

## Клиническое значение экспрессии топоизомеразы 2 $\alpha$ при раке молочной железы

\*А. А. САМУСЕВА, Р. В. ЛЮБОТА, А. С. ЗОТОВ, Р. И. ВЕРЕЩАКО

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

### Clinical Significance of Expression of Topoisomerase 2 $\alpha$ in Breast Cancer

\*A. A. SAMUSEVA, R. V. LYUBOTA, A. S. ZOTOV, R. I. VERESHCHAKO

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Топоизомеразы представляют собой ферменты, контролирующие топологию ДНК. Топоизомеразы разделяются на 1 и 2 типы, в зависимости от механизма действия. В статье обсуждается структура и механизмы действия топоизомераз, возможность самостоятельного значения уровня экспрессии топоизомеразы 2 $\alpha$  при проведении химиотерапии антрациклиновыми антибиотиками, которые ингибируют этот белок, у пациенток с раком молочной железы (РМЖ).

*Ключевые слова:* рак молочной железы, топоизомераза 2 $\alpha$ , антрациклиновые антибиотики.

Topoisomerases are enzymes that control the topology of DNA. Topoisomerases are divided into types 1 and 2, depending on the mechanism of action. The article discusses the structure and mechanisms of the action of topoisomerases, the possibility of an independent value of the level of expression of topoisomerase 2 $\alpha$  in the course of chemotherapy with anthracycline antibiotics that inhibit this protein in patients with breast cancer.

*Keywords:* breast cancer, topoisomerase 2 $\alpha$ , anthracycline antibiotics.

### Введение

Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием, прогноз, течение и тактика лечения которого зависит от морфологических и молекулярных особенностей строения клеток опухоли. Системная противоопухолевая терапия играет одну из ключевых ролей в лечении больных РМЖ. Располагая широким спектром цитостатиков, определение тактики наиболее эффективной медикаментозной терапии больных РМЖ в повседневной клинической практике с использованием стандартных факторов прогноза течения заболевания является сложной задачей. В ряде случаев у пациентов с одинаковыми клиническими, морфологическими и молекулярными характеристиками РМЖ эффективность применения одной и той же программы лекарственной терапии различна, что указывает на несовершенство стандартных прогностических факторов, используемых в рутинной клинической практике [1]. Все это диктует необходимость более полного исследования строения опухолей и внедрение в повседневную клиническую практику наиболее информативных маркеров, определяющих эффективность назначения определённых цитостати-

ков для персонификации тактики медикаментозной терапии больных РМЖ.

Большинство программ химиотерапии включают хотя бы один цитостатик, действие которого направлено на повреждение молекул ДНК, а процессы репарации повреждённой химиотерапией ДНК определяют жизнеспособность и пролиферативную активность клеток злокачественных опухолей. Таким образом, одним из перспективных направлений в определении факторов, которые влияют на эффективность химиотерапии, являются исследования нарушений в системе репарации ДНК. Структурные и функциональные нарушения ферментов, принимающих участие в процессах репарации ДНК, играют важную роль в опухолевой прогрессии, что делает их потенциальными факторами, определяющими чувствительность опухолевых клеток к медикаментозной и лучевой терапии. Ключевая роль в процессах репарации ДНК принадлежит топоизомеразам [2]. Топоизомеразы — группа ядерных ферментов, которые катализируют топологические изменения кольцевой молекулы ДНК путём создания временного одонитового или двунитового разрыва в молекуле ДНК. Ингибиторы топоизомераз имеют большое клиническое значение, так как блокирование этих ферментов приводит к остановке клеточного цикла и инициации апоптоза [3].

© Коллектив авторов, 2017

\*Адрес для корреспонденции: 01601 Украина, Киев, б-р Тараса Шевченко, 13. Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца

Самыми популярными методами диагностики топоизомераз являются иммуногистохимический (ИГХ) и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). ИГХ — метод выявления точной локализации того или иного клеточного или тканевого компонента (антигена) благодаря связыванию его с мечеными антителами. FISH — молекулярно-цитогенетический метод, который применяют для детекции наличия или отсутствия последовательностей ДНК на хромосоме. При этом методе опухолевый срез фиксируют на позитивно заряженном предметном стекле. Препараты подвергаются депарафинизации и денатурируются, затем применяются специальные микролиты для гибридизации, в конце промываются специальным раствором. Препараты визуализируются с использованием специальных фильтров [4].

Это расширяет возможности персонализированного подхода и позволяет подобрать наиболее эффективную системную терапию для конкретного пациента, основываясь на уровне экспрессии топоизомераз опухолевыми клетками. Целью этой работы является обзор современных представлений о клиническом значении экспрессии топоизомераз клетками РМЖ.

### Механизмы действия

По механизму действия топоизомеразы делятся на два типа. Топоизомераза, относящаяся к типу 1, впервые была описана James C. Wang в 1971 г. и первоначально названа им протеин  $\omega$  [5]. В ходе своей работы топоизомеразы типа 1 вносят разрыв лишь в одну из цепей двойной спирали без затрат энергии. Топоизомеразы типа 2 разрывают одновременно обе нити двойной спирали ДНК и проводят сквозь разрыв другой двунитевой сегмент, что требует затрат аденозинтрифосфата.

Внесение одноцепочечных разрывов происходит за счёт остатка аминокислоты тирозина, который осуществляет нуклеофильную атаку фосфатной группы ДНК, образуя фосфотирозин. Сам фермент при этом связывается с высвободившимся 3'- или 5'-фосфатом. В зависимости от того, к какому фосфату присоединяется топоизомераза, выделяют:

- Топоизомеразы  $1\alpha$  типа — связывающиеся с 5'-фосфатом; снимают только отрицательную суперспирализацию;
- Топоизомеразы  $1\beta$  типа — связывающиеся с 3'-фосфатом; снимают как положительную, так и отрицательную сверхспирализацию (явление пере- или недоскручивания топологически замкнутых цепей ДНК, в результате которого ось двойной спирали ДНК сама закручивается в спираль более высокого порядка. Под «топологически замкнутыми» понимают молекулы, свободное вращение концов которых затруднено).

Внесение двуцепочечных разрывов происходит за счёт связывания тирозин-топоизомеразы с ДНК с образованием двух 5'-фосфодиэфирных связей. Топоизомеразы 2 типа также разделяются на  $\alpha$  и  $\beta$  типы. Несмотря на аналогичные структурные особенности и биологические свойства, эти две изоформы дифференциально регулируются и участвуют в различных клеточных процессах. Топоизомеразы  $2\alpha$  типа необходимы для роста клеток, как правило, высокая экспрессия топоизомеразы  $2\alpha$  наблюдается в быстрорастущих раковых клетках. Экспрессия топоизомеразы  $2\alpha$  регулируется клеточным циклом и достигает пика в G2/M. Экспрессия топоизомеразы  $2\beta$  происходит в клетках, находящихся в состоянии покоя практически всех тканей, в течение всего клеточного цикла и не является необходимой для выживания клеток [6].

Одним из основных механизмов действия химиопрепаратов является индукция повреждений ДНК с последующей гибелью клеток вследствие невозможности их репарации [7]. Ингибиторы топоизомеразы действуют по механизмам пост-репликативной репарации, которая осуществляется путём рекомбинации между двумя вновь образованными двойными спиралями ДНК. В таблице приведены основные ингибиторы топоизомеразы, которые используются для лечения злокачественных опухолей [8, 9].

К ингибиторам топоизомеразы 1 типа относятся камптотecin и его синтетические аналоги иринотекан и топотекан (а также белотекан, рубитекан, экзатекан, гиматекан, пегамотекан, луртотекан, каренитецин, афелетекан, гомокамптотecin, дифломотекан и др., проходят клинические испытания), блокирующие репликацию ДНК посредством блокады соответствующего фермента.

Примером ингибитора топоизомеразы 2 типа служит этопозид, противоопухолевая активность которого также обусловлена рядом других механизмов: индукцией образования свободных радикалов, дополнительно вызывающих повреждение ДНК, подавлением включения тимидина в ДНК, блокадой клеточного цикла в фазах S-G2 и др.

В исследовании G. M. Heestand, M. Schwaederle, Z. Gatalica et al., 2017 г. [10] была проанализирована экспрессия топоизомеразы 1 в опухолях 24262 больных со злокачественными опухолями различной локализации. Высокий уровень экспрессии топоизомеразы 1 выявлен в 51% опухолей. Частота выявления экспрессии топоизомеразы 1 зависела от типа опухоли и была наиболее высокой (>60%) у пациентов с мелкоклеточным раком лёгких, раком пищевода, тимуса, желудка, ануса, РМЖ, раком предстательной железы и т. д. Амплификация топоизомеразы  $2\alpha$  выявлена только в 4% исследуемых опухолей, из них 17% случаев рака желчного пузыря и 5% слу-

**Иггибиторы топоизомераз с противоопухолевой активностью**

| Название     | Механизм действия | Применение  |
|--------------|-------------------|---|
| Топотекан    | Топоизомераза 1   | Мелкоклеточный рак лёгкого, рак яичников  |
| Лурботекан   |                   |   |
| Иринотекан   |                   | Колоректальный рак  |
| Дифломатекан |                   | Мелкоклеточный рак лёгкого, распространённый метастатический рак различных локализаций  |
| Гиматекан    |                   | Метастатический рак различных локализаций   |
| Эдотекарин   |                   | Рак желудка, рак молочной железы  |
| Этопозид     | Топоизомераза 2   | Рак яичка, хорионэпителиома, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак лёгкого, рак яичников, неходжкинская лимфома, лимфогранулематоз, рак желудка             |
| Тенипозид    |                   | Лимфогранулематоз, ретикулосаркома, острый лейкоз, рак мочевого пузыря, нейробластома, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак лёгкого, неходжкинская лимфома |
| Доксорубицин |                   | Злокачественные опухоли различных локализаций   |
| Даунорубицин |                   | Острый лейкоз   |
| Митоксантрон |                   | Рак молочной железы, неходжкинская лимфома, острый лейкоз, гепатоцеллюлярная карцинома, рак яичников  |

чаев инвазивного РМЖ. У 4903 пациентов проводилось исследование одновременной амплификации топоизомеразы 2 $\alpha$  и HER2/neu (ErbB2, рецепторов к эпидермальному фактору роста 2 типа), из них у 2,6% была выявлена коамплификация. Из 202 пациентов с амплификацией топоизомеразы 2 $\alpha$ , которые были проанализированы на HER2/neu, 64% имели амплификацию HER-2 /neu, а среди 483 пациентов с амплификацией HER2/neu, у 27% выявлена амплификация топоизомеразы 2 $\alpha$ .

ДНК-топоизомеразы являются важными мишенями антибактериальных препаратов, так как ДНК-гираза, необходимая для выживания бактерий, в основном отсутствует у эукариотов и поэтому является идеальной лекарственной мишенью [11].

Противоопухолевые антибактериальные препараты — продукты жизнедеятельности грибов подавляют синтез нуклеиновых кислот, действуя на уровне ДНК-матрицы, а именно образуют ДНК комплексы, препятствующие продвижению ферментов вдоль ДНК-матрицы.

Наибольшее применение в клинике получили антрациклиновые антибиотики. Механизм их действия сводится к интеркаляции (способность встраиваться между двумя нитями молекулы ДНК, за счёт реакции с пуриновым и пиримидиновым основанием) и ковалентному связыванию ДНК, торможению топоизомеразы 2, формированию свободных радикалов [12].

**Топоизомераза 2 $\alpha$  и РМЖ**

Развитие молекулярной биологии позволило выявить многие особенности фенотипа, механизмы канцерогенеза РМЖ. В прогностическом плане значимое место занимает определение уровня пролиферативной активности опухоли. Одним из маркеров пролиферации клеток РМЖ является топоизомераза 2 $\alpha$ . Антрациклины широко применяются в лечении РМЖ. Для антрациклинов, топоизомераза 2 $\alpha$  является молекулой-мишенью.

Ген топоизомеразы 2 $\alpha$  расположен близко к гену, кодирующему HER-2/neu на хромосоме 17q12-21. Амплификация HER-2/neu связана с aberrацией топоизомеразы 2 $\alpha$  гена, что затрудняет представление о том, какой ген наиболее тесно связан с чувствительностью к антрациклинам. Предполагается, что нарушения в гене HER-2/neu вызывают амплификацию гена топоизомеразы 2 $\alpha$  по механизму breakage-fusion-bridge (механизм хромосомной нестабильности). Кроме того, амплификация гена топоизомеразы 2 $\alpha$  не всегда означает его экспрессию, но амплификация гена HER-2/neu сопровождается его экспрессией практически всегда [13].

A. Di Leo и соавт. (2011) провели анализ экспрессии топоизомеразы 2 $\alpha$  у 4558 больных РМЖ, которые принимали участие в 5 исследованиях. Авторы выявили экспрессию топоизомеразы 2 $\alpha$  в 61—89% исследуемых опухолей, а также определили, что наличие этого фермента в клетках опухоли является предиктором эффективности антрациклиновых антибиотиков в качестве адъювантной терапии больных РМЖ [14].

В исследовании A. Romero, M. Martin, M. C. U. Cheang et al. [15] была обнаружена более высокая экспрессия топоизомеразы 2 $\alpha$  в таких молекулярных типах РМЖ, как basal-like тип (ER-, PR-, HER-2 / neu-, CK5 / CK14+), luminal B (ER+ и / или PR+, HER2/neu+) и Her2+ type (ER-, PR-, HER-2 / neu+), в сравнении с luminal A (ER+ и / или PR+, HER2 / neu-), normal-like (ER-, PR-, HER-2 / neu-, CK5 / CK14-) и claudin-low (ER-, PR-, HER2/ neu-, низкий уровень ERBB2, ESR1 и белков межклеточной адгезии (claudin 3, 4, 7 и E-кадгерин) типами.

В работе P. L. Depowski, S. I. Rothenthal, T. P. Brien et al. [16] оценивали экспрессию топоизомеразы 2 $\alpha$  у больных с ранним РМЖ. Была обнаружена статистически значимая связь между повышенной экспрессией топоизомеразы 2 $\alpha$  и плохим прогнозом течения РМЖ, что показывает потенциальную роль топоизомеразы 2 $\alpha$  как прогностического фактора.

Примечательными являются результаты работы Е. В. Арутюняна, А. А. Бриллиант, Е. А. Новиковой и др. [17], в которой все случаи РМЖ были разделены на 2 группы. Экспрессия топоизомеразы 2 $\alpha$  оценивалась по шкале, предложенной L. Usha (гиперэкспрессия >35%). В группу 1 вошли случаи с нормальным уровнем экспрессии топоизомеразы 2 $\alpha$  (экспрессия на 1—35% опухолевых клеток). В группу 2 вошли случаи с повышенным уровнем экспрессии топоизомеразы 2 $\alpha$  (36—100%). В ходе анализа исходных данных было выявлено, что 78% образцов РМЖ имеют нормальную экспрессию рецепторов топоизомеразы 2 $\alpha$  ( $n=453$ ), гиперэкспрессия рецепторов топоизомеразы 2 $\alpha$  ( $n=79$ ) встречается в 14%. В 8% случаев ( $n=46$ ) значение топоизомеразы практически не определялось. После проведения корреляционного анализа всех положительно экспрессирующих топоизомеразу 2 $\alpha$  (1—100%) случаев авторы отметили высокую силу положительной корреляции между топоизомеразой 2 $\alpha$  и Ki-67 ( $r=0,76$ ), слабую отрицательную — с рецепторами эстрогена ( $r=-0,29$ ) и прогестерона ( $r=-0,25$ ), и очень слабую связь — с HER-2/neu ( $r=0,06$ ).

## Заключение

В лечении РМЖ применяется комплексный подход. Современные стандарты лечения РМЖ основываются на анализе молекулярных маркеров, основными из которых являются ER, PR, HER-2/neu и Ki-67, набор из этих четырёх маркеров позволяет определить фенотип опухоли. Однако, на определении этих маркеров возможности современной диагностики не ограничиваются. Для подбора более персонализированной такти-

ки лечения РМЖ, необходимым является поиск новых прогностически значимых маркеров, которые повлияли бы на лечение в виде повышения его эффективности.

Топоизомеразы — жизненно необходимые ферменты. Помимо необходимости изучить более подробно эти ферменты для улучшения понимания клеточных процессов также немаловажно более детальное понимание их роли в качестве целей антибактериальных агентов. Еще 40 лет назад было известно, что топоизомеразы являются мишенями для антибактериальных препаратов, однако до сих пор в мире открывают препараты, мишенями которых являются эти ферменты.

За последние годы учёные подбирают все более разнообразные методы для анализа структуры топоизомераз и процессов с их участием, в частности, такие как рентгеновская кристаллография [18], FRET (Förster resonance energy transfer) [19], кристаллография с временным разрешением [20] и др.

Ряд исследований показывают связь эффективности антрациклиновых схем с высоким уровнем экспрессии TOP 2 $\alpha$  [14, 21, 22]. Существуют исследования, показывающие противоположный результат [23].

Сделать однозначные выводы сложно в силу противоречивости данных различных исследований. Топоизомераза 2 $\alpha$  может быть важным прогностическим фактором у пациентов с РМЖ, полезным в прогнозировании ответа на химиотерапию на основе антрациклинов. С другой стороны, низкая распространённость амплификации топоизомеразы 2 $\alpha$  при РМЖ затрудняет оценку роли чувствительности этого маркера к антрациклинам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шепотин И.Б., Зотов А.С., Любота Р.В., Аникусько Н.Ф., Любота И.И. Молекулярные типы рака грудной железы, определенные на основе иммуногистохимических маркеров: клинико-биологические особенности и прогноз течения. Клиническая онкология. — 2012. — Т. 4. — № 8. — С. 46—49. / *Shepotin I.B., Zotov A.S., Lyubota R.V., Anikus'ko N.F., Lyubota I.I. Molekulyarnye tipy raka grudnoj zhelezy, opredelennye na osnove immunogistokhimicheskikh markerov: kliniko-biologicheskie osobennosti i prognoz techeniya. Klinicheskaya onkologiya* 2012; 4 (8): 46—49. [in Russian]
2. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011; 144: 646—674.
3. Branzei D., Foiani M. Maintaining genome stability at the replication fork. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11: 208—219.
4. Badawy O.M., Loay I. FISH Analysis of TOP2A and HER-2 Aberrations in Female Breast Carcinoma on Archived Material: Egyptian NCI Experience. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017; 00: 1—7.
5. Wang J.C. Interaction between DNA and an *Escherichia coli* protein  $\omega$ . *Journal of Molecular Biology* 1971; 55 (3): 523-533.
6. Woessner R.D., Mattern M.R., Mirabelli C.K. et al. Proliferation- and cell cycle-dependent differences in expression of the 170 kilodalton and 180 kilodalton forms of topoisomerase II in NIH-3T3 cells. *Cell Growth Differ* 1991; 2: 209—214.
7. Бойчук С.В., Рамазанов Б.Р. Нарушение системы репарации ДНК — роль в онкогенезе и терапии злокачественных новообразований. Казанский медицинский журнал. — 2014. — Т. XCV. — №3. — С.307—314. / *Boychuk S.V., Ramazanov B.R. Narushenie sistemy reparacii DNK — rol' v onkogeneze i terapii zlokachestvennykh novoobrazovanij. Kazanskij medicinskij zhurnal* 2014; XCV (3): 307—314. [in Russian]
8. Xu Y., Her C. Inhibition of Topoisomerase (DNA) I (TOP1): DNA damage repair and anticancer therapy. *Biomolecules* 2015; 5 (3): 1652—1670. doi: 10.3390/biom5031652.
9. Chen W., Qiu J., Shen Y.M. Topoisomerase II $\alpha$ , rather than II $\beta$ , is a promising target in development of anti-cancer drugs. *Drug Discoveries Ther* 2012; 6: 230-237. —
10. Heestand G.M., Schwaederle M., Gatalica Z. et al. Topoisomerase expression and amplification in solid tumours: Analysis of 24,262 patients. *Eur J Cancer* 2017, 83: 80-87.
11. Bush N.G., Evans-Roberts K., Maxwell A. DNA Topoisomerases, *EcoSal Plus* 2015; 6 (2): 1-34.
12. *Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний* 2011. / *Perevodchikova N.I. Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevanij* 2011. [in Russian]
13. Faratian D., Bartlett J. Predictive markers in breast cancer — the future, *Histopathology* 2008; 52: 91—98.
14. Di Leo A., Desmedt C., Bartlett J.M., Piette F., Ejlertsen B., Pritchard K.I. et al. Group HTAM-aS. HER2 and TOP2A as predictive markers for anthracycline-containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2011; 12 (12): 1134-1142.
15. Romero A., Martin M., Cheang M.C.U. et al. Assessment of Topoisomerase II  $\alpha$  Status in Breast Cancer by Quantitative PCR, Gene Expression Microarrays, Immunohistochemistry, and Fluorescence *In Situ* Hybridization. *Am J Pathol* 2011; 178 (4): 1453—1460.
16. Depowski P.L., Rothental S.I., Brien T.P. et al. Topoisomerase II Expression in Breast Cancer: Correlation with Outcome Variables. *Mod Pathol* 2000; 13 (5): 542—547.
17. Арутюнян Е.В., Бриллиант А.А., Новикова Е.А. и др. Некоторые закономерности экспрессии иммуногистохимических маркеров на клетках карциномы молочной железы. Уральский медицинский журнал. —

2014. — Т. 02. — №116. — С. 5—8. / *Arutyunyan E.V., Brilliant A.A., Novikova E.A. i dr.* Nekotorye zakonomernosti ehkspressii immunogis-tokhimicheskikh markyrov na kletkakh karcinomy molochnoj zhelezy, Ural'skij medicinskij zhurnal 2014; 02 (116): 5—8. [in Russian]
18. *Lewis R.J., Singh O.M.P., Smith C.V. et al.* The nature of inhibition of grease by the coumarins and the caclothialidines revealed by crystallography. The EMBO Journal 1996; 15 (6): 1412—1420.
19. *Huang W., Lee C., Hsieh T.* Single-molecule FRET analysis discloses the dynamics of the DNA-topoisomerase II (TOP2) interaction in the presence of TOP2-targeting agents. J Biol Chem 2017; 292: 12589—12598.
20. *Moffat K.* Timeresolved crystallography and protein design: signalling photoreceptors and optogenetics. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2014; 369 (1647): 20130568.
21. *Казанцева П.В., Цыганов М.М., Слонимская Е.М. и др.* Молекулярно-генетические маркёры эффективности неoadъювантной химиотерапии применением антрациклинов у больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. — 2016. — Т. 15. — № 2. — С. 29—35. / *Kazanceva P.V., Cyganov M.M., Slonimskaya E.M. i dr.* Molekulyarno-geneticheskie markery ehffektivnosti neoad"yuvantnoj khimioterapii primeneniem antraciklinov u bol'nykh rakom molochnoj zhelezy. Sibirskij onkologicheskij zhurnal 2016; 15 (2): 29—35. [in Russian]
22. *Durbecq V., Paesmans M., Cardoso F.* Topoisomerase-II alpha expression as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated either with single-agent doxorubicin or single-agent docetaxel. Mol Cancer Ther 2004; 3 (10): 1207—1214.
23. *Järvinen T.A., Holli K., Kuukasjärvi T. et al.* Predictive value of topoisomerase IIalpha and other prognostic factors for epirubicin chemotherapy in advanced breast cancer. Br J Cancer 1998; 77 (12): 2267—2273.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

*Самусева Анастасия Андреевна* — старший лаборант кафедры онкологии НМУ им. А. А. Богомольца, Киев, Украина  
*Любота Роман Викторович* — к. мед. н., ассистент кафедры онкологии НМУ им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

*Зотов Алексей Сергеевич* — к. мед. н., доцент; доцент кафедры онкологии НМУ им. А. А. Богомольца, Киев, Украина  
*Верещако Роман Иванович* — д. мед. н., доцент, заведующий кафедры онкологии НМУ им. А. А. Богомольца, Киев, Украина