

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ПРОФИЛАКТИКЕ

**И.В. Высоцкая¹, В.П. Лetyагин², Е.А. Ким¹, Е.М. Погодина²,
В.Ю. Кирсанов¹, Н.В. Левкина¹**

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

² ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

Цель исследования. Проанализировать современное состояние химиопрофилактики рака молочной железы у женщин в группах повышенного риска, в том числе с атипической гиперплазией. Определить значимость метода, основываясь на особенностях патогенеза заболевания.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по изучаемой теме, опубликованные за последние 10 лет.

Результаты. Проведен анализ полученных результатов различных исследований с точки зрения особенностей канцерогенеза у пациенток с дисгормональными дисплазиями молочных желез.

Заключение. Стандартов применения химиопрофилактики в группах риска в настоящее время не существует. Коррекция изменений, объединяющих по маркерному статусу предопухолевые состояния и неопластический процесс, — один из возможных вариантов ранней профилактики.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиопрофилактика, антиэстрогены, дисгормональная дисплазия.

BREAST CANCER: FROM PATHOGENESIS TO PREVENTION

**I.V. Vysotskaya¹, V.P. Letyagin², E.A. Kim¹, E.M. Pogodina²,
V.Yu. Kirsanov¹, N.V. Levkina¹**

¹ 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, Moscow

² Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Objective of the study is to analyze the current state of chemoprevention of breast cancer in women of high-risk groups, including those with atypical hyperplasia and to determine the significance of the method, based on the specific properties of pathogenesis of the disease.

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

Results. The work analyses the results obtained in various research studies in terms of the peculiarities of carcinogenesis in patients with dishormonal dysplasia of the breast.

Conclusion. There are currently no standards for the use of chemoprevention in risk groups. Correction of the changes which comprise precancerous conditions and neoplastic process based on the status of tumor markers — is one of possible variants of early prevention.

Keywords: breast cancer, chemoprevention, anti-estrogens, dishormonal dysplasia.

В конце прошлого века рак молочной железы (РМЖ) занял лидирующие позиции среди всех злокачественных новообразований у женщин. В Евросоюзе риску заболеть раком данной локализации подвержена одна из 12 женщин, в Японии — одна из 80 в возрасте до 95 лет. По информации американского Национального института рака, жертвой данной опухоли ста-

новится каждая восьмая женщина. При этом до 95% новых случаев являются спорадическими. Существует еще ряд удручающих тенденций. Вот лишь несколько из них:

1) Среди общего числа пациенток, имеющих впервые выявленный рак молочной железы, женщины в возрасте до 40 лет составляют более 15%;

2) По данным Всемирной организации здравоохранения, среди умерших от рака молочной железы примерно 30% являлись женщинами в возрасте до 45 лет;

3) Причиной смерти российских женщин в возрасте 45–50 лет в большинстве случаев является рак молочной железы;

4) В Российской Федерации от рака молочной железы в среднем погибает одна женщина в час.

Статистические данные последних лет свидетельствуют о значительных успехах лекарственного лечения, позволяющего увеличить выживаемость пациенток разными стадиями. Однако до сих пор не прослеживается тенденции значимого влияния на заболеваемость. В этой связи встает проблема профилактических мероприятий, которые смогли бы сократить число заболевших [1, 3].

В 2005 году на 58-й Ассамблее ВОЗ химиопрофилактика была признана одной из ключевых составляющих в комплексе мер профилактики злокачественных новообразований [2].

Идея использования антиэстрогенов с профилактической целью в группах повышенного риска появилась после получения результатов протокола NSABP P-1: за 69 месяцев наблюдения на 49% снизилась частота инвазивного РМЖ в целом по группе, а среди эстроген-позитивных форм — на 69%. В подгруппе пациенток с атипичной гиперплазией протокового эпителия, по данным биопсии, снижение составило 86% [4].

В последующих работах в качестве превентивной опции стали применяться ингибиторы ароматазы [5].

Метаанализ, опубликованный в 2015 году (Hartmann L.C. et al.) [6], показал 38% относительного снижения риска возникновения рака молочной железы среди всех участников, которые были зачислены в SERM-рандомизированные испытания (отношение рисков, 0,62; 95% CI, 0,56 до 0,69) и 31% сокращения заболеваемости протоковых карцином *in situ* ($P = 0,006$). Притом, даже в группе высокого риска (наличие атипичной гиперплазии в анамнезе — 2009 клинических случаев), в четырех плацебо контролируемых клинических испытаниях (NSABP P-1, MAP.3, IBIS-I и IBIS-II) относительный риск сокращения варьировал от 41 до 79% (рис. 1).

Однако, несмотря на столь показательные результаты, нельзя не учитывать токсические эффекты, с которыми пришлось столкнуться. На фоне приема тамоксифена отмечено увеличение частоты рака тела матки в 2,29 раза по сравнению с контролем (37 и 18 случаев рака эндометрия соответственно), трехкратное увеличение частоты тромбоемболий легочной артерии (18 против 6 случаев в группе наблюдения), инсультов в 1,6 раза (38 и 24), тромбоза глубоких вен бедра и голени в 1,6 раза (35 и 22 соответственно).

К серьезным токсическим эффектам ингибиторов ароматазы относится их способность снижать минеральную плотность костной ткани, что провоцирует увеличение частоты переломов, связанных с остеопорозом [7].

Таким образом, необходим, как минимум, отбор женщин, для которых польза от подобных профилактических подходов не была бы нивелирована побочными эффектами используемых препаратов.

По существующим представлениям о канцерогенезе, процесс может развиваться двояко. Так называемый путь *de novo* — из клетки-мишени нормальной ткани либо из клетки-мишени, измененной под тем или иным воздействием [8].

Если рассматривать второй путь, то вероятнее всего следует обратиться к тем состояниям, которые могут явиться фоном для последующей трансформации. Прежде всего, это диффузная дисгормональная дисплазия молочных желез.

Существует более 30 названий данного заболевания: кистозная мастопатия, кистозный фиброаденоматоз, болезнь Реклю, болезнь Шиммельбуша, болезнь Вильямина, фиброзно-кистозная мастопатия, дисгормональная гиперплазия, истерическая опухоль и т.д.

Мастопатия — самое распространенное доброкачественное заболевание молочных желез у женщин, составляющее 90%. По данным отечественной статистики, частота встречаемости мастопатий в популяции соответствует 60–80%, а среди женщин репродуктивного возраста, страдающих различными гинекологическими заболеваниями, достигает 35–90% [9].

Относительный риск развития рака молочной железы на фоне различных вариантов мастопатии характеризует рис. 2.

По мере нарастания пролиферативной активности эпителиального компонента увеличивается вероятность развития злокачественного процесса, особенно при наличии атипии. Например, ежегодно в США диагностируется 100 000 слу-

чаев атипической гиперплазии молочных желез. В этой группе риск рака молочной железы увеличивается на 1% в год; после 5 лет — на 7%, после 10 лет — на 13%, а после 25 лет заболевает каждая третья женщина [5, 10].

Table 2. Chemoprevention Trials.*

Trial	Agents	All Patients	Patients with Atypical Hyperplasia	Hazard Ratio (95% CI)			Risk Reduction (95% CI) in Group with Atypical Hyperplasia Receiving Active Drug
				For All Breast Cancers	For Invasive Breast Cancer Only	For Noninvasive Breast Cancer Only	
NSABP P-1, 2005 ⁴³	Tamoxifen and placebo	13,388	1196	NR	0.57 (0.46-0.70)	0.63 (0.45-0.89)	0.25 (0.10-0.52)†
NSABP P-1, 1998 ⁴⁴	Tamoxifen and placebo	13,175	1193	NR	0.51 (0.39-0.66)	0.50 (0.33-0.77)	0.14 (0.03-0.47)†
Royal Marsden, 1998 ⁴⁵	Tamoxifen and placebo	2,471	NR	1.06 (0.7-1.7)	NR	NR	NR
Royal Marsden, 2007 ⁴⁶	Tamoxifen and placebo	2,471	9	0.84 (0.64-1.10)	0.78 (0.58-1.04)	NR	NR
Italian Tamoxifen Prevention Study, 1998 ^{47, 48}	Tamoxifen and placebo	5,408	NR	0.84 (0.60-1.17)	0.80 (0.56-1.15)	1.50 (0.53-4.20)	NR
IBIS-I, 2002 ⁴⁹	Tamoxifen and placebo	7,139	201	0.68 (0.50-0.92)	0.75 (0.54-1.04)	0.31 (0.12-0.82)	NR
IBIS-I, 2007 ⁵⁰	Tamoxifen and placebo	7,154	NR	0.73 (0.58-0.91)	0.74 (0.58-0.94)	0.63 (0.32-1.20)	NR
IBIS-I, 2011 ⁵¹	Tamoxifen and placebo	1,065	NR	NR	NR	NR	0.38 (0.07-2.21)‡
STAR, 2006 ⁵²	Raloxifene and tamoxifen	19,747	4426	NR	1.02 (0.82-1.28)§	1.40 (0.98-2.00)§	No placebo group
STAR, 2010 ⁵³	Raloxifene and tamoxifen	19,471	4432	NR	1.24 (1.05-1.47)§	1.22 (0.95-1.59)§	No placebo group
MAP.3, 2011 ⁵⁴	Exemestane and placebo	4,560	373¶	0.47 (0.27-0.79)	0.35 (0.18-0.70)	NR	0.36 (0.11-1.12)¶
MORE, 2001 ⁵⁵	Raloxifene and placebo	7,705	NR	0.38 (0.24-0.58)	0.28 (0.17-0.46)	0.90 (0.30-2.69)	NR
CORE, 2004 ⁵⁶	Raloxifene and placebo	5,213	NR	0.50 (0.30-0.82)	0.41 (0.24-0.71)	1.78 (0.37-8.61)	NR
CORE, 2004 ⁵⁶ **	Raloxifene and placebo	7,705	NR	0.42 (0.29-0.60)	0.34 (0.22-0.50)	1.12 (0.46-2.73)	NR
RUTH, 2006 ⁵⁷	Raloxifene and placebo	10,101	NR	0.67 (0.47-0.96)	0.56 (0.38-0.83)	2.17 (0.75-6.24)	NR
PEARL, 2010 ⁵⁸	Lasofixifene (0.50 mg. dose) and placebo	5,704	NR	0.21 (0.08-0.55)	0.17 (0.05-0.57)	0.50 (0.09-2.73)	NR
Generations, 2011 ⁵⁹	Arzoxifene and placebo	9,354	NR	NR	0.44 (0.26-0.76)	NR	NR
Generations, 2012 ⁶⁰	Arzoxifene and placebo	9,354	21	0.41 (0.25-0.68)	0.44 (0.26-0.76)	0.30 (0.08-1.09)	NR
IBIS-II, 2014 ⁶¹	Anastrozole and placebo	3,864	239‡	0.47 (0.32-0.68)	0.50 (0.32-0.76)	0.30 (0.12-0.74)	0.37 (0.12-1.11) †††

* NR denotes not reported.

† The risk-reduction estimate is for invasive breast cancer only.

‡ Data are from Jack Cuzick (personal communication).

§ The hazard ratio is for raloxifene relative to tamoxifen.

¶ This group includes patients with either atypical hyperplasia or lobular carcinoma in situ.

|| These data reflect the 4 years of the CORE trial only.

** These data reflect 8 years of follow-up of the participants in both the MORE and CORE trials.

†† The risk-reduction estimate is for invasive and in situ breast cancers.

Рис. 1. Химиопрофилактика. Основные исследования

Имеет значение не только факт наличия атипичной гиперплазии, но и количество диагностированных очагов (рис. 3).

В патогенезе мастопатии лидирующие позиции большинство авторов отводят гормональному дисбалансу и особенно состоянию гиперэстрогении.

Механизмы стимуляции процессов клеточной пролиферации хорошо известны (рис. 4).

Циркулирующие стероиды осуществляют старт активации протоонкогенов, а также, взаимодействуя с рецепторами в форме активных метаболитов, влияют на продукцию ростовых факторов и цитокинов (IL-1, TNF). Постоянная низкодозовая продукция TNF стимулирует активность COX-2 — основного фермента биосинтеза PGE₂, которые, в свою очередь, поддерживают высокую экспрессию EGF, KGF, VEGF, IGF, являющихся стимуляторами клеточного деления [11].

В последние годы появилась целая череда исследований, посвященных изучению молекулярных изменений при предопухолевой патологии. В них, в частности, отмечается следующее [12–16]:

1) Тканевая концентрация эстрадиола при предопухолевой патологии выше, чем в норме;

2) Активность ароматазы, стероидсульфотазы и 17 β -гидростероиддегидрогеназы 1 при предопухолевой патологии выше, чем в норме;

3) Активность эстрогенсульфотрансферазы при доброкачественных заболеваниях ниже, чем в норме.

Данные тенденции не зависят от гистологии доброкачественного процесса.

Уровни РЭ и РП выше при предопухолевой патологии, чем в норме, особенно при пролиферативных вариантах, где доминируют пролиферирующие очаги с высоким содержанием вышеназванных рецепторов (при атипичных гиперплазиях они особенно высоки).

Пролиферативные формы без атипичии характеризуются изменением содержания антиапоптотического белка Mcl. Оно в 7 раз ниже, чем при непролиферативном варианте. Помимо этого пролиферативные варианты отличаются усилением экспрессии эндотелиального трансмембранного гликопротеида (CD-31 или молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, PECAM-1), являющегося ранним маркером опухолевого ангиогенеза. Этот маркер коррелирует с уровнем Ki-67.

Как известно, прежде всего в процессе канцерогенеза участвуют определенные гены. Одним из них является ген p53, называемый «стражем генома». Мутации во 2 и 11 экзонах гена p53 ассоциированы с 5,7 повышением риска развития рака молочной железы. В группе женщин с предопухолевой патологией накопление p53 ассоциировано с увеличением риска возникновения злокачественного образования.

При диффузной предопухолевой патологии выявляются дефекты ферментов системы детоксикации, CYP 1A1 и GSTP1, кодируемые одноименными генами. Это влечет за собой сниженную инактивацию токсических метаболитов, итогом которой является оксидативный стресс [12–16].

Выше приведенные данные свидетельствуют о некоторой общности молекулярно-генетических изменений, наблюдаемых при предопухолевом состоянии и опухолевом процессе.

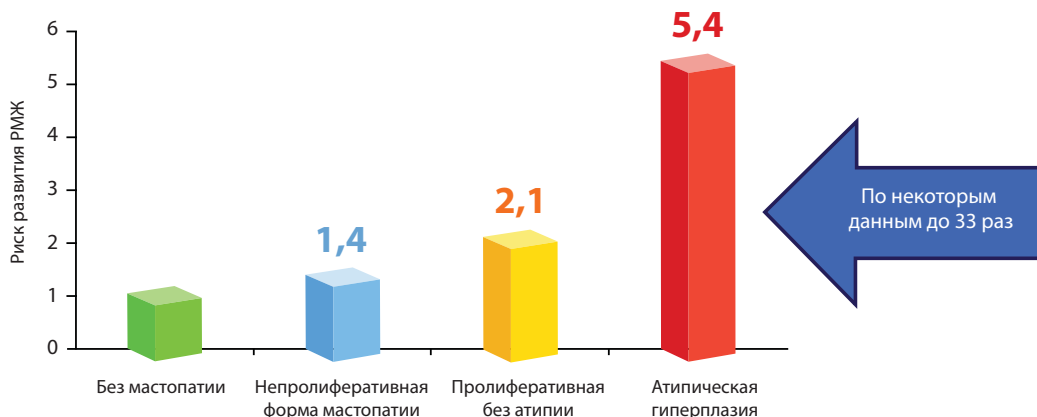


Рис. 2. Риск развития рака молочной железы в зависимости от пролиферативной активности

Почему это важно с практических позиций? На сегодняшний день говорить, что существует гарантированная популяционная профилактика рака молочной железы, сложно. В этой связи более углубленное изучение диффузных пролиферативных состояний и их своевременная коррекция может стать перспективным направлением профилактических исследований. В арсенале клиницистов сейчас существуют разнообразные лекарственные варианты коррекции диффузной дисгормональной дисплазии.

К ним относятся как гормональные препараты, так и средства негормональной (базовой) терапии, назначаемые с учетом факторов риска, интенсивности клинических прояв-

ний, данных визуализации и сопутствующей патологии [17].

В плацебо контролируемом проспективном исследовании было показано, что мастодинон обладает антиэстрогеновым эффектом, за счет стимулирования в гормонозависимых тканях антипролиферативного 2ОН1 и нормализации соотношении 2-ОНЕ1/16 α ОНЕ1 в пользу первого [18–20] (рис. 5).

В исследовании Л.В. Сутуриной [21] было показано, что применение мастодинона позволяет снизить концентрацию продуктов перекисного окисления липидов на 13% и повысить антиокислительную способность сыворотки на 18% (рис. 6).

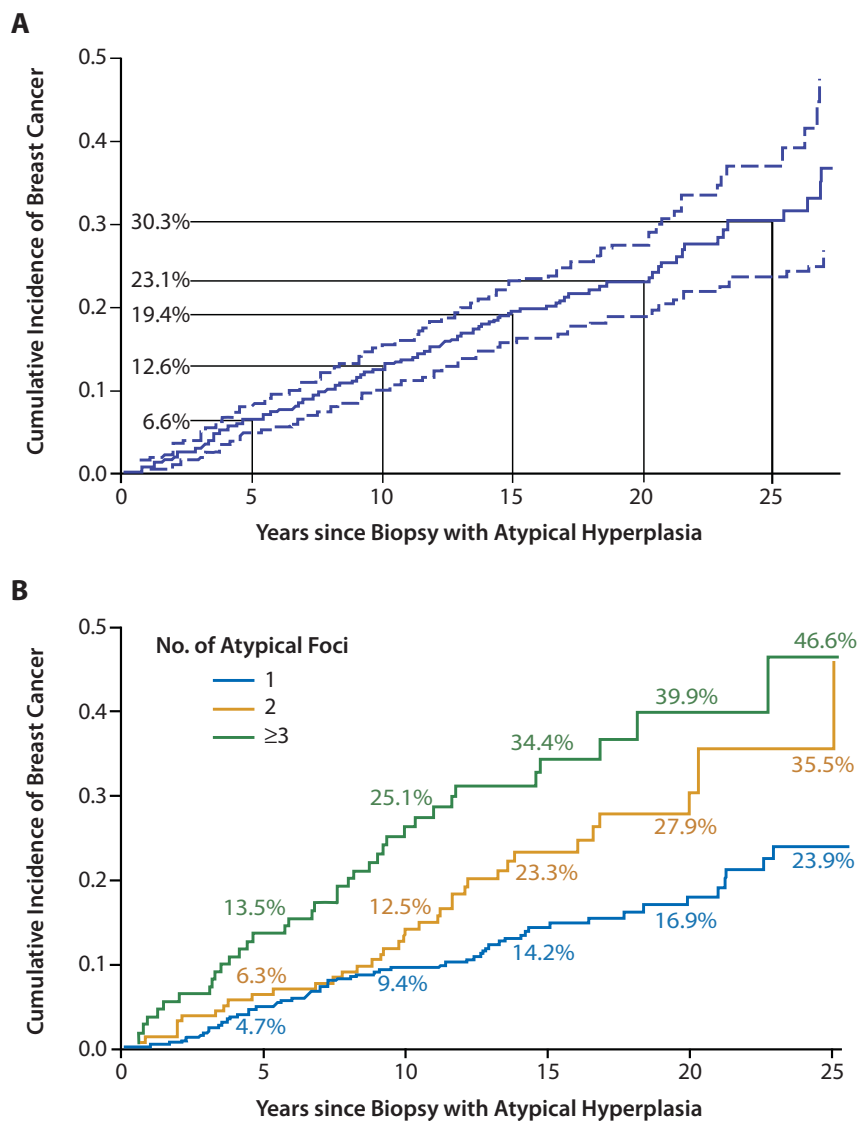


Рис. 3. Заболеваемость РМЖ после диагноза АГ (панель А). Пунктир — доверительный интервал 95%. Заболеваемость в зависимости от количества фокусов АГ (панель В) Mayo Clinic STUDY

ПРОЛИФЕРАЦИИ

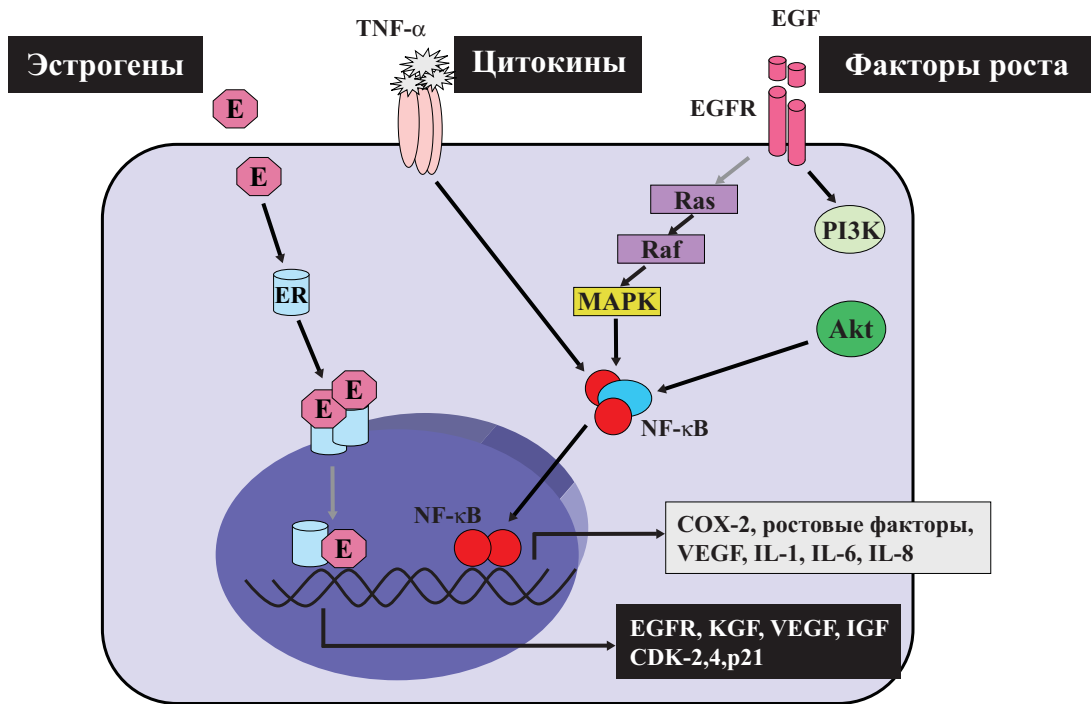


Рис. 4. Основные сигнальные каскады стимуляции пролиферации в клетке

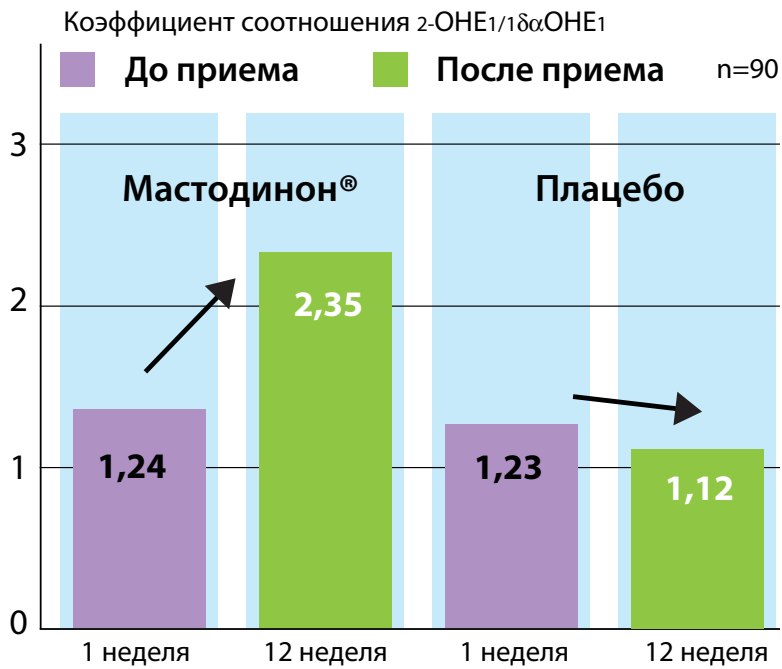


Рис. 5. Нормализация соотношения метаболитов эстрогенов в процессе использования мастодиона ($p < 0,05$)

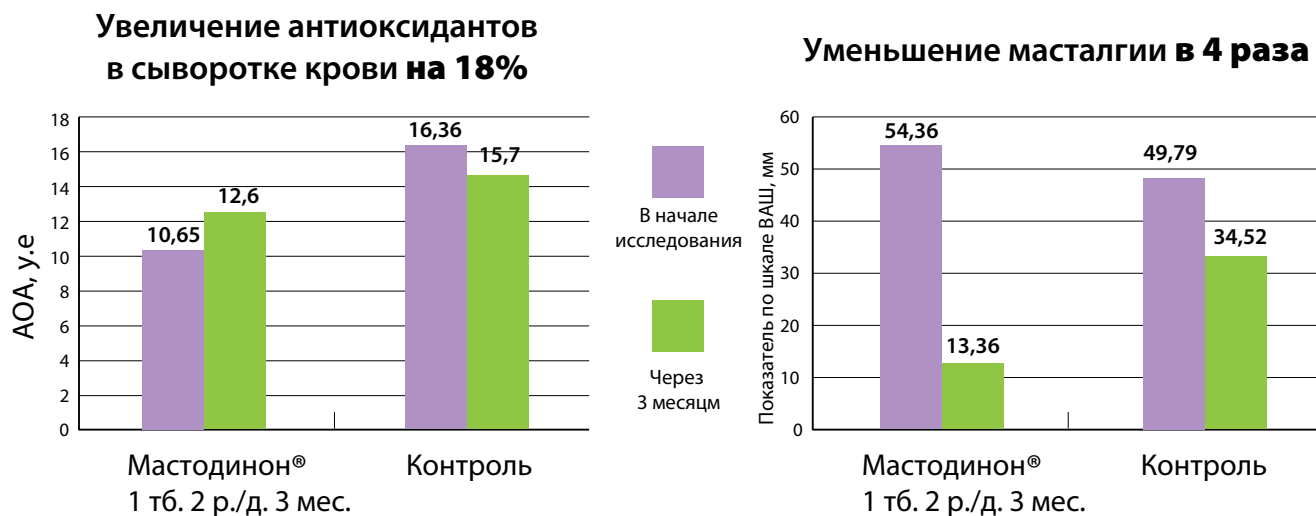


Рис. 6. Изменение антиоксидантной активности в процессе лечения мастодином

По данным Н.И. Рожковой [22], мастодином эффективно уменьшает рентгенологическую плотность ткани молочных желез, являющуюся одним из значимых факторов риска развития рака молочной железы [23]. Аналогичные результаты получены в работе Н.В. Кулагиной [24] при выполнении УЗИ-маммографии в группе перименопаузальных

женщин с диффузной дисгормональной дисплазией молочных желез.

В заключение хотелось бы отметить, что отношение к химиопрофилактике рака молочных желез далеко не однозначное, а идеальных препаратов не существует. Но, без сомнения, это направление является перспективной составляющей решения проблемы в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология местное и системное лечение. — М.: СИМК, 2014. — 352 с.
2. Nieburg H.E. Cancer prevention & Control Strategi Resolution adopted by the 58th World health Assembly, Geneva, 2005 // Cancer Deter. Prevent. — 2005. — Vol. 29.. — P. 403–404.
3. Хабиб О. Химиопрофилактика рака молочной железы // РМЖ. — 1996. — № 10. — С. 8.
4. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study // J Natl Cancer Inst, 1998, 90:1371–1388.
5. Morrow M., Schnitt S.J., Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer // Nat. Rev. Clin. Oncol. — 2015. — Vol. 12. — № 4. — P. 227–238.
6. Hartmann L.C. et al. // N Engl J Med, 2015;372:78–89.
7. Лекарственная терапия рака молочной железы; под ред. Н.И. Переводчиковой и М.Б. Стениной. — М.: СРМ, 2017. — 284 с.
8. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Погодина Е.М. Молекулярные особенности предопухоловой патологии // Современная онкология. — 2017. — № 1. — С. 5–8.
9. Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодином // Лечащий врач. — 1999. — № 8. — С. 13–15.
10. Hartmann L.C., Sellers T.A., Frost M.H. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. // New Engl J Med, 2005; 353:229–37.
11. Корман Д.Б. Эндокринная терапия злокачественных опухолей. — М.: Практическая Медицина, 2010. — 323 с.
12. Коган И.Ю. Обзор работ ин-та акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта в статье «Мастопатия, новые подходы к диагностике и патогенетической терапии», 2010.
13. Rohan E., Hartwick W., Miller A.B., Kandel R.A. Immunohistochemical Detection of c-erbB-2 and p53 in Benign Breast Disease and Breast Cancer Risk Journal of the National Cancer Institute, 1998; Vol. 90; N. 17.

14. *Kabat G., Kandel R., Glass A., Jones J., Rohan T.* et al. Cohort Study: p53 Alterations and Protein Accumulation in Benign Breast Tissue and Breast Cancer Risk // *J of Oncology*; Vol. 2011; 9.
15. *Lizard-Nacol S., Lidereau R., Collin F., Arnal M.* et al. Benign Breast Disease: Absence of Genetic Alterations at Several Loci Implicated in Breast Cancer Malignancy // *Cancer Res*, 1995.
16. *Sasaki Y., Takagi K., Akashira J-I.* et al. Immunolocalisation of estrogen-producing and metabolizing enzymes in benign breast disease: comparison with normal breast and breast carcinoma // *JCA*, 2010.
17. *Высоцкая И.В.* К вопросу о механизмах действия мастодиона // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2017. — № 1. — С. 34–38.
18. *Киселев В.И., Муйжнек Е.Л.* Общие принципы профилактики метастатической болезни и сенсбилизации опухолей. — М.: Изд-во «Димитрейд График Групп», 2007. — С. 17–24.
19. *Zeigler R.G., Faupel-Badger J.M., Sue I.Y.* et al. A new approach to measuring estrogen exposure and metabolism in epidemiologic studies // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2010. — V. 121, N 3–5. — P. 538–545.
20. *Эль Акад Е.В., Сотникова Л.С., Тонких О.С.* Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // *Мать и дитя на Кузбассе*. — 2011. — № 1. — С. 342–346.
21. *Сутурина Л.В., Попова Л.Н.* Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании препарата «Мастодион» // *Акушерство и гинекология*. — 2012. — № 8/1. — С. 56–59.
22. *Рожкова Н.И., Меских Е.В.* Оценка эффективности фитотерапии мастодионом и гелариумом у больных с диффузными формами мастопатий // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2008. — № 4.
23. *Pettersson A., Graff R.E., Ursin G.* et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2014. — Vol. 106. — № 5.
24. *Кулагина Н.В.* Лечение масталгии на фоне диффузной мастопатии у пациенток в периоде менопаузального перехода // *Акушерство и гинекология*. — 2016. — № 11.

АВТОРЫ

Высоцкая Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: vysotskaya.irina@mail.ru

Vysotskaya Irina V., MD, professor of the department of oncology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, building 2, e-mail: vysotskaya.irina@mail.ru

Летягин Виктор Павлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23, e-mail: levipa@mail.ru

Letyagin Viktor P., professor, MD, chief research officer of the surgical department of breast tumors Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology» Moscow, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 23, e-mail: levipa@mail.ru

Ким Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: helene-kim@yandex.ru

Kim Helena A., Ph.D, assistant of the department of oncology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, building 2, e-mail: helene-kim@yandex.ru

Погодина Елена Мирославовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23, e-mail: elmipo@mail.ru

Pogodina Helena M., MD, leading researcher of the surgical department of breast tumors Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology», 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 23, e-mail: elmipo@mail.ru

Кирсанов Владислав Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: kivladislav@yandex.ru

Kirsanov Vladislav U., Ph.D, associate professor of the department of oncology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, building 2, e-mail: kivladislav@yandex.ru

Левкина Наталья Васильевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: lyovkina.natalya@yandex.ru

Levkina Natalia V., Ph.D, assistant of the department of oncology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, building 2, e-mail: lyovkina.natalya@yandex.ru