https://doi.org/10.26442/18151434.2019.4.190694

Оригинальная статья

Роль мультидисциплинарного подхода в лечении гепатоцеллюлярного рака печени

О.И. Кит, Л.Ю. Владимирова, А.Э. Сторожакова, Т.А. Снежко✉, Е.А. Калабанова, Н.Ю. Саманева, Я.В. Светицкая, С.Н. Кабанов

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

✉tatyana_snezhko@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценка возможностей лечения и его эффективность у больных с гепатоцеллюлярной карциномой на материале ФГБУ РНИОИ с применением мультидисциплинарного подхода к проблеме.

Материалы и методы. Проанализированы 124 случая гепатоцеллюлярного рака печени. Заболевание выявлено на поздних стадиях (III–IV) у 79,8% больных, средний возраст которых составил 61,4 года. Антитела к вирусному гепатиту В выявлялись у 18 (14,5%) пациентов, к вирусному гепатиту С – у 35 (28,2%). Цирроз печени отмечался в 38 (30,6%) случаях, класса А по классификации Чайлд–Пью – в 20 (16,1%). В ФГБУ РНИОИ внедрен в клиническую практику мультидисциплинарный подход, принятие решения о тактике лечения осуществляется на основе тесного сотрудничества нескольких специалистов. Применение специальных методов лечения было возможно у 67 (54%) больных; 32 пациентам, которые при стадировании по BCLC (Барселонская система стадирования) были отнесены к ранней (А) либо промежуточной стадии (В), выполнялось оперативное лечение, либо проводилась химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) липиодолом или микросферами с использованием различных цитостатиков (18 и 14 пациентов соответственно). В 35 случаях распространенной стадии С осуществлялась системная терапия с использованием различных цитостатиков (гемцитабин, оксалиплатин, доксорубицин) либо таргетного препарата сорафениб. Эффективность терапии оценивалась по критериям mRECIST.

Результаты. Лучшие результаты медианы общей выживаемости (ОВ) – до 21 мес – отмечены в группе пациентов (n=18), которым выполнялись хирургические вмешательства резекционного объема. В этой группе у 2 больных после операции использован сорафениб. При выполнении ХЭПА медиана ОВ составила 14,2 мес. У 6 больных ХЭПА выполнялась 2 и более раза. Из 14 больных, которым проводилась ХЭПА, в 8 случаях назначен сорафениб, и медиана ОВ в этой группе составила 16,3 мес. Медиана ОВ в группе пациентов, получавших только химиотерапию, составила 4,8 мес. Таргетная терапия препаратом сорафениб проведена у 20 больных. У 16 лиц после 3 мес приема препарата достигнута стабилизация заболевания по критериям mRECIST, у 1 больного – частичный ответ, у 3 – прогрессирование заболевания. Медиана ОВ составила 9,1 мес, выживаемость без прогрессирования среди пациентов, получавших сорафениб, – 5,4 мес.

Выводы. Использование в клинической практике мультидисциплинарного подхода позволяет выбрать оптимальный вариант лечения гепатоцеллюлярного рака и способствует улучшению показателей ОВ. Сочетание локальных методов лечения (хирургическое лечение, ХЭПА) с эффективной лекарственной терапией является наиболее оптимальным подходом к лечению больных с распространенными стадиями гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, сорафениб, регорафениб, химиоэмболизация.

Для цитирования: Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э. и др. Роль мультидисциплинарного подхода в лечении гепатоцеллюлярного рака печени. Современная Онкология. 2019; 21 (4): 10–14. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190694

Original Article

The role of a multidisciplinary approach in the treatment of hepatocellular carcinoma

Oleg I. Kit, Liubov Iu. Vladimirova, Anna E. Storozhakova, Tatiana A. Snezhko✉, Elena A. Kalabanova, Natalia Iu. Samaneva, Iana V. Svetitskaia, Sergei N. Kabanov

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

✉tatyana_snezhko@mail.ru

Abstract

Aim. Evaluation of treatment options and efficacy in patients with hepatocellular carcinoma based on data from the FSBI Rostov Cancer Research Institute using a multidisciplinary approach to the problem.

Materials and methods. 124 cases of hepatocellular carcinoma were analyzed. In 79.8% of patients (average age of 61.4 years) the disease was diagnosed at advanced stages (III–IV). Antibodies to viral hepatitis B were detected in 18 (14.5%) patients, and antibodies to viral hepatitis C – in 35 (28.2%) patients. Liver cirrhosis occurred in 38 (30.6%) cases, and Child–Pugh class A – in 20 (16.1%) cases. In the FSBI RCRI, a multidisciplinary approach has been introduced into clinical practice; decision on treatment tactics is made with a close cooperation of several specialists. The use of special treatment methods was available in 67 (54%) patients. 32 patients with Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage A (early) or stage B (intermediate), had surgical treatment or hepatic arterial chemoembolization (HACE) with lipiodol or microspheres using various cytostatics (18 and 14 patients, respectively). 35 patients with advanced stage C were given a systemic therapy with various cytostatics (gemcitabine, oxaliplatin, doxorubicin) or targeted therapy with sorafenib. The treatment efficacy was assessed according to mRECIST.

Results. The best median overall survival (OS) – up to 21 months – was in the group of patients (n=18) who underwent volume resection surgery. In this group, sorafenib was prescribed to 2 patients after surgery. When performing HACE, the median OS was 14.2 months.

In 6 patients, HACE was performed 2 or more times. Among the 14 patients who had HACE, sorafenib was prescribed in 8 cases, and the median OS in this group was 16.3 months. 20 patients were given targeted therapy with sorafenib. Following 3 months of taking the drug, 16 patients achieved stabilization of the disease according to the mRECIST, in 1 patient – a partial response, in 3 patients – disease progression. Median OS was 9.1 months; progression-free survival among patients treated with sorafenib was 5.4 months.

Conclusions. The use of a multidisciplinary approach in clinical practice makes it possible to choose the optimal treatment option for hepatocellular carcinoma and contributes to the improvement in OS. The combination of local treatment methods (surgical treatment, HACE) with effective drug therapy is the most optimal approach to treating patients with advanced stages of hepatocellular carcinoma.

Key words: hepatocellular carcinoma, sorafenib, regorafenib, chemoembolization.

For citation: Kit O.I., Vladimirova L.Iu., Storozhakova A.E. et al. The role of a multidisciplinary approach in the treatment of hepatocellular carcinoma. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (4): 10–14. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190694

Введение

Наиболее часто встречающейся опухолевой патологией печени является гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). По данным разных авторов, среди всех первичных злокачественных новообразований печени данная патология составляет от 85 до 95% [1, 2]. Заболеваемость ГЦК в разных странах существенно отличается. Российская Федерация может быть отнесена к странам со средней заболеваемостью. В структуре онкологической заболеваемости в России ГЦК занимает 13-е место, а среди причин смерти – 11-е [3, 4]. Прогноз при ГЦК неблагоприятный, 5-летняя выживаемость не превышает 15% [2].

Одной из существенных проблем является тот факт, что удельный вес ранних (I и II) стадий ГЦК не превышает 10%, а около 58% случаев выявляется уже в IV стадии заболевания [5].

При ранней ГЦК резекция и при возможности трансплантация печени являются методом выбора стратегии лечения. Учитывая то, что в большинстве случаев пациенты обращаются за медицинской помощью при распространенном опухолевом процессе, оперативное лечение, как правило, показано 10–30% больных с ГЦК [3, 6, 7]. У неоперабельных больных с ГЦК наиболее часто используется химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА), которая позволяет уменьшить объем и массу опухоли, а также может способствовать нормализации биохимических показателей [8–10]. Сочетание методов локального воздействия (оперативное лечение и/или ХЭПА) и системной терапии с применением препарата сорафениб является оптимальным подходом к ведению распространенной ГЦК [5, 11]. Сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (c-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β). По результатам плацебо-контролируемого исследования SHARP-терапия сорафенибом достоверно увеличивала и общую выживаемость – ОВ (медиана 10,7 мес) в сравнении с плацебо (медиана ОВ – 7,9 мес), и выживаемость до прогрессирования (5,5 мес vs 2,8 мес) [11]. Учитывая указанные цифры выживаемости до прогрессирования, актуальным является проведение 2-й линии лекарственной терапии у больных в удовлетворительном общем состоянии. Согласно практическим рекомендациям Российского общества клинической онкологии регорафениб является единственным препаратом, статистически значимо увеличивающим выживаемость больных с ГЦК с прогрессированием на фоне терапии сорафенибом [12].

Регорафениб – мультитирозинкиназный ингибитор. Его молекула по химической структуре сходна с молекулой сорафениба, однако отличается от последнего заменой атома водорода и атома фтора в 4-м положении в центральном ароматическом кольце. Спектр ингибирующей активности препарата и его активных метаболитов (M2 и M5) включает ангиогенные и стромальные тирозинкиназы: VEGFR1-3, TIE-2, FGFR-1 и FGFR-2, PDGFR-α и PDGFR-β, KIT, RET, DDR2, TrkA, Eph2A, RAF-1, SAPK2, PTK5, Abl и BRAF, в последнем случае как с измененной формой вследствие мутации V600E, так и в случае отсутствия мутаций. Перечислены лишь те молекулы, ингибирование которых возможно достичь в тех концентрациях препарата, которые применяются в клинике [13]. Эффективность регорафениба у пациентов с ГЦК при прогрессировании после сорафениба подтверждают результаты исследования RESORCE, в котором J. Bruix и соавт. изучили эффективность препарата регорафениб в сравнении с плацебо. Частота объективных эффектов, так же как частота контроля болезни, была выше в группе с тирозинкиназным ингибитором: 11% против 4% (p=0,0047) и 65% против 36% (p<0,0001) соответственно. Медианы выживаемости без прогрессирования и ОВ были выше в группе с препаратом регорафениб: 3,1 мес против 1,5 мес (относительный риск 0,46, 95% доверительный интервал 0,37–0,56; p<0,0001) соответственно [13].

Материалы и методы

Исследованы данные, полученные путем анализа амбулаторных и стационарных карт пациентов с опухолями печени, обратившихся в ФГБУ РНИОИ в 2016–2018 гг. У 124 больных при гистологическом исследовании биопсийного материала установлен диагноз ГЦК. У 40 (32,25%) пациентов с целью дифференциальной диагностики потребовалось выполнение иммуногистохимического исследования с определением экспрессии следующих рецепторов: панцитокератины, цитокератины 5, 7 и 20-го типа, Arginase-1, TTF-1, CD56, хромогранин А, синаптофизин, виментин, раковый эмбриональный антиген, α-фетопротеин. Верификация заболевания осуществлялась путем трепанбиопсии образований печени под ультразвуковым контролем или после хирургического вмешательства.

Заболевание выявлялось в основном на поздних стадиях (III–IV) у 99 (79,8%) пациентов. По половому признаку пациенты распределялись следующим образом – 79 (64%) больных мужского пола, 45 (36%) – женского. Средний возраст составил 61,4 года, причем моложе 70 лет 98 (79%) больных. Известно, что гепатоцеллюлярный рак часто развивается на фоне цирротической трансформации печени, а также часто ассоциируется с инфицированием вирусными гепатитами В и С [1]. При обследовании антитела к вирусному гепатиту В выявлялись у 18 (14,5%) больных, к вирусному гепатиту С – у 35 (28,2%). Цирроз печени отмечался в 38 (30,6%) случаях, класса А по классификации Чайлд–Пью – в 20 (16,1%).

В ФГБУ РНИОИ внедрен в реальную клиническую практику мультидисциплинарный подход к решению вопроса о тактике лечения больных с гепатоцеллюлярным раком. Принятие решения осуществляется на основе тесного сотрудничества следующих специалистов: абдоминального хирурга, интервенционного радиолога, гепатолога и химиотерапевта. Такая тактика позволяет выбрать оптимальный вариант лечения конкретного пациента с учетом данных доказательной медицины.

Учитывая общее состояние пациента на момент постановки диагноза, распространенность опухолевого процесса и клинико-лабораторные показатели, специальные методы противоопухолевого лечения применены у 67 (54%) больных. Пациентам, которые при стадировании по BCLC (Барселонская система стадирования) отнесены к ранней (А) либо промежуточной стадии (В) – 32 (25,8%) человека, выполнялось оперативное лечение, либо проводилась ХЭПА; 18 (14,5%) больным (стадия А) выполнены хирургические вмешательства различного объема. ХЭПА липиодолом или микросферами с использованием различных цитостатиков (доксорубицин, цисплатин, 5-фторурацил) выполнена 14 (11,29%) пациентам.

В остальных случаях – 35 (28,2%) больных с распространенной стадией С – проводилась системная терапия с использованием различных цитостатиков (гемцитабин, оксалиплатин, доксорубицин) либо таргетного препарата сорафениб. Эффективность терапии оценивалась по критериям mRECIST.

Результаты и обсуждение

Оперативное вмешательство в объеме гемигепатэктомии, сегментэктомии или атипичной резекции печени в нашем исследовании выполнялось у сравнительно небольшого числа больных (14,5%). Эта группа пациентов имела лучшие результаты ОВ – 21 мес; 2 больным в послеоперационном периоде назначен сорафениб, и они живы спустя 24 мес наблюдения без признаков прогрессии.

ХЭПА выполнена 14 (11,29%) лицам с промежуточной стадией B. ОВ при выполнении ХЭПА составила 14,2 мес. У 6 (4,8%) больных ХЭПА выполнялась 2 и более раза; 8 (6,45%) пациентам после процедуры ХЭПА назначен сорафениб. Медиана ОВ в этой группе составила 16,3 мес.

Гепатоцеллюлярный рак малочувствителен к системной химиотерапии, которая к тому же является высокотоксичным методом лечения [12]. Однако по ряду причин в нашем наблюдении 15 (12,09%) больных, отнесенных к стадии C по BCLC, получали химиотерапию. Наиболее часто использовалась схема GemOx (гемцитабин, оксалиплатин) или монотерапия гемцитабином. Эффективность химиотерапии была низкой, у 1/2 больных уже после 2 курсов терапии зафиксировано прогрессирование заболевания. ОВ в группе пациентов, получавших только химиотерапию, составила 4,8 мес.

Двадцать (16,1%) больных получили таргетную терапию препаратом сорафениб. У 4 человек терапия начата в редуцированной дозе (400 мг/сут), остальные получали препарат в стандартной дозировке (800 мг/сут)*. Наиболее частыми побочными эффектами являлись: кожная токсичность 1–2-й степени, в том числе ладонно-подошвенный синдром, тромбоцитопения (1–3-й степени), общая слабость, тошнота. У 3 больных указанные побочные явления привели к временному снижению дозы препарата, у 1 – к его отмене. У 16 пациентов после 3 мес приема препарата достигнута стабилизация заболевания по критериям mRECIST, у 1 – частичный ответ, у 3 – прогрессирование заболевания. Медиана ОВ составила 9,1 мес, выживаемость без прогрессирования среди пациентов, получавших сорафениб, – 5,4 мес.

У 1 пациентки применялось сочетание всех доступных методов лечения: после длительной таргетной терапии сорафенибом и 4 сеансов ХЭПА выполнена левосторонняя гемигепатэктомия с последующем продолжением таргетной терапии, больная жива в течение 3 лет наблюдения [5].

Заключение

Большинство больных с ГЦК обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях заболевания, и у многих из них невозможно проведение специализированных методов противоопухолевого лечения. Использование в реальной практике мультидисциплинарного подхода позволяет выбрать оптимальный вариант лечения и приводит к улучшению показателей выживаемости. Сочетание локальных методов лечения (хирургическое лечение, ХЭПА) с эффективной лекарственной терапией является наиболее оптимальным подходом к лечению больных с распространенными стадиями ГЦК. Эффективность современной терапии 1-й линии, в первую очередь благодаря применению таргетного препарата сорафениб, достаточно высока, и все больше больных нуждаются в проведении терапии 2-й и последующих линий.

Конфликт интересов. Публикация при поддержке АО «Байер».

Conflict of interests. Publication with the support of Bayer.

*Начальная дозировка в инструкции отличается от указанной в статье. Инструкцией по применению препарата сорафениб предусмотрена начальная дозировка 800 мг.

Литература/References

1. *Хазанов А.И. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология. М., 2011; с. 759–66.*
[Khazanov AI. Hepatocellular carcinoma. In the book: Gastroenterology and Hepatology. Moscow, 2011; p. 759–66 (in Russian).]
2. *Siegel R, Jiemin M, Zhaohui Z, Ahmedin J. Cancer statistics, 2014. CA. Cancer J Clin 2014; 64 (1): 9–29. https://doi.org/103322/caac.21208*
3. *Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. М.: Версия, 2016; с. 292–9.*
[Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology. Moscow: Versiia, 2016; p. 292–9 (in Russian).]
4. *Шапошников А.В. Гепатоцеллюлярный рак. Гендерные аспекты канцерогенеза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 7 (131): 4–12.*
[Shaposhnikov A.V. Gepatotselliuliarnyi rak. Gendernye aspekty kantserogeneza. Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiia. 2016; 7 (131): 4–12 (in Russian).]
5. *Владимирова Л.Ю., Миташок И.С., Калабанова Е.А. и др. Клиническое наблюдение применения сорафениба при лечении гепатоцеллюлярной карциномы. Онкология. Журн. им. П.А.Герцена. 2017; 5: 70–3.*
[Vladimirova L.Iu., Mitashok I.S., Kalabanova E.A. et al. Klinicheskoe nabliudenie primeneniia sorafeniba pri lechenii gepatotselliuliarnoi kartsinomy. Onkologiia. Zhurn. im. P.A.Gertsena. 2017; 5: 70–3 (in Russian).]
6. *Шпангенберг Х.Ц., Тимме Р. Гепатоцеллюлярная карцинома. Мед. совет. 2011; 9–10: 112–5.*
[Shpangenberg Kh.Ts., Timme R. Gepatotselliuliarnaia kartsinoma. Med. sovet. 2011; 9–10: 112–5 (in Russian).]
7. *Кит О.И., Шапошников А.В. Гепатоцеллюлярный рак. Классификации методов хирургического лечения. Анналы хирургической гепатологии. 2012; 17 (3): 104–9.*
[Kit O.I., Shaposhnikov A.V. Gepatotselliuliarnyi rak. Klassifikatsii metodov khirurgicheskogo lecheniia. Annaly khirurgicheskoi gepatologii. 2012; 17 (3): 104–9 (in Russian).]
8. *Бредер В.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е., Лактионов К.К. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. Мед. совет. 2016; 10: 3–10. http://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-10-18*
[Breder V.V., Kosyrev V.Iu., Kudashkin N.E., Laktionov K.K. Gepatotselliuliarnyi rak v Rossiiskoi Federatsii kak sotsial'naia i meditsinskaia problema. Med. sovet. 2016; 10: 3–10. http://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-10-18 (in Russian).]
9. *Джураев М.Д., Нематов О.Н. Непосредственные результаты предоперационной химиоэмболизации печеночной артерии при гепатоцеллюлярной карциноме, развившейся на фоне цирроза. Сиб. онкологич. журн. 2011; 3 (45): 70–3.*
[Dzhuraev M.D., Nematov O.N. Neposredstvennye rezul'taty predoperatsionnoi khimioembolizatsii pechenochnoi arterii pri gepatotselliuliarnoi kartsinome, razvivsheisia na fone tsirroza. Sib. onkologich. zhurn. 2011; 3 (45): 70–3 (in Russian).]
10. *Ni JY, Liu SS, Xu LF et al Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2013; 19 (24): 3872–82.*
11. *Wilhelm S, Carter C, Lynch M et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. Nat Rev Drug Dis 2006; 5 (10): 835–44. http://doi:10.1038/nrd2130*
12. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. В.М.Моисеенко. М.: Российское общество клинической онкологии, 2018; с. 371–84.*
[Malignant Tumors: Practical Guidelines for the Medicinal Treatment of Malignant Tumors (RUSSCO). Ed. V.M.Moiseenko. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii, 2018; p. 371–84 (in Russian).]
13. *Федянин М.Ю., Трякин А.А. Регорафениб: от клинических исследований до клинической практики. Современная Онкология. 2017; 3 (19): 19–24.*
[Fedianin M.Iu., Triakin A.A. Regorafenib: ot klinicheskikh issledovanii do klinicheskoi praktiki. Journal of Modern Oncology. 2017; 3 (19): 19–24 (in Russian).]
14. *Петкау В.В., Тарханов А.А., Киселев Е.А. Результаты лечения пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком в Свердловской области. Современная Онкология. 2017; 19 (1): 75–79.*

[Petkau V.V., Tarkhanov A.A., Kiselev E.A. The results of the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma in Sverdlovsk region. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (1): 75–79 (in Russian).]

15. *Martens U.M. Small molecules in oncology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.*

Информация об авторах / Information about the authors

Кит Олег Иванович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ РНИОИ. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3061-6108

Владимирова Любовь Юрьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. лекарственного лечения опухолей, рук. отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ. E-mail: vlu@aaanet.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4236-6476

Сторожакова Анна Эдуардовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ. E-mail: maymur@list.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0965-0264

Снежко Татьяна Александровна – канд. мед. наук, врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ. E-mail: tatyana_snezhko@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9661-9312

Калабанова Елена Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей ФГБУ РНИОИ. E-mail: alenakalabanova@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0158-3757

Саманева Наталья Юрьевна – врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ. E-mail: prettyfairy19@rambler.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0843-6012

Светицкая Яна Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей ФГБУ РНИОИ. E-mail: tenero_passione@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5371-0709

Кабанов Сергей Николаевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей ФГБУ РНИОИ. E-mail: introitus@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8628-4240

Oleg I. Kit – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov Research Institute of Oncology. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3061-6108

Liubov Iu. Vladimirova – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: vlu@aaanet.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4236-6476

Anna E. Storozhakova – Cand. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: maymur@list.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0965-0264

Tatiana A. Snezhko – Cand. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: tatyana_snezhko@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9661-9312

Elena A. Kalabanova – Cand. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: alenakalabanova@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0158-3757

Natalia Iu. Samaneva – Doctor, Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: prettyfairy19@rambler.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0843-6012

Iana V. Svetitskaia – Cand. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: tenero_passione@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5371-0709

Sergei N. Kabanov – Cand. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: introitus@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8628-4240

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.10.2019
Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2019