

*В.А. Загоруйко, А.К. Носов, М.С. Князева, Н.А. Щекутеев,
А.Ю. Малыгин, Д.А. Савкин, С.А. Проценко*

Перспективы применения микроРНК (MIR-371, MIR-302, MIR-372, MIR-367) в качестве биомаркера у больных герминогенными опухолями

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В данном литературном обзоре представлены последние данные клинических исследований, изучающих возможность применения микроРНК в качестве потенциального биологического маркера у больных герминогенными опухолями.

Низкая чувствительность и специфичность стандартных опухолевых маркеров, используемых при диагностике и лечении больных герминогенными опухолями, привела к поиску и изучению новых маркеров. Одним из таких биологических маркеров является микроРНК. Это одноцепочечные РНК, подавляющие синтез белка или инициирующие деградацию мРНК.

По данным актуальных клинических исследований данные молекулы могут быть использованы для внедрения в клиническую практику и потенциально влиять на принятие клинических решений при лечении больных герминогенными опухолями.

Ключевые слова: микроРНК, опухолевые маркеры, биомаркер, герминогенные опухоли
Для цитирования: Загоруйко В.А., Носов А.К., Князева М.С., Щекутеев Н.А., Малыгин А.Ю., Савкин Д.А., Проценко С.А. Перспективы применения микроРНК (MIR-371, MIR-302, MIR-372, MIR-367) в качестве биомаркера у больных герминогенными опухолями. Вопросы онкологии. 2023;69(1):24-29. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-24-29

Введение

Герминогенные опухоли (ГО) – это группа злокачественных новообразований, происходящих из первичной зародышевой клетки. Благодаря эффективным методам диагностики, проведению платиносодержащей терапии вместе с передовыми хирургическими методами лечения, успешному излечению подлежит примерно 95% всех пациентов с ГО и более чем 70% пациентов с распространенной формой заболевания [1, 2].

Тактика ведения больных ГО во многом зависит от уровня сывороточных онкомаркеров, та-

ких как α -фетопротеин (АФП), β -хорионический гонадотропин человека (β -ХГЧ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ). В настоящее время эти маркеры используются, как основные предиктивные и прогностические факторы в тактике ведения больных, однако только 50-60% гистологических вариантов ГО экспрессируют один или несколько из этих маркеров [3, 4]. Одним из перспективных маркеров в данной области, является микроРНК. Это одноцепочечные РНК, которые влияют на экспрессию генов посттранскрипционно посредством связывания и взаимодействия с мРНК с помощью комплементарных последовательностей в 3'-нетранслируемой области, таким образом микроРНК подавляют синтез белка или инициируют деградацию мРНК с помощью эффекторного комплекса РНК-интерференции [5]. В настоящей статье представлен систематический обзор современных знаний о микроРНК в качестве прогностического и предиктивного маркера ГО.

Исследование микроРНК в сыворотке крови

Впервые в литературе данные по исследованию miR-371a-3p в сыворотке крови были опубликованы в 2011 г. в исследовании M.J. Murtagh и соавт., экспрессия данного кластера была обнаружена у пациента детского возраста с опухолью желточного мешка [6]. При дальнейшем исследовании данного вопроса в 2012 г. экспрессия этой же микроРНК в сыворотке крови была обнаружена и у взрослых пациентов на ранних стадиях заболевания, при этом в группе контроля (здоровые мужчины) данный кластер микроРНК не был обнаружен, эти же данные подтвердились в ряде нескольких небольших исследований [7–11]. Важно отметить, что по данным литературы экспрессия miR-371a-3p не была обнаружена при исследовании 24 злокачественных опухолей, не относящихся к ГО, что свидетельствует о специфичности данного маркера для ГО [12]. В совокупности на основании выводов этих исследований можно сделать четыре основных заключения. Во-первых, уровни двух кластеров микроРНК, специфичных для

зародышевых и стволовых клеток, были повышены в сыворотке крови взрослых пациентов с ГО, но не у здоровых людей. Во-вторых, уровень экспрессии микроРНК напрямую зависит от гистологического варианта ГО. В-третьих, данные исследований показали тесную взаимосвязь между уровнем микроРНК и ответом на лечение. В-четвертых, циркулирующие микроРНК стабильны в сыворотке крови и могли быть анализированы с помощью методов ПЦР. В целом, эти исследования предоставили первые доказательства наличия циркулирующих микроРНК в крови у больных ГО.

Диагностический потенциал микроРНК

В последующих исследованиях была проведена систематическая оценка чувствительности и специфичности нескольких кластеров циркулирующих микроРНК в сыворотке крови в качестве первичной диагностики ГО. Наибольшая точность была отмечена для miR-371a-3p: в трех исследованиях ROC-кривая (AUC) составила 0,929, 0,943 и 0,951, чувствительность – 84,7%, 88,7% и 89%, специфичность – 99%, 93,4% и 90% соответственно [11, 13, 14] (табл. 1). Учитывая эти данные, стало ясно, что miR-371a-3p столь же чувствителен для диагностики ГО, как и панель микроРНК, изначально считавшихся необходимыми для постановки диагноза [11, 13–16].

В 2019 г. проспективное исследование, в котором исследовался уровень miR-371a-3p в сыворотке крови у 616 пациентов с ГО подтвердило диагностическую точность данного метода, при этом AUC составил 0,958 (95% [ДИ] 0,942–0,974) для I стадии и 0,998 (95% [ДИ] 0,995–1,0) для II и III стадии заболевания. Для семиномных ГО чувствительность составила 89,8%, специфичность – 96,1%, 95% и 96,1% для несемин-

номных ГО. При этом позитивное предиктивное значение (ППЗ) составило 97,2%, а негативное предиктивное значение 82,7% [17]. В другом исследовании, оценивающем уровень miR-371a-3p в плазме крови, сообщалось о специфичности и ППЗ в 100% для обнаружения ГО [18]. Было продемонстрировано, что miR-371a-3p помогает выявить ГО, несмотря на нормальные показатели стандартных опухолевых маркеров [19].

Ранняя стадия заболевания: принятие решений о лечении пациентов при I и II стадии заболевания с помощью микроРНК

Гипотеза о том, что микроРНК могут быть ценным инструментом для принятия решений при ранних стадиях ГО, основана на данных о том, что уровень экспрессии данных молекул меняется на фоне проводимого лечения и может отражать течение заболевания на молекулярном уровне [21]. Период полураспада микроРНК при I стадии заболевания составляет <24ч [22, 23]. При метастатическом процессе скорость полураспада зависит от тяжести заболевания, но по данным исследований быстрее, чем у стандартных опухолевых маркеров [21, 22, 24–26]. Уровень miR-371a-3p также отличается у пациентов со II и III стадиями заболевания в сравнении с I стадией, AUC составляет 0,759 (95% [ДИ] 0,715–0,803) [17]. Уровень miR-371a-3p значительно снижается после выполнения орхфуникулэктомии у 91,77% пациентов с местным опухолевым процессом и у 82,4% при метастатическом процессе [17].

Последовательные измерения циркулирующих miR-371a-3p подтвердили эффективность лечения у 151 пациента с I стадией заболевания, находящихся под активным наблюдением. Уровень экспрессии значительно снижался после проведения орхфуникулэктомии, отмечено

Таблица 1. Анализ AUC микроРНК для первичной диагностики ГО

Кластер микроРНК	Значение AUC		
	Syring [11]	Dieckmann [17]	Van Agthoven [13]
MiR-371a-3p	0.929	0.943	0.951
MiR-372	<0.9	0.788	не исследовалась
MiR-373	<0.9	0.769	0.888
MiR-367	<0.9	0.817	0.861

Таблица 2. Потенциальная диагностическая значимость определения miR-371a-3p в плазме крови [20]

	Диагностика	Ранние стадии заболевания	Мониторинг лечения	Остаточная опухоль после окончания химиотерапии
Чувствительность	70.8-100%	83.4-100%	83.4-92.2%	82.6-100%
Специфичность	61-100%	60.1-100%	60.1-100%	58-100%
AUC	0.89-0.970	0.76-0.965	0.759	0.874-0.921

повышение уровня маркера при рецидиве заболевания, и его снижение после проведения химиотерапии. У пациентов при выявлении рецидива заболевания уровень miR-371a-3p повышался в 94,1% случаев, при этом только у 38% пациентов отмечался повышенный уровень стандартных маркеров. Риск рецидива заболевания не был связан с повышенным уровнем miR-371a-3p после выполнения орхфуникулэктомии. Примечательно, что серийный мониторинг miR-371a-3p позволил раньше выявить рецидив заболевания, по сравнению с измерениями стандартных маркеров [27]. В настоящий момент не проводились исследования по оценке влияния уровня циркулирующих микроРНК на тактику лечения ГО.

Мониторинг системной лекарственной терапии

Первые сообщения о том, что уровень микроРНК может отражать ответ на проведение системной противоопухолевой лекарственной терапии, были получены в 2011 г. из сообщения о клиническом случае, в котором показано снижение уровня кластера miR-372 во время химиотерапии, что соответствовало снижению уровня АФП и улучшению клинического течения ГО яичка [28].

Последующие исследования предоставили дополнительные данные, подтверждающие эффективность изучения экспрессии микроРНК в качестве маркера мониторинга лечения ГО [14, 21, 22, 29, 30]. По данным исследований при изучении уровня экспрессии miR-371a-3p возможно отличить местно-распространенную стадию заболевания от метастатической, чувствительность данного метода составила 83,4%, специфичность 60,1% [17, 21]. Снижение уровня miR-371a-3p в сыворотке крови после проведения химиотерапии отражает эффективность лечения, причем значимое снижение уровня маркера отмечено в период между проведением первого и второго цикла химиотерапии [17, 21, 30]. Более того, вероятно, скорость снижения уровня экспрессии зависит от степени тяжести заболевания. При II стадии заболевания уровень miR-371a-3p значительно снизился между первым и вторым циклами, после чего значительного снижения не наблюдалось, тогда как при III стадии заболевания значительное снижение произошло между первым и вторым циклами, а затем между вторым и третьим циклами химиотерапии. Таким образом, повторные измерения уровня miR-371a-3p во время химиотерапии может дать ценную информацию об ответе на лечение даже при нормальных показателях АФП, β -ХГЧ, ЛДГ, что представляет особую ценность

при оценке эффективности лечения семинозных ГО [17]. Уровень miR-371a-3p по данным исследователей является значимым прогностическим маркером, поскольку сообщалось о более низкой общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с высоким уровнем miR-371a-3p до начала химиотерапии [21]. Однако зависимость между исходом заболевания и уровнем микроРНК уменьшилась после того, как были произведены корректировки в соответствии с группами прогноза по IGCCCG, эти данные позволяют предположить, что микроРНК может служить лишь дополнительным маркером при оценке тяжести заболевания.

Заключение

Рассмотренные в данном обзоре данные свидетельствуют о том, что экспрессия miR-371a-3p в плазме крови является потенциально новым опухолевым маркером, наряду со стандартными сывороточными маркерами. Вопрос в том, действительно ли miR-371a-3p является тем маркером, который может быть применен в клинической практике. Явным плюсом данного биомаркера является то, что повышенный уровень микроРНК в сыворотке крови был обнаружен только у пациентов с ГО, отсутствовал у опухолей яичек другого происхождения [6, 13] и у пациентов с другими злокачественными новообразованиями [12].

Многие исследования показали, что сывороточный уровень miR-371a-3p отражает стадию заболевания [19, 26, 31] и зависит от размера первичной опухоли [17, 19]. Диагностическая точность miR-371a-3p наиболее высока при метастатическом заболевании с большим объемом опухолевой массы (AUC 0,998), однако даже при I стадии заболевания данный биомаркер по-прежнему обладает высокой чувствительностью (AUC 0,958). Вполне вероятно, что существует порог обнаружения, ниже которого miR-371a-3p не будет обладать диагностической значимостью. Это следует из исследований по изучению miR-371a-3p у больных семинозными ГО с диаметром опухоли <1 см, в которых чувствительность метода упала до 58% [17], также в случае неоплазии *in situ*, чувствительность маркера снижается до 50% [32].

Несмотря на подавляющее число опубликованных положительных результатов, доказательства в поддержку miR-371a-3p не лишены недостатков. Существенным недостатком является ретроспективный характер большинства исследований, а также малое количество пациентов, набранных в некоторые из них. Таким образом, конкретная информация часто определяется одним исследованием, что является причиной

того, что формальный мета-анализ не представляется возможным. Хотя использование miR-375 в качестве опухолевого маркера обладает большим потенциалом, данные, представленные на сегодняшний день, противоречивы. Необходимы дополнительные исследования, направленные на решение клинических задач.

После теоретического внедрения miR-371a-3p в клиническую практику возникнет вопрос о том, будут ли классические маркеры полностью заменены анализами на основе микроРНК. Хотя ЛДГ легко может быть исключен, учитывая его низкую чувствительность и специфичность, вполне вероятно, что АФП и β-ХГЧ будут продолжать играть свою роль; это дешевые, основанные на сывороточных белках тесты, которые составляют основу современной системы стадирования и прогнозирования. Классические маркеры по-прежнему играют важную роль в добавлении дополнительной информации к гистологическому исследованию, что оказывает влияние на тактику лечения.

Вероятно, miR-371a-3p будет использоваться в тех случаях, для которых низкая точность стандартных маркеров до сих пор препятствовала их применению. Таким образом, ожидается, что изучение уровня miR-371a-3p будет играть важную роль в наблюдении за больными ГО. Предполагается, что во время наблюдения можно будет избежать многих процедур визуализации, что позволит сэкономить средства и снизить кумулятивную дозу радиации для отдельных пациентов. Серийные измерения miR-371a-3p могут служить важным маркером для мониторинга эффективности химиотерапии и в конечном итоге обеспечить средства для подбора более индивидуализированного лечения.

Выводы

Циркулирующие микроРНК, и в частности miR-371a-3p, являются многообещающим новым инструментом, способным потенциально решить отдельные проблемы, связанные с неудовлетворенными клиническими потребностями при ГО. Валидация имеющихся в настоящее время доказательств ожидается от текущих проспективных исследований, которые в конечном итоге могут открыть дверь для клинического применения микроРНК, как прогностического и предиктивного маркера ГО.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer Stat Facts: Testicular Cancer [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2022 Mar 1]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html>.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
3. Murray MJ, Huddart RA, Coleman N. The present and future of serum diagnostic tests for testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol.* 2016;13(12):715–25. doi: 10.1038/nrurol.2016.170.
4. Murray MJ, Coleman N. A new generation of biomarkers for malignant germ cell tumours. *Nat Rev Urol.* 2012;9(6):298–300. doi: 10.1038/nrurol.2012.86.
5. Croce CM, Calin GA. MiRNAs, cancer, and stem cell division. *Cell.* 2005;122(1):6–7. doi: 10.1016/j.cell.2005.06.036.
6. Belge G, Grobelyny F, Radtke A. et al. Serum levels of microRNA-371a-3p are not elevated in testicular tumours of non-germ cell origin. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(2):435. doi: 10.1007/s00432-020-03429-x.
7. Dieckmann KP, Spiekermann M, Balks T. et al. MicroRNAs miR-371-3 in serum as diagnostic tools in the management of testicular germ cell tumours. *Br J Cancer.* 2012;107(10): 1754–60. doi: 10.1038/bjc.2012.469.
8. Belge G, Dieckmann KP, Spiekermann M. Serum levels of microRNAs miR-371-3: a novel class of serum biomarkers for testicular germ cell tumors? *Eur Urol.* 2012;61(5):1068–9. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.037.
9. Dieckmann K-P, Spiekermann M, Balks T. et al. MicroRNA miR-371a-3p - A novel serum biomarker of testicular germ cell tumors: Evidence for specificity from measurements in testicular vein blood and in neoplastic hydrocele fluid. *Urol Int.* 2016;97(1):76–83. doi: 10.1159/000444303.
10. Pelloni M, Coltrinari G, Paoli D. et al. Differential expression of miRNAs in the seminal plasma and serum of testicular cancer patients. *Endocrine.* 2017;57(3):518–27. doi: 10.1007/s12020-016-1150-z.
11. Syring I, Bartels J, Holdenrieder S. Circulating serum miRNA (miR-367-3p, miR-371a-3p, miR-372-3p and miR-373-3p) as biomarkers in patients with testicular germ cell cancer. *J Urol.* 2015;193(1):331–7. doi: 10.1016/j.juro.2014.07.010.
12. Spiekermann M, Belge G, Winter N. et al. MicroRNA miR-371a-3p in serum of patients with germ cell tumours: evaluations for establishing a serum biomarker. *Andrology.* 2015;3(1):78–84. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00269.x.
13. Van Agthoven T, Looijenga LHJ. Accurate primary germ cell cancer diagnosis using serum based microRNA detection (ampTSMiR test). *Oncotarget.* 2016;8(35):58037–49. doi: 10.18632/oncotarget.10867.
14. Dieckmann K-P, Radtke A, Spiekermann M, et al. Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p: A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours. *Eur Urol.* 2017;71(2):213–20. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.029.
15. Gillis AJM, Rijlaarsdam MA, Eini R, et al. Targeted serum miRNA (TSMiR) test for diagnosis and follow-up of (testicular) germ cell cancer patients: a proof of principle. *Mol Oncol.* 2013;7(6):1083–92. doi: 10.1016/j.molonc.2013.08.002.
16. Mørup N, Rajpert-De Meyts E, Juul A, et al. Evaluation of Circulating miRNA Biomarkers of Testicular Germ Cell Tumors during Therapy and Follow-up—A Copenhagen Ex-

- perience. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):759. doi: 10.3390/cancers12030759.
17. Dieckmann K-P, Radtke A, Geczi L, et al. Serum levels of MicroRNA-371a-3p (M371 Test) as a new biomarker of testicular germ cell tumors: Results of a prospective multicentric study. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1412-23. doi: 10.1200/JCO.18.01480.
 18. Nappi L, Thi M, Lum A, et al. Developing a highly specific biomarker for germ cell malignancies: Plasma miR371 expression across the germ cell malignancy spectrum. *J Clin Oncol*. 2019;37(33):3090-8. doi: 10.1200/JCO.18.02057.
 19. Badia RR, Abe D, Wong D, et al. Real-world application of pre-orchietomy miR-371a-3p test in testicular germ cell tumor management. *J Urol*. 2021;205(1):137-44. doi: 10.1097/JU.0000000000001337.
 20. Leão R, Albersen M, Looijenga LHJ, et al. Circulating MicroRNAs, the next-generation serum biomarkers in testicular germ cell tumours: A systematic review. *Eur Urol*. 2021;80(4):456-66. doi: 10.1016/j.eururo.2021.06.006.
 21. Mego M, Agthoven T, Gronesova P, et al. Clinical utility of plasma miR-371a-3p in germ cell tumors. *J Cell Mol Med*. 2019;23(2):1128. doi: 10.1111/jcmm.14013.
 22. Lobo J, Gillis AJM, van den Berg A, et al. Identification and validation model for informative liquid biopsy-based microRNA biomarkers: Insights from germ cell tumor in vitro, in vivo and patient-derived data. *Cells*. 2019;8(12):1637. doi: 10.3390/cells8121637.
 23. Radtke A, Hennig F, Ikogho R, et al. The novel biomarker of germ cell tumours, Micro-RNA-371a-3p, has a very rapid decay in patients with clinical stage 1. *Urol Int*. 2018;100(4):470. doi:10.1159/000488771.
 24. Dieckmann K-P, Simonsen-Richter H, Kulejewski M, et al. Serum tumour markers in testicular germ cell tumours: Frequencies of elevated levels and extents of marker elevation are significantly associated with clinical parameters and with response to treatment. *Biomed Res Int*. 2019;75(4):376. doi:10.1155/2019/5030349.
 25. Van Agthoven T, Eijkenboom WMH, Looijenga LHJ. MicroRNA-371a-3p as informative biomarker for the follow-up of testicular germ cell cancer patients. *Cell Oncol (Dordr)*. 2017;40(4):379-88. doi: 10.1007/s13402-017-0333-9.
 26. Anheuser P, Radtke A, Wülfing C, et al. Serum levels of MicroRNA371a-3p: A highly sensitive tool for diagnosing and staging testicular germ cell tumours: A clinical case series. *Urol Int*. 2017;99(1):98. doi: 10.1159/000477446.
 27. Lobo J, Leão R, Gillis AJM, et al. Utility of serum miR-371a-3p in predicting relapse on surveillance in patients with clinical stage I testicular germ cell cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(3):483-91. doi: 10.1016/j.euo.2020.11.004.
 28. Murray MJ, Halsall DJ, Hook CE. Identification of microRNAs From the miR-371~373 and miR-302 clusters as potential serum biomarkers of malignant germ cell tumors. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(1):119-25. doi: 10.1309/AJCP0E11KEYZCJHT.
 29. Leão R, van Agthoven T, Figueiredo A, et al. Serum miRNA Predicts Viable Disease after Chemotherapy in Patients with Testicular Nonseminoma Germ Cell Tumor. *J Urol*. 2018;200(1):126-35. doi: 10.1016/j.juro.2018.02.068.
 30. Rosas Plaza XR, van Agthoven T, Meijer C, et al. MiR-371a-3p, miR-373-3p and miR-367-3p as serum biomarkers in metastatic testicular germ cell cancers before, during and after chemotherapy. *Cells*. 2019;8(10). doi: 10.3390/cells8101221.
 31. Shen H, Shih J, Hollern DP, et al. Integrated Molecular Characterization of Testicular Germ Cell Tumors. *Cell Rep*. 2018;23(11):3392-406. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.039.
 32. Radtke A, Cremers J-F, Kliesch S, et al. Can germ cell neoplasia in situ be diagnosed by measuring serum levels of microRNA371a-3p? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(11):2383-92. doi: 10.1007/s00432-017-2490-7.

Поступила в редакцию 24.08.2022
 Прошла рецензирование 14.10.2022
 Принята в печать 22.12.2022

*V.A. Zagoruiko, A.K. Nosov, M.S. Knyazeva,
 N.A. Shchekuteev, A.Yu. Malygin, D.A. Savkin,
 S.A. Protsenko*

Prospects for the application of microRNAs (miR-371, miR-302, miR-372, miR-367) as biomarkers in patients with germ cell tumors

N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

This review presents the latest clinical studies data exploring microRNA that can have a potential value as biological marker in patients with germ cell tumors.

Common tumor markers in the diagnosis and treatment of patients with germ cell tumors are not sensitive and not specific enough. This induced studies and search for new tumor markers. One of such biomarkers is microRNA. These are single-stranded RNAs that inhibit protein synthesis or initiate mRNA degradation.

Current clinical studies suggest that these molecules can be used in clinical practice and can potentially influence clinical decision-making in the treatment of patients with germ cell tumors.

Keywords: microRNA, tumor markers, biomarker, germ cell tumors

For citation: Zagoruiko VA, Nosov AK, Knyazeva MS, Shchekuteev NA, Malygin AYU, Savkin DA, Protsenko SA Prospects for the application of microRNAs (miR-371, miR-302, miR-372, miR-367) as biomarkers in patients with germ cell tumors. *Voprosy onkologii*. 2023;69(1):24-29. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-24-29

Сведения об авторах

Загоруйко Валентина Андреевна, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID 0000-0001-7508-8383; zagoruikoval@gmail.com.

Носов Александр Константинович, канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением онкоурологии, ст. науч. сотр., врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; nakuro@yandex.ru.

Князева Маргарита Сергеевна, мл. науч. сотр. лаборатории субклеточных технологий с группой онко-эндокринологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; margo9793@gmail.com.

Щекутеев Никита Андреевич, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; dr.Shchekuteev@gmail.com.

Малыгин Артур Юрьевич, асп. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; arturmalygin197@gmail.com.

Савкин Дмитрий Алексеевич, клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; savkdima@yandex.ru.

Проценко Светлана Анатольевна, д-р. мед. наук, вед. науч. сотр. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, зав. отделением противоопухолевой терапии, проф. отделения аспирантуры и ординатуры отдела учебно-методической работы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; s.protsenko@list.ru.

Zagoruiko Valentina Andreevna, MD, Oncologist, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7508-8383>; zagoruikoval@gmail.com.

Nosov Alexander Konstantinovich, MD, PhD (Med.), Head of the Surgical Department of Oncology, Senior Researcher, Oncologist, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758; nakuro@yandex.ru.

Knyazeva Margarita Sergeevna, Junior Researcher of the Laboratory of Subcellular Technologies with the Oncoendocrinology Group, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758; margo9793@gmail.com.

Shchekuteev Nikita Andreevich, MD, Oncologist, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758; dr.Shchekuteev@gmail.com.

Malygin Artur Yurevich, PG student, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758; arturmalygin197@gmail.com.

Savkin Dmitry Alekseevich, RMP, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758; savkdima@yandex.ru.

Protsenko Svetlana Anatolevna, DSc (Med.), Leading Researcher of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Head of the Department of Anticancer Therapy, Prof. of the Department of Postgraduate Studies and Residency of the Department of Educational and Methodological Work, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758; s.protsenko@list.ru.