

Ю.А. Пунанов¹, Т.В. Андреева⁴, Г.И. Гафтон¹, Ю.В. Гудзь², С.А. Сафонова¹, В.В. Набоков³, В.И. Новик¹

¹ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

² Центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, МЧС России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Российская Федерация

⁴ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Результаты комбинированного лечения детей и подростков с остеосаркомой

Проведен анализ результатов комбинированного лечения 122 детей в возрасте 5–17 лет с остеосаркомой, из них с локализованными формами 72,6%, с генерализованными — 27,4%. Дети пролечены в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период 1980–2010 гг. Длительность наблюдения составила от 13 до 378 мес (медиана 63,2 мес). Результаты лечения зависели от распространенности процесса, вида полихимиотерапии и объема оперативного пособия. Наиболее высокие результаты получены у больных с органосохраняющими оперативными пособиями, которые могут быть выполнены у 80% пациентов.

Ключевые слова: дети, остеосаркома, химиотерапия, органосохраняющие операции.

Лечебная тактика при остеосаркомке за последние 20–25 лет существенно изменилась: в настоящее время практически перестала использоваться лучевая терапия, лекарственное лечение применяется в режиме неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии [1, 2]. Ведущим же методом лечения остается оперативное пособие. Программы химиотерапии, используемые при этой опухоли, различаются как по набору цитостатиков (чаще других используются различные сочетания антрациклиновых антибиотиков, препаратов платины, высоких доз метотрексата, ифосфамида, этопозида), так и по их дозировкам и срокам проведения [3–5].

Характер выполняемых оперативных вмешательств у детей с остеосаркомой с течением времени также существенно изменился. В настоящее время у ряда больных стало возможным проводить органосохраняющие операции, обеспечивающие хорошие функциональные и косметические результаты и позволяющие вести более

активный образ жизни [3, 6, 7]. Однако среди онкологов нет единого мнения о возможной частоте их выполнения, влиянии на развитие рецидивов заболевания, частоте и характере осложнений, выборе варианта органосохраняющей операции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 1980 по 2010 г. в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» наблюдались 146 детей в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст 12,5 лет), страдающих остеосаркомой; из них мальчиков 83 (56,9%), девочек 63 (43,1%); соотношение полов (М/Ж) 1,3/1. Дистальная локализация опухоли имела место у 46 (31,5%), проксимальная — у 93 (63,7%), центральная — у 7 (4,8%) пациентов (табл. 1). Генерализованные формы опухоли (IIIА–IIIВ стадии) отмечены у 27,4% больных, и чаще всего у детей с проксимальной локализацией

Yu.A. Punanov¹, T.V. Andreeva⁴, G.I. Gafton¹, Yu.V. Gudz², S.A. Safonova¹, V.V. Nabokov³, V.I. Novik¹

¹ N.N.Petrov Oncology Research Institute, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

⁴ R.M. Gorbacheva Memorial Institute for Pediatric Oncology Hematology and Transplantation, Saint-Petersburg, Russian Federation

The Results of Combined Therapy in Children and Adolescents with Osteosarcoma

The combined treatment results of 122 pediatric (5–17 years) osteosarcoma patients receiving therapy in N.N.Petrov Oncology Research Institute in 1980–2010 were analyzed. Among the patients, 72,6% had localized form and 27,4% had metastatic disease. The median follow-up was 63,2 (13–378) months. Treatment results correlated with process dissemination, chemotherapy regimen and surgical procedure used. The best results were achieved in patients receiving organ-sparing surgery, which can be performed in, approximately, 80% of the patients.

Keywords: pediatric, osteosarcoma, chemotherapy, organ-sparing surgery.

процесса — в 21,9% случаев. Локализованные формы зарегистрированы у 72,6% пациентов. Ретроспективно по данным рентгенографии, остеосцинтиграфии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии пораженной кости оценены показатели, характеризующие местную распространенность процесса: объем опухоли и ее размер по длиннику. Преобладали пациенты с объемом опухоли < 300 см³ (73,9%) и с размером опухоли по длиннику кости ≤ 10 см (52,7%; табл. 2).

Из 146 обследованных больных 24 пациента исключены из анализа результатов лечения: из них 13 отказались от лечения, 9 — переведены в другие стационары, 2 — получили неполное лечение. Таким образом, анализ результатов лечения и оценка роли различных факторов прогноза проведены у 122 детей и подростков с остеосаркомой.

За анализируемый 30-летний временной интервал методы лечения детей с остеосаркомой существенно изменялись. В связи с этим все 122 пациента были

разделены на 3 группы в зависимости от используемых лечебных воздействий (табл. 3). В I группувключены 8 пациентов (1980–1988 гг.), калечащие операции которым проводились после курса предоперационной лучевой терапии (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) от 20 до 66 Гр (в среднем 37,8 Гр). Во II группу вошли 29 детей (1980–1992 гг.), получавших только консервативную терапию. Только полихимиотерапия (ПХТ) проведена на 14 (48,3%) пациентам, ПХТ в сочетании с ЛТ первичного очага — 10 (34,5%), только ЛТ — 5 (17,2%). СОД облучения — от 46 до 75 Гр (в среднем 50,3 Гр). Из 24 больных, получавших ПХТ, у 12 (50%) использована схема СОМВАР (метотрексат, антрациклины, циклофосфан, блеомицин и винкристин) от 1 до 5 курсов (в среднем 3). У 7 (24,1%) из 29 больных использована двухкомпонентная схема ПХТ (доксорубицин + цисплатин) от 1 до 7 курсов (в среднем 3). Остальные 5 получали 6-компонентную схему ПХТ (винкристин, циклофосфан, доксорубицин, низкие дозы метотрексата, дактиномицин и блеомицин). В III группу

Таблица 1. Распределение больных с остеосаркомой в зависимости от стадии заболевания и локализации опухоли

| Локализация опухоли | Абс. число больных (%) | Локализованная форма (IA–IIB) Абс. число больных (%) | Генерализованная форма (IIIA–IIIV) Абс. число больных (%) |
|-----------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Дистальная, в том числе: | 46 (31,5) | 41 (28) | 5 (3,5) |
| • большая берцовая | 38 (26) | 34 (23,3) | 4 (2,7) |
| • малая берцовая | 5 (3,4) | 5 (3,4) | – |
| • лучевая кость | 2 (1,4) | 1 (0,7) | 1 (0,7) |
| • кости стопы | 1 (0,7) | 1 (0,7) | – |
| Проксимальная, в том числе: | 93 (63,7) | 61 (41,8) | 32 (21,9) |
| • бедренная | 79 (54,1) | 51 (34,9) | 28 (19,2) |
| • плечевая кость | 14 (9,6) | 10 (6,8) | 4 (2,8) |
| Центральная, в том числе: | 7 (4,8) | 4 (2,7) | 3 (2,1) |
| • ребро | 4 (2,7) | 2 (1,4) | 2 (1,4) |
| • подвздошная | 2 (1,4) | 1 (0,7) | 1 (0,7) |
| • теменная кость | 1 (0,7) | 1 (0,7) | – |
| Итого | 146 (100) | 106 (72,6) | 40 (27,4) |

Таблица 2. Объем и протяженность опухоли по длиннику кости у больных III группы

| Характеристика опухоли | Число больных (%) |
|------------------------------------------|-------------------|
| Объем опухоли: | |
| ≤ 300 см ³ | 68 (73,9) |
| > 300 см ³ | 24 (26,1) |
| Всего | 92 (100) |
| Протяженность опухоли по длиннику кости: | |
| ≤ 10 см | 29 (52,7) |
| > 10 см | 26 (47,3) |
| Всего | 55 (100) |

Таблица 3. Характеристика больных остеосаркомой (n = 122) в зависимости от лечебной группы

| Группа | Абс. число больных (%) | Средний возраст, лет | Соотношение по полу М/Ж | Локализованная форма Абс. число больных (%) | Генерализованная форма Абс. число больных (%) |
|-------------------|------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| I | 8 (6,5) | 11,8 | 3/1 | 6 (75) | 2 (25) |
| II | 29 (23,8) | 11,4 | 1,9/1 | 10 (34,5) | 19 (65,5) |
| III, в том числе: | 85 (69,7) | 12,9 | 1,1/1 | 68 (80) | 17 (20) |
| IIIa | 45 (52,9) | 13,4 | 1,2/1 | 36 (80) | 9 (20) |
| IIIб | 23 (27) | 12,0 | 1,2/1 | 17 (73,9) | 6 (26,1) |
| IIIв | 17 (20,1) | 13,0 | 1,8/1 | 15 (88,2) | 2 (11,8) |

Таблица 4. Виды органосохраняющих операций у детей подгруппы IIIa

| Название органосохраняющей операции | Абс. число больных (%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Эндопротезирование коленного сустава/плечевого сустава | 17 (60,7)/1 (3,6) |
| Резекция кости с аутопластикой на сосудистой ножке | 3 (10,7) |
| Резекция кости (ребра, малой берцовой кости, теменных костей) | 6 (21,4) |
| Блокированный интрамедуллярный остеосинтез с отсроченной аутопластикой на сосудистой ножке | 1 (3,6) |
| Всего | 28 (100) |

включены 85 больных (1989–2010гг.) с использованием неoadьювантной ПХТ, оперативного лечения и адьювантной ПХТ. В зависимости от применяемых схем ПХТ больные в этой группе разделены на 3 подгруппы (IIIa, IIIб, IIIв). Подгруппу IIIa составили 45 (52,9%) детей, у которых в неoadьювантном режиме использовано сочетание цисплатина (100 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день курса) и доксорубицина (25 мг/м² внутривенно капельно в 1–3-й дни) от 3 до 5 курсов (в среднем 4). У 28 (62,3%) больных этой группы выполнены органосохраняющие операции, у 17 (37,7%) — калечащие (ампутации и экзартикуляции конечностей). У всех 45 пациентов этой подгруппы проводилась адьювантная ПХТ; выбор схемы осуществлялся с учетом данных эффективности предоперационного лечения и лечебного патоморфоза. У 38 детей продолжена терапия цисплатином и доксорубицином (до общего числа курсов равного 6), а у 7 пациентов применялись схемы ПХТ, содержащие высокодозный метотрексат, ифосфамид и этопозид. В подгруппу IIIб объединены 23 (27%) пациента, с использованием схемы COMBAR у 15 (65,2%) и схемы протокола PECOSS (цисплатин, доксорубицин, Холосан) у 8 (34,8%) детей. У 14 (82,4%) из 17 больных, включенных в подгруппу IIIв, ПХТ проводилась по схеме MEV (низкодозный метотрексат, циклофосфан, винкристин), у 3 (17,6%) использована монокимиотерапия антрациклинами.

Органосохраняющие оперативные пособия выполнены у 28 детей подгруппы IIIa (табл. 4), при этом у 17 (60,7%) выполнено эндопротезирование коленного сустава.

Следует отметить, что органосохраняющие оперативные вмешательства начали выполняться с 1999 г. в сотрудничестве с хирургами НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена и Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии. При эндопротезировании использовались «нерастущие» протезы отечественной фирмы «Феникс», качество которых было в то время невысоким. С 2004 г. органосохраняющие операции выполняются бригадой, включающей не только онколога, но и ортопеда-травматолога, сосудистого микрохирурга, и применяются индивидуальные, в том числе «растущие», протезы фирмы Waldemar Link (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения оценены у 122 пациентов с остеосаркомой, подвергшихся специфическому лечению в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Длительность наблюдения за больными составила от 13 до 378 мес, медиана 62,3 мес. Общая и безрецидивная выживаемость

(ОВ, БРВ) во всем массиве из 122 пациентов с остеосаркомой была невысокой — 41,1 и 38,3%, соответственно (рис. 1). Мы выяснили, что результаты лечения во многом зависели от используемых методов лечения. Так, после консервативного (химиолучевого) лечения (II группа) не выжил ни один пациент, а медиана длительности жизни от начала лечения у них составила всего 11,2 мес. К сожалению, погибли и все пациенты, у которых калечащая операция проводилась после курса лучевой терапии (I группа). Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость больных III группы, в лечении которых использовано сочетание предоперационной химиотерапии, оперативного пособия и адьювантной лекарственной терапии, составили 51,1 и 48,5%. Различия результатов лечения между группами были статистически достоверны (p = 0,0001).

Таким образом, основной анализ результатов лечения был проведен в III группе больных. Мы подтвердили данные зарубежных и отечественных исследователей о том, что наибольшее влияние на конечные результаты лечения у детей с остеосаркомой оказывала распространенность опухолевого процесса. На рис. 2 представлена БРВ пациентов с локализованными формами (IA–IIB стадия), которая составила 58,3%, а у больных с генерализованными формами опухоли — лишь 11,9% (p = 0,0001).

В ходе исследования обнаружено, что на отдаленные результаты лечения оказывал влияние вид полихимиотерапии, применявшейся у пациентов IIIa, IIIб, IIIв подгрупп. Так, в наибольшей по численности пациентов IIIa-подгруппе, у которых использована двухкомпонентная схема (цисплатин + доксорубицин), ОВ и БРВ составили 73,4 и 71,1%, соответственно (рис. 3). Об эффективнос-

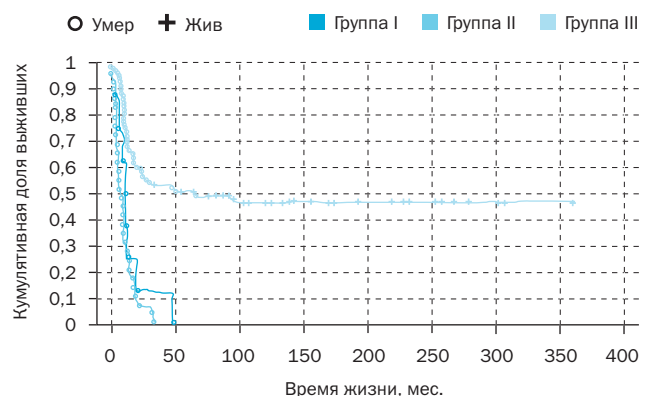


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов с остеосаркомой (n = 122)

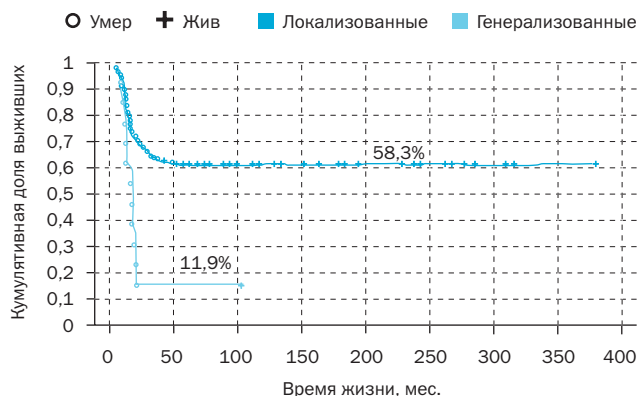


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с локализованными формами остеосаркомы (IA–IV стадия)

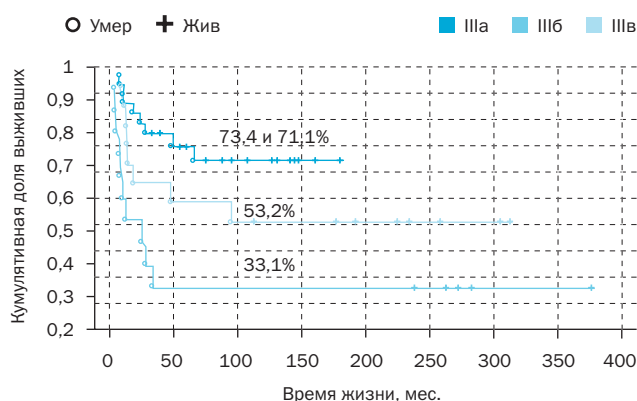


Рис. 3. Общая и безрецидивная выживаемость детей подгруппы IIIa с двухкомпонентной схемой лечения

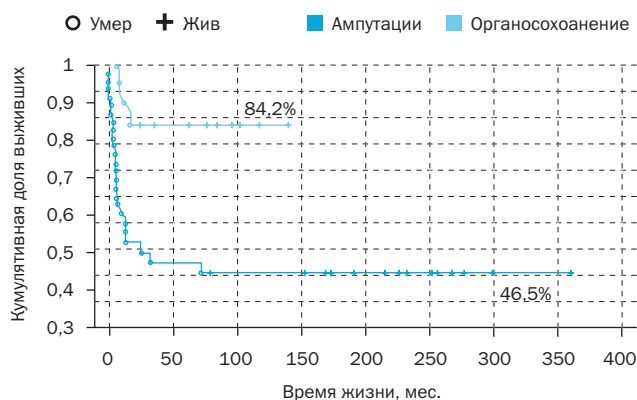


Рис. 4. Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения в подгруппах в зависимости от вида оперативного пособия

ти этой схемы свидетельствовали и непосредственные результаты ее проведения. Практически у всех больных уже после первого курса отмечалось купирование болевого синдрома, значительное уменьшение размеров мягкотканной части опухоли. Непосредственный эффект достигал максимума после 3–4 курсов неoadъювантной химиотерапии.

Отдаленные результаты общей и безрецидивной выживаемости лечения у больных группы IIIб, получавших трехкомпонентную схему химиотерапии (цисплатин + доксорубицин + ифосфамид), составили 62,5 и 59,1%, а у пациентов, получавших терапию по схеме COMBAR, — лишь 49,8%. Наиболее низкие результаты получены

у детей подгруппы IIIв, получавших схему MEV и монотерапию доксорубицином: ОВ и БРВ у них составили 37,7 и 33,1%, соответственно.

Полученные результаты лечения у больных с локализованными формами опухолей согласуются с данными других исследователей, у которых показатели пятилетней выживаемости пациентов колеблются на уровне 60–75% [5, 8, 9].

Среди наших пациентов не было больных, у которых бы неoadъювантная химиотерапия проводилась комбинацией доксорубицина, цисплатина и высокодозного метотрексата (подобную терапию в неoadъювантном режиме в детском отделении НИИ онкологии мы начали использовать только с 2011 г.), но данные научных публикаций свидетельствуют, что результаты лечения у этих больных несколько выше, чем при использовании сочетания цисплатин + доксорубицин или цисплатин + доксорубицин + Холлоксан [10, 11]. В то же время в литературе продолжается дискуссия о том, что включение ифосфамида в стандартную схему химиотерапии при остеосаркомах не улучшает результатов лечения, но приводит к более выраженной токсичности [9, 12]. И остается не доказанной рандомизированными исследованиями роль высокодозного метотрексата в лечении больных остеосаркомой [13, 14].

Также была оценена возможность и эффективность проведения органосохраняющих операций у детей и подростков с остеосаркомой. Среди наших больных оперативное лечение проведено у 93 (76,2%) пациентов, при этом калечащие операции в объеме ампутаций и экзартикуляций конечностей выполнены у 65 (70%), а органосохраняющие — у 28 (30%).

Мы подтвердили, что достижение полной ремиссии и излечение больных без выполнения радикального оперативного пособия невозможно. Анализируя причины различий отдаленных результатов у больных IIIa и IIIб подгрупп (около 20%), мы выяснили, что они получали не только отличные схемы химиотерапии, но и различные по объему оперативные вмешательства. У всех больных IIIб и IIIв подгрупп были выполнены калечащие операции, а у детей подгруппы IIIa в 80% случаев проведены органосохраняющие оперативные пособия. Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения в подгруппе IIIa показала (рис. 4), что пятилетняя БРВ у детей с органосохраняющими пособиями была существенно выше — 84,2%, чем у детей с калечащими операциями — 46,5% ($p = 0,003$). Причиной, которая могла объяснить столь существенные различия результатов, могло быть различие в степени местного распространения опухоли у этих категорий больных. Среди пациентов подгруппы IIIa с органосохраняющими операциями число больных с объемом опухоли, превышающим 300 см³, составило лишь 4%, а пациентов с опухолью, превышающей 10 см по длине кости, вообще не было, в то время как у пациентов IIIa-подгруппы с калечащими операциями опухоли с объемом более 300 см³ были у 75% детей, а у 100% больных протяженность новообразования превышала 10 см. Кроме того, у 57% детей с органосохраняющими операциями имела место дистальная локализация процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что результаты комбинированного лечения детей с остеосаркомой коррелировали с используемыми схемами химиотерапии. Наиболее высокие результаты имели больные, получавшие терапию комбинацией цисплатина с доксорубицином и цисплатина, доксорубицина и ифосфамида. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у них составила 71,1 и 53,2%, соответственно ($p = 0,004$). При использовании современных схем неoadъювантной

терапии выполнение органосохраняющих операций возможно у большинства детей с остеосаркомой. В данном исследовании органосохраняющие операции проведены у 80% больных IIIa-подгруппы с локализованными формами. При строгом соблюдении показаний к органосохраняющим операциям результаты лечения больных могут быть выше (84,2%), чем у пациентов с калечащими оперативными пособиями (46,5%), при условии проведения одинаковых схем лекарственной терапии ($p = 0,003$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова Н.М., Савлаев К.Ф., Шварова А.В. и др. Предварительные результаты высокодозной терапии метотрексатом остеосаркомы у детей. *Детская онкология*. 2006; 4: 30–35.
2. Мачак Г.Н., Соколовский В.А., Соловьёв Ю.Н. и др. Роль предоперационной химиотерапии в органосохраняющем лечении остеосарком конечностей. Вместе против рака. 2007; 3–4: 9–16.
3. Dotan A., Dadia S., Bickels J. et al. Expandable endoprosthesis for limb-sparing surgery in children: long-term results. *J Child Orthop*. 2010; 4 (5): 391–400.
4. Ferrari S., Bertoni F., Mercuri M., Picci P. et al. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: an analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *Annals of Oncology*. 2001; 12: 1145–1150.
5. Lewis I.J., Nooij M.A., Whelan J. et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99 (2): 112–128.
6. Ayerza M.A., German L., Farfalli G.L. et al. Does increased rate of limb-sparing surgery affect survival in osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468 (11): 2854–2859.
7. Grimer R.J., Taminiau M.A., Cannon S.R. Surgical outcomes in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br*. 2002; 84 (3): 395–400.
8. Chin T.J., Wang J.W., Chen Y.J. Intraarterial cisplatin and intravenous adriamycin in non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a single institution experience in Taiwan. *Chang Gung Med J*. 2009; 32 (1): 72–80.
9. Hong S., Shin S.J., Jung M. et al. Comparison of long-term outcome between doublet and triplet neoadjuvant chemotherapy in non-metastatic osteosarcoma of extremity. *Oncology*. 2011; 80 (1–2): 107–117.
10. Bacci G., Ferrari S., Longhi A. et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with pathologic fracture at presentation: local and systemic control by amputation or limb salvage after preoperative chemotherapy. *Ortop Scand*. 2003; 74 (4): 449–454.
11. Winkler K., Bieling P., Bielack S. et al. Local control and survival from the cooperative osteosarcoma study group studies of the German Society of Pediatric Oncology and the Vienna Bone Tumor Registry. *Clin Orthop*. 1991; 270: 79–86.
12. Zalupski M.M., Rankin G., Ryan J.R. et al. Adjuvant therapy of osteosarcoma a phase II trial: Southwest Oncology Group study: 9139. *Cancer*. 2004; 100 (4): 818–825.
13. Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Delling G. et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 776–790.
14. Tunn P.U., Reichardt P. Chemotherapy for osteosarcoma without high-dose methotrexate: a 12-year follow-up on 53 patients. *Oncologie*. 2007; 30 (5): 228–232.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пуанов Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **e-mail:** pupanovyu55@yandex.ru

Андреева Татьяна Викторовна, врач детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей с онкологическими заболеваниями НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **тел.:** (921) 386-70-42, **e-mail:** tashiva@yandex.ru

Гафтон Георгий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **e-mail:** doc-tor@mail.ru

Гудзь Юрий Владимирович, кандидат медицинских наук, хирург-ортопед Центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, МЧС России

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 4/2, **e-mail:** gudz59@mail.ru

Сафонова Светлана Александровна, кандидат медицинских наук, врач детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **e-mail:** safonovasa@yandex.ru

Набоков Виктор Владиславович, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **e-mail:** vn59@mail.ru

Новик Виктор Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией цитологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **e-mail:** viknov@list.ru