

Для цитирования: Королева Е.С., Гольдберг В.Е., Алифиров В.М., Симолина Е.И., Попова Н.О., Высоцкая В.В., Белевич Ю.В., Гольдберг А.В., Кравчук Т.Л. Паранеопластическое поражение центральной и периферической нервной системы при раке молочной железы. Клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 108–112. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-108-112

For citation: Koroleva E.S., Goldberg V.E., Alifirova V.M., Simolina E.I., Popova N.O., Vysotskaya V.V., Belevich J.V., Goldberg A.V., Kravchuk T.L. Paraneoplastic damage to the central and peripheral nervous system in breast cancer. A case report. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 108–112. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-108-112

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.С. Королева¹, В.Е. Гольдберг², В.М. Алифиров¹, Е.И. Симолина²,
Н.О. Попова², В.В. Высоцкая², Ю.В. Белевич², А.В. Гольдберг², Т.Л. Кравчук²

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия¹

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: kattarina@list.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: popova75tomsk@mail.ru²

Аннотация

Паранеопластический неврологический синдром предполагает параллельное развитие рака и неврологической болезни. Рак молочной железы является второй по частоте встречаемости злокачественной опухолью после рака легкого, ассоциированной с паранеопластическим поражением центральной и периферической нервной системы. Аутоиммунный генез заболевания предполагает наличие в крови высокоспецифичных онконейральных антител, избирательно поражающих нейроны головного, спинного мозга, спинальных ганглиев и вызывающих дебют неврологических симптомов в среднем за 2 года до диагностики рака. Шесть хорошо охарактеризованных и используемых в настоящее время в лабораторной диагностике паранеопластического неврологического синдрома онконейральных антител детектируются в сыворотке крови пациентов, страдающих раком молочной железы. Из них полиневропатию чаще вызывают anti-Hu, anti-CV2 и anti-amphiphysin антитела, а при мозжечковой дегенерации встречаются еще и anti-Yo антитела. У одного пациента могут быть обнаружены одновременно несколько типов нейрональных аутоантител. С точки зрения выявления рака на более ранних стадиях очевидна целесообразность проведения направленного онкологического поиска у пациентов с неврологическими симптомами и обнаруженными в крови онконейральными антителами. После удаления злокачественной опухоли, являющейся прямым источником нейрональных антигенов, в 70 % случаев имеет место стабилизация неврологических симптомов и даже частичный их регресс. Поэтому вопрос, касающийся хирургического лечения рака, необходимо рассматривать не только с точки зрения распространенности опухолевого процесса, но и с учетом тяжести и темпов прогрессирования неврологического дефицита. В статье описан клинический случай паранеопластической мозжечковой дегенерации и паранеопластической полиневропатии у женщины 50 лет с возникновением неврологических симптомов за 5 мес до обнаружения инфильтрирующей протоковой карциномы молочной железы. Обсуждены современные подходы к диагностике паранеопластического неврологического синдрома, а также вопросы течения неврологического заболевания на фоне химиотерапии рака и целесообразности радикального удаления опухоли в связи с нарастанием неврологического дефицита.

Ключевые слова: паранеопластический неврологический синдром, рак молочной железы, нейрональные антигены, онконейральные антитела, полиневропатия, мозжечковая дегенерация.

Паранеопластический неврологический синдром (ПНС) развивается у 30 % пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ), и включает в себя поражение центральной и периферической нервной системы, нарушение нейромышечной передачи, поражение скелетных мышц. Онконейраль-

ные антитела, синтезируемые иммунной системой в ответ на выработку клетками опухоли нейронспецифичных белков, избирательно повреждают нейроны различных структур головного и спинного мозга, а также спинальных ганглиев. Неврологические симптомы опережают диагностику рака от

4–6 мес до 2–4 лет у 70 % пациентов [1]. Наиболее распространенными клиническими проявлениями ПНС при РМЖ являются паранеопластическая полиневропатия (ППНП), которая встречается в 40 %, и паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД) – в 25 % случаев. Неопластический процесс запускает нейроиммунный конфликт, и высокоспецифичные антитела класса IgG циркулируют в крови и титруются путем пассивной диффузии в спинномозговую жидкость в концентрации 1:800 уже тогда, когда опухоль еще не визуализируется и клинически себя не обнаруживает [2].

Наиболее часто для лабораторной диагностики ПНС используются anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-MA2, anti-MA2, anti-CV2/CRMP5 и anti-amphiphysin антитела. По данным литературы, с РМЖ и сенсорно-моторной ППНП преимущественно ассоциированы anti-Hu антитела – 85 % случаев, а также anti-Yo антитела. Они хорошо детектируются в сыворотке крови пациентов качественными методами иммуноблоттинга и иммунофлюоресценции [3]. При ПМД и РМЖ у 90–98 % женщин могут быть обнаружены не только anti-Yo антитела, но и anti-CV2/CRMP5, anti-Hu антитела [4], которые являются антителами к внутриклеточным антигенам ядра и цитоплазмы, принадлежащим к семейству РНК-связывающих белков. Основные патогенетические механизмы в данном случае опосредуются цитотоксическими CD8+ Т-клетками, протекают с выраженными инфильтратами олигоклональных цитотоксических Т-лимфоцитов в головном, спинном мозге и спинальных ганглиях. До удаления первичной опухоли, несмотря на иммуносупрессивную терапию, пациенты плохо отвечают на лечение, что приводит к нарастанию тяжести ПНС. Более чем у 80 % больных РМЖ после радикальной операции наблюдается частичная регрессия неврологических нарушений [1, 2].

Симптомы ППНП развиваются подостро в течение нескольких дней/недель с выраженным неврологическим дефицитом и последующей стабилизацией состояния. Клинические особенности сенсорно-моторной ППНП включают симметричную восходящую слабость в мышцах конечностей, атрофию мышц, чувствительные нарушения, гипорефлексию, при этом вегетативных нарушений нет. Первично обнаруживаемой патологией при электрофизиологическом исследовании является демиелинизация сенсорных и моторных периферических нервных волокон, иногда связанная с повреждением аксонов, без доказательств непосредственной инфильтрации опухолью или значительной лимфоцитарной инфильтрации. При аутопсии обнаруживается дегенерация периферических двигательных нейронов в спинном мозге, которая и считается причиной двигательных дефицитов. Повреждение тел чувствительных нейронов наблюдается в спинальных ганглиях [2, 5, 6].

Неврологические проявления ПМД включают подостро развивающееся головокружение, которое перерастает в мозжечковую атаксию в течение 6 мес, диплопию, нистагм, дискоординацию взгляда, дизартрию, орофарингеальную дисфагию. Онконевральные антитела вызывают гибель клеток Пуркинье зернистого и молекулярного слоев мозжечка с лимфоцитарной инфильтрацией и пролиферацией микроглии, приводящих к атрофии по данным магнитно-резонансной томографии [2, 4].

В контексте описанной проблемы представляется интересным рассмотреть клинический случай антителопозитивного ПНС у пациентки с инвазивной протоковой карциномой молочной железы.

Больная Б., 50 лет, впервые обратилась к неврологу в мае 2016 г. с жалобами на выраженную мышечную слабость в ногах, быструю утомляемость, шаткость при ходьбе, периодические головокружения несистемного характера, сопровождающиеся тошнотой. Был установлен диагноз: доброкачественное пароксизмальное головокружение. Назначено лечение препаратом бетасерк, которое не дало эффекта.

В октябре 2016 г. во время профилактического осмотра по данным маммографии выявлено опухолевое образование. При дообследовании установлен следующий диагноз: Рак левой молочной железы с метастазами в аксиллярные лимфатические узлы слева, мультицентричная форма роста ИБ стадия (T2N1M0). Гистология + иммуногистохимия (№ 1137-40/16 от 11.10.16): инфильтрирующая протоковая карцинома GIII. РЭ-8Б РП-8Б Ki67-50 % Her2neu 2+.

С декабря 2016 г. частота и продолжительность головокружений увеличились, и к ранее возникшей симптоматике присоединилось поперхивание твердой пищей, преходящее онемение кистей и стоп.

Анамнез жизни. Пациентка росла и развивалась соответственно возрасту. Онкологический анамнез отягощен со стороны матери и двоюродной сестры. Нервно-психические заболевания у себя и близких родственников отрицает. На учете у невролога не состояла. Вредные привычки отрицает.

Соматический статус. Пациентка астенического телосложения, пониженного питания. Кожные покровы чистые, язык влажный, видимые слизистые чистые. АД 110/70 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 14 в 1 мин. Сердечный ритм правильный. Пульс – 72 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Стул и диурез в норме. На границе наружных квадрантов левой молочной железы пальпируется опухолевое образование около 4 см, плотное, с бугристыми нечеткими контурами. Аксиллярные лимфатические узлы слева около 1,5 см в диаметре, плотные, умеренно болезненные при пальпации.

Неврологический статус при поступлении. Походка атактическая. Глазные щели D=S. Дви-

жения глазных яблок в полном объеме. Зрачки округлой формы, $D=S$. Фотореакции живые. Конвергенция ослаблена. Диплопии нет. Нистагм горизонтальный, мелкокоразмашистый. Носогубные складки равные. Язык по средней линии. Глоточный рефлекс живой. Мягкое небо фонировано. Дизартрии нет. Симптомов орального автоматизма нет. Объем движений в руках и ногах полный. Сила мышц верхних и нижних конечностей снижена до 4 баллов по всем мышечным группам. Гипотония мышц конечностей. Сухожильные рефлексы верхних конечностей низкие, равные. Коленные и ахилловы рефлексы отсутствуют с двух сторон. Патологические кистевые и стопные знаки не обнаружены. Брюшные рефлексы отсутствуют. Полиневритический тип расстройства чувствительности: гипестезия кистей и стоп по типу «перчаток» и «носов». При выполнении пальце-носовой пробы – интенция с двух сторон, пяточно-коленной – атаксия с двух сторон. Менингеальных знаков нет. Функция тазовых органов не нарушена.

УЗИ периферических лимфоузлов, молочных желез и органов брюшной полости: слева в аксиллярной области определяется не менее 8 лимфатических узлов, размерами 12×10 мм; в нижней трети шеи и надключичной области лимфатические узлы, размерами 12×7 мм, в подключичной – 20×10 мм, с нечеткими контурами. Левая молочная железа в размерах не увеличена. Область ареолы не изменена, сосок умеренно втянут. Кожа умеренно утолщена до 3,4 мм, местами с нечетким контуром. Железистая ткань в достаточном количестве в центральных отделах, с фиброзными изменениями и жировыми дольками. В верхнем наружном квадранте – образование неправильной формы, пониженной эхогенности с нечеткими контурами, размерами $26 \times 20 \times 30$ мм; выше аналогичное образование, размерами $17 \times 11 \times 16$ мм. На границе наружных квадрантов два аналогичных образования, диаметром 8 и 7 мм. Правая молочная железа без патологических изменений. Печень не увеличена, очаговых изменений нет. Заключение: рак левой молочной железы, мультицентричная форма роста. Шейная, над-, подключичная и аксиллярная лимфаденопатия слева. Гепатомегалия. Диффузные изменения печени.

Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки: в легких очаговых изменений нет. На фоне неравномерно просветленной железистой ткани объемные образования в области молочных желез четко не визуализируются. В левой аксиллярной области несколько увеличенных лимфоузлов, размером до 26 мм. Участков деструкции костной ткани нет. Заключение: Аксиллярная лимфаденопатия слева.

Остиосцинтиграфия: данных за очаговое поражение скелета нет.

Для диагностики поражения периферических нервных волокон пациентке была проведена электронейромиография нервов нижних конечностей от 10.02.17: амплитуда моторного ответа (мВ) пр. Extensor digitorum brevis, Peroneus, 14 L5 S1 и лев. Extensor digitorum brevis, Peroneus, 14 L5 S1 снижена во всех точках, больше слева. Скорость моторного ответа пр. n. Suralis, S1-S2 и лев. n. Suralis, S1-S2 снижена, больше слева. Аксонопатия с блоками проведения по двигательным нервам и демиелинизирующий процесс по чувствительным нервам.

С целью дифференциальной диагностики ПНС проведено исследование сыворотки крови на наличие онконеврологических антител. Качественным методом иммуноблоттинга с помощью тест-полосок in vitro обнаружены 2 типа IgG – anti-Yo и anti-Ma2 антитела.

С 22.11.16 по 12.05.17 пациентке проведено 7 курсов химиотерапии CAP с эффектом частичной регрессии процесса 45 %. С 21.12.16 получала гормонотерапию золадексом с целью лекарственного отключения функции яичников. 6.06.17 выполнена радикальная мастэктомия слева с аксиллярной лимфодиссекцией.

Послеоперационное гистологическое и иммуногистохимическое заключение (14185–215/17, 9.06.17.): инвазивная карцинома неспецифического типа, II степени злокачественности, мультицентричный рост, с метастатическим поражением и экстранодальным ростом 10 из 11 исследованных лимфоузлов, сосок и ареолы – без особенностей. Лечебный патоморфоз по RCB-III, по Г.А. Лавниковой II степени, ур T2N3M0 стадия.

В настоящее время продолжает получать курсы химиотерапии в адьювантном режиме по схеме CAP. Планируется проведение лучевой терапии на послеоперационный рубец и зоны регионарного лимфооттока. В процессе специального лечения неврологический статус – без динамики.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует целесообразность направленного онкологического поиска у пациентов с неврологическими нарушениями неуточненной этиологии, основанного на идентификации высокоспецифичных онконеврологических антител. Современные нейрофизиологические и иммунологические методы исследования позволяют достоверно дифференцировать ПНС. Клетки рака молочной железы могут продуцировать одновременно несколько типов нейрональных белков, антитела к которым повреждают нейроны различных структур нервной системы, приводят к клинической манифестации у большой двух различных вариантов ПНС. Выявленные у пациентки клинические симптомы ПМД (мозжечковая атаксия и орофарингеальная дисфагия) усугубляют снижение качества жизни, на фоне онкологического заболевания и его лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Leypoldt F, Wandinger K.-P.* Paraneoplastic neurological syndromes. Clin Exp Immunol. 2014; 175 (3): 336–348. doi: 10.1111/cei.12185.
2. *Masangkay N., Basu S., Moghbel M., Kwee T., Alavi A.* Brain 18F-FDG-PET characteristics in patients with paraneoplastic neurological syndrome and its correlation with clinical and MRI findings. Nucl Med Commun. 2014 Oct; 35 (10): 1038–46. doi: 10.1097/MNM.000000000000163.
3. *Minisini A.M., Pauletto G., Bergonzi P., Fasola G.* Paraneoplastic neurological syndromes and breast cancer. Regression of paraneoplastic neurological sensorimotor neuropathy in a patient with metastatic breast cancer treated with capecitabine: a case study and mini-review of the literature. Breast Cancer Res Treat. 2007; 105: 133–138.
4. *Venkatraman A., Opal P.* Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies – a review. Ann Clin Transl Neurol. 2016 Jun 30; 3 (8): 655–63. doi: 10.1002/acn3.328.
5. *Koike H., Tanaka F., Sobue G.* Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. Curr Opin Neurol. 2011 Oct; 24 (5): 504–10. doi: 10.1097/WCO.0b013e32834a87b7.
6. *Королева Е.С., Лосенков И.С., Алифиров В.М., Иванова С.А., Гольдберг В.Е., Новикова Н.С.* Диагностика паранеопластической полинейропатии у больных раком молочной железы и мелкоклеточным раком легкого. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (4): 93–96.

Поступила 10.06.17
Принята в печать 1.08.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Королева Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: kattorina@list.ru. SPIN-код: 6009-8113.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-код: 7587-0560.

Алифиров Валентина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3824-1016.

Симолина Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-0549.

Попова Наталия Олеговна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-код: 7672-1029.

Высоцкая Виталина Васильевна, кандидат медицинских наук, сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6636-7192.

Белевич Юлия Викторовна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: belevich-julia@sibmail.com. SPIN-код: 1419-8722.

Гольдберг Алексей Викторович, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: agoldyuy@gmail.com. SPIN-код: 4415-0138.

Кравчук Татьяна Леонидовна, кандидат медицинских наук, врач отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: tatkrav@bk.ru. SPIN-код: 9547-1543.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

PARANEOPLASTIC DAMAGE TO THE CENTRAL AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IN BREAST CANCER: A CASE REPORT

E.S. Koroleva¹, V.E. Goldberg², V.M. Alifirova¹, E.I. Simolina², N.O. Popova², V.V. Vysotskaya², Yu.V. Belevich², A.V. Goldberg², T.L. Kravchuk²

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia¹

2, Moskovskiy trakt, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: kattorina@list.ru¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk Russia²

5, Kooperativny per., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: popova75tomsk@mail.ru²

Abstract

Paraneoplastic neurological syndrome involves the concurrent development of cancer and neurological diseases. Breast cancer is the second most common cancer associated with paraneoplastic damage to the central and peripheral nervous system. Autoimmune genesis of the disease is characterized by the presence of highly specific onconeural antibodies, which selectively affect neurons in the brain cord, spinal cord and

spinal ganglia, and cause the onset of neurological symptoms within 2 years before cancer is detected. Six well-characterized onconeural antibodies detected in the blood serum of breast cancer patients can be used for the laboratory diagnosis of paraneoplastic neurological syndrome. Of them, anti-Hu, anti-CV2 and anti-amphiphysin antibodies cause polyneuropathy most often. Anti-Yo antibody is usually associated with cerebellar degeneration. Multiple neuronal autoantibodies can be simultaneously detected in a patient. Removal of the tumor may lead to stabilization and even partial regression of the neurological symptoms in 70 % of patients. Therefore, the surgical treatment of cancer should consider not only the tumor extension, but also the severity and progression of neurological deficit. We present a case of paraneoplastic cerebellar degeneration and paraneoplastic polyneuropathy in a 50-year-old woman with the neurological symptoms appeared 5 months before breast infiltrating ductal carcinoma was detected. The current approaches to the diagnosis of paraneoplastic neurological syndrome, as well as feasibility of radical removal of the tumor due to progression of neurological deficit were discussed.

Key words: paraneoplastic neurological syndrome, breast cancer, neuronal antigens, onconeural antibodies, polyneuropathy, cerebellar degeneration.

REFERENCES

1. *Leypoldt F., Wandinger K.-P.* Paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Exp Immunol.* 2014; 175 (3): 336–348. doi: 10.1111/cei.12185.
2. *Masangkay N., Basu S., Moghbel M., Kwee T., Alavi A.* Brain 18F-FDG-PET characteristics in patients with paraneoplastic neurological syndrome and its correlation with clinical and MRI findings. *Nucl Med Commun.* 2014 Oct; 35 (10): 1038–46. doi: 10.1097/MNM.000000000000163.
3. *Minisini A.M., Pauletto G., Bergonzi P., Fasola G.* Paraneoplastic neurological syndromes and breast cancer. Regression of paraneoplastic neurological sensorimotor neuropathy in a patient with metastatic breast cancer treated with capecitabine: a case study and mini-review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 105: 133–138.
4. *Venkatraman A., Opal P.* Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies – a review. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016 Jun 30; 3 (8): 655–63. doi: 10.1002/acn3.328.
5. *Koike H., Tanaka F., Sobue G.* Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol.* 2011 Oct; 24 (5): 504–10. doi: 10.1097/WCO.0b013e32834a87b7.
6. *Koroleva E.S., Losenkov I.S., Alifirova V.M., Ivanova S.A., Goldberg V.E., Novikova N.S.* Diagnosis of paraneoplastic polyneuropathy in breast cancer and small cell lung cancer patients. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov.* 2014; 114 (4): 93–96. [in Russian]

Received 10.06.17

Accepted 1.08.17

ABOUT THE AUTHORS

Koroleva Elena S., MD, PhD, Associate Professor, Division of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: kattarina@list.ru. SPIN-code: 6009-8113.

Goldberg Victor E., MD, DSc, Professor, Head of Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-code: 7587-0560.

Alifirova Valentina M., MD, DSc, Professor, Head of Division of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). SPIN-code: 3824-1016.

Simolina Elena I., MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 9579-0549.

Popova Nataliya O., MD, PhD, Leading Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-code: 7672-1029.

Vysotskaya Vitalina V., MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 6636-7192.

Goldberg Alexey V., Junior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: agoldyyy@gmail.com. SPIN-code: 4415-0138.

Belevich Yuliya V., Junior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: belevich-julia@sibmail.com. SPIN-code: 1419-8722.

Kravchuk Tatiana L., MD, PhD, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: tatkrav@bk.ru. SPIN-code: 9547-1543.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests