

Приобретенная платинопорезистентность *BRCA1*-ассоциированного рака яичника после неoadъювантной химиотерапии

Т.В. Городнова¹ ✉, А.П. Соколенко^{1, 2}, Х.Б. Котив^{1, 3}, А.О. Иванцов¹, Е.А. Некрасова¹, З.Н. Ибрагимов⁴, И.В. Берлев^{1, 3}, Е.Н. Имянитов^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

⁴ ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л.Д. Романа»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: индивидуализировать программу лечения больных распространенным *BRCA*-ассоциированным раком яичника.

Основные положения. Рак яичника — высоко агрессивное заболевание, характеризующееся невысокими показателями общей выживаемости. Поиск молекулярных маркеров, предикторов эффективности лекарственной терапии является актуальным направлением исследований. В статье описан клинический случай принципиально нового подхода к комбинированному лечению больной *BRCA1*-ассоциированным распространенным раком яичника.

Заключение. Молекулярное тестирование доказало развитие резистентности опухоли к платиносодержащим препаратам после неoadъювантной химиотерапии, что потребовало изменить схему лекарственного лечения. Комплексный подход в оценке молекулярно-генетического статуса и распространенности опухоли позволяет индивидуализировать программу лечения больных распространенным *BRCA*-ассоциированным раком яичника.

Ключевые слова: рак яичника, химиорезистентность, мутации в генах *BRCA*.

Вклад авторов: Городнова Т.В., Соколенко А.П., Иванцов А.О. — разработка концепции научной работы, чистовой вариант рукописи; Котив Х.Б. — разработка концепции научной работы, дизайн статьи, составление черновика рукописи; Ибрагимов З.Н., Некрасова Е.А. — дизайн статьи, составление черновика рукописи; Берлев И.В., Имянитов Е.Н. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 21-75-30015.

Для цитирования: Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Иванцов А.О., Некрасова Е.А., Ибрагимов З.Н., Берлев И.В., Имянитов Е.Н. Приобретенная платинопорезистентность *BRCA1*-ассоциированного рака яичника после неoadъювантной химиотерапии. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 87–91. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-87-91

Acquired Platinum Resistance of *BRCA1*-associated Ovarian Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy

T.V. Gorodnova¹ ✉, A.P. Sokolenko^{1, 2}, Kh.B. Kotiv^{1, 3}, A.O. Ivantsov¹, E.A. Nekrasova¹, Z.N. Ibragimov⁴, I.V. Berlev^{1, 3}, E.N. Imyanitov^{1, 2}

¹ N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya Str., Pesochny, Saint Petersburg, Russian Federation 197758

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2 Litovskaya Str., Saint Petersburg, Russian Federation 194100

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg, Russian Federation 191015

⁴ LOKOD named after L.D. Roman; 2 Zaozernaya Str., Kuzmolovsky, Saint Petersburg, Russian Federation 191014

ABSTRACT

Objective of the Paper: To individualise the treatment programme for patients with advanced *BRCA*-associated ovarian cancer.

Key points. Ovarian cancer is a highly aggressive disease characterized by low overall survival rates. The search for molecular markers, predictors of the effectiveness of drug therapy, is an urgent area of research. The article describes a clinical case of a fundamentally new approach to the combined treatment of a patient with *BRCA1*-associated advanced ovarian cancer.

✉ Городнова Татьяна Васильевна / Gorodnova, T.V. — E-mail: t.gorodnova@mail.ru



Conclusion. Molecular testing proved tumor resistance, which evolved during neoadjuvant therapy, so adjustment of the drug regimen was required. A comprehensive approach in the assessment of molecular genetic status and tumor prevalence allows to individualize the treatment program for patients with advanced *BRCA*-associated ovarian cancer.

Keywords: ovarian cancer, chemoresistance, mutations in *BRCA* genes.

Contributions: Gorodnova, T.V., Sokolenko, A.P., Ivantsov, A.O. — paper conception, drafting of the manuscript; Kotiv, Kh.B. — paper design, paper conception, drafting of the manuscript; Ibragimov, Z.N., Nekrasova, E.A. — paper design, drafting of the manuscript; Berlev, I.V., Imyanitov, E.N. — critical revision of the manuscript for important intellectual content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: Funding this work was supported grant RSF № 21-75-30015.

For citation: Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B., Ivantsov A.O., Nekrasova E.A., Ibragimov Z.N., Berlev I.V., Imyanitov E.N. Acquired Platinum Resistance of *BRCA1*-associated Ovarian Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 87–91. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-87-91

ВВЕДЕНИЕ

Эпителиальный рак яичника (РЯ) является гетерогенным заболеванием. На сегодняшний день известно, что РЯ — это общий термин для ряда заболеваний, различающихся между собой по морфологическим и молекулярным характеристикам. Гистологические и молекулярные подтипы РЯ по-разному отвечают на химиотерапию.

При лечении онкологических заболеваний главная задача — точная направленность воздействия. Поэтому очень важным представляется дифференцированный подход к химиотерапии различных подтипов РЯ.

В современных клинических рекомендациях все большее значение придается персонализированным решениям в лечении и профилактике социально значимых заболеваний, что основано на использовании высоких технологий и становится одним из основных векторов развития биомедицины. Изучение биологических и молекулярных особенностей опухоли позволяет выбрать правильную программу лечения для каждого больного.

Представляем вниманию читателей клиническое наблюдение пациентки, получавшей терапию в онкогинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в рамках научно-исследовательской работы в 2017 г. и продолжающей диспансерное наблюдение в поликлиническом отделении института. Клинический случай демонстрирует необходимость оценки индекса перитонеального канцероматоза (peritoneal cancer index, PCI), а также использования новой молекулярно-генетической диагностики с целью формирования эффективной программы комбинированного лечения распространенного РЯ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная М., 52 лет, обратилась в январе 2017 г. с жалобами на слабость, боль в эпигастральной области, снижение массы на 5 кг за последние 3 месяца. При обследовании был установлен диагноз РЯ IVB стадии (FIGO) cT3cN1M1um (правый паховый лимфатический узел). У пациентки семейный онкологический анамнез неотягощен. При молекулярно-генетическом тестировании выявлена герминальная мутация в гене *BRCA1* 5382insC.

На МРТ малого таза (рис. 1) визуализировались множественные сливающиеся внеорганные узлы вдоль тазовой брюшины, петель тонкой кишки, вдоль сигмовидной кишки (с признаками поверхностной инвазии), слепой кишки, диаметром от 3 до 35 мм.

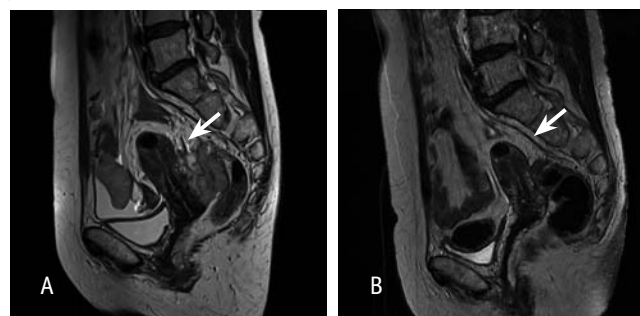
Правый яичник на этом фоне отчетливо не дифференцировался. Левый яичник размером 22 × 24 мм, неоднородной структуры с бугристыми контурами, спаян с телом матки и брюшиной боковой стенки таза.

В полости малого таза умеренное количество свободной жидкости. Вдоль левых наружных подвздошных сосудов визуализировался увеличенный структурно измененный лимфатический узел размером 9 × 9 мм; аналогичный по структуре лимфатический узел размером 14 × 11 мм был в правой паховой области.

По данным КТ грудной клетки и брюшной полости, определялись мелкие очаги в легких — слишком малы для интерпретации, требуют динамического наблюдения.

В брюшной полости множественные уплотненные брыжеечные лимфоузлы, узловатые образования по брюшине, в том числе между передней кривизной желудка, селезеночным изгибом толстой кишки и селезенкой, за восходящим отделом толстой кишки, за передней брюшной стенкой, размером до 35 × 16 мм, частично сливающиеся между собой. В правом фланке брюшной полости — вдоль стенки восходящего отдела ободочной кишки, слепой кишки (не отделяясь от стенок этих отделов кишечника; нельзя исключить их инвазию) — переходящее в малый

Рис. 1. А — магнитно-резонансная томограмма органов малого таза до проведения неoadъювантной химиотерапии. Индекс перитонеального канцероматоза — 15. Инфильтрация прямокишечного маточного пространства, канцероматоз брюшины малого таза. В — магнитно-резонансная томограмма органов малого таза после проведения неoadъювантной химиотерапии. Индекс перитонеального канцероматоза — 4. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов
Fig. 1. A — pelvic MRI before neoadjuvant chemotherapy. Peritoneal cancer index: 15. Cul-de-sac infiltration, pelvic peritoneal cancer. B — pelvic MRI after neoadjuvant chemotherapy. Peritoneal cancer index: 4. All photos in the paper courtesy of the authors



таз (прилегают к мочевому пузырю) образование размером до 130 × 60 × 30 мм.

Узел между желудком и левой ножкой диафрагмы, аортой — до 18 × 10 мм. Кпереди у малой кривизны желудка — множественные узелки до 11 мм. Парааортально и паракавально — лимфатические узлы до 11 × 7,5 мм (рис. 1А). Уровень онкомаркера СА-125 составил 1508 Ед.

Для определения тактики лечения пациентки, патоморфологической верификации заболевания с учетом степени распространенности опухоли выполнены диагностическая лапароскопия, биопсия левого яичника и опухолевого (метастатического) узла брюшины малого таза для морфологической верификации диагноза. При патоморфологическом исследовании удаленного препарата установлен гистологический тип опухоли: high-grade серозная карцинома яичника. PCI составил 15, что является предиктором для неоптимальной циторедуктивной операции [1, 2].

В связи с носительством герминальной мутации в гене *BRCA1* с согласия больной ее включили в исследование (внутренний протокол отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол этического комитета № 354 от 10.04.2017 г.) и провели три курса неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме MAP: цисплатин 100 мг/м² в 1-й день, митомицин 10 мг/м² в 1-й день, доксорубицин 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни 28-дневного цикла (премедикация не выполнялась).

На фоне терапии достигнут частичный регресс опухоли, так, по данным КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости и МРТ органов малого таза (рис. 1В), отмечались выраженные уменьшение размеров и регресс большинства ранее выявленных метастазов по брюшине.

При исследовании сохранялось утолщение мезоколона справа до 4 мм в поперечном измерении (ранее — до 6 мм). Асцит не определялся. В полости малого таза — регресс узлов вдоль тазовой брюшины, петель тонкой кишки, вдоль сигмовидной кишки; правый яичник отчетливо не дифференцировался, левый яичник — 18 × 19 мм, неоднородной структуры с бугристыми контурами. Матка размером 86 × 41 мм, стенки влагалища не изменены, тазовые сегменты мочеточников не расширены, в полости малого таза

свободная жидкость не выявлена. Тазовые лимфатические узлы не увеличены, лимфатический узел в правой паховой области до 5 мм в диаметре.

В феврале 2018 г. пациентке выполнены диагностическая лапароскопия, конверсия в лапаротомию, интервальная циторедуктивная операция в оптимальном объеме — лапаротомия, комбинированная экстирпация матки с придатками с двусторонней тазовой, паховой, парааортальной лимфаденэктомией, передней резекцией прямой кишки, оментэктомией, перитонеумэктомией, гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией препаратом цисплатин. Интраоперационно, при ревизии органов брюшной полости и малого таза, PCI составил 4.

При гистологическом исследовании послеоперационного препарата выявлены резидуальный серозный РЯ с выраженными признаками лечебного патоморфоза (в яичнике Bohm 2, в большом сальнике Bohm 3), метастазы в тазовой брюшине с выраженными признаками лечебного патоморфоза. Жизнеспособная опухолевая ткань — не более 5%. Большой сальник с очаговыми скоплениями светлых макрофагов, очаговым фиброзом с лимфоидной инфильтрацией (рис. 2).

Известно, что в ходе химиотерапии функциональный статус гена *BRCA1/2* в опухоли может меняться [3]. Современная концепция лекарственной терапии РЯ предполагает, что при ответе опухоли на неoadъювантный режим химиотерапии адъювантную химиотерапию продолжают по той же схеме. Однако если в опухоли у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* происходит восстановление функции гена в ходе проведения НАХТ, то резидуальные опухолевые клетки могут утратить чувствительность к ген-специфическим препаратам: цисплатину, митомицину С [3].

У пациентки М. проведенное молекулярно-генетическое исследование биоптатов опухоли до начала НАХТ показало герминальную мутацию в гене *BRCA1* 5382insC с утратой аллеля второго гена (феномен потери гетерозиготности, loss of heterozygosity, LOH) и мутацию p53 R231X. Но после НАХТ и интервальной циторедуктивной операции в опухоли обнаружены клоны с восстановленной функцией гена *BRCA1*, феномен потери гетерозиготности отсутствовал (рис. 3).

Рис. 2. Результаты диагностической лапароскопии: 1 — до лечения, 2 — после лечения. А — малый таз, пузырно-вагинальное пространство; В — большой сальник, левый купол диафрагмы; С — висцеральная поверхность печени, круглая связка печени; D — левый фланк брюшной полости

Fig. 2. Diagnostic laparoscopy results: 1 — before treatment, 2 — after treatment. A — true pelvis, vesical-vaginal space; B — greater omentum, left hemidiaphragm; C — visceral surface of liver, round ligament of liver; D — left side of abdomen

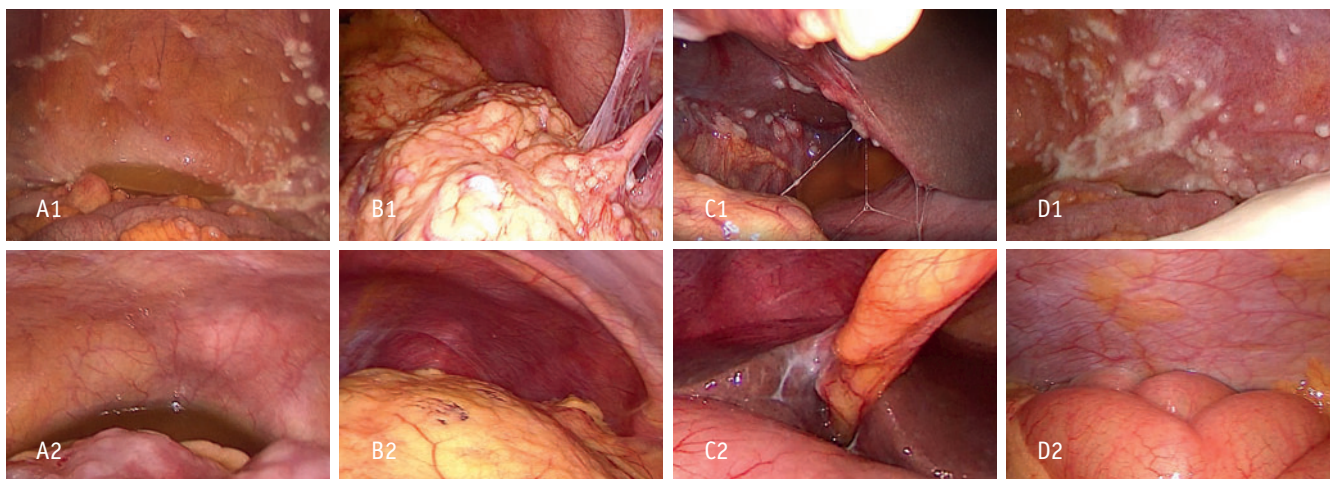
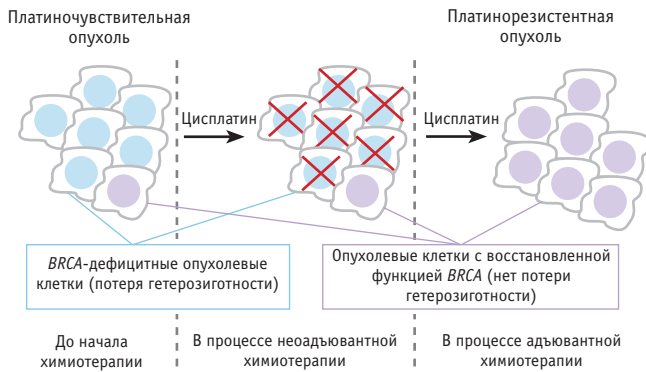


Рис. 3. Механизм развития платинорезистентности в период проведения неoadъювантной химиотерапии у больных раком яичников. Автор рисунка — Городнова Т.В.

Fig. 3. Mechanism of platinum resistance development during neoadjuvant chemotherapy in ovary cancer patients. The author of the illustration is Gorodnova, T.V.



Эти данные свидетельствуют, что на фоне проведения НАХТ произошли гибель клеток с герминальной мутацией в гене *BRCA1* и наличием феномена потери гетерозиготности и накопление клеток с герминальной мутацией в гене *BRCA1* и отсутствием феномена потери гетерозиготности, что указывает на резистентность резидуальных опухолевых клеток без феномена потери гетерозиготности к проводимой ранее химиотерапии.

В связи с этим принято решение о смене схемы химиотерапии в послеоперационном периоде и отказе от заведомо неэффективного платинового компонента. Междисциплинарным консилиумом учреждения принято решение о проведении в послеоперационном периоде трех курсов бесплатиновой химиотерапии по схеме АТ: паклитаксел 150 мг/м² в 1-й день и доксорубицин 50 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла на фоне корригирующей терапии (дексаметазон 8 мг в/в, ондансетрон 8 мг в/в, фосапрепитант 150 мг в/в) с премедикацией препаратом дексаметазона по 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до начала терапии паклитакселом. Терапию пациентка перенесла удовлетворительно.

Лечение было завершено в октябре 2017 г. В ходе динамического наблюдения за пациенткой до апреля 2022 г. данные о рецидиве заболевания не получены. Показатель безрецидивной выживаемости составляет 55,6 месяцев, общей выживаемости — 57,7 месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2018 г. опубликованы первые результаты исследования, включающего испытание схемы «митомидин С + цисплатин» в неoadъювантном режиме у больных *BRCA1*-ассоциированным РЯ [4]. В это исследование включены 12 пациенток, проходивших лечение по схеме МР (цисплатин и митомидин), и 22 женщины, получавшие терапию по схеме ТСбР (паклитаксел и карбоплатин).

Объективный клинический ответ зарегистрирован у всех 12 пациенток в группе МР; всем выполнена полная циторедуктивная операция. В 2 (16,7%) из 12 послеоперационных образцов ткани яичника и большого сальника остаточные опухолевые клетки не обнаружены (полный патоморфологический регресс) [4].

В нашем исследовании мы включили в протокол лечения препарат доксорубицин, т. к. ожидали, что добавление док-

сорубицина к этой комбинации может увеличить скорость элиминации всех опухолевых клеток, обнаруживаемых в тканях, удаленных на этапе хирургического лечения.

Общепринятые представления о патогенезе наследственных раков подразумевают, что развитию опухоли всегда предшествует утрата (инактивация) оставшегося (нормального) аллеля вовлеченного гена (развитие феномена потери гетерозиготности, LOH). Однако в ходе химиотерапии функциональный статус гена *BRCA1/2* в опухоли может меняться (функция гена *BRCA* может восстанавливаться) [3].

Оценка LOH-статуса образца опухоли до начала лекарственного лечения и после него позволяет зафиксировать приобретенную химиорезистентность опухоли в ходе терапии. Отсутствие феномена потери гетерозиготности в ткани опухоли свидетельствует о развитии платинорезистентности и может служить основанием для смены схемы лекарственной терапии в процессе комбинированного лечения.

Проведение молекулярно-генетического теста для определения потери гетерозиготности и уровня экспрессии гена *BRCA* позволяет мониторить функциональные изменения статуса генов *BRCA* в опухолевой ткани пациенток в ходе лечения. LOH-тест описывает экспериментальный феномен, подразумевающий утрату одного из аллель-специфических сигналов в геноме опухоли при анализе полиморфного локуса гена *BRCA* [3].

Длительное время LOH рассматривалась как безусловное свидетельство делеции определенного участка ДНК, т. е. потеря гетерозиготности являлась синонимом инактивации супрессорного гена [5]. Действительно, потеря гетерозиготности, т. е. существенное изменение соотношения интенсивности сигналов, соответствующих материнскому и отцовскому аллелям полиморфного локуса, может вызываться не только утерей определенной генетической последовательности, но и ее амплификацией [3, 5].

Таким образом, впервые рассматривается феномен быстрой селекции *BRCA1*-профицитных клонов, который может быть одним из механизмов приобретенной резистентности к платине.


По-видимому, критическим является количество циклов неoadъювантной терапии: нами показано, что достаточно трех циклов для элиминации чувствительных клеток. Более продолжительная терапия той же схемой способна привести к более эффективной селекции наиболее устойчивых опухолевых клонов, что служит основой для возникновения планитонечувствительного рецидива у больных распространенным РЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай демонстрирует развитие платинорезистентности *BRCA1*-ассоциированного рака яичника (РЯ) у пациентки после неoadъювантной химиотерапии. Данное наблюдение имеет большое клиническое значение, т. к., согласно концепции лекарственной терапии РЯ, при ответе опухоли на неoadъювантную химиотерапию адъювантную химиотерапию продолжают по той же схеме. Однако развитие платинорезистентности *BRCA*-ассоциированного РЯ можно выявить путем молекулярно-генетического исследования образцов опухоли после интервальной циторедуктивной операции на основании восстановления функции гена *BRCA* (отсутствие феномена потери гетерозиготности).

Описанное клиническое наблюдение может служить основанием для планирования рандомизированного проспективного исследования по изучению платинорезистентности и коррекции схемы адъювантной терапии, что позволит индивидуализировать программу лечения больных РЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lheureux S., Gourley C., Vergote I., Oza A.M. *Epithelial ovarian cancer. Lancet.* 2019; 393(10177): 1240–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32552-2
2. Kim N.Y., Jung D.C., Lee J.Y., Han K.H. et al. *CT-based Fagotti scoring system for non-invasive prediction of cytoreduction surgery outcome in patients with advanced ovarian cancer. Korean J. Radiol.* 2021; 22(9): 1481–9. DOI: 10.3348/kjr.2020.1477
3. Sokolenko A.P., Bizin I.V., Preobrazhenskaya E.V., Gorodnova T.V. et al. *Molecular profiles of BRCA1-associated ovarian cancer treated by platinum-based therapy: analysis of primary, residual and relapsed tumors. Int. J. Cancer.* 2020; 146(7): 1879–88. DOI: 10.1002/ijc.32776
4. Gorodnova T.V., Kotiv K.B., Ivantsov A.O., Mikheyeva O.N. et al. *Efficacy of neoadjuvant therapy with Cisplatin plus Mitomycin C in BRCA1-mutated ovarian cancer. Int. J. Gynecol. Cancer.* 2018; 28(8): 1498–506. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001352
5. Imyanitov E., Sokolenko A., Gorodnova T., Savonevich E. et al. *Primary ovarian carcinomas arising in BRCA1 mutation carriers contain a small fraction of BRCA1-proficient cells with rapidly repopulate tumor mass during neoadjuvant chemotherapy but become outgrown by BRCA1-deficient clones during platinum — free intervals. Ann. Oncol.* 2019; 30(S5): 763. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz268.006> 

Поступила / Received: 03.06.2022

Принята к публикации / Accepted: 09.09.2022

Об авторах / About the authors

Городнова Татьяна Васильевна / Gorodnova, T.V. — к. м. н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 174644, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. eLIBRARY.RU SPIN: 2661-9106. <https://orcid.org/0000-0003-1719-7498>. E-mail: t.gorodnova@mail.ru

Соколенко Анна Петровна / Sokolenko, A.P. — к. м. н., научный сотрудник отделения молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 1256-9758. <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>. E-mail: annasokolenko@mail.ru

Котив Христина Богдановна / Kotiv, Kh.B. — к. м. н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY SPIN: 3049-8250. <https://orcid.org/0000-0002-0486-2404>. E-mail: kotiv.onc@gmail.com

Иванцов Александр Олегович / Ivantsov, A.O. — д. м. н., ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 174644, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. eLIBRARY SPIN: 8347-0332. <https://orcid.org/0000-0001-6279-2312>. E-mail: shurikiv@mail.ru

Некрасова Екатерина Александровна / Nekrasova, E.A. — к. м. н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 174644, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. eLIBRARY SPIN: 9003-7856. <https://orcid.org/0000-0003-4220-7918>. E-mail: ekaterina_neks@mail.ru

Ибрагимов Заур Намигович / Ibragimov, Z.N. — к. м. н., врач отделения онкогинекологии ГБУЗ ЛОКОД. 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Кузьмолковский, ул. Заозерная, д. 2. eLIBRARY SPIN: 1566-1789. E-mail: zaur-ibragimov@yandex.ru

Берлев Игорь Викторович / Berlev, I.V. — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY SPIN: 4169-6011. <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>. E-mail: iberlev@gmail.com

Имянитов Евгений Наумович / Imyanitov, E.N. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. eLIBRARY SPIN: 1909-7323. <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>. E-mail: imyanitov@mail.ru