

*Н.Ю. Саманева, Л.Ю. Владимирова, Е.М. Франциянц, А.Б. Сагакянц, А.Э. Сторожасова, И.Б. Лысенко, Е.А. Калабанова, С.Н. Кабанов, А.В. Тишина, Я.С. Гайсултанова*

## **Количество циркулирующих опухолевых клеток, факторов роста и прогрессирования в крови больных местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы в процессе неoadьювантной химиотерапии**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Благодаря активному скринингу для раннего выявления рака молочной железы (РМЖ), а также новым опциям лечения смертность от него существенно снизилась. Однако у значительной части пациентов с метастатическим РМЖ на момент постановки диагноза возникает прогрессирование заболевания. Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) — специфический подтип рака, для которого характерны клинические признаки, включающие высокую инвазивность, высокий метастатический потенциал, склонность к рецидивам и неблагоприятный прогноз. Известно, что он не имеет точек приложения к эндокринной терапии или применению анти-HER2-терапии. Поиск новых маркеров является важным направлением в прогнозировании течения заболевания и эффективности лечения, мониторинге прогрессирования и рецидива. В данном исследовании представлены результаты изучения содержания факторов роста и прогрессирования (TGF $\beta$ , TGFR2, TNF $\alpha$ , TNF $\alpha$ R1, TNF $\alpha$ R2, CD-44 и MMP-9) и циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в крови у 56 больных местнораспространенным ТНРМЖ, которым было проведено комплексное лечение. Выявлен комплекс факторов роста и прогрессии, определяющий чувствительность и резистентность к химиотерапии при всех подтипах РМЖ. Установлено, что снижение уровня TGF- $\beta$ , TNF $\alpha$ , MMP-9, CD-44 и ЦОК после неoadьювантной химиотерапии определяет в дальнейшем ремиссию в течение 3 лет. Напротив, стабилизация или увеличение этих показателей приводит в дальнейшем к раннему прогрессированию злокачественного процесса.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неoadьювантная химиотерапия, факторы роста и прогрессирования, ИГХ, ремиссия, прогрессирование, ЦОК, резистентность к химиотерапии

Несмотря на улучшение показателей 10-летней общей выживаемости больных раком молочной железы (РМЖ), это заболевание остается основной причиной смерти от рака у женщин во всем мире. Одними из основных причин является возникновение рецидива опухоли и резистентности к терапии [1]. Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет 10–20% всех инвазивных раков молочной железы [2]. Научные и клинические исследования подтверждают агрессивную природу ТНРМЖ по сравнению с другими подтипами РМЖ [3]. Отмечено, что это специфический подтип рака, который имеет клинические признаки, включающие высокую инвазивность, значительный метастатический потенциал, склонность к рецидивам и неблагоприятный прогноз [4]. Поскольку у ТНРМЖ отсутствует экспрессия рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2, он не имеет точек приложения к эндокринной терапии или применению анти-HER2 терапии. Поэтому поиск новых стратегий лечения и диагностики ТНРМЖ стала насущной клинически значимой проблемой. При этом, развитие резистентности к терапии, прогрессирование заболевания за счет появления рецидивов и отдаленного метастазирования является основной проблемой в практике онколога.

Важной областью современных исследований является исследование биомаркеров рака, которые могут играть важную роль в таких областях, как диагностика, мониторинг прогрессирования, рецидивирование заболевания, прогнозирование эффективности лечения и скрининг [5].

Метастазирование опухолей — многостадийный, мультифакторный, сложноорганизованный процесс. Особая роль в нем принадлежит факторам роста и прогрессирования — таких как TGF $\beta$ , TGF $\beta$ -R2, TNF $\alpha$ , TNF $\alpha$ -R1, TNF $\alpha$ -R2, CD-44. В последние годы был достигнут значительный прогресс в исследованиях биомаркеров рака, в том числе посвященных изучению MMP-9 [5]. MMP-9 представляет собой протеа-

зу, которая играет важную роль во многих биологических процессах. Было установлено, что MMP-9 участвует в патогенезе рака.

Также по данным литературы одним из факторов-предикторов неблагоприятного отдаленного прогноза являются наличие циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в периферической крови [6]. Недавно были достигнуты успехи в фенотипировании и генотипировании ЦОК, которые расширяют наши представления о прогностической роли ЦОК в отношении чувствительности или резистентности к терапии. Кроме того, изменения фенотипических маркеров ЦОК в ходе лечения могут служить мониторингом для оценки эффективности проводимой терапии [7]. Поэтому актуальным является изучение ЦОК, факторов роста и прогрессирования в крови больных ТНРМЖ получивших неoadъювантную химиотерапию.

Целью исследования являлось изучение уровня TGFβ, TGFβ-R2, TNFα, TNFα-R1, TNFα-R2, CD-44, MMP-9 и ЦОК в крови больных тройным негативным раком молочной железы получивших неoadъювантную химиотерапию.

### Материалы и методы

В исследование были включены данные о 56 больных местно-распространенным первично неоперабельным ТНРМЖ III стадии в возрасте от 30 до 65 лет, имеющих соматический статус по шкале ECOG-WHO от 0 до 1 баллов (по шкале Карновского от 100 до 80%). После установления диагноза и проведения комплексного лечения больные находились под наблюдением, по результатам которого были разделены на 2 группы. Первую группу составили 34 больных, у которых наблюдалось ранее прогрессирование заболевания (местный рецидив или отдаленное метастазирование) в сроки от 6 до 12 мес. Во вторую группу включены 22 пациентки, у которых ремиссия после проведенного лечения сохранялась в течение не менее 3 лет (36 мес).

В сыворотке крови больных с помощью стандартных тест-систем ИФА методами определяли уровень: CD-44, MMP-9 (BenderMedSystem, Австрия); TGFβ, TGFβ-R2 (RayBiotech, США); TNFα, TNFα-R1 и TNFα-R2 (R&D

systems, USA&Canada). Уровни ЦОК оценивали с использованием системы CellSearch™ Veridex, Johnson & Johnson (США). Для сравнения показателей использовали образцы плазмы здоровых доноров.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде средней арифметической и стандартной ошибки средней арифметической ( $M \pm s$ ). Достоверность отличий между выборками оценивали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (отличия считали достоверными при  $p < 0,05$ ).

### Результаты

Интересными являются результаты изучения показателей в крови до лечения у больных с последующей ранней прогрессией (табл. 1). Найдено, что до лечения в крови больных содержание рецептора TGFβ-R2 было повышено в 2,6 раза, TNFα в 7,7 раз, его рецепторов TNFα-R1 в 1,9 раза и TNFα-R2 3,3 раза. Также было отмечено, что уровень CD-44 и MMP-9 в крови больных был выше в 7,3 раза и 3,4 раза соответственно.

При анализе динамики изменений показателей после химиотерапии в крови больных с последующей ранней прогрессией (см. табл. 1) было выявлено отсутствие значимых изменений уровня TGF-β относительно показателя до лечения. Рецептор TGFβ-R2, был повышен по сравнению с его показателями до лечения в 1,9 раза и соответственно показатель в 4,8 раза превышал нормативные значения.

После неoadъювантных курсов химиотерапии уровень CD-44 и TNFα остался без изменений. Содержание MMP-9 увеличилось в крови этого контингента больных в 1,5 раза и стало выше нормы в среднем в 5 раз. Также обращает внимание, что в этот период отмечен значительный рост показателя ЦОК на 206% по сравнению с исходными значениями. Кроме того, представляло интерес рассмотреть изучаемые показатели до лечения у больных с последующей ремиссией.

**Таблица 1. Факторы роста и прогрессирования в крови больных раком молочной железы с последующей ранней прогрессией**

Показатели	Доноры	ТНРМЖ	
		до лечения	после ХТ
TGFβ, пг/мл	210,1±19,6	194,1±18,3	178,9±16,9
TGFβ-R2, пг/мл	99,7±8,2	255,1±26,1	479,2±43,8 <sup>1</sup>
TNFα, пг/мл	1,1±0,2	8,5±0,8 <sup>1</sup>	8,5±0,9 <sup>1</sup>
TNFα-R1, пг/мл	405,2±35,4	755,4±63,1 <sup>1</sup>	773,3±72,5 <sup>1</sup>
TNFα-R2, пг/мл	829,2±74,6	2757,7±242,1	2442,3±252,3
CD-44, нг/мл	25,1±2,6	182,8±17,6	181,5±19,4
MMP-9, нг/мл	48,3±4,6	162,4±14,2	237,5±24,2 <sup>1</sup>
ЦОК	–	3,2±0,9	9,8±4,6 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Достоверно по отношению к этапу «до лечения» ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2. Факторы роста и прогрессирования в крови больных раком молочной железы с последующей ремиссией**

Показатели	Доноры	ТНРМЖ	
		до лечения	после ХТ
TGFβ, пг/мл	210,1±19,6	364,3±33,1	209,2±19,7 <sup>1</sup>
TGFβ-R2, пг/мл	99,7±8,2	628,5±64,6	207,1±22,4 <sup>1</sup>
TNFα, пг/мл	1,1±0,2	6,3±0,6	3,1±0,3 <sup>1</sup>
TNFα-R1, пг/мл	405,2±35,4	1067,8±89,1	530,3±57,3 <sup>1</sup>
TNFα-R2, пг/мл	829,2±74,6	3508,8±253,1	2036,95±189,2 <sup>1</sup>
CD-44, нг/мл	25,1±2,6	182,5±16,9	82,7±7,5 <sup>1</sup>
MMP-9, нг/мл	48,3±4,6	196,5±17,3	111,5±9,6 <sup>1</sup>
ЦОК	–	7,7±1,9	1,3±0,5 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Достоверно по отношению к этапу «до лечения» (p≤0,05).

Результаты представлены в табл. 2. Обнаружено, что в крови больных практически все исследуемые показатели до лечения имели значимые отличия от нормативных значений в сторону увеличения. Исключение составил уровень TGF-β — этот показатель превосходил нормативные значения на 73,4%. Выше нормы был и уровень рецептора TGFβ-R2 в 6,3 раза, что сопровождалось ростом показателя CD-44 в 7,3 раза. Оценивая уровни TNFα и его рецепторов TNFα-R1, TNFα-R2, было получено повышение в 5,7, 2,6 и 4,2 раза. Показано достоверное повышение уровня MMP-9 в 4,1 раза.

Динамика изменения показателей в крови больных с последующей ремиссией представлена в табл. 2. Уровень TGF-β и его рецепторов TNFα-R1, TGFβ-R2 снизился относительно предыдущего срока на 56,7, 53,9, 67% соответственно. Динамика снижения содержания в крови больных РМЖ отмечена и для других исследованных показателей. Так уровень CD-44 снизился на 54,7%; уровень TNFα — на 50,8%; TNFα-R1 — на 50,3%; TNFα-R2 — на 41,9% и MMP-9 — на 43,3%. Наблюдалось статистически значимое снижение количества ЦОК на 80% по сравнению с исходными показателями.

В настоящем исследовании полученные результаты подводят к пониманию механизмов выработки резистентности к проводимой терапии и риска прогрессирования заболевания. Так в отдельных исследованиях показана роль трансформирующего фактора роста β (TGFβ) в регуляции пролиферации опухолевых клеток, метастазирования и ремоделирования внеклеточного матрикса [8]. В ответ на воздействие TGF-β клетки эпителия и карциномы подвергаются частичному или полному эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП), что способствует его прогрессированию. Этот процесс рассматривается как обратимый, потому что клетки возвращаются к эпителиальному фенотипу после удаления

TGF-β. Однако авторы обнаружили, что стабилизированный ЭМП сопровождался постоянно повышенной выработкой стволовых клеток и устойчивостью к противоопухолевым препаратам. Фактор некроза опухоли, альфа (TNFα), регулирует активность стволовых раковых клеток, что также влияет на прогрессирование.

Было обнаружено, что MMP-9 является потенциальным биомаркером для нескольких видов рака [9]. Его можно использовать в качестве биомаркера при диагностике, мониторинге эффективности лечения и прогрессирования заболевания. Для достижения более высокой специфичности определение MMP-9 можно использовать в сочетании с другими биомаркерами рака [10]. Изучение биологических характеристик опухоли и ее индивидуальных параметров позволит персонифицировать тактику лечения этой категории больных и, соответственно, улучшить его результаты [11].

ЦОК — клетки, происходящие из первичной опухоли и определяющиеся в периферической крови больных, были идентифицированы как потенциальный источник микрометастазирования, и стали активной областью исследования рака [12]. ЦОК предположительно играют важную роль в реализации гематогенного и лимфогенного путей метастазирования. Молекулярная характеристика ЦОК может позволить клиницистам индивидуализировать лечение пациентов со злокачественными новообразованиями и использовать их для мониторинга резистентности к проводимой противоопухолевой терапии в режиме реального времени [13].

Высокая гетерогенность, агрессивный характер и ограниченные возможности лечения ТНРМЖ являются основными факторами, способствующим неблагоприятному исходу этих больных. ТНРМЖ имеет наибольший процент летальности в сравнении с другими подтипами рака молочной железы.

### Заключение

Таким образом, исследование описанных маркеров позволяет определить чувствительность и резистентность к проводимому лечению. Снижение уровня TGF- $\beta$ , TNF $\alpha$ , MMP-9, CD-44 и ЦОК после комплексного лечения позволяет прогнозировать дальнейшую ремиссию. В то же время стабилизация или увеличение этих показателей позволяет предсказать раннее прогрессирование злокачественного процесса. Оценка показателей факторов роста и прогрессирования и исследование количества ЦОК может играть важную прогностическую роль и выделять группу пациентов с развитием резистентности к проводимому лечению. В дальнейшем это позволит индивидуализировано подходить к разработке тактики лечения в клинической практике.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 // *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7–30. doi:10.3322/caac.21442
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492
3. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease // *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(11):674–690. doi:10.1038/nrclinonc.2016.66
4. O'Connor CJ, Chen T, González I et al. Cancer stem cells in triple-negative breast cancer: a potential target and prognostic marker // *Biomark Med*. 2018;12(7):813–820. doi:10.2217/bmm-2017-0398
5. Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances // *Sensors (Basel)*. 2018;18(10):32–49. doi:10.3390/s18103249
6. Munzone E, Botteri E, Sandri MT et al. Prognostic value of circulating tumor cells according to immunohistochemically defined molecular subtypes in advanced breast cancer // *Clin Breast Cancer*. 2012;12(5):340–6. doi:10.1016/j.clbc.2012.07.001
7. Paoletti C, Hayes DF. Circulating Tumor Cells // *Adv Exp Med Biol*. 2016;882:235–58. doi:10.1007/978-3-319-22909-6\_10
8. Papageorgis P, Stylianopoulos T. Role of TGF $\beta$  in regulation of the tumor microenvironment and drug delivery (review) // *Int J Oncol*. 2015;46(3):933–43. doi:10.3892/ijo.2015.2816
9. Liang S, Chang L. Serum matrix metalloproteinase-9 level as a biomarker for colorectal cancer: a diagnostic meta-analysis // *Biomark Med*. 2018;12(4):393–402. doi:10.2217/bmm-2017-0206
10. Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А. и др. Экспрессия P53 и BCL2 при различных подтипах рака молочной железы // *Фундаментальные исследования*. 2014;10(1): 85–88. doi:fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35219 [Kit OI, Shatova YS, Novikova IA et al. Ekspressiy P53 i BCL2 pri razlichnih podtipah raka molochnoy zhelezi // *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014;10(1): 85–88 (In Russ.)]. doi:fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35219
11. Кит О.И., Шатова Ю.С., Франциянц Е.М. и др. Путь к персонализированной тактике лечения больных раком молочной железы // *Вопросы онкологии*. 2017;63(5):719–723. doi:10.37469/0507-3758-2017-63-5-719-723 [Kit OI, Shatova YS, Franciync EM et al. Put k personificirovannoy taktike lechenia bolnih rakom molochnoy zhelezi // *Voprosy onkologii*. 2017;63(5):719–723 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2017-63-5-719-723
12. Chiappini F. Circulating tumor cells measurements in hepatocellular carcinoma // *Int J Hepatol*. 2012;2012:684–802. doi:10.1155/2012/684802
13. Nadal R, Lorente JA, Rosell R, Serrano MJ. Relevance of molecular characterization of circulating tumor cells in breast cancer in the era of targeted therapies // *Expert Rev Mol Diagn*. 2013;13(3):295–307. doi:10.1586/erm.13.7

Поступила в редакцию 01.03.2022 г.

*N.Yu. Samaneva, L.Yu. Vladimirova, E.M. Frantsiyants, A.B. Sagakyants, A.E. Storozhakova, I.B. Lysenko, E.A. Kalabanova, S.N. Kabanov, A.V. Tishina, Ya.S. Gaysultanova*

### Blood levels of circulating tumor cells and factors of growth and progression in patients with locally advanced triple negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Active screening for early detection of breast cancer and new treatment options have significantly reduced mortality from breast cancer. However, a significant number of patients with non-metastatic breast cancer have advanced disease at the time of diagnosis. Triple negative breast cancer (TNBC) is a specific cancer subtype characterized with deep invasiveness, high metastatic potential, tendency to recurrence, and poor prognosis. It is known to have no application to endocrine therapy or anti-HER2-therapy. The search for new markers is an important direction in predicting the course of the disease and the effectiveness of treatment, monitoring progression and relapse. This study presents an analysis of blood levels of factors of growth and progression (TGF $\beta$ , TGFR2, TNF $\alpha$ , TNF $\alpha$ R1, TNF $\alpha$ R2, CD-44 and MMP-9) and circulating tumor cells (CTCs) in 56 patients with locally advanced TNBC after complex treatment. We identified a complex of growth and progression factors that determines the sensitivity and resistance to chemotherapy in all BC subtypes. Decreased levels of TGF- $\beta$ , TNF $\alpha$ , MMP-9, CD-44 and CTCs after neoadjuvant chemotherapy determine further remission during 3 years. On the contrary, stabilization or elevation of these parameters leads to an early tumor progression.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, factors of growth and progression, IHC, remission, progression, CTCs, resistance to chemotherapy

**Сведения об авторах**

*Саманева Наталья Юрьевна*, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, врач-онколог отделения онкогематологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, prettyfairy19@rambler.ru

*Владимирова Любовь Юрьевна*, д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, lubovurievna@gmail.com

*Франциянц Елена Михайловна*, д-р биол. наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, super.gormon@yandex.ru

*Сагакянц Александр Борисович*, д-р биол. наук, доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, asagak@rambler.ru

*Сторожаква Анна Эдуардовна*, канд. мед. наук, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, maymur@list.ru

*Лысенко Ирина Борисовна*, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, iralyss@rambler.ru.

*Калабанова Елена Александровна*, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, alenakalabanova@mail.ru

*Кабанов Сергей Николаевич*, канд. мед. наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, introitus@mail.ru

*Тишина Анна Викторовна*, врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, tishina@sc-te.ru

*Гайсултанова Яха Сулеймановна*, врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, yakha.gaysultanova@mail.ru

*Samaneva Natalia*, Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, Oncologist of the Department of Oncohematology, FSBI «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of Russia, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, prettyfairy19@rambler.ru

*Vladimirova Lyubov*, MD, Professor, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, lubovurievna@gmail.com

*Franzyants Elena*, Doctor of Biological Sciences, Professor, Deputy Director General for Science, FSBI «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, super.gormon@yandex.ru

*Sagakyants Alexander*, PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Immunophenotyping of Tumors of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of Russia, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, asagak@rambler.ru

*Storozhakova Anna*, Candidate of Medical Sciences, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, maymur@list.ru

*Lysenko Irina*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncohematology of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of Russia, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, iralyss@rambler.ru

*Kalabanova Elena*, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, doctor of the Department of Antitumor Drug Therapy of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, alenakalabanova@mail.ru

*Kabanov Sergey*, Candidate of Medical Sciences, doctor of the Department of Antitumor Drug Therapy of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of Russia, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, introitus@mail.ru

*Tishina Anna*, oncologist of the Department of Oncohematology of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of Russia, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, tishina@sc-te.ru

*Gaysultanova Yakha*, oncologist of the Department of Oncohematology of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of Russia, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, yakha.gaysultanova@mail.ru