

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 618.11-006.6-037:577.112

*В.Л. Карапетян, Е.В. Степанова, А.Ю. Барышников, С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов***ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА KI-67  
В ТКАНИ ОПУХОЛИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ I-II СТАДИЙ**  
*РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва***Контактная информация:***Карапетян Виктория Лазртовна, соискатель отделения онкогинекологии НИИ клинической онкологии*  
**адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., 24; **тел.** +7(495)324-90-40; +7(495)778-93-60  
**e-mail:** vikakarapetyan@mail.ru

Статья поступила: 15.03.2010, принята к печати 17.06.2010.

**Резюме**

Лечение больных раком яичников занимает особое место в практической медицине и требует пристального внимания онкологов. В настоящее время наиболее интересным и перспективным направлением в диагностике злокачественных опухолей является определение опухолевых маркеров. Одним из молекулярных параметров, характеризующим биологические свойства злокачественных новообразований, является оценка пролиферативной активности опухоли, в том числе и по индексу Ki-67. Иммуногистохимическим методом в ткани первичной опухоли 48 больных морфологически верифицированными злокачественными эпителиальными новообразованиями яичников было проведено изучение пролиферативной активности по индексу Ki-67. Проанализированы корреляции индекса Ki-67 с клинико-морфологическими особенностями опухоли. Показано, что больные с высоким индексом Ki-67 в первичной опухоли имеют неблагоприятный прогноз общей выживаемости больных эпителиальным раком яичников ранних стадий.

**Ключевые слова:** эпителиальный рак яичников, пролиферация, прогностический фактор.*V.L. Karapetyan, E.V. Stepanova, A.Yu. Baryshnikov, S.O. Nikogosyan, V.V. Kuznetsov***PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF KI-67 EXPRESSION  
IN STAGE I-II OVARIAN CANCER***N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow***Abstract**

Ovarian cancer is a deadliest gynecologic cancer. When ovarian cancer is diagnosed and treated early, intervention is successful. Therefore, a diagnostic test for the early detection of ovarian cancer has clinical value. In this study we focus on the expression of Ki-67 which is a hallmark of tumor proliferative activity. Using immunohistochemical staining, the expression of Ki-67 protein was followed in benign tumor from 48 patients with pathology-confirmed epithelial ovarian cancer. A strong correlation was evident for Ki-67 index with morphological characteristics of tumor. Based on the data obtained, we conclude that Ki-67 index is an independent unfavorable prognostic marker for early stage of epithelial ovarian cancer.

**Key words:** epithelial ovarian cancer, proliferation, prognostic factor.**Введение**

Лечение больных раком яичников занимает особое место в практической медицине и требует пристального внимания онкологов. По данным МАИР ежегодно в мире регистрируется более 192 000 новых случаев рака яичников и более 114 000 женщин умирают от злокачественных опухолей яичников. В России ежегодно рак яичников выявляют более чем у 11 000 женщин (10,17 на 100 000). Прирост заболеваемости в России за последние 10 лет составил 8,5 % [1].

Рак яичников занимает 4 место в структуре онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы, уступая по частоте раку молочной железы, эндометрия и шейки матки. При этом самое большое количество женщин, заболевших злокачественными опухолями половых органов, умирает от рака яичников (50–65 %)[6]. В структуре злокачественных эпителиальных опухолей яичников серозные, муцинозные, эндометриоидные и низкодифференцированные формы составляют более 85% [4].

По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, пятилетняя выживаемость больных этой категории не превышает 35 % [2].

Прогноз заболевания зависит от ряда клинических, морфологических, иммунологических и молекулярно-биологических факторов. Ведущими из клинических факторов прогноза являются стадия заболевания, гистологическая форма и степень дифференцировки опухоли [8; 9]. Особое значение для прогноза больных раком яичников имеет стратегия лечения пациенток.

Вместе с тем эпидемиологические исследования показали, что прогноз заболевания в рамках одной и той же стадии и гистологической структуры опухоли при проведении идентичных методов лечения может быть разным. Тем самым продиктован поиск биологических факторов прогноза влияющих на результаты лечения. Одним из наиболее приоритетных направлений является изучение молекулярных и биологических факторов прогноза выживаемости больных раком яичников.

В настоящее время выявлены различные гены, белки и другие соединения, которые рассматриваются в качестве дополнительных прогностических факторов у больных злокачественными опухолями, в том числе и раком яичников. Они обозначены как иммунологические и молекулярно-биологические маркеры. Определение молекулярно-биологических маркеров в ткани опухоли может давать дополнительную информацию о биологическом поведении опухоли: о скорости ее роста, способности к инвазии и метастазированию, устойчивости к химиопрепаратам. Большое внимание уделяется изучению молекулярно-биологических маркеров, характеризующих апоптоз, пролиферацию клетки и ангиогенез [3; 5; 14]. К ним относятся p53, Bcl-2, Bax, FasL, Ki 67, VEGF, Her2/neu и др.

Одним из молекулярных маркеров, характеризующих биологические свойства злокачественных новообразований, является так называемая «пролиферативная активность опухоли», о которой можно судить путем определения степени экспрессии негистонного белка (Ki-67), синтезируемого в ядрах клеток во время поздней G-фазы, фаз S, G<sub>2</sub> и M клеточного цикла. Показано, что этот белок синтезируется не во всех клетках опухолевой ткани, а только у определенной части. Соотношение клеток в процентах, в которых определяется Ki-67 с клетками, не содержащими этого фактора, получило название индекса Ki-67 [17].

Экспрессия Ki-67 при раке яичников выявлена в 98 % случаев. При этом не найдено различий индекса Ki-67 в первичной опухоли и метастазах. Среднее значение индекса пролиферации составило 41,7 и 41 % соответственно [7; 13; 18].

В исследованиях показана более высокая пролиферация Ki-67 при раке яичников в сравнении с доброкачественными и пограничными опухолями. Пролиферативный индекс Ki-67 при разных гистологических формах рака яичников неодинаков. Сообщается о высоком индексе Ki-67 в ткани серозной аденокарциномы (20,1 %). В ткани эндометриоидной аденокарциномы этот показатель составляет 12,2 %. Самый низкий показатель отмечен в ткани муцинозной аденокарциномы – 5,7 % [10–12]. Высокая экспрессия этого белка коррелирует с общей выживаемостью [19]. Имеются сообщения о худшей выживаемости больных при высоком индексе Ki-67 в ткани серозной цистаденокарциномы яичников [15; 16; 20]. Вместе с тем, в литературе нет исчерпывающей информации о клинико-прогностическом значении индекса Ki-67 у больных РЯ, и в частности при I и II стадиях заболевания. Это объясняется разнородностью групп больных и отсутствием многофакторного анализа.

### Материалы и методы

Исследование выполнено на базе отделения хирургической онкогинекологии РОНЦ (зав. отделением, профессор, д.м.н. Кузнецов В.В.) совместно с лабораторией НИИ ЭДиТО (руководитель лаборатории, профессор, д.м.н. Барышников А.Ю).

В исследование включены 48 больных морфологически верифицированными злокачественными эпителиальными новообразованиями яичников I–II стадий, которые находились на лечении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Клинические исследования проведены у всех больных. При этом больные обследовались согласно стандартным методам и алгоритмам диагностики опухоли, а также оценки общего состояния по системе GOG. После полного обследования преступали к выполнению основных этапов комбинированного лечения. Эффективность методов первичного комбинированного лечения, период ремиссии, особенности возврата болезни, результаты химиоте-

рапии II, III и других линий, эффективность промежуточных, повторных операций изучались в процессе динамического наблюдения. У всех больных РЯ I–II стадий методами иммуногистохимии была оценена экспрессия маркера Ki-67. Иммуногистохимический анализ проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Для «демаскировки» антигенов проводили прогревание срезов на водяной бане в предварительно нагретом до 95–99 °С цитратном буфере в течение 30 мин. Затем стекла охлаждали при комнатной температуре в течение 15–20 мин и переносили в фосфатный буфер на 5 мин. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали 20 мин в темноте с 3% перекисью водорода, приготовленной на дистиллированной воде, а затем промывали 5 мин в фосфатном буфере. Для блокирования неспецифического связывания антител срезы инкубировали 15 мин с 1% раствором бычьего сывороточного альбумина. Инкубацию с первичными антителами проводили при 4 °С в течение 16 ч. После первичных антител стекла промывали 2 раза по 5 мин в фосфатном буфере. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали DAB+ систему [DAKO]. Реакцию проводили в темноте в течение 5–10 мин. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в канадский бальзам.

Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа «Leica» (Германия) под увеличением ×10, ×20, ×40. Для всех маркеров оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). Количество положительных клеток оценивали в зонах, содержащих их максимальное количество. Для оценки пролиферативной активности опухоли подсчитывали количество Ki-67<sup>+</sup> опухолевых клеток, приходящихся на 200–300 опухолевых клеток. Индекс Ki-67 определяли по формуле:

$$ПА = \frac{n \cdot Ki - 67^+ \text{ клеток}}{n_{\text{общее}} \text{ клеток}} \times 100$$

### Результаты

Белок Ki-67 выявлен во всех образцах больных эпителиальным РЯ. Из 48 образцов 26 составили таковы больных серозной цистаденокарциномой, 16 – эндометриоидной и 6 – муцинозной аденокарциномой яичников. Содержание маркера колебалось от 1 до 90 % положительных опухолевых клеток в образце. Распределение содержания показателя в опухолях больных раком яичников представлено на рис. 1.

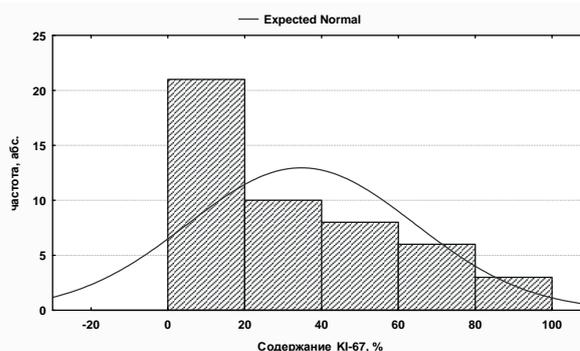


Рис. 1. Распределение содержания Ki-67<sup>+</sup> клеток в ткани опухоли больных РЯ I–II стадий.

Установлено, что содержание Ki-67<sup>+</sup> клеток было достоверно выше в клетках серозной цистаденокарциномы – 45% по сравнению с таковым при эндометриоидной и муцинозной аденокарциноме.

При этом содержание маркера было практически одинаковым в клетках как эндометриоидной (12,5 %), так и муцинозной аденокарциномы (12,5 %;  $p=0,04$ ; табл. 1; рис. 2).

Сравнительно высокое содержание Ki-67<sup>+</sup> клеток обнаружено в ткани опухоли тех больных, которые имели как минимум одни роды в анамнезе (38,2±5,4 % по сравнению с 28,6±9,4 % у нерожавших  $p=0,4$ ).

Содержание Ki-67<sup>+</sup> клеток в опухоли оказалось выше у больных РЯ I–II стадий, у которых помимо

РЯ имелась миома матки (49,7±7,0 %, медиана 60 %,  $p=0,01$ ) независимо от гистологического строения новообразования.

При отсутствии миомы матки этот показатель составил всего 27,3±5,1 % (медиана 15 %,  $p=0,01$ ).

У больных серозной цистаденокарциномой яичников показатель Ki-67 был минимален при высокой степени дифференцировки, а при умеренной и низкой – достоверно выше ( $p=0,049$ ) (табл. 2.).

В группе больных серозной цистаденокарциномой яичников при наличии отягощенного семейного анамнеза степень экспрессии маркера Ki-67 оказалась значительно выше (60,0±4,7 %), чем при отсутствии отягощенного анамнеза (35,2±8,0 %) у больных (табл. 3.).

Таблица 1

Особенности экспрессии белка Ki-67 в опухоли серозной, эндометриоидной и муцинозной аденокарциномы яичников I–II стадий

Гистологическая форма опухоли	Уровень экспрессии Ki-67 в ткани опухоли		
	Число образцов	Число Ki-67 <sup>+</sup> клеток, %	Медиана значения Ki-67, %
Серозная цистаденокарцинома	26	1–90	45
Эндометриоидная аденокарцинома	16	1–60	12,5
Муцинозная аденокарцинома	6	5–90	12,5
ВСЕГО	48	1–90	35

Различия статистически достоверны ( $p=0,04$ )

Таблица 2

Особенности экспрессии Ki-67 в опухоли у больных РЯ I–II стадий в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Гистологическая форма опухоли	Степень дифференцировки опухоли	N	Число Ki-67 <sup>+</sup> опухолевых клеток, %	Медиана Ki-67, %
Серозная цистаденокарцинома	высокая	4	5–10	7,5
	умеренная	8	15–80	50
	низкая	14	1–90	55
Эндометриоидная аденокарцинома	высокая	7	1–60	40
	умеренная	5	5–60	30
	низкая	4	1–10	5,5
Муцинозная аденокарцинома	высокая	5	5–90	5
	умеренная	0	–	–
	низкая	1	*30	–

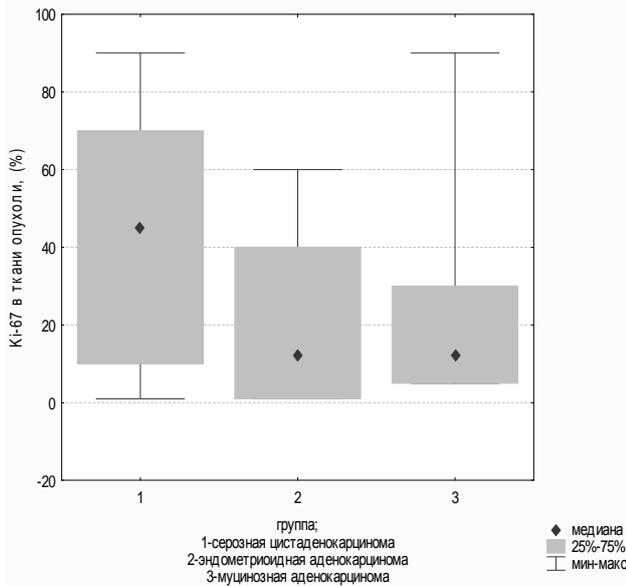
Все различия недостоверны ( $p>0,05$ ); \*абсолютное значение

Таблица 3

Особенности экспрессии Ki-67 в опухоли у больных РЯ I–II стадий с онкологически отягощенным семейным анамнезом

Гистологическая форма опухоли	Онкологически отягощенный семейный анамнез	N	Число Ki-67 <sup>+</sup> опухолевых клеток, %	Медиана числа Ki-67 <sup>+</sup> опухолевых клеток, %
Серозная цистаденокарцинома	Нет	17	1–90	30
	Да	9	40–80	60
Эндометриоидная аденокарцинома	Нет	14	1–60	30
	Да	2	*1,0 и 1,0	–
Муцинозная аденокарцинома	Нет	6	5–90	5
	Да	–	–	–

Различия недостоверны ( $p>0,05$ ); \*абсолютные значения



**Рис. 2.** Уровень экспрессии Ki-67 в ткани опухолей серозной, эндометриоидной и муцинозной аденокарциномой яичников I–II стадий.

Отмечен сравнительно высокий уровень экспрессии Ki-67 у больных с асцитической формой РЯ.

Так, у больных серозной цистаденокарциномой без асцита медиана экспрессии белка Ki-67 равнялась 30 %, а при наличии асцита – 50 %, у больных эндометриоидной аденокарциномой – 5 и 40 % соответственно.

Установлено, что у больных РЯ I–II стадий в смывах из брюшной полости независимо от гистологической формы опухоли медиана экспрессии белка Ki-67 несколько выше, чем при отсутствии таковых (30 % и 10 % соответственно,  $p > 0,005$ ).

Зависимость содержания белка Ki-67 в опухоли в зависимости от стадии заболевания не носит линейный характер, при поздних стадиях заболевания значения маркера были минимальными в группах серозной, эндометриоидной и муцинозной аденокарциномой яичников.

Выявлена достоверная связь между уровнем белка Ki-67 в ткани серозной цистаденокарциномы и возрастом больных. Экспрессия белка Ki-67 в ткани опухоли была сравнительно низкая у больных молодого возраста, более выраженная у лиц в возрасте 62 лет и старше ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,026$ ).

В то же время отмечена взаимосвязь между уровнем экспрессии белка Ki-67 и ИМТ у больных эндометриоидной аденокарциномой яичников. Содержание белка Ki-67 в ткани опухоли было выше у больных с низким уровнем ИМТ и, наоборот, ниже при высоком ИМТ ( $r = -0,8$ ;  $p = 0,001$ ).

У больных серозной и муцинозной формами РЯ подобной зависимости не отмечено. У больных серозной цистаденокарциномой выявлена слабая зависимость между содержанием Ki-67<sup>+</sup> клеток в опухоли и максимальным размером опухоли, которая становилась более очевидной (до значения  $r = 0,55$ ;  $p = 0,15$ ) у перенесших гинекологические операции и при IIc стадии заболевания ( $r = 0,7$ ;  $p = 0,052$ ).

Проведенный нами анализ с целью определения возможной связи между уровнем СА-125 в крови и экспрессией белка Ki-67 в опухоли не установил каких-либо закономерностей у больных серозной цистаденокарциномой ( $r = 0$ ).

У больных эндометриоидной аденокарциномой большим значениям белка Ki-67 соответствовали меньшие значения СА-125. При этом зависимость была недостоверной и отрицательной ( $r = -0,38$ ;  $p = 0,17$ ).

Эта зависимость становилась достоверной при случаях с высокой степенью дифференцировки опухоли ( $r = -0,9$ ;  $p = 0,005$ ).

При умеренной и низкой степени дифференцировки высокий уровень СА-125 сопровождается высокой экспрессией белка Ki-67 ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,5$ ).

Для оценки выживаемости больных в зависимости от экспрессии белка Ki-67 всех пациентов разделили на две группы по содержанию белка в опухоли: первая – 50 % и менее, вторая – более 50 %.

Выявлена тенденция снижения отдаленных результатов лечения больных во второй группе ( $p = 0,1$ ). Так, при значениях белка Ki-67 в опухоли от 50 % и более только треть пациенток пережили 10-летний срок, а медиана длительности жизни достигала 5,8 лет, тогда как при Ki-67 менее 50 % общая 10-летняя выживаемость больных РЯ составила 85,7 %.

Оценка безрецидивной выживаемости больных раком яичников I–II стадий по предложенному пороговому значению белка Ki-67 также не выявила значимых различий ( $p = 0,4$ ).

5-летняя БРВ при низких значениях показателя составила  $65,1 \pm 10,9$  %, медиана длительности жизни до прогрессирования не достигнута, в группе больных с высокими значениями белка Ki-67 5-летняя БРВ составила –  $58,4 \pm 16,3$  %, а медиана –  $69 \pm 26,6$  мес.

### Заключение

Таким образом, проведенные клинико-молекулярные исследования показали, что экспрессия Ki-67 установлена во всех исследованных образцах независимо от гистологической структуры опухоли, при этом содержание белка Ki-67 было достоверно выше у больных серозной цистаденокарциномой яичников (45 %) и одинаково низким в ткани эндометриоидной (12,5 %) и муцинозной аденокарциномы (12,5 %;  $p = 0,04$ ).

Нами обнаружен ряд закономерностей, в частности, показано, что экспрессия белка Ki-67 коррелирует с возрастом больных серозной цистаденокарциномой ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,026$ ).

С увеличением размеров опухоли серозного рака содержание белка Ki-67 пропорционально увеличивалось. Эта тенденция становилось явной у больных со IIc стадией заболевания.

При наличии в смывах клеток рака независимо от гистологической формы опухоли медиана содержания белка Ki-67 в ткани опухоли несколько выше, чем при отсутствии таковых (30 и 10 % соответственно). Значения экспрессии белка достоверно повышались у больных с наличием миомы матки в анамнезе.

При умеренной и низкой степени дифференцировки опухоли высокий уровень СА-125 в сыворотке крови сопровождался повышением экспрессии белка Ki-67.

При значениях белка Ki-67 в опухоли 50 % и более только треть пациенток пережила 10-летний срок наблюдения, тогда как при значениях Ki-67 менее 50 % 10-летний срок наблюдения составил 85,7 %.

Таким образом, высокий индекс Ki-67 в ткани опухоли сопряжен с неблагоприятным прогнозом у больных, особенно серозной цистаденокарциномой яичников, даже при I и II стадиях и может рассматриваться в качестве неблагоприятного фактора прогноза РЯ начальных стадий.

## Литература

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006. – Том 17, № 3 (прил. 1).
2. Аксель Е.М., Козаченко В.П., Ушакова Т.И. Статистика злокачественных опухолей яичника / Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников: Сборник статей, приуроченный к ЕШО / под ред. В.А. Горбуновой. – М., 2001. – С. 4–9.
3. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Программированная клеточная смерть (апоптоз) // Российский онколог. Журнал. – 1996. – №1. – С. 58–61.
4. Бохман Я.В., Вихляева Е.М., Лившиц М.А. Опухоли яичников: Сборник научных трудов. – Иркутск, 1990. – С. 16–26.
5. Комарова Е.А., Гудков А.В. Супрессия p53: новый подход к преодолению побочных эффектов противоопухолевой терапии (обзор) // Биохимия. – 2000. – 65. – С. 48–56.
6. Урманчеева А.Ф., Мешкова И.Е. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников // Практическая онкология. – 2000. – № 4. – С. 7–13.
7. Anttila M., Kosma V., Li H. et al. Clinical significance of catenin $\beta$ 1, p16, and Ki-67 expression in epithelial ovarian cancer // J. Clin. Oncol. – 1998. – 16. – P. 2591–600.
8. Chan J.K., Tian C., Monk B.J. et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer // The Am. J. of cancer. – 2008 – 112(10). – P. 2202–10.
9. Fignon A. Les cancers de l'ovaire // Gyn. J. ds. – 1997. – 370. – P. 21–3.
10. Harlozinc A., Bar J., Sedlakzek P. et al. Expression of p53 protein and Ki-67 reactivity in ovarian neoplasms. Correlation with histopathology // Am. J. Clin. Pathol. – 1996. – 105(3). – P. 334–40.
11. Kerner R., Sabo E., Gershoni-Baruch R. et al. Expression of cell cycle regulatory proteins in ovaries prophylactically removed from Jewish Ashkenazi BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: correlation with histopathology // Gynecol. Oncol. – 2005. – 99(2). – P. 367–75.
12. Khalifeh I., Munkarah A.R., Schimp V. et al. The impact of c-kit and ki-67 expression on patients prognosis in advanced ovarian serous carcinoma // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2005 – 24(3). – P. 228–34.
13. Khouja M.H., Baekelandt M., Nesland J.M., Holm R. The clinical importance of Ki-67, p16, p14, and p57 expression in patients with advanced ovarian carcinoma // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2007. – 26(4). – P. 418–25.
14. King L., Okagaki T., Gallup D. et al. Mitotic count nuclear atypia and immunohistochemical determination of Ki-67, c-myc, p-21-ras, c-erbB-2 and p53 expression in granulosa cell tumors of the ovary mitotic count and p53 are indicators of poor prognosis // Gynecol. Oncol. – 1996. – 61(2). – P. 227–32.
15. Köbel M., Kalloger S.E., Boyd N. et al. Ovarian Carcinoma Subtypes Are Different Diseases: Implications for Biomarker Studies // PLoS Med. – 2008. – 5(12). – P. e232.
16. Korkolopoulou P., Vassilipoulos I., Koustantinidou A.E. et al. The combined valuation of p27 kipl and Ki-67 expression provides independent information on overall survival of ovarian carcinoma patients // J. Gynecol. Oncol. – 2002. – 85(3). – P. 404–14.
17. Liu F., Chen J., Liu S. et al. Expression and prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in malignant ovarian germ cell tumors // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). – 1999. – 62(10). – P. 695–702.
18. Sakai K., Kaku T., Kamura T. et al. Comparison of p53, Ki-67 and CD44v6 expression between primary and matched metastatic lesions in ovarian cancer // Gynecol. Oncol. – 1999. – 72(3). – P. 360–6.
19. Schindlbeck C., Hantschmann P., Zerzer M. et al. Prognostic impact of KI67, p53, human epithelial growth factor receptor 2, topoisomerase II $\alpha$ , epidermal growth factor receptor, and nm23 expression of ovarian carcinomas and disseminated tumor cells in the bone marrow // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2007. – 17(5). – P. 1047–55.
20. Viale G., Maisonneuve P., Bonoldi E. et al. The combined evaluation of p53 and of Ki-67 (MIB1) labeling index provides independent information on overall survival of ovarian carcinoma patients // Ann. Oncol. – 1997. – 8(5). – P. 469–76.

Издание 2-е, переработанное и дополненное

## ЭНЦИКЛОПЕДИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Готовится к печати  
Издательская группа РОНЦ