

МУТАЦИИ ГЕНОВ *BRCA1/2* В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЯИЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ СЕМЕЙНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ/РАКА ЯИЧНИКОВ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

М.Г. Филиппова¹, Т.А. Шендрикова², С.М. Портной³, К.И. Жордания¹

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

² ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы — филиал «Маммологический центр» (Клиника женского здоровья), Москва

³ Клиническая больница МЕДСИ, Москва

*Наличие мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* значительно повышает риск развития рака молочной железы и рака яичников в течение жизни. Первичная диагностика рака яичников является сложной задачей ввиду отсутствия эффективных скрининговых программ. Медико-генетическое консультирование пациенток с последующим выполнением молекулярно-генетического исследования помогает выбрать оптимальную стратегию лечения и профилактики у пациенток с диагнозом рак яичников и рак молочной железы. В данной работе представлен клинический случай раннего выявления рака яичников в результате выполнения профилактической сальпингоофорэктомии у больной метакронным раком обеих молочных желез и герминальной мутацией 5382insC в гене *BRCA1*.*

Ключевые слова: ген *BRCA1*, ген *BRCA2*, рак яичников, рак молочной железы, медико-генетическое консультирование.

BRCA1/2 GENE MUTATIONS IN EARLY DIAGNOSIS OF OVARIAN CANCER IN PATIENTS WITH FAMILY BREAST/OVARIAN CANCER SYNDROME. A CLINICAL CASE STUDY

M.G. Filippova¹, T.A. Shendrikova², S.M. Portnoy³, K.I. Zhordania¹

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 Branch «Mammology Center» (Women's Health Clinic) of Federal State Budgetary Institution «Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov» of Moscow Department of Healthcare, Moscow

³ Clinical Hospital MEDSI, Moscow

*Presence of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations significantly increases the risk of developing breast and ovarian cancer in a lifetime. Primary diagnosis of ovarian cancer is a challenging issue due to the absence of effective screening programs. Medical and genetic counseling of patients followed by molecular genetic testing permits to choose the optimal strategy for treatment and prevention for patients with breast and ovarian cancer. This paper presents a clinical case of an early detection of ovarian cancer as a result of prophylactic salpingo-oophorectomy in a patient with bilateral metachronous breast cancer and germline 538insC mutation in *BRCA1* gene.*

Keywords: *BRCA1/2* gene mutations, ovarian cancer, breast cancer, genetic counseling.

Введение

В структуре онкологической заболеваемости женского населения Российской Федерации рак яичников (РЯ) занимает 9-е место. Распространенность РЯ в России увеличилась за последнее десятилетие с 60,8 на 100 тыс.

населения в 2009 г. до 78,7 — в 2019 г. Средний возраст больных со впервые в жизни установленным диагнозом РЯ — 59 лет. Кумулятивный риск развития РЯ составляет 1,22%. Летальность больных РЯ в течение года с момента установления диагноза достигает 19,4% и является

самой высокой у пациенток с гинекологическими опухолями [1]. На основании данных метаанализов по изучению наследственного *BRCA*-ассоциированного РЯ, кумулятивный риск развития РЯ в течение жизни значительно превышает общепопуляционный и варьирует от 16–30% при наличии мутации в гене *BRCA2* и до 40–60% — при наличии мутации в гене *BRCA1* [2–4].

Наиболее распространенным гистологическим типом РЯ у носителей мутации в генах *BRCA1/2* является аденокарцинома, частота которой варьирует от 60 до 85%. Наиболее частым подтипом аденокарциномы является серозный рак (до 75%). Для высокозлокачественных серозных карцином характерна высокая летальность, причиной которой может быть поверхностное расположение опухоли и раннее внутрибрюшинное метастазирование [5, 6].

Диагноз РЯ в большинстве случаев устанавливается на поздних стадиях. Порядка 58,5% вновь выявленного РЯ диагностируется на стадии III/IV, что в перспективе ассоциировано с низкой 5-летней выживаемостью. Диагноз РЯ при I/II стадии установлен у 39,4% больных, у 2% больных диагноз РЯ при жизни установлен не был [1]. Общая выживаемость больных РЯ варьирует в зависимости от стадии заболевания, возраста больных, объема проведенного лечения. По данным экономически развитых стран, таких как Австралия, Канада, Дания, Норвегия и Великобритания, стандартизованная по возрасту 1-летняя выживаемость составила от 68,8% (Великобритания) до 74,9% (Австралия) [7–10].

На сегодняшний день нет скрининговых программ с доказанной эффективностью, позволяющих диагностировать РЯ на ранних стадиях. Было проведено множество исследований по использованию УЗИ органов малого таза и/или трансвагинального УЗИ, а также определению уровня сывороточного антигена СА125 в качестве методов ранней диагностики РЯ, однако на данный момент эффективность скрининговых программ неудовлетворительная, так как обладает низкой чувствительностью. Такое положение обуславливает обоснованность первичной профилактики

и является лучшей стратегией по снижению смертности от РЯ женщин из групп как высокого, так и низкого риска. Имеющиеся скрининговые программы для ранней диагностики РЯ не показали эффективности в отношении снижения смертности. Случаи выявления РЯ по оценке гистологического препарата после проведенной профилактической сальпингофорэктомия (ПСОЭ) у носительниц мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* составляет 4–12% [11–13].

В работе D. Ford с соавт. показано, что не у всех женщин с семейной историей РЯ и рака молочной железы (РМЖ) удается подтвердить наличие мутации в генах *BRCA1/2*. Тем не менее риски развития РЯ и РМЖ в этой группе пациентов выше по сравнению с общепопуляционными [4].

Согласно данным популяционного исследования, проведенного в США, у порядка 80% больных РЯ никогда не проводилось тестирование на предмет наличия мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* [14].

В исследовании, проведенном под руководством М. D'Alonzo, получены результаты, согласно которым у носителей мутации в гене *BRCA1* риск развития РЯ возрастает после 30 лет. Возрастные риски развития РЯ разнятся у пациентов с мутацией в генах *BRCA1* и *BRCA2*, что отражается на рекомендациях по выполнению ПСОЭ. Пациенткам с мутациями в гене *BRCA1* необходимо выполнять ПСОЭ в возрасте до 40 лет после реализации детородной функции, тогда как для носительниц мутации в гене *BRCA2* возраст выполнения ПСОЭ выше на 10 лет. Кроме того, в данном исследовании проведен анализ качества жизни больных после ПСОЭ и сделан вывод о том, что двусторонняя ПСОЭ может снизить качество жизни женщин из-за симптомов ранней менопаузы даже на фоне заместительной гормонотерапии [15].

В 2009 г. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) рекомендовал выполнение ПСОЭ женщинам с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*, достигшим возраста 40 лет или после реализации детородной функции.

В рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network), опубликованных в 2018 г., сообщается о том, что женщинам с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* показано выполнение ПСОЭ в возрасте от 35 до 40 лет после реализации детородной функции. Ввиду того, что РЯ у пациенток с мутацией в гене *BRCA2* развивается на 8–10 лет позднее, чем у носительниц мутации в гене *BRCA1*, у пациенток с мутацией в гене *BRCA2* ПСОЭ может быть выполнена в возрасте 40–45 лет, если только возраст на момент верификации злокачественного новообразования у родственника в семье не противоречит рекомендуемому возрасту выполнения ПСОЭ. Для тех пациенток, которые предпочли наблюдение, необходимо выполнять трансвагинальное УЗИ и исследование маркера СА125 с 30–35 летнего возраста [16].

В 2018 г. организация Cochrane опубликовала метаанализ 10 когортных исследований, включивший 8087 носителей мутации в генах *BRCA1* или *BRCA2* (пациенты после ПСОЭ ($n = 2\,936$) и группы контроля ($n = 5\,151$)). Во всех исследованиях, включенных в метаанализ, сравнивались результаты выполненной ПСОЭ с профилактической мастэктомией и без нее с женщинами, не подвергавшимися ПСОЭ. Средний возраст больных составил 39,4 (22–63) года в хирургической группе и 35,3 (17–65) года в группе контроля. Полученные данные выявили влияние ПСОЭ на улучшение общей выживаемости и снижение смертности от РЯ у носителей мутации в генах *BRCA1* или *BRCA2*. Кроме того, выявлено снижение смертности от РМЖ у носителей мутации в гене *BRCA1*. Для больных с мутацией в гене *BRCA2* такая взаимосвязь не выявлена [17].

Согласно данным ряда международных исследований, ПСОЭ снижает риск развития РЯ и рака фаллопиевых труб на 85–90% и риск РМЖ на 40–70% у носителей мутации в генах *BRCA1* или *BRCA2* [16, 18, 19].

По данным различных исследований, достаточно часто РЯ и перитонеальный рак могут развиваться из фаллопиевых труб. Первичный перитонеальный рак — агрессивная злокачественная опухоль, которая на сегодняшний

день не может быть диагностирована посредством скрининговых программ. В настоящее время средний возраст диагностики первичного перитонеального рака составляет 63 года (44–74) [20]. В метаанализе С. Iavazzo, включившем данные 9 проспективных и 5 ретроспективных исследований, предпринята попытка выявить частоту развития первичного перитонеального рака. Общее количество пациентов в метаанализе составило $n = 1\,830$. У 28 пациентов в исследовании диагностирован первичный перитонеальный рак (1,53%) в возрасте от 48 лет до 61 года. Мутация в гене *BRCA1* выявлена у 9 из 28 пациентов с первичным перитонеальным раком, в гене *BRCA2* — у 2 пациентов, у 17 пациентов статус гена *BRCA* не был ясен. ПСОЭ была выполнена 23 из 28 пациентов, овариоэктомия — 5 пациентам. Интервал между профилактической операцией до времени выявления первичного перитонеального рака составил от 12 до 84 мес. Выявленный первичный перитонеальный рак у всех пациентов имел серозный гистологический тип [21]. Также определен риск развития первичного перитонеального рака у носителей мутации в генах семейства *BRCA*, который составляет 8–10%, что следует учитывать и сообщать пациентам при планировании ПСОЭ [22].

Сальпингоэктомия без офорэктомии не является стандартом профилактической операции, и в настоящее время продолжают исследования в этом направлении [23].

В случае если при ПСОЭ диагностируется рак, носители мутаций в генах *BRCA1/2* имеют более высокую чувствительность к химиотерапии и лучшую безрецидивную выживаемость по сравнению с больными без мутаций в этих генах [24].

Клиническое наблюдение

Пациентка Г., 1967 г.р., в 2003 г. в возрасте 36 лет обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ по поводу образования в правой молочной железе на фоне беременности сроком 23 нед. По результатам обследования был диагностирован рак правой молочной железы, T1N0M0, IA стадия. После

прерывания беременности, проведенного по желанию пациентки, выполнена радикальная резекция правой молочной железы. Гистологическое исследование от 22.09.2003 г.: низкодифференцированная аденокарцинома (G3). Проведена лучевая терапия на зону послеоперационного рубца. В 2015 г. при плановом обследовании на маммографии выявлено опухолевое образование левой молочной железы, произведена тонкоигольная биопсия образования. Цитологическое заключение исследованного образца: рак, без особых уточнений.

С учетом молодого возраста манифестации заболевания (36 лет) и первично-множественного характера поражения молочных желез пациентка была направлена на медико-генетическую консультацию, в ходе которой получена информация о значительной отягощенности семейного анамнеза онкологическими заболеваниями: наличие РМЖ у бабушки, РЯ у матери и у родной сестры (рис. 1). По результатам консультирования было проведено молекулярно-генетическое исследование на предмет наличия патогенных герминальных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2*.

При исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, мето-

дом ПЦР в реальном времени с использованием набора «Онко-генетика» (регистрационное удостоверение РУ № ФСР 2010/08415) в 1755-м кодоне 20-го экзона гена *BRCA1* выявлена герминальная мутация 5382insC (с.5266dupC p.Gln1756fs) в гетерозиготном состоянии, приводящая к остановке синтеза белка в результате сдвига рамки считывания. Мутация 5382insC зарегистрирована в Международных базах данных BIC (research.nhgri.nih.gov/), ClinVar, dbSNP как клинически значимый патогенный вариант, класс мутаций 5, ассоциированный с высоким риском возникновения одно- и двустороннего РМЖ, РЯ, повышенным риском рака поджелудочной железы, желудка, а также с чувствительностью к PARP-ингибиторам. Риск наследования герминальной мутации 5382insC в гене *BRCA1* для родственников 1-й степени родства составляет 50%.

Учитывая высокие риски развития вторых первичных опухолей в молочных железах и риск развития РЯ (40–60%), пациентке была выполнена двусторонняя мастэктомия с одномоментной реконструкцией силиконовыми имплантатами. Гистологическое исследование: слева — низкодифференцированная аденокарцинома (G3) с метастазом в 1 лимфатическом узле, справа — картина склероза. Пациентке были разъяснены риски развития РЯ, предложено выполнение профилактической сальпингофорэктомии, от которой она отказалась. На втором этапе лечения проведена ПХТ с последующей гормонотерапией тамоксифеном в дозировке 20 мг/сут. По окончании лечения, с учетом анамнеза заболевания и семейной отягощенности, в том числе РЯ, а также повышенных рисков возникновения РЯ в связи с наличием мутации 5382insC в гене *BRCA1*, в плане комплексного лечения выполнена профилактическая сальпингофорэктомия. Однако по результатам планового гистологического исследования в обоих яичниках были обнаружены клетки серозной аденокарциномы. Выполнена первичная циторедуктивная операция: экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, тазовая и парааортальная лимфаденэктомия, перитонэктомия. Затем было проведено 6 курсов адьювантной

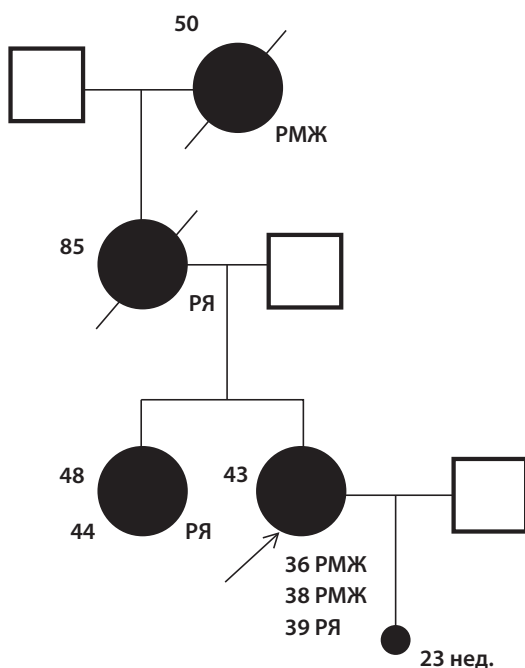


Рис. 1. Родословная пациентки Г.

ПХТ по схеме карбоплатин+паклитаксел. Окончательный диагноз: Первично-множественный метакронный *BRCA1*-ассоциированный рак правой молочной железы T1N0M0, IA стадия. Состояние после комбинированного лечения в 2003 г. Рак левой молочной железы T1N1M0, IA стадия. Состояние после комплексного лечения в 2015 г., двусторонней мастэктомии с одномоментной реконструкцией молочных желез. Рак яичников T2bN0M0. Состояние после хирургического лечения в 2016 г.

В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. По данным обследования — без прогрессирования.

Заключение

Увеличение доли впервые заболевших РМЖ и РЯ среди женщин молодого возраста обуславливает необходимость комплексного и мультидисциплинарного подхода к выбору лечебной тактики. Своевременное медико-генетическое консультирование больных с последующим молекулярно-генетическим обследованием перед началом лечения поможет выявить высокие риски развития вторых первичных опухолей, индивидуализировать тактику лечения и профилактики, в том числе хирургическую. Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией и профилактическая сальпингоофорэктомия позволят улучшить отдаленные результаты лечения и качество жизни в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. — 238 с.
2. Heemskerk-Gerritsen B.A., Seynaeve C., van Asperen C.J., et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy *BRCA1/2* mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction // *J Natl Cancer Inst.* 2015 Mar 18;107(5):djv033. doi: 10.1093/jnci/djv033.
3. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A., et al. Cancer risk estimates for *BRCA1* mutation carriers identified in a risk evaluation program // *Natl Cancer Inst.* 2002 Sep 18; 94(18):1365–1372. doi: 10.1093/jnci/94.18.1365.
4. Ford D., Easton D.F., Stratton M., et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium // *Am J Hum Genet.* 1998 Mar;62(3):676–689. doi: 10.1086/301749.
5. Lakhani S.R., Manek S., Penault-Llorca F., et al. Pathology of ovarian cancers in *BRCA1* and *BRCA2* carriers // *Clin Cancer Res.* 2004 Apr 1;10(7):2473–2481. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-1029-3.
6. Diel J. Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: the central role of the fallopian tube // *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289:241–246. doi: 10.1007/s00404-013-3041-3.
7. Bristow R.E., Powell M.A., Al-Hammadi N., et al. Disparities in ovarian cancer care quality and survival according to race and socioeconomic status // *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):823–832. doi: 10.1093/jnci/djt065.
8. Bristow R.E., Chang J., Zogas A., Anton-Culver H. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care // *Obstet Gynecol.* 2013;121(6):1226–1234. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182922a17.
9. Howell E.A., Egorova N., Hayes M.P., Wisnivesky J., Franco R., Bickell N. Racial disparities in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer // *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1025–1032. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a92011.
10. Maringe C., Walters S., Butler J., Coleman M.P., Hacker N., Hanna L., et al. Stage at diagnosis and ovarian cancer survival: evidence from the International Cancer Benchmarking Partnership // *Gynecol Oncol.* 2012;127(1):75–82. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.06.033.
11. Powell C.B., Swisher E.M., Cass I., et al. Long term follow up of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with unsuspected neoplasia identified at risk reducing salpingo-oophorectomy // *Gynecol Oncol.* 2013;129(2):364–371. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.01.029.
12. Henderson J.T., Webber E.M., Sawaya G.F. Screening for Ovarian Cancer: An Updated Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Feb. Report No.: 17-05231-EF-1. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Synthesis, formerly Systematic Evidence Reviews. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29648765/>
13. Oliver Perez M.R., Magriñá J., García A.T. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingo-oophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal // *Surg Oncol.* 2015 Dec;24(4):335–344. doi: 10.1016/j.suronc.2015.09.008.

14. Childers C.P., Childers K.K., Maggard-Gibbons M., et al. National Estimates of Genetic Testing in Women With a History of Breast or Ovarian Cancer // *J Clin Oncol*. 2017 Dec 1;35(34):3800–3806. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6314.
15. D'Alonzo M., Piva E., Pecchio S., et al. Satisfaction and Impact on Quality of Life of Clinical and Instrumental Surveillance and Prophylactic Surgery in *BRCA*-mutation Carriers // *Clin Breast Cancer*. 2018 Jul 26. pii: S1526–8209(18)30094–6. doi: 10.1016/j.clbc.2018.07.015.
16. Finch A.P., Lubinski J., Møller P., et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation // *J Clin Oncol*. 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2820.
17. Eleje G.U., Eke A.C., Ezebialu I.U., et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with *BRCA1* or *BRCA2* mutations // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 24;8:CD012464. doi: 10.1002/14651858.CD012464.pub2.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology, ACOG Committee on Genetics, Society of Gynecologic Oncologists. ACOG Practice Bulletin No. 103: hereditary breast and ovarian cancer syndrome // *Obstetrics and Gynecology*. 2009. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a106d4.
19. Hoskins P.J., Gotlieb W.H. Missed therapeutic and prevention opportunities in women with *BRCA*-mutated epithelial ovarian cancer and their families due to low referral rates for genetic counseling and *BRCA* testing: A review of the literature // *CA Cancer J Clin*. 2017;67:493–506. doi: 10.3322/caac.21408.
20. Bacha O.M., Gregoire J., Grondin K., et al. Effectiveness of risk-reducing salpingo-oophorectomy in preventing ovarian cancer in a high-risk French Canadian population // *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Jul;22(6):974–978. doi: 10.1097/IGC.0b013e318257b936.
21. Iavazzo C., Gkegkes I.D., Vrachnis N. Primary peritoneal cancer in *BRCA* carriers after prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy // *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016 Jan 12;17(2):73–76. doi: 10.5152/jtgga.2016.15223.
22. Casey M.J., Bewtra C., Lynch H.T., et al. Phenotypic heterogeneity of hereditary gynecologic cancers: a report from the Creighton hereditary cancer registry // *Familial Cancer*. 2013;12:719–740.
23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Version 2.2019 — July 30, 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
24. Biglia N., Sgandurra P., Bounous V.E., et al. Ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers: analysis of prognostic factors and survival // *Cancer Medical Science*. 2016;10:639. doi: 10.3332/ecancer.2016.639.

АВТОРЫ

Филиппова Маргарита Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения научно-консультативного, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: fimargarita@yandex.ru

Filippova Margarita G., MD, PhD, Senior Researcher, scientific consulting Department, Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Kashirskoye sh., 24, e-mail: fimargarita@yandex.ru

Шендрикова Татьяна Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, Маммологический центр (Клиника женского здоровья) ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6, e-mail: shendrikova.tatyana@gmail.com

Shendrikova Tatyana A., MD, PhD, oncologist, State budgetary healthcare institution of Moscow «Moscow Clinical Scientific Practical center named after A.S. Loginov» of the Health department of Moscow (The Loginov MCSC), 111123, Moscow, Entuziastov sh., 86, str. 6, e-mail: shendrikova.tatyana@gmail.com

Портной Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, онколог, Клиническая больница МЕДСИ, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, корп. 4, e-mail: sportnoj@yahoo.com

Portnoj Sergey M., M.D., Ph.D. Dr. of Sciences, oncologist, Clinical Hospital MEDSI, 125284, Moscow, 2-й Botkinskiy pr., 5, corp. 4, e-mail: sportnoj@yahoo.com

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

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