

ЭНДОКРИННАЯ ТЕРАПИЯ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ САРКОМЫ

УДК 616-006.6

© А. С. Лисянская^{1,2}, Г. М. Манихас^{1,2},
Н. И. Тапильская³, К. В. Федосенко¹

¹ Городской клинический онкологический диспансер Санкт-Петербурга;

² ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский институт им. акад. И. П. Павлова;

³ ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Ключевые слова:

эндометриальная стромальная саркома; ингибиторы ароматазы; Веро-анастрозол.

Резюме:

В исследование на данный момент включено 6 пациенток с III стадией заболевания в возрасте от 52 до 65 лет. Проведение гормональной терапии ингибитором ароматазы третьего поколения Веро-анастрозолом у пациенток с рецидивом ЭСС продемонстрировало свою эффективность. Рецидив заболевания выявлен в сроки от 8 до 14 месяцев после комплексного лечения. 4 пациентки получают Веро-анастрозол в дозе 1 мг 1 раз в сутки до момента выявления прогрессирования заболевания, у всех четырех пациенток эффект от лечения был расценен как стабилизация болезни. У одной пациентки лечение прекращено в связи с прогрессированием заболевания через 3 месяца от начала терапии. Одна из пациенток получала Веро-анастрозол в течение 6 месяцев, после чего был получен полный ответ, ремиссия составляет 3 года 5 месяцев. В совокупности наши исследования и предыдущие наблюдения свидетельствуют о перспективности подобного подхода в лечении больных ЭСС.

Библиографическая ссылка:

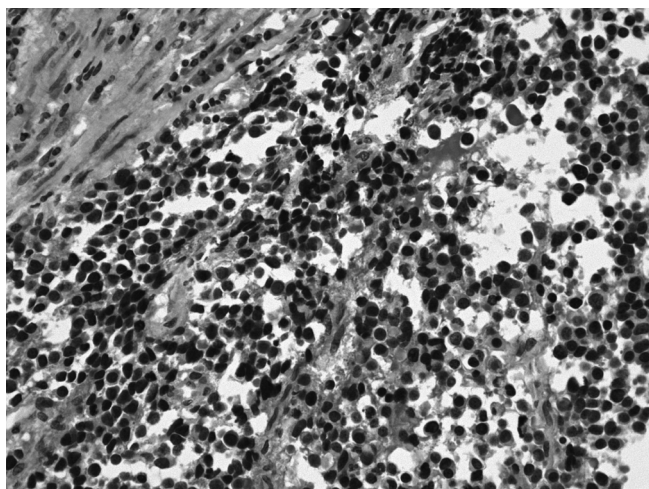
Лисянская А. С., Манихас Г. М., Тапильская Н. И., Федосенко К. В. Эндокринная терапия эндометриальной стромальной саркомы // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* — 2011. — Т. 9, № 4 — С. 23–28.

Эндометриальная стромальная саркома (ЭСС) — сравнительно редкое заболевание (рис. 1), поэтому изучение ее различных характеристик представляет определенные трудности, а выработка стандартов лечения еще далека от окончательного решения. Течение ЭСС непредсказуемо, поскольку даже опухоли с низкой митотической активностью и минимальной клеточной атипией в 45–60 % случаев рецидивиру-

ют, а отдаленные метастазы приводят к летальному исходу [1].

Этиология и патогенез ЭСС пока не установлены. Многие авторы считают, что ЭСС возникают из полipotентных стромальных клеток, специализированных мезинхимальных клеток с иммунофенотипическими признаками миобластов. Существует предположение, что гладкомышечная дифференцировка является результатом метаплазии неопластических эндометриальных стромальных клеток. V Canzonieri с соавторами считают, что ЭСС низкой С3 развиваются непосредственно из гладкомышечной стенки крупной вены. Немецкие морфологи обнаружили в культуре опухолевых клеток ЭСС, содержащей виментин, различные варианты цитокератина. Предполагают, что одним из факторов риска развития ЭСС может быть нарушение секреции половых гормонов. В последние годы появились сообщения о возникновении ЭСС у женщин, получавших тамоксифен в течение нескольких лет по поводу рака молочной железы [15, 16].

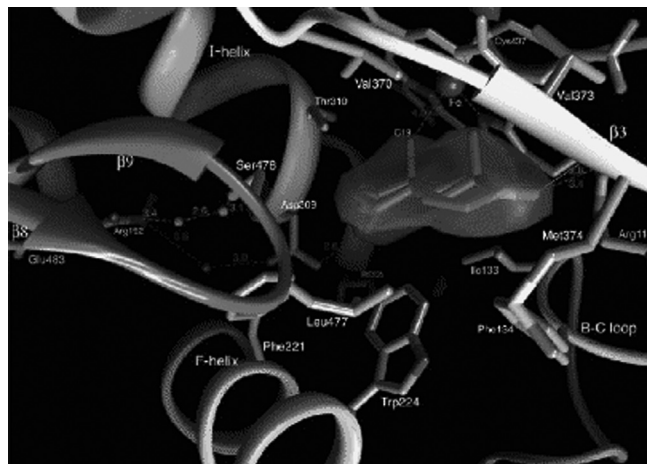
Биосинтез эстрогенов как в гонадах, так и внегонадно, в том числе и в ткани некоторых новообразований, катализируется ферментным комплексом ароматазы. Ферментный комплекс ароматазы представлен митохондриальным цитохромом P450, содержащим монооксигеназную систему, участвующую в биосинтезе стероидных гормонов из холестерина (гидроксилирование по C22 и C20 при отщеплении боковой цепи 11β и 18). Монооксигеназная система состоит из трех компонентов, локализованных на внутренней митохондриальной мембране на границе с матриксом: НАДФ-специфичного (никотинамидадениннуклеотидфосфата), ФАД (флавинаденин-динуклеатид), содержащего флавопротеин, и гемопротеина (адренодоскина) [2]. Цитохром P450 является продуктом гена CYP 19. Основной C19 стероидной субстанцией для биосинтеза эстрогенов в этих тканях являются андрогены. Ферментный комплекс ароматазы связывается с ан-



■ Рисунок 1. Эндометриальная стромальная саркома. Окраска гема-токсилином и эозином. Ув. $\times 400$

дрогенной стероидной субстанцией и катализирует определенную ступень продукции эстрогенов, образующихся из андростендиона и тестостерона через три гидроксильных реакции. Третий этап ароматизации характеризуется как окислительная реакция, в которой цитохром P450 конвертирует C19 андрогены в C18 эстрогены (рис. 2). В неизменном эндометрии экспрессия CYP 19 не выявляется. У человека ген CYP 19 содержит в себе промоторы, которые управляют тканеспецифичной экспрессией ароматазы. Полиморфизм гена CYP 19 увеличивает риск развития рака эндометрия, в результате утраты механизма, который ингибирует экспрессию ароматазы, или имеет место гиперэкспрессия рецепторов фермента, что приводит к гиперэстрогении. При раке эндометрия сверхэкспрессия CYP 19 наблюдается у пациенток, несущих аллели A6 и A7 [3]. Гиперэкспрессия фермента ароматазы была обнаружена в клетках стромы при эндометриальной карциноме [4, 5]. Этот факт продемонстрировал, что внутриопухолевая ароматаза при малигнизации эндометрия была ассоциирована со стромальной инвазией. Экспрессия или активность ароматазы не коррелировала со стероидным статусом. Также не было обнаружено корреляции между экспрессией или активностью ароматазы и клинической стадией заболевания и/или степенью дифференцировки опухоли, хотя экспрессия ароматазы наиболее часто определялась при низкой степени дифференцировки опухоли, чем при высокодифференцированных стромальных эндометриальных саркомах [6].

Начало применения ингибиторов ароматазы и их использование в клинической практике было обусловлено признанием, что ингибитор цитохрома P450 аминоглутетимид является эффективным



■ Рисунок 2. Андростендион в активном связывающем сайте ароматазы [Ghosh D. et al.: *Nature* 457:219–223, 2009]

в лечении распространенного рака молочной железы у пациенток в постменопаузе. Уже в 1984 году в ряде исследований сообщалось об объективном ответе и уменьшении ароматазной активности в результате применения ингибиторов ароматазы. Так, объективный ответ после применения аминоглутетимида был получен у 4 из 18 женщин с распространенным раком эндометрия [7].

В конце 1990-х годов был синтезирован ряд новых препаратов, отнесенных к группе ингибиторов ароматазы, что обозначило новую эру в клинической практике в лечении гормонозависимых неоплазий. В 1998 году была продемонстрирована более высокая противоопухолевая активность ингибиторов ароматазы по сравнению с тамоксифеном [7]. После ингибиторов ароматазы первого (аминоглутетимида, тестолактона), а затем и второго (форместан, фадразол) поколения появились препараты третьего поколения (анастрозол, летрозол, экземестан и ворозол), эффективность действия которых оказалась от 1000 до 10000 раз сильнее, чем аминоглутетимида. Форместан, эффективность которого была продемонстрирована при распространенных гормоночувствительных карциномах молочной железы, стал доступным в клинической практике в 1993 году. Препарат обнаруживал более высокую избирательность в качестве ингибитора ароматазы, однако побочные эффекты, такие как лихорадочные состояния, сравнимые с аминоглутетимидом, и воспалительная реакция в месте инъекции, наблюдались у 17 % пациенток. Препараты третьей генерации являются более специфичными для связывающих сайтов фермента ароматазы, и побочные эффекты при достаточно длительном ежедневном приеме незначительны или умеренно выражены. Так, особенно сти механизма действия экземестана обеспечивают

угнетение действия ароматазы на 98 % и снижение уровня эстрогенов на 90 % уже через 7 дней от начала лечения [2].

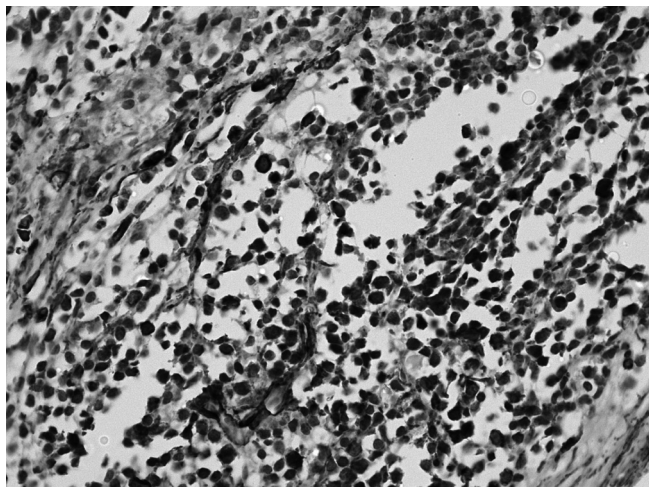
Ингибиторы ароматазы разделяют на две группы, согласно их структуре: стероидные (тип 1) и нестероидные ингибиторы (тип 2). Стероидные, как и все дериваты андростендиона, действуют как искусственные субстраты и необратимо блокируют андрогенсвязывающий сайт, обеспечивая постоянную инактивацию фермента. Нестероидные ингибиторы связываются с частью гема фермента цитохрома P450 и препятствуют утилизации НАДФ, что предотвращает гидроксилирование и приводит к снижению уровня эстрогенов. Теоретически антиароматазные препараты могут ингибировать как периферическую, так и эндометриальную стромальную ароматизацию, так как данный фермент конвертирует андрогены в эстрогены во всех тканях. Ингибиторы ароматазы могут подавлять уровень эстрогенов эффективнее хирургической адреналэктомии или гипофизэктомии. Хотя точные патофизиологические механизмы действия ингибиторов не выяснены, наиболее вероятно, что апоптоз опухолевых клеток усиливается из-за утраты синтеза эстрогенов. Ингибиторы ароматазы не влияют на статус эстрогеновых рецепторов в опухолевых клетках карциномы эндометрия в противоположность антиэстрогену — тамоксифену. *In vitro* было показано, что ингибиторы ароматазы подавляют пролиферацию и усиливают апоптоз в эндометриальном раке [8].

В исследовании O. Reich и S. Regauer [6] проанализирована экспрессия ароматазы в 23 образцах ткани опухоли низкодифференцированных ЭСС. Экспрессия ароматазы оценивалась иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных и поликлональных антител. Экспрессия ароматазы была отмечена в 19 (83 %) из 23 опухолей при применении моноклональных антител и 20 (87 %) из 23 опухолей при использовании поликлональных антител. Экспрессия ароматазы при использовании моноклональных антител была оценена как высокая в 5 (22 %), умеренная в 9 (39 %) и низкая в 5 (22 %) опухолях, в 4 (17 %) опухолях экспрессии ароматазы не выявлено. Экспрессия ароматазы при применении поликлональных антител была оценена как высокая в 7 (31 %), умеренная в 4 (17 %) и низкая в 9 (39 %) опухолях, в 3 (13 %) случаях экспрессии ароматазы не было выявлено. Низкое или полное отсутствие экспрессии ароматазы коррелировало с I стадией болезни, в то время как более высокие показатели были чаще связаны с прогрессированием заболевания.

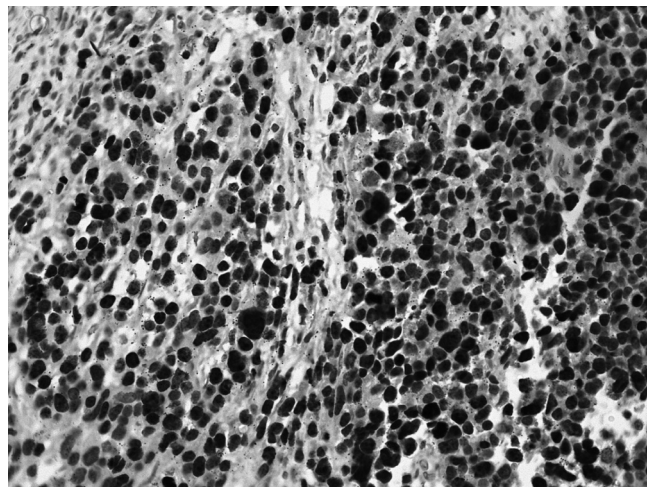
Однако до настоящего времени остаются не выясненными два важных аспекта, которые следует принимать во внимание, когда ингибиторы ароматазы используются в качестве лечения гормонозависимых злокачественных новообразований. Один из них — это возможность определения чувствительности или резистентности к ингибиторам ароматазы в полученных гистологических образцах опухоли перед началом лечения пациентки, другой — точный механизм противоопухолевых эффектов ингибиторов ароматазы в клетках карциномы.

Подавляющее большинство исследователей считают хирургическое вмешательство основным методом лечения ЭСС матки. Продолжаются попытки улучшить отдаленные результаты лечения с помощью адъювантной и неоадъювантной химиотерапии. Однако данные проведенных исследований крайне разноречивы. Неудовлетворенность результатами хирургического и химиотерапевтического лечения ЭСС обусловила попытки их дополнения лучевой терапией. Существуют исследования об эффективности гормональной терапии ЭСС [1].

В гинекологическом отделении Городского клинического онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга (СПбГКОД) ведется набор пациентов с ЭСС, получающих терапию ингибитором ароматазы третьего поколения Веро-анастрозолом. Веро-анастрозол является нестероидным ингибитором ароматазы третьего поколения, обладающим наибольшей селективностью среди антиароматазных препаратов (табл. 1). Всего в исследование на данный момент включено 6 пациенток с III стадией заболевания в возрасте от 52 до 65 лет. Пациентки находятся на лечении и наблюдении в СПбГКОД с 2006 года: 5 пациенток по поводу рецидива ЭСС после ранее проведенного комплексного лечения, 1 пациентка в процессе наблюдения после достижения полного ответа на терапию Веро-анастрозолом в 2008 году. У 3 пациенток выявлены местные рецидивы, у 2 пациенток наряду с местными рецидивами выявлены отдаленные метастазы в легкие. Рецидив заболевания выявлен в сроки от 8 до 14 месяцев после комплексного лечения. 4 пациентки получают Веро-анастрозол в дозе 1 мг 1 раз в сутки до момента выявления прогрессирования заболевания, у всех четырех пациенток эффект от лечения был расценен как стабилизация болезни. У одной пациентки лечение прекращено в связи с прогрессированием заболевания через 3 месяца от начала терапии. Одна из пациенток получала Веро-анастрозол в течение 6 месяцев, после чего был получен полный ответ, ремиссия составляет 3 года 5 месяцев. Нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией, не выявлено.



■ Рисунок 3. Положительная реакция на виментин в большей части опухолевых клеток. Ув. $\times 400$



■ Рисунок 4. Экспрессия ароматазы в опухоли. Ув. $\times 400$

Для иммуногистохимического анализа были доступны ткани всех пациенток. Полученный для морфологического анализа биопсийный и операционный материал фиксировался в нейтральном формалине и после стандартной гистологической проводки заливался в парафин. Из парафиновых блоков изготавливались срезы толщиной 5–7 мкм. Оценка морфологических особенностей ткани опухоли и зоны фона проводилась на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Оценивали экспрессию маркера пролиферации Ki67, экспрессию фермента ароматазы и количество рецепторов к эстрогену и прогестерону. Результаты иммуногистохимической реакции оценивались по 3-балльной шкале по методике McCarthy и соавторов.

Проведенные нами иммуногистохимические исследования показали следующие результаты. Исследуемые опухоли обладали своеобразным иммунофенотипом. Следует отметить отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в 4 случаях и низкую экспрессию в 2 случаях. Панцитокератин AE1/AE3 не экспрессировался. Экспрессии десмина также не было, что считается характерным для эндометриальной стромальной саркомы. У 1 пациентки, находящейся в ремиссии в момент исследования, важно отметить отсутствие экспрессии альфа-актина, что рассматривается как утрата эпитопов данного антигена при развитии опухоли. Виментин в ткани опухоли был положительным (рис. 3), что доказывает ее стромальное происхождение. Исследуемые опухоли демонстрировали гиперэкспрессию по мутантному белку p53 и сверхэкспрессию Ki-67, что коррелировало с гиперэкспрессией фермента ароматазы (рис. 4) в ткани опухоли. Гиперэкспрессия Ki-67 и p53 указывает на высокую степень злокачественности опухоли и свидетельствует о глубоких

нарушениях пролиферации и апоптоза в опухолевой ткани.

Определение экспрессии ароматазы в ткани опухоли при ЭСС низкой степени злокачественности может иметь определенное клиническое значение. Антиароматазные препараты снижают продукцию эстрогенов путем ингибирования их синтеза в опухолевой ткани, и, как следствие, препятствуют опухолевой прогрессии. Ингибиторы ароматазы также влияют на апоптоз.

Демонстрация экспрессии ароматазы в ЭСС низкой степени злокачественности может служить основанием для изучения эффективности ингибиторов ароматазы в лечении женщин с ЭСС. В ряде исследований показана высокая эффективность ингибиторов ароматазы, превосходящая результаты применения прогестинов при эндометриальной стромальной саркоме. В одном случае был получен объективный ответ на летрозол после лечения рецидива заболевания в течение 9 месяцев. В другом клиническом исследовании у 2 пациенток 44 и 34 лет с рецидивом эндометриальной стромальной саркомы с метастазами в легкие в результате лечения летрозолом в виде монотерапии был достигнут полный ответ. Безрецидивная выживаемость у этих пациенток составила 14 и 7 лет соответственно [9–11].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), карциносаркому эндометрия выделяют в отдельную группу рака эндометрия, которая относится к плохому прогнозу [12]. Одновременное наличие в опухоли маркеров эпителиальных и стромальных клеток при одном генотипе позволяет считать эндометриальную стромальную саркому монофазным вариантом карциносаркомы матки [13]. Отдаленные метастазы ЭСС высокой степени злокачественности наблюда-

■ Таблица 1. Сравнительная характеристика антиароматазных препаратов

Параметры	Анастрозол	Летрозол	Экземестан
Период полувыведения	около 2-х сут	2-4 сут	около 1 сут
Андрогенное действие	нет	нет	да
Влияние на синтез глюкокортикоидов	нет	да	нет
Влияние на синтез минералокортикоидов	нет	да	нет
Влияние на метаболизм других препаратов	нет	нет	да
Возможность повреждения хромосом (<i>in vitro</i>)	нет	да	да

ются у 20–30 % больных. Больные умирают от прогрессирования заболевания в течение двух лет после хирургического лечения. До сих пор не существует единого мнения о роли гормонотерапии в качестве адъювантного компонента в комбинированном и комплексном лечении больных раком тела матки, и в том числе ЭСС. После появления сообщения об успешной гормонотерапии рецидивов и метастазов рака молочной железы аналогичные подходы используются при лечении больных раком эндометрия. Чувствительность метастазов рака эндометрия к оксипрогестерону капронату и медроксипрогестерону ацетату при высокой и умеренной степени злокачественности превышает 50 %, однако при низкодифференцированной — меньше 15 %. При рецидивах и метастазах ЭСС возможны длительные ремиссии. Прогестагены могут быть эффективны в случае экспрессии в опухоли рецепторов половых гормонов [14]. Однако, и это подтверждается в нашем исследовании, далеко не все опухоли оказываются позитивными по экспрессии рецепторов стероидных гормонов. В связи с этим проводятся дальнейшие исследования терапевтического воздействия другими гормональными агентами, потенциальный резерв которых далеко не исчерпан.

Таким образом, проведение гормональной терапии ингибитором ароматазы третьего поколения Веро-анастрозолом у пациенток с рецидивом ЭСС продемонстрировало свою эффективность. В совокупности наши исследования и предыдущие наблюдения свидетельствуют о перспективности подобного подхода в лечении больных ЭСС.

Литература

1. Завольская Ж. А., Кузнецов В. В., Лазарева Н. И. и др. Факторы прогноза и тактика лечения больных с эндометриальными стромальными саркомами // Сибирский онкол. журн. 2008. № 16–20.
2. Jongen V. H., Hollema H., Van Der Zee A. G., Heinen J. M. Aromatase in the context of breast and endometrial cancer // Minerva Endocrinol. 2006. Vol. 31. P. 47–60.
3. Paynter R. A., Hankinson S. E., Colditz G. A. et al. CYP19 (aromatase) haplotypes and endometrial cancer risk // Int. J. Cancer. 2005. Vol. 116. P. 267–274.
4. Jongen V. H. W. M., Hollema H., Santema J. G. Endometrioid endometrial cancer, ovarian stromal hyperplasia

and steroid production // Brit. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 110. P. 690–695.

5. Longcope C. Endocrine function of the postmenopausal ovary // J. Soc. Gynecol. Investig. 2001. Vol. 8. P. 67–68.
6. Reich O., Regauer S. Aromatase expression in low-grade endometrial stromal sarcoma; immunohistological study // Mod. Pathol. 2004. Vol. 17. P. 104–108.
7. Karaer O., Oruc S., Koyuncu F. M. Aromatase inhibitors: possible future applications // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2004. Vol. 83. P. 699–706.
8. Morsi H. M., Leers M. P., Nap M., Bjorklund V. V. et al. Apoptosis and anti-apoptosis in oestrogen-receptor negative endometrial cancer cells in response to anastrozole, 4-hydroxytamoxifen and medroxyprogesterone acetate // Eur. J. Cancer. 2000. Vol. 36. S. 4: P. 112–113.
9. Wang X., Tangjitgamol S., Liuy J. et al. Response of recurrent uterine high-grade malignant mixed müllerian tumor to letrozole // Int. J. Gynecol. Cancer. 2005. Vol. 15. P. 1243–1248.
10. Spano J. P., Soria J. C., Kambouchner M. et al. Long-Term Survival of Patients Given Hormonal Therapy for Metastatic Endometrial Stromal Sarcoma // Med. Oncology. 2003. Vol. 20 (1). P. 87–93.
11. Maluf F. C., Sabbatini P., Schwartz L., Xia J. et al. Endometrial Stromal Sarcoma: Objective response to letrozole // Gynecol. Oncol. 2001. Vol. 82. P. 384–388.
12. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М.: Изд-во РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. 436 с.
13. Khalifa M. A., Hansen C. H., Moore J. R. et al. Endometrial stromal sarcoma with focal smooth muscle differentiation: Recurrences after 17 years: a follow up report with discussion of the nomenclature // Int. J. Gynecol. Pathol. 1996. Vol. 15. P. 171–176.
14. Piver M. S., Lurain J. R. Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1984. Vol. 64. P. 173–178.
15. Canzonieri V., D'Amore E. S. Leiomyiomas with vascular invasion // Virchows Arch. 1994. Vol. 425, N 5. P. 541–545.
16. Wysowski D. K., Honing S. F., Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use // N. Engl. J. Med. 2002. N 346. P. 1832–1833.

ENDOCRINE THERAPY OF ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA

A. S. Lisyanskaya, G. M. Manikhas, N. I. Tapilskaya, K. V. Fedosenko

♦ **Summary:** The study currently includes 6 patients with stage III disease at the age of 52 to 65 years. The hormonal therapy with aromatase inhibitor of the third generation Verо anastrozole in patients with recurrent ESS has demon-

strated its effectiveness. Relapse was detected in terms of 8 to 14 months after combined treatment. Four patients received Vero anastrozole 1 mg 1 time a day before the detection of disease progression, in all four patients the effect of treatment was assessed as stable disease. One patient discontinued treatment due to disease progression after 3 months of therapy. One of the patients received Vero anas-

trozole for 6 months, after which it was obtained a complete response, remission is 3 years 5 months. Taken together, our study and previous observations indicate the prospects of this approach in the treatment of patients with ESS.

◆ Key words: endometrial stromal sarcoma; aromatase inhibitors; Vero anastrozole.

◆ Информация об авторах

Лисянская Алла Сергеевна — канд. м. н., доц. каф. онкологии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» (197758, ул. Ленинградская 68, пос. Песочный-2, Санкт-Петербург). Заведующая отделением. Городской клинический онкологический диспансер. (197022, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5.) E-mail: oncology.spbgmu@mail.ru

Манихас Георгий Моисеевич — д. м. н., зав. каф. онкологии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» (197758, ул. Ленинградская 68, пос. Песочный-2, Санкт-Петербург). Гл. врач городского клинического онкологического диспансера Санкт-Петербурга. (197022, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5.) E-mail: oncology.spbgmu@mail.ru

Тапильская Наталья Игоревна — д. м. н., проф. каф. онкологии ВПО ГОУ «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия». 194100, С.-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: spb@gpma.ru

Федосенко Константин Владимирович — канд. м. н., зав. отделением патоморфологии. Городской клинический онкологический диспансер. 197022, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5. E-mail: oncology.spbgmu@mail.ru

Lisyanskaya Alla Sergeevna — Oncology department. I. P. Pavlov State Medical University. 197758, Saint-Petersburg, Leningradskaya st., 68. A city clinical oncological clinic. 197022, St.-Petersburg, 2nd Berezhovaya avenue, 3/5. E-mail: oncology.spbgmu@mail.ru

Manikhas Georgiy Moiseevich — Oncology department. I. P. Pavlov State Medical University. 197758, Saint-Petersburg, Leningradskaya st., 68. A city clinical oncological clinic. 197022, St.-Petersburg, 2nd Berezhovaya avenue, 3/5. E-mail: oncology.spbgmu@mail.ru

Tapilskaya Natalya Igorevna — PhD. St. Petersburg State Pediatric Medical Academy. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st. 2. E-mail: spb@gpma.ru

Fedosenko Konstantin Vladimirovich — PhD. A city clinical oncological clinic. 197022, St.-Petersburg, 2nd Berezhovaya avenue, 3/5. E-mail: oncology.spbgmu@mail.ru