

Комплексное лечение метастазов колоректального рака *Comprehensive treatment of colorectal cancer metastases*

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019412-17>

Морфологические и молекулярные особенности метастазов аденокарциномы толстой кишки в печень

Раскин Г.А.^{1, 2*}, Иванова А.К.³, Мухина М.С.¹, Орлова Р.В.^{2, 3}

¹ ФГБУ “Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России; 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный университет”; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9, Российская Федерация

³ СПбГУЗ “Городской клинический онкологический диспансер”; 197022, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5, Российская Федерация

Цель. Изучить морфологические и молекулярные особенности метастазов аденокарциномы толстой кишки в печень.

Материал и методы. Изучено состояние генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR), экспрессия CXCR4, пролиферативная активность по индексу Ki-67 в 125 наблюдениях аденокарциномы толстой кишки с метастазами в печень. Первая группа составлена из 94 наблюдений опухоли с метастазами в печень на момент постановки диагноза, 2-я группа — из 31 наблюдения со II стадией заболевания на момент постановки диагноза, однако в дальнейшем у этих пациентов развились метастазы. Во 2-й группе исследована KRAS-мутация. В группу контроля включили 22 наблюдения аденокарциномы толстой кишки II стадии без прогрессирования заболевания. В 325 наблюдениях аденокарциномы толстой кишки с неизвестной стадией исследовали состояние MMR (3-я группа).

Результаты. В 1-й и 2-й группах нарушения MMR (dMMR) выявлено не было. Частота dMMR в общей популяции аденокарциномы толстой кишки составила 8%. Низкий уровень CXCR4 в 1-й и 2-й группах выявлен в 16% наблюдений, в контрольной группе — в 73%. Низкий индекс Ki-67 был выявлен в 5% наблюдений метастазов в печень (1-я и 2-я группы), частота KRAS-мутации составила 45% (2-я группа).

Заключение. Аденокарцинома толстой кишки с метастазами в печень характеризуется агрессивным иммунофенотипом: высокими показателями экспрессии CXCR4, Ki-67 и преимущественно сохранной функцией MMR.

Ключевые слова: толстая кишка, печень, аденокарцинома, KRAS, MMR, MSH6, CXCR4, Ki-67

Ссылка для цитирования: Раскин Г.А., Иванова А.К., Мухина М.С., Орлова Р.В. Морфологические и молекулярные особенности метастазов аденокарциномы толстой кишки в печень. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 12–17. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019412-17>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathological and molecular features of liver metastases of colon adenocarcinoma

Raskin G.A.^{1, 2*}, Ivanova A.K.³, Mukhina M.S.¹, Orlova R.V.^{2, 3}

¹ Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies; 70, Leningradskaya str., Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation

² Saint-Petersburg University; 7/9, University quay, Saint-Petersburg, 199034, Russian Federation

³ Saint-Petersburg City Oncology Clinic; 3/5, 2, Berezovaya alley, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation

Aim. To study pathological and molecular features of liver metastases of colon adenocarcinoma.

Material and methods. DNA mismatch repair (MMR), CXCR4 expression, Ki-67 proliferative activity were investigated in 125 cases of colon adenocarcinoma with liver metastases. First group consisted of 94 cases of tumor with liver metastases at diagnosis. The second group consisted of 31 cases with stage II disease at diagnosis, but subsequently these patient metastases. In second group KRAS mutation was investigated. The control group included

22 cases of stage II colon adenocarcinoma without disease progression. MMR was studied in 325 cases of colon adenocarcinoma without known stage.

Results. MMR deficiency (dMMR) didn't revealed in group 1 and 2. The frequency of deficiency MMR in the general population of colon adenocarcinoma was 8%. Low level of expression of CXCR4 in group I and II was revealed in 16% of cases, in control group — in 73%. Low level of Ki-67 was revealed in 5% of cases of liver metastases (group 1 and 2), the frequency of KRAS mutations was 45%.

Conclusion. Colon adenocarcinoma with liver metastases is characterized by aggressive immunophenotype: high expression rates CXCR4, Ki-67, and preferentially retained MMR function.

Keywords: colon, liver, adenocarcinoma, KRAS, MMR, MSH6, CXCR4, Ki-67

For citation: Raskin G.A., Ivanova A.K., Mukhina M.S., Orlova R.V. Pathological and molecular features of liver metastases of colon adenocarcinoma. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 12–17. (In Russian).

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019412-17>

There is no conflict of interest.

● Введение

Печень — это наиболее частая локализация метастазов аденокарциномы толстой кишки [1]. На момент первого обращения 14–18% больных раком толстой кишки имеют метастазы в печень, еще у 50% они развиваются в течение заболевания [2]. Медиана выживаемости этих пациентов без лечения — меньше 8 мес, пятилетняя выживаемость не превышает 11% [1].

Аденокарцинома толстой кишки с метастазами в печень имеет свои морфологические и молекулярные особенности, обуславливающие неблагоприятное течение опухолевого процесса. Одним из наиболее исследуемых в настоящее время показателей является микросателлитная нестабильность (MSI). Она представляет собой необычный вариант молекулярного патогенеза опухолей, существенным аспектом которого является утрата одного из компонентов системы репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair, MMR) и, как следствие, накопление трансформированными клетками тысяч мутаций в микросателлитных повторах и других участках генома [3]. MSI, по данным различных авторов, выявляют в 5–20% наблюдений аденокарциномы толстой кишки, чаще при II стадии (9–20%) и редко — при IV (3–6%) [4]. Если MSI-опухоли II–III стадии имеют лучший прогноз по сравнению с микросателлитно-стабильным (MSS) раком толстой кишки [5, 6], то при IV стадии, по данным некоторых авторов, MSI является плохим прогностическим фактором [7]. Причем более подробные исследования показали, что больные раком толстой кишки с метастазами в печень с MSI имеют наихудшую выживаемость по сравнению с другими группами больных. Авторы связывают это с высокой частотой мутации BRAF в этой подгруппе [4].

Метастазирование злокачественных опухолей — это процесс, в котором селективность органов как объектов возникновения вторичных очагов главным образом обусловлена экспрессией определенных факторов. Внимание исследователей было обращено на экспрессию хемокиновых рецепторов на опухолевых клетках, по-

скольку процесс метастазирования похож на перемещение лейкоцитов. CXCR4 — один из основных хемокиновых рецепторов — был определен как ключевая молекула в формировании метастазов [8]. Лигандом для CXCR4 является CXCL12 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1). Именно их взаимодействие считают в настоящее время критичным в метастатическом процессе [9]. Это явление было доказано в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в дополнение к ретроспективным клиническим исследованиям. В настоящее время известно, что высокая экспрессия SDF-1 отмечается в легких, печени, костном мозге, головном мозге и лимфатических узлах [10].

● Материал и методы

Всего было изучено 125 наблюдений аденокарциномы толстой кишки с метастазами в печень. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе было 94 наблюдения опухоли с метастазами в печень на момент постановки диагноза, во 2-й — 31 наблюдение опухоли II стадии на момент постановки диагноза, однако в дальнейшем у этих пациентов развились метастазы. Мужчин было 64, женщин — 61. Возраст больных варьировал от 28 до 76 лет (средний возраст — $59,41 \pm 8,62$ года, медиана — 63 года). Группа контроля составлена из 22 пациентов со II стадией аденокарциномы толстой кишки, прослеженный безрецидивный период у которых составил 5 лет. Было проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MSH2, MSH6, PMS2, MLH1), экспрессии рецептора к хемокину CXCR4, оценка индекса пролиферативной активности Ki-67. Во 2-й группе определяли статус KRAS методом ПЦР. Кроме того, в 325 наблюдениях аденокарциномы толстой кишки без учета стадий также было проведено иммуногистохимическое исследование генов MMR (3-я группа).

Поскольку в настоящее время нет стандартов градации окраски для хемокиновых рецепторов в опухолевой ткани, нами самостоятельно установлена шкала определения уровня экспрессии

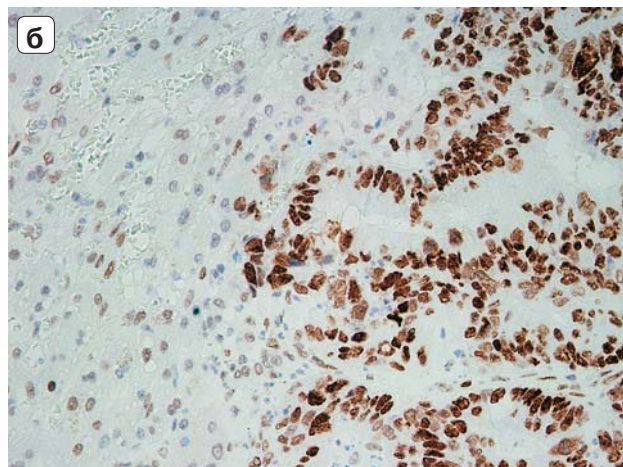
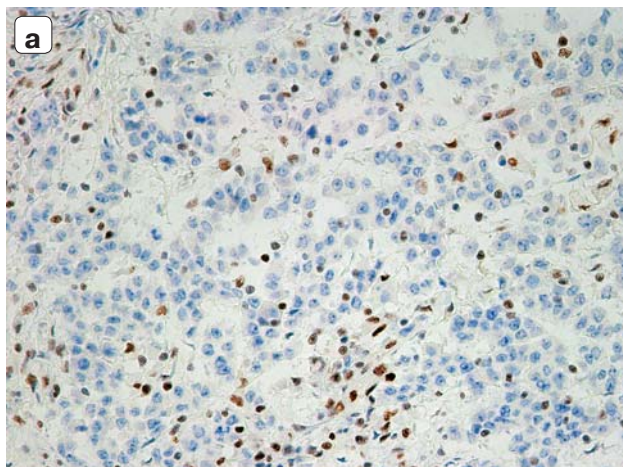


Рис. 1. Микрофото. Экспрессия MLH1, гена репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR): а – выпадение экспрессии MLH1 в клетках аденокарциномы локализованной формы, сохранная реакция в клетках стромы (коричневое окрашивание); б – сохранная экспрессия MLH1 в метастазе аденокарциномы толстой кишки в печень. $\times 400$.

Fig. 1. Microphoto. Expression of MLH1, mismatch repair gene (MMR): a – loss of MLH1 expression in cancer cells of local adenocarcinoma, retained expression in stromal cells (brown color); b – retained expression of MLH1 in liver metastases of colon cancer. $\times 400$.

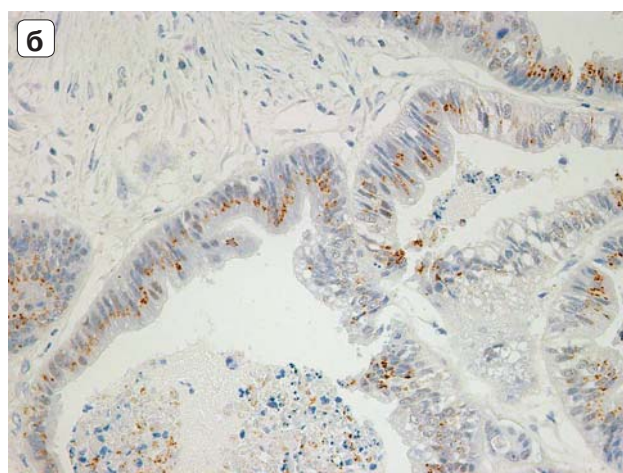
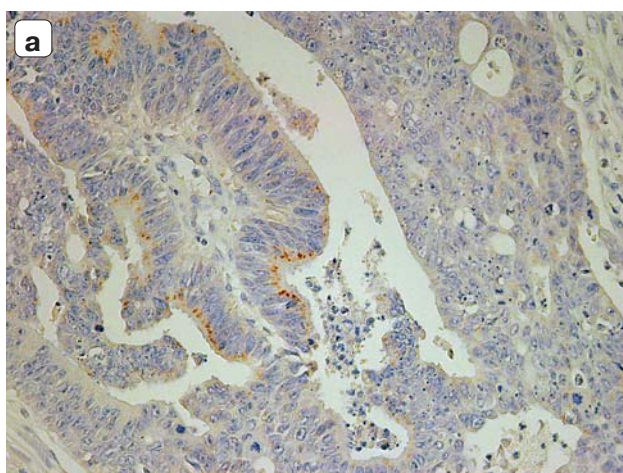


Рис. 2. Микрофото. Экспрессия CXCR4, рецепторы к хемокину в аденокарциноме толстой кишки: а – низкий уровень экспрессии, коричневая гранулярная реакция в цитоплазме опухолевых клеток; б – высокий уровень экспрессии. $\times 400$.

Fig. 2. Microphoto. CXCR4 (chemokine receptor) expression in colon adenocarcinoma: a – low expression, brown granular reaction in cytoplasm of tumor cells, b – high expression. $\times 400$.

Таблица 1. Уровень экспрессии хемокинового рецептора CXCR4

Table 1. CXCR4 chemokine receptor expression level

Уровень экспрессии	Число наблюдений, абс. (%)		
	метастатический рак (2-я группа)	контрольная группа	
Низкий	5 (16,2)	16 (72,8)	$\chi^2 = 5,5$ $p = 0,02$
Средний	17 (54,8)	2 (9)	
Высокий	9 (29)	4 (18,2)	

Таблица 2. Пролиферативная активность метастазов аденокарциномы толстой кишки в печень

Table 2. Proliferative activity of liver metastases of colon adenocarcinoma

Уровень Ki-67, %	Число наблюдений, абс. (%)
≤ 30	4 (5,1)
31–50	12 (15,2)
51–70	35 (44,3)
>70	28 (35,4)
Итого:	79 (100)

хемокиновых рецепторов: низкий, средний, высокий. Уровень экспрессии определяли процентом выявления рецепторов хемокинов в аденокарциноме толстой кишки. Низкий уровень — 0–30%, средний уровень — 31–70%, высокий уровень — 71–100%.

● Результаты

У пациентов 1-й группы с метастазами рака в печень не выявлено утраты генов (MSH2, MSH6, PMS2, MLH1), ответственных за репарацию неспаренных оснований ДНК, что означает отсутствие микросателлитной нестабильности (без dMMR, рис. 1). При изучении пациентов 3-й группы в 26 (8%) наблюдениях была выявлена dMMR (рис. 1). Экспрессия рецепторов к хемокинам (CXCR4) была высокой при II стадии у пациентов 2-й группы (рис. 2). Низкая экспрессия CXCR4 отмечена в контрольной группе (табл. 1, рис. 2). При исследовании индекса Ki-67 в метастазах аденокарциномы толстой кишки в печень (1-я и 2-я группы) в 80% наблюдений обнаружена высокая пролиферативная активность >50%; лишь в 5% наблюдений отмечен низкий пролиферативный уровень ≤30% (табл. 2). KRAS-мутация выявлена в 31 (45%) наблюдении 2-й группы.

● Обсуждение

В проведенном исследовании не выявили аденокарциному толстой кишки с метастазами в печень с дефектом генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК, ответственных за микросателлитную нестабильность (dMMR/MSI-H). По данным литературы, частота dMMR/MSI-H при метастатической аденокарциноме толстой кишки составляет 2–4% [4]. Однако если сравнить мировые данные о частоте dMMR/MSI-H при аденокарциноме в целом, то она составляет 5–20% [4]. В проведенном же исследовании она составила только 8%, поэтому, вероятно, при метастатической форме не выявили ни одного наблюдения с dMMR. Одним из объяснений меньшей частоты dMMR может быть возраст больных — медиана возраста больных аденокарциномой толстой кишки, участвовавших в исследовании, составила 63 года, в то время как у американцев она составляет 70 лет [11]. Частота же sporadicческой dMMR/MSI-H больше у пациентов более старшего возраста по сравнению с молодыми [4, 12].

Тем не менее любопытно отметить, что аденокарцинома толстой кишки IV стадии с dMMR/MSI-H считается рядом авторов неблагоприятной формой [4, 7]. В то же время наличие dMMR/MSI-H при II–III стадиях считается благоприятным признаком и связано с лучшей выживаемостью больных [13]. Однако применение химиотерапии у этих пациентов меняет ситуацию,

приводя к наихудшей выживаемости при dMMR/MSI-H [13]. Во всех наблюдениях аденокарциномы IV стадии применяют химиотерапию вне зависимости от статуса MMR/MSI, таким образом, высока вероятность того, что неблагоприятную группу IV стадии с dMMR/MSI-H мы создаем сами, применяя у них химиотерапию. Кроме того, исходя из полученных результатов, вероятно, нецелесообразно проводить исследование MMR/MSI при аденокарциноме толстой кишки IV стадии всем пациентам, а стоит ограничиться теми больными, у которых наступило прогрессирование на фоне химиотерапии.

Экспрессия CXCR4 также связана с резистентностью к химиотерапии, по данным ряда исследований [14, 15]. Более того, в этих же работах было показано, что химиотерапия может индуцировать экспрессию рецепторов к хемокинам, что способствует дальнейшему прогрессированию заболевания [15]. В нашем исследовании экспрессия CXCR4 была высокой в группе больных, у которых в дальнейшем развилось прогрессирование в виде метастазов в печень, по сравнению с низкой экспрессией в группе без прогрессирования, что коррелирует с данными литературы [14–16]. Установлено, что колоректальный рак с высоким уровнем CXCR4 склонен к развитию рецидивов при локализованной форме (I–II стадии) и характеризуется низкими показателями выживаемости при IV стадии [16].

В обсуждаемом исследовании метастазы рака толстой кишки в печень показывали преимущественно высокий пролиферативный индекс по Ki-67. Лишь в 5% наблюдений он был меньше 30%, а в 35% наблюдений — превышал 70%. Данные литературы о прогностической роли Ki-67 при аденокарциноме толстой кишки противоречивы. Ряд авторов полагают, что высокий уровень Ki-67 связан с лучшим прогнозом течения заболевания [17]. Другие же считают, что высокая пролиферативная активность аденокарциномы толстой кишки ассоциирована с низкими показателями безрецидивной и общей выживаемости [18].

● Заключение

Аденокарцинома толстой кишки с метастазами в печень характеризуется агрессивным иммунофенотипом: высокими показателями экспрессии CXCR4, Ki-67 и преимущественно сохранной функцией MMR.

Участие авторов

Раскин Г.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Иванова А.К. — сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, написание текста.

Мухина М.С. — сбор и обработка данных, статистическая обработка данных.

Орлова Р.В. — утверждение окончательного варианта статьи.

Authors participation

Raskin G.A. — concept and design of the study, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Ivanova A.K. — collection and analysis of data, statistical analysis, writing text.

Mukhina M.S. — collection and analysis of data, statistical analysis.

Orlova R.V. — approval of the final version of the article.

Список литературы [References]

1. Valderrama-Treviño A.I., Barrera-Mera B., Ceballos-Villalva J., Montalvo-Javé E.E. Hepatic metastasis from colorectal cancer. *Euroasian J. Hepatogastroenterol.* 2017; 7 (2): 166–175. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1241>
2. Rothbarth J., van de Velde C. Treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2005; 16 (Suppl 2): 44–49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi702>
3. Lindor N.M., Burgart L.J., Leontovich O., Goldberg R.M., Cunningham J.M., Sargent D.J., Walsh-Vockley C., Petersen G.M., Walsh M.D., Leggett B.A., Young J.P., Barker M.A., Jass J.R., Hopper J., Gallinger S., Bapat B., Redston M., Thibodeau S.N. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (4): 1043–1048. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.1043>
4. Fujiyoshi K., Yamamoto G., Takenoya T., Takahashi A., Arai Y., Yamada M., Kakuta M., Yamaguchi K., Akagi Y., Nishimura Y., Sakamoto H., Akagi K. Metastatic pattern of stage IV colorectal cancer with high-frequency microsatellite instability as a prognostic factor. *Anticancer Res.* 2017; 37 (1): 239–247. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11313>
5. Klingbiel D., Saridaki Z., Roth A.D., Bosman F.T., Delorenzi M., Tejpar S. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (1): 126–132. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl499>
6. Ooki A., Akagi K., Yatsuoka T., Asayama M., Hara H., Takahashi A., Kakuta M., Nishimura Y., Yamaguchi K. Combined microsatellite instability and BRAF gene status as biomarkers for adjuvant chemotherapy in stage III colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.* 2014; 110 (8): 982–988. <https://doi.org/10.1002/jso.23755>
7. Venderbosch S., Nagtegaal I.D., Maughan T.S., Smith C.G., Cheadle J.P., Fisher D., Kaplan R., Quirke P., Seymour M.T., Richman S.D., Meijer G.A., Ylstra B., Heideman D.A., de Haan A.F., Punt C.J., Koopman M. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN and FOCUS studies. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20 (20): 5322–5330. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0332>
8. Koizumi K., Hojo S., Akashi T., Yasumoto K., Saiki I. Chemokine receptors in cancer metastasis and cancer cell-derived chemokines in host immune response. *Cancer Sci.* 2007; 98 (11): 1652–1658. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00606.x>
9. Arya M., Ahmed H., Silhi N., Williamson M., Patel H.R. Clinical importance and therapeutic implications of the pivotal CXCL12-CXCR4 (chemokine ligand-receptor) interaction in cancer cell migration. *Tumour Biol.* 2007; 28 (3): 123–131. <https://doi.org/10.1159/000102979>
10. Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in organ-specific metastasis. *Contrib. Microbiol.* 2006; 13: 191–199. <https://doi.org/10.1159/000092973>
11. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019. American Cancer Society, 2019. 40 p.
12. Ashktorab H., Ahuja S., Kannan L., Llor X., Ellis N.A., Xicola R.M., Laiyemo A., Carethers J.M., Brim H., Nouraie M. A meta-analysis of MSI frequency and race in colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016; 7 (23): 34546–34557. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8945>
13. Ribic C.M., Sargent D.J., Moore M.J., Thibodeau S.N., French A.J., Goldberg R.M., Hamilton S.R., Laurent-Puig P., Gryfe R., Shepherd L.E., Tu D., Redston M., Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (3): 247–257. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022289>
14. Xu C., Zheng L., Li D., Chen G., Gu J., Chen J., Yao Q. CXCR4 overexpression is correlated with poor prognosis in colorectal cancer. *Life Sci.* 2018; 208: 333–340. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.050>
15. Desurmont T., Skrypek N., Duhamel A., Jonckheere N., Millet G., Leteurtre E., Gosset P., Duchene B., Ramdane N., Hebbar M., Van Seuning I., Pruvot F.R., Huet G., Truant S. Overexpression of chemokine receptor CXCR2 and ligand CXCL7 in liver metastases from colon cancer is correlated to shorter disease-free and overall survival. *Cancer Sci.* 2015; 106 (3): 262–269. <https://doi.org/10.1111/cas.12603>
16. Kim J., Takeuchi H., Lam S.T., Turner R.R., Wang H.J., Kuo C., Foshag L., Bilchik A.J., Hoon D.S. Chemokine receptor CXCR4 expression in colorectal cancer patients increases the risk for recurrence and for poor survival. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (12): 2744–2753. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.078>
17. Melling N., Kowitz C.M., Simon R., Bokemeyer C., Terracciano L., Sauter G., Izbicki J.R., Marx A.H. High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer. *J. Clin. Pathol.* 2016; 69 (3): 209–214. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202985>
18. Luo Z.-W., Zhu M.-G., Zhang Z.-Q., Ye F.-Y., Huang W.-H., Luo X.-Z. Increased expression of Ki-67 is a poor prognostic marker for colorectal cancer patients: a metaanalysis. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 123. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5324-y>

Сведения об авторах [Authors info]

Раскин Григорий Александрович — доктор мед. наук, руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова”, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ. <https://orcid.org/000-0002-7522-6552>. E-mail: rasking@list.ru

Иванова Анастасия Константиновна — врач-онколог СПбГУЗ ГКОД. <https://orcid.org/0000-0003-0211-9809>. E-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru

Мухина Марина Семеновна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова”. <https://orcid.org/0000-0002-3735-6145>. E-mail: mukhina.mar@yandex.ru

Орлова Рашида Вахидовна — доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, главный клинический онколог СПбГУЗ ГКОД. <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>. E-mail: orlova_rashida@mail.ru

Для корреспонденции *: Раскин Григорий Александрович — 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация. Тел.: 8-812-596-90-73. E-mail: rasking@list.ru

Grigory A. Raskin — Doct. of Sci. (Med.), Head of Immunohistochemical Laboratory of Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Professor of Oncology Department of Saint-Petersburg University. <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>. E-mail: rasking@list.ru

Anastasia K. Ivanova — Oncologist of St.-Petersburg City Oncology Clinic. <https://orcid.org/0000-0003-0211-9809>. E-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru

Marina S. Mukhina — Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies. <https://orcid.org/0000-0002-3735-6145>. E-mail: mukhina.mar@yandex.ru

Rashida V. Orlova — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Oncology Department of Saint-Petersburg University, Chief Medical Oncologist of St.-Petersburg City Oncology Clinic. <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>. E-mail: orlova_rashida@mail.ru

For correspondence *: Grigory A. Raskin — Immunohistochemical Laboratory of Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies; 70, Leningradskaya str., Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: +7-812-596-90-73. E-mail: rasking@list.ru

Статья поступила в редакцию журнала 28.07.2019.
Received 28 July 2019.

Принята к публикации 10.09.2019.
Accepted for publication 10 September 2019.