

Литературный обзор

УДК 616-006.81.04

EDN: EQSIJN

Генетические основы меланомы кожи

Евгения Евгеньевна Ситдикова^{1✉}, Лев Николаевич Изюров²

^{1,2} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия

✉ djenka94@mail.ru

Аннотация. В обзорной статье представлены результаты анализа научной литературы о генетических мутациях, ведущих к возникновению меланомы, проанализированы возможности ранней диагностики и таргетной терапии заболевания. Для написания литературного обзора использованы материалы из научных баз данных PubMed, CrossRef, eLibrary.Ru, «КиберЛенинка», отчетные документы за 2020 г. о впервые выявленных больных базалиомой, меланомой, плоскоклеточным раком кожи, данные форм государственной статистической отчетности. В результате были выявлены четыре основных генетических подтипа злокачественной меланомы кожи на основании наличия мутаций в различных генах: BRAF (52%), кодирующий серин-треониновую протеинкиназу, RAS (28%), семейство генов, кодирующих малые G-белки (малые ГТФазы), NF1 (14%), кодирующий белок нейрофибромин; Triple WT — тройной дикий тип, составляющий (6%), включающий мутации в генах SKI1, VAP1, CDKN2A, HRAS, NRAS, GNAQ, GNA11, IDH и др. В совокупности результаты приведенных исследований указывают на важность определения поэтапного молекулярного эволюционного процесса трансформации нормальных меланоцитов в метастатическую меланому для ее ранней диагностики и лучшего подбора эффективной таргетной терапии, что приводит к более благоприятному прогнозу для пациентов. Использование современных молекулярно-генетических исследований не только помогает точно определить подтип меланомы и скорректировать лечение пациента, но и способствует лучшему пониманию патогенетических механизмов развития кожной меланомы.

Ключевые слова: меланома, меланома кожи, ген BRAF, ген RAS, ген NF1, тройной дикий тип, наследственные факторы риска меланомы, малигнизация невусов, таргетная терапия меланомы

Для цитирования: Ситдикова Е. Е., Изюров Л. Н. Генетические основы меланомы кожи // Вестник УГМУ. 2023. № 1. С. 29–38.

Literature review

Genetic Bases of Skin Melanoma

Evgenia E. Sitdikova¹✉, Lev N. Izyurov²^{1,2} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia² Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia

✉ djenka94@mail.ru

Abstract. The review article presents the results of the analysis of scientific literature on genetic mutations leading to the occurrence of melanoma, and analyzes the possibilities of early diagnosis and targeted therapy of the disease. To write a literature review, materials from the scientific databases PubMed, CrossRef, eLibrary.Ru, CyberLeninka, reporting documents for 2020 on newly diagnosed patients with basal cell carcinoma, melanoma, squamous cell skin cancer, data from state statistical reporting forms. As a result, four main genetic subtypes of malignant melanoma of the skin were identified based on the presence of mutations in various genes: BRAF (52%), encoding a serine/threonine protein kinase, RAS (28%), a family of genes encoding small G proteins (small GTPases), NF1 (14%) encoding neurofibromin protein; Triple WT — triple wild type, comprising (6%), including mutations in the genes CKIT, BAP1, CDKN2A, HRAS, NRAS, GNAQ, GNA11, IDH, etc. Taken together, the results of these studies indicate the importance of determining the stepwise molecular evolutionary process of transformation normal melanocytes into metastatic melanoma for its early diagnosis and better selection of effective targeted therapy, which leads to a more favorable prognosis for patients. The use of modern molecular genetic studies not only helps to accurately determine the subtype of melanoma and adjust the treatment of the patient, but also contributes to a better understanding of the pathogenetic mechanisms of the development of cutaneous melanoma.

Keywords: melanoma, skin melanoma, BRAF gene, RAS gene, NF1 gene, triple wild type, genetic predisposition melanoma risk factors, malignancy of nevi, targeted therapy for melanoma

For citation: Sitdikova EE, Izyurov LN. Genetic bases of skin melanoma. *Bulletin of USMU*. 2023;(1):29–38. (In Russ.)

Меланома — это агрессивная злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланинсодержащих клеток — меланоцитов, со склонностью к раннему гематогенному и лимфогенному метастазированию с высоким уровнем летальности [1–3].

Среди злокачественных образований кожи меланома составляет всего 1–10%, однако она ответственна за 80–90% смертей в этой группе заболеваний [4]. Например, в США в 2020 г. диагностировано около 100 000 новых

случаев инвазивной меланомы и было около 7 000 смертей от этого заболевания. При этом женщины имеют более благоприятный прогноз течения меланомы и общей выживаемости при заболевании, чем мужчины, возможно, из-за взаимодействия половых гормонов с клетками меланомы [5].

В 2020 г. в России было зарегистрировано 10 162 случая заболеваемости кожной меланомой (мужчины — 4 085, женщины — 6 077). Это составило 1,6% у мужчин и 2% у женщин в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Среднегодовой темп прироста заболеваемости за 10 лет у мужчин и женщин составил 3,57% и 2,42% соответственно [6].

В США средний возраст заболеваемости кожной меланомой составил 65 лет, а смертности от нее — 71 год [5]. В 2020 г. от меланомы кожи в России умерло 1 597 мужчин и 1 841 женщин, показатель смертности составил 2,35 на 100 000 населения. Средний возраст умерших — 65,9 лет. В то же время в 2020 г. было зарегистрировано 27 случаев меланомы у пациентов моложе 20 лет [6–7].

Интересным представляется тот факт, что от 5 до 10% всех меланом возникает в многодетных семьях, заболевание может наследоваться по аутосомно-доминантному типу [8].

Единый этиологический фактор развития меланомы выделить невозможно. Наиболее значимым фактором риска развития ненаследственной (спорадической) меланомы является ультрафиолетовое излучение (УФИ) типа *B* (длина волны 290–320 нм) и типа *A* (длина волны 320–400 нм). При этом чувствительность к УФИ у разных людей различна и зависит от типа кожи. Самыми чувствительными являются люди с 1-м и 2-м типом кожи (розовато-бежевая или молочно-белая кожа, голубые или светло-серые глаза, цвет волос — светлые или рыжеватые), а люди с 5-м и 6-м (смуглая кожа, темные волосы) — наименее чувствительными [9]. Наибольший риск появления меланомы имеется у людей, подвергающихся прерывистому УФИ [10]. Также влияние оказывают свободные радикалы, которые ответственны за эпигенетические нарушения [11].

Стоит отметить такие факторы риска развития меланомы, как наличие нескольких диспластических невусов (>10), множественных приобретенных невусов (>100), гигантского или крупного врожденного невуса (площадью >5% по отношению к площади поверхности тела), личный и (или) семейный анамнез меланомы кожи, использование PUVA-терапии (по поводу других хронических дерматозов), наличие пигментной ксеродермы, врожденного или приобретенного иммунодефицита (например, связанного с необходимостью приема иммуносупрессивных препаратов) [3, 5].

В норме меланоциты являются светофильтром, поглощающим избыток УФИ, при этом излучение повреждает не только кератиноциты (клетки эпидермиса), но и сами меланоциты. При участии систем репарации молекулы ДНК способны восстанавливаться, но в случае необратимых повреждений

в клетке запускается процесс апоптоза. При нарушении процесса апоптоза клетки, имеющие множественные мутации ДНК, выживают, мутации в их ДНК накапливаются, что запускает процессы трансформации клетки и приводит к развитию дисплазии, а затем меланомы. Еще одним фактором риска развития злокачественной меланомы кожи является генетическая предрасположенность [5]. Самыми чувствительными к УФ-излучению являются люди с наследственными дефектами цикла деления клетки, систем репарации ДНК, сигнальных путей апоптоза либо имеющие мутации или эпигенетические модификации генов-супрессоров [12].

Меланома кожи может быть подразделена на хронически индуцированную солнцем меланому (*англ.* Chronically Sun Induced Melanoma, CSID) и нехроническую солнечную меланому (*не-CSID-меланома*). Локализация CSID-меланомы чаще на голове, шее и дистальных частях конечностей, характерна для лиц старше 55 лет [13]. Не-CSID-меланома возникает у лиц моложе 55 лет, локализована на туловище и проксимальных отделах конечностей [5, 13].

Меланома, как правило, бывает устойчива к стандартной химиотерапии. Поиск новых, более эффективных способов лечения остается актуальной проблемой современной онкологии. В целях выявления мишеней для поиска новых лекарственных препаратов, в т. ч. таргетной терапии, во всем мире проводится изучение молекулярно-генетических механизмов развития меланомы [4].

Цель работы — на основании анализа научной литературы изучить генетические мутации, ведущие к возникновению меланомы и проанализировать возможности ранней диагностики и таргетной терапии заболевания.

Материалы и методы. Для анализа и написания литературного обзора были использованы материалы из научных баз данных PubMed, CrossRef, eLibrary. Ru, «КиберЛенинка», отчетные документы за 2020 г. о впервые выявленных больных базалиомой, меланомой, плоскоклеточным раком кожи, данные форм государственной статистической отчетности, утвержденных приказом Росстата от 29 декабря 2011 г. № 520, годовые формы отчетной документации: форма № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», форма № 35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями», официальные данные с сайтов Американской коллегии хирургов (*англ.* American College of Surgeons; www.facs.org) и Национального института онкологии (*англ.* National Cancer Institute; www.cancer.gov).

Результаты. В конце 1999–2000 гг. начался проект полного секвенирования генома человека. За последние десятилетия эта программа достигла большого успеха. Расшифровка генома помогла точнее понять, какие мутационные процессы происходят при той или иной патологии, в т. ч. при онкологических заболеваниях.

Программа «Атлас генома рака» (*англ.* The Cancer Genome Atlas, TCGA) была первой, завершившей большое исследование секвенирования всего ге-

нома меланомы, анализ данных основан на интегративной многоплатформенной характеристике 333 кожных меланом у 331 пациента [14]. Выявлено четыре основных подтипа меланомы кожи на основании наличия мутаций в различных генах:

- BRAF (52%), кодирующий серин-треониновую протеинкиназу, которая играет роль в регуляции сигнальных путей MAPK/ERK, влияя на рост и пролиферацию клеток;
- RAS (28%), семейство генов, кодирующих малые G-белки (малые ГТФазы), которые являются мембраносвязывающими белками, участвующие в передаче сигнала и пролиферации клеток;
- NF1 (14%), кодирующий белок нейрофибромин;
- Triple WT — тройной дикий тип, составляющий 6% (рис. 1).

Мутации, идентифицированные в тройном диком типе, включают SKIT, VAP1, CDKN2A, HRAS, NRAS, GNAQ, GNA11, IDH и др. [4, 8, 15–18]. Генные подтипы могут указывать на мишени для лекарств и план клинических испытаний, а также помогать принимать клинические решения в отношении таргетной терапии злокачественной меланомы [8, 15, 19].

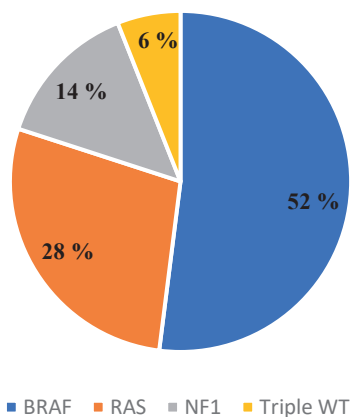


Рис. 1. Частота встречаемости различных подтипов меланомы кожи

Подтип BRAF характеризуется наличием мутаций в «горячих точках» гена BRAF (V600E, V600K, V600R, K601E) и является взаимоисключающим с мутациями гена NRAS [20]. В приобретенных невусах чаще всего выявляют мутацию BRAF V600E [21]. Кроме того, мутации в «горячих точках» BRAF происходили вместе с мутациями «горячих точек» N/H/K-RAS и мутациями NF1. Мутации «горячих точек» в BRAF и N/H/K-RAS демонстрируют повышенный сигнальный каскад в системах активации митогенактивированных протеинкиназ — MAPK (семейство энзимов, отвечающие за трансдукцию сигнала у эукариотов, осуществляющие связь между внеклеточны-

ми сигналами и внутриклеточными путями экспрессии генов) и PI3K/AKT (внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT) [5, 20]. Этот подтип характерен для более молодых пациентов, лимфоидная инфильтрация обычно составляет 30 %, также ассоциирован с более ранним выявлением меланомы [21]. Актуальная таргетная терапия для этого подтипа: MAPK-ингибиторы (BRAF + MEK (митоген активированная протеинкиназа), ингибиторы CDK, PI3K/Akt/mTOR-ингибиторы [15]. Мутации в гене BRAF выявляются и в доброкачественных меланоцитарных образованиях, что важно при ранней диагностике меланом. Эти мутации обнаружены в диспластических, конгенитальных, обычных и растущих невусах [21].

Для подтипа RAS нет взаимосвязи с возрастом пациента. Наиболее подходящей терапией для этого подтипа являются MAPK-ингибиторы (MEK), PI3K/Akt/mTOR-ингибиторы и ингибиторы CDK [15].

Мутации в гене NRAS нередко обнаруживаются на стадии нормального невуса. В случаях врожденных меланоцитарных невусов с повышенным риском трансформации в меланому мутации гена NRAS обнаруживают в 94,7 % случаев [21].

В 15 % случаев меланомы выявляются мутации в гене NF1. Этот подтип характерен для пожилых пациентов с повышенным накоплением мутаций. Более половины мутаций NF1 связаны с потерей его функции. Мутации в NF1 также приводят к активации пути MAPK [5]. Лимфоидная инфильтрация составляет 25 %. Таргетная терапия, подходящая к этому типу — PI3K/Akt/mTOR-ингибиторы [15].

Четвертый подтип представляет собой тройной дикий тип без мутаций в генах BRAF, NRAS и NF1, у этого подтипа обнаружены другие мутированные гены, среди которых GNAQ, GNA11, KIT, CTNNA1 и EZH2. У этого подтипа отсутствуют УФ-сигнатуры, но потенциальные онкогенные факторы включают структурные геномные изменения в числе копий и слияния генов [20]. Лимфоидная инфильтрация характерна для 40 % опухолей этого подтипа. Таргетная терапия: RTK-ингибиторы (иматиниб, нилотиниб, сунитиниб, дазатиниб), ингибиторы CDK, PI3K/Akt/mTOR-ингибиторы [15].

Три из четырех геномных подтипов кожной меланомы участвуют в гиперактивации пути MAPK, который ответственен за клеточную пролиферацию, что позволяет предположить — путь MAPK является ключевым фрагментом в развитии и прогрессировании меланомы [5, 20, 22].

Мутации NRAS, BRAF, отличные от V600E, или KIT проявляются при CSID-меланоме, в то время как мутация BRAF V600E встречается при не-CSID формам, предположительно из-за происхождения не-CSID-меланомы из невусов [13, 23].

Другие мутации, встречающиеся при меланоме кожи ассоциированы с мутациями промотора гена TERT. TERT кодирует каталитическую субъединицу

цу теломеразной обратной транскриптазы, выполняющую ключевую роль в поддержании длины теломер. Предполагается, что повышенная активность теломеразы приводит к бесконтрольной пролиферации клеток [24, 25].

Различные подтипы меланомы имеют разную этиологию и геномные патологии, но они сходятся в активации двух основных сигнальных путей, которые играют ключевую роль в трансформации клеток и онкогенезе — пути MAPK и PI3K/АКТ (рис. 2) [26].

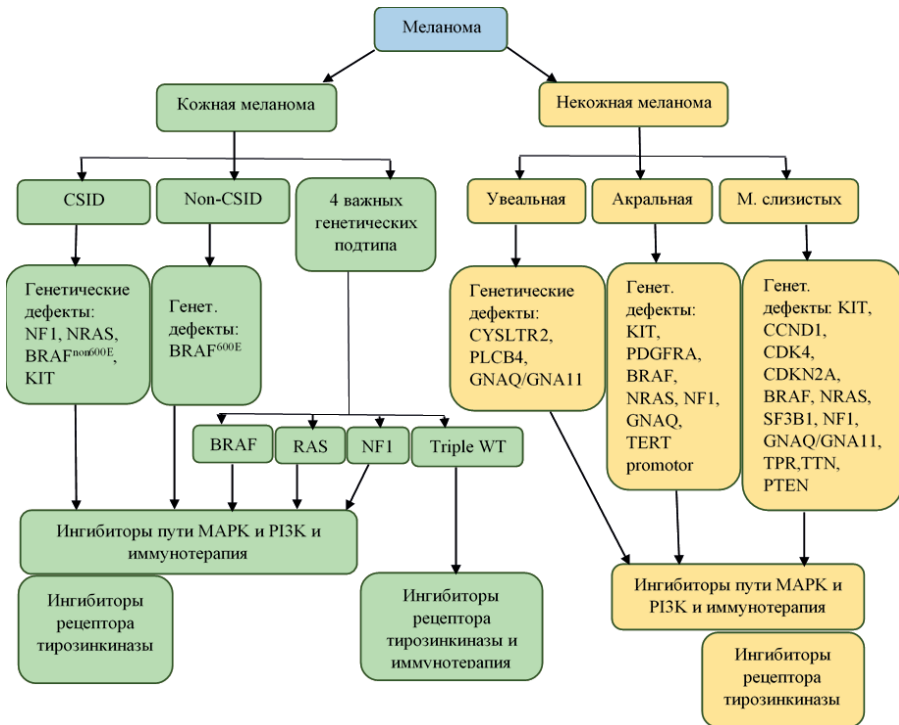


Рис. 2. Подтипы меланомы в зависимости от анатомического расположения и генетического профиля

Также был обнаружен еще один значимый участник меланомогенеза — aberrantное выражение нормального нейронального рецептора — метаболитного глутаматного рецептора 1 (mGluR1: белок, GRM1: ген) в меланоцитах [5]. Это выявлено в результате эксперимента с трансгенными мышами. Выводы о том, что mGluR1 играет роль в меланомогенезе у мышей, побудило исследовать клеточные линии меланомы человека и биоптаты на предмет экспрессии mGluR1. Обнаружено, что 23 из 25 клеточных линий и примерно 60 % биоптатов меланомы экспрессировали mGluR1 в обоих случаях и уровни мРНК и белка не зависят от генотипов BRAF/NRAS. mGluR1 представляет собой G-белок связанный рецептором (GPCR), активируемый L-глутаматом.

Этот рецептор обычно экспрессируется в центральной нервной системе и участвует в памяти и обучении [22]. Активация рецептора привела к стимуляции нижестоящих эффекторов и гиперактивации путей MAPK и PI3K [22].

Заключение. В совокупности результаты приведенных исследований указывают на важность определения поэтапного молекулярного эволюционного процесса трансформации нормальных меланоцитов в метастатическую меланому для ее ранней диагностики и лучшего подбора эффективной таргетной терапии, что приводит к более благоприятному прогнозу для пациентов. Использование современных молекулярно-генетических исследований не только помогает точно определить подтип меланомы и скорректировать лечение пациента, но и способствует лучшему пониманию патогенетических механизмов развития кожной меланомы.

Список источников

1. Врожденная меланома кожи: молекулярно-генетические аспекты и особенности течения / Т. С. Бельшева, Л. Н. Любченко, Я. В. Вишневецкая [и др.] // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2018. Т. 10, № 2. С. 5–13.
2. Колесникова, Е. Е., Шубина А. С. К проблеме активного выявления злокачественных новообразований // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы III Международ. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. Екатеринбург : УГМУ, 2018. № 2. С. 248–250.
3. Меланома кожи и слизистых оболочек: клинические рекомендации: одобрены НПС при Минздраве России 17 июля 2020 г. : утв. Правлением Ассоциации специалистов по проблемам меланомы 22 июля 2020 г. / Ассоциация онкологов России ; Ассоциация специалистов по проблемам меланомы ; Российское общество клинической онкологии. URL: https://melanoma.pro/page/clinical-guidelines-melanoma_2020 (дата обращения: 15.03.2023).
4. Гуляева Л. Ф., Мазуренко Н. Н., Кушлинский Н. Е. Молекулярно-генетические аспекты меланомы. Часть 1. Гены наследственной предрасположенности и основные сигнальные пути, активированные в клетках меланомы // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2017. Т. 20. № 1. С. 35–44.
5. Eddy K, Chen S. Overcoming Immune Evasion in Melanoma // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, Iss. 23. P. 8984. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21238984>.
6. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.

7. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году/под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИ-ОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с.
8. Genetics of Skin Cancer (PDQ®): Health Professional Version / PDQ Cancer Genetics Editorial Board // PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda: National Cancer Institute, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65895/> (date of access: 15.03.2023).
9. Fitzpatrick T. B. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI // *Arch Dermatol.* 1988. Vol. 124, Iss. 6. P. 869–871. DOI: <https://doi.org/10.1001/archderm.1988.01670060015008>.
10. Mechanism of UV-related carcinogenesis and its contribution to nevi/melanoma/A. Brozyna, B. Zbytek, J. Granese [et al.] // *Expert Rev Dermatol.* 2007. Vol. 2, Iss. 4. P. 451–469. DOI: <https://doi.org/10.1586/17469872.2.4.451>.
11. Norval M. The mechanisms and consequences of ultraviolet-induced immunosuppression // *Progress in biophysics and molecular biology.* 2006. Vol. 92, Iss. 1. P. 108–118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.009>.
12. Feinberg A. P., Ohlsson R., Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer // *Nat Rev Genet.* 2006. Iss. 7. P. 21–33. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg1748>.
13. Shain A. H., Bastian B. C. From melanocytes to melanomas // *Nat Rev Cancer.* 2016. Vol. 16, Iss. 6. P. 345–358. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.37>.
14. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma / Cancer Genome Atlas Network. *Cell.* Vol. 161, Iss. 7. P. 1681–1696. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.044>.
15. Корчагина К. С., Гамаюнов С. В., Воропаева Л. А. Клинические аспекты классификации меланомы кожи // *Эффективная фармакотерапия.* 2017. № 36. С. 6–12.
16. Lee A., Fields R. J., Helmink B. A. Impact of Genomics on Our Understanding and Treatment of Melanoma // *American College of surgeons.* URL: <https://www.facs.org/for-medical-professionals/news-publications/news-and-articles/acs-brief/reviews/impact-of-genomics-on-melanoma/> (date of access: 16.03.2023).
17. A Next-Generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK Kinase Inhibition in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumors / A. Drilon, R. Nagasubramanian, J. F. Blake [et al.] // *Cancer Discov.* 2017. Vol. 7. P. 963–972. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0507>.
18. Curti B. D., Faries M. B. Recent Advances in the Treatment of Melanoma // *N Engl J Med.* 2021. Iss. 384. P. 2229–2240. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2034861>.
19. Mort R. L., Jackson I. J., Patton E. E. The melanocyte lineage in development and disease // *Development.* 2015. Vol. 142, Iss. 4. P. 620–632. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.106567>.

20. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma / Cancer Genome Atlas Network // *Cell*. Vol. 161, Iss. 7. P. 1681–1696. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.044>.
21. Мазуренко Н. Н. Генетические особенности и маркеры меланомы кожи // *Успехи молекулярной онкологии*. 2014. Т. 1, № 2. С. 26–35. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2014.1.2.26-35>.
22. Teh J. L., Chen S. Glutamatergic signaling in cellular transformation // *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012. Iss. 3. P. 331–342. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2012.00983.x>.
23. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma / A. M. Menzies, L. E. Haydu, L. Visintin [et al.] // *Clin Cancer Res*. 2012. Vol. 18, Iss. 12. P. 3242–3249. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0052>.
24. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma/S. Horn, A. Figl, P. Sivaramakrishna Rachakonda [et al.] // *Science*. 2013. Vol. 339, Iss. 6122. P. 959–961. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1230062>.
25. Mutations in the promoter of the telomerase gene TERT contribute to tumorigenesis by a two-step mechanism / K. Chiba, F. K. Lorbeer, A. H. Shain [et al.] // *Science*. 2017. Vol. 357, Iss. 6358. P. 1416–1420. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aao0535>.
26. Melanoma subtypes: genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities / R. Rabbie, P. Ferguson, C. Molina-Aguilar // *J Pathol*. 2019. Vol. 247, Iss. 5. P. 539–551. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5213>.

Информация об авторах

Евгения Евгеньевна Ситдикова — ординатор кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: djenka94@mail.ru.

Лев Николаевич Изюров — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); врач-радиотерапевт, Свердловский областной онкологический диспансер (Екатеринбург, Россия). E-mail: levdoc75@mail.ru.

Information about the authors

Evgenia E. Sitdikova — Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: djenka94@mail.ru.

Lev N. Izyurov — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of Department of Oncology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Radiotherapist, Sverdlovsk Regional Oncology Center (Ekaterinburg, Russia). E-mail: levdoc75@mail.ru.