассоциированный эндометриоз.

Иммуногистохимически большинство опухолей экспрессирует маркеры GATA3, TTF1, CD10 (люминальное окрашивание) и PAX8. Опухоль не экспрессирует маркеры ER, PR и WT1. Экспрессия маркера p53 соответствует «дикому» типу.

Недифференцированная карцинома яичников — злокачественная эпителиальная опухоль, не имеющая явных признаков определенной линии дифференцировки. *Дедифференцированная карцинома* состоит из недифференцированной карциномы и дифференцированного компонента, чаще всего представленного эндометриоидной аденокарциномой.

Это редкие, крайне агрессивные опухоли, составляющие примерно 0,5 % карцином яичников [4]. Пациенты диагностируются в среднем в возрасте 53 лет (диапазон 21–82 года) [4], как правило, на запущенных стадиях.

Связь с эндометриоидной карциномой низкой степени злокачественности предполагает

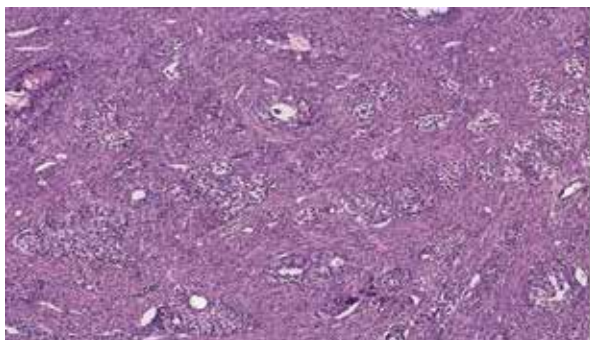


Рис. 5. Характер экспрессии p53 в злокачественной опухоли Бреннера. Слева — окраска H&E, 200x. Справа — p53 ИГХ, 200x

прогрессирование эндометриоидной карциномы в части опухолей. Инактивация экспрессии генов ремоделирования хроматина (ARID1A/B и SMARCA4/A2/B1) считается важной при переходе в недифференцированное состояние. Повышение экспрессии генов, опосредованное эпигенетической регуляцией семейством miR-200, объясняет дедифференциацию через эпителиально-мезенхимальный переход. Нарушения в системе репарации ДНК являются обычным явлением.

Макроскопически опухоли обычно представляют собой крупные солидные разрастания с обширным некрозом.

Микроскопически недифференцированные карциномы обычно представлены полями, пластами, тяжами, одиночными клетками и кластерами из недифференцированных дискогезивных клеток с высокой митотической активностью и обширными зонами некроза.

В недифференцированной карциноме определяется потеря экспрессии маркеров IN11, E-кадгерина, слабая и очаговая экспрессия эпителиальных маркеров рапСК, СК18, ЕМА. PAX8 может быть очаговым или отрицательным. Опухолевые клетки обычно отрицательны к ER, PR; p53 обычно проявляет иммунореактивность «дикого» типа.

Карциносаркома — бифазное злокачественное новообразование, представленное высокозлокачественными карциноматозным и саркоматозным компонентами.

Карциносаркомы составляют около 2 % всех злокачественных опухолей яичников, обычно

возникают у женщин в постменопаузе в возрасте старше 60 лет [14].

Опухоли имеют эпителиально-клеточное происхождение, что подтверждается молекулярными исследованиями, выявляющими моноклональное происхождение и конкордантные аномалии TP53 в компонентах карциномы и саркомы [15]. Рецидивы и метастазы опухоли, как правило, представлены высокозлокачественным эпителиальным компонентом, однако наличие внеяичниковых саркоматозных элементов считается неблагоприятным прогностическим фактором.

Макроскопически опухоль обычно крупных размеров, преимущественно плотная, часто с кистозной дегенерацией, обширными зонами кровоизлияний и некрозов.

Микроскопически эти опухоли представлены участками карциномы высокой степени злокачественности и саркомой. Карциноматозный компонент, как правило, представлен серозной карциномой high grade. Саркоматозные элементы классифицируются как гомологичные с неспецифичным стромальным компонентом или как гетерологичные, если присутствуют элементы рабдомиосаркомы (чаще всего), хондросаркомы, остеосаркомы и др.

В заключение следует отметить, что, хотя иммуногистохимия и молекулярно-генетические исследования все чаще используются для классификации карцином яичников, морфология и клиническая картина по-прежнему остаются основой диагностики.

Конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2022 Nov;68(6):394–424.
2. Mackenzie R, Talhouk A, Eshragh S, et al. Morphologic and molecular characteristics of mixed epithelial ovarian cancers. *Am J Surg Pathol*. 2015 Nov;39(11):1548–57.
3. Жордания К. И., Паяниди Ю. Г., Калиничева Е. В. Два пути развития серозного рака яичников // Онкогинекология. — 2014. — № 3. — С. 42–48.
4. Köbel M, Kalloger S. E., Huntsman D. G., et al. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2010 May;29(3):203–11.
5. Hunter S. M., Anglesio M. S., Ryland G. L., et al. Molecular profiling of low-grade serous ovarian tumours identifies novel candidate driver genes. *Oncotarget*. 2015 Nov 10;6(35):37663–77.
6. Tsang Y. T., Deavers M. T., Sun C. C., et al. KRAS (but not BRAF) mutations in ovarian serous borderline tumour are associated with recurrent low-grade serous carcinoma. *J Pathol*. 2013 Dec;231(4):449–56.

Опухоли придатков матки

7. Hussein Y. R., Ducie J. A., Arnold A. G., et al. Invasion patterns of metastatic extrauterine high-grade serous carcinoma with BRCA germline mutation and correlation with clinical outcomes. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(4):404–9.
8. Паяниди Ю. Г., Сельчук В. Ю., Жордания К. И. и др. Полинеоплазии или метастазы? // Архив патологии. — 2006. — Т. 65. № 4. — С. 16—20.
9. Cheasley D., Wakefield M. J., Ryland G. L., et al. The molecular origin and taxonomy of mucinous ovarian carcinoma. *Nat Commun.* 2019. Sep 2;10(1):3935.
10. Анискина А. С., Паяниди Ю. Г., Артамонова Е. В. и др. Генетическая гетерогенность эндометриоидного рака яичников // Онкогинекология. — 2022 (42). — № 1. — С 37—45.
11. McConechy M. K., Ding J., Senz J., et al. Ovarian and endometrial endometrioid carcinomas have distinct CTNNB1 and PTEN mutation profiles. *Mod Pathol.* 2014 Jan;27(1):128–34.
12. Yamamoto S., Tsuda H., Takano M. Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with PIK3CA mutations. *Mod Pathol.* 2012 Apr;25(4):615–24.
13. McCluggage W. G., Vosmikova H., Laco J. Ovarian combined low-grade serous and mesonephric-like adenocarcinoma: further evidence for a Müllerian origin of mesonephric-like adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2020 Jan;39(1):84–92.
14. Brown E., Stewart M., Rye T., et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer.* 2004 May 15;100(10):2148–53.
15. Jin Z., Ogata S., Tamura G., et al. Carcinosarcomas (malignant Müllerian mixed tumors) of the uterus and ovary: a genetic study with special reference to histogenesis. *Int J Gynecol Pathol.* 2003 Oct;22(4):368–73.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хван Ольга Тимофеевна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: optio1@rambler.ru, info@ronc.ru, ORCID 0000-0002-2437-7457

Khvan Olga T., MD, Pathologist, Department of Pathology, Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478 Russia Kashirskoye Highway 24, Moscow, e-mail: optio1@rambler.ru, info@ronc.ru, ORCID 0000-0002-2437-7457

Иванова Кристина Анатольевна, врач-онколог консультативно-диагностического отделения, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. академика Ю. М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а, e-mail: ivanova_ka7@mail.ru, info@rcpcm.org, ORCID 0000-0001-7087-2435

Ivanova Kristina A., MD, Medical Oncologist, Consultative and Diagnostic Department, Federal State Budgetary Scientific Institution «Academician Yu.M. Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical-Biological Agency», 119435 Moscow, Malaya Pirogovskaya Street, 1a, e-mail: ivanova_ka7@mail.ru, info@rcpcm.org, ORCID: 0000-0001-7087-2435

Абдуллаев Амир Гусейнович, доктор медицинских наук, врач-онколог, заведующий хирургическим отделением, профессор кафедры онкологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. академика Ю. М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский университет), 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, e-mail: amirdo@mail.ru, info@rcpcm.org, ORCID 0000-0003-0104-9087

Abdullaev Amir Guseynovich, MD, DSs, Surgical Oncologist, Head of the Surgical Department, Professor of the Department of Oncology, Federal State Budgetary Scientific Institution «Academician Yu. M. Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical-Biological Agency», 119435 Moscow, Malaya Pirogovskaya Street, 1a; Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991 Moscow, Trubetskaya Street, 8, e-mail: amirdo@mail.ru, info@rcpcm.org, ORCID: 0000-0003-0104-9087