

УДК 618.11-006.6-085.277.3:615.37

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАРОНА В КОМПЛЕКСЕ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ III-IV СТАДИЙ

Неродо Г.А., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Арджа А.Ю.

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
Ростов-на Дону, e-mail: rnoi@list.ru*

Проведена оценка эффективности применения Ингарона у больных раком яичников при проведении курсов неoadъювантной полихимиотерапии. 22 больным раком яичников III-IV стадии в возрасте 34–77 лет проведена химиотерапия по схеме «CAP» в комплексе с Ингароном. Количество курсов в среднем составило 2 с интервалом в 21 день. При оценке эффективности лечения учитывали жалобы больных, данные локального статуса при объективном обследовании, изменение картины периферической крови, выраженность побочных явлений химиотерапии. На основании представленных данных следует, что применение Ингарона в комплексе с химиотерапией позволяет уменьшить токсические реакции и улучшает непосредственные результаты лечения, что позволило всем больным провести курсы неoadъювантной химиотерапии в срок и в дальнейшем выполнить хирургическое лечение. Результаты представленных данных свидетельствуют о целесообразности применения Ингарона в комплексе с химиотерапией.

Ключевые слова: рак яичников, III-IV стадия, химиотерапия, Ингарон

APPLICATION OF INGARON IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH STAGE III-IV OVARIAN CANCER

Nerodo G.A., Novikova I.A., Zlatnik E.Y., Ardzha A.Y.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: rnoi@list.ru

Effectiveness of Ingaron in ovarian cancer patients during neoadjuvant polychemotherapy was assessed. 22 patients aged 34–77 years with stage III–IV ovarian cancer received CAP chemotherapy with Ingaron. The average number of courses was 2 with a 21 day interval. Complaints of patients, local status data during objective examination, changes in peripheral blood and severity of side effects of chemotherapy were considered in assessing the effectiveness of the treatment. The data demonstrated that application of Ingaron in combination with chemotherapy allows reducing toxic reactions and improves the immediate results of the treatment, allowing neoadjuvant chemotherapy courses for all patients in time with the following surgical treatment. The results suggest the expediency of Ingaron application in combination with chemotherapy.

Keywords: ovarian cancer, stage III-IV, chemotherapy, Ingaron

Рак яичников является одной из актуальных проблем онкогинекологии, и несмотря на постоянное совершенствование методов лечения результаты остаются неудовлетворительными [2]. В России рак яичников занимает 3-е место среди опухолей женских половых органов [9], 5-летняя выживаемость не превышает 30–35% [2]. Основным методом лечения рака яичников является хирургический метод с последующей химиотерапией, пациентам же с первично неоперабельной опухолью и большим распространением опухолевого процесса рекомендовано проведение курсов неoadъювантной химиотерапии [7].

Известно, что у онкологических больных на фоне комбинированного и довольно длительного лечения определяются существенные функциональные и количественные нарушения в иммунной системе, которые проявляются аллергическими, инфекционными и токсическими проявлениями, что в свою очередь препятствует продолжению лечения, снижает его эффективность и ухудшает качество жизни больных [8].

Отмечены положительные стороны применения у онкологических больных интерферонов, которые способны повышать чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии, подавлять ангиогенез и регулировать опухолевый рост, однако стандарты лечения до настоящего времени разработаны недостаточно [1, 3].

На современном этапе одним из перспективных цитокинов, применяемых в сочетании с химиотерапией, является интерферон-гамма ингарон, по своим свойствам являющийся природным цитокином, обеспечивающим стимуляцию клеточного иммунитета, обладающим антипролиферативным и иммуномодулирующим действием [4, 5, 10]. Данный препарат исследовался и применялся при раке шейки матки, раке молочной железы, раке легкого, меланоме, продемонстрировав эффективность даже в далеко зашедших стадиях [6].

Цель исследования – оценить эффективность применения ингарона у больных раком яичников с III-IV стадий при проведении курсов неoadъювантной полихимиотерапии.

Материал и методы исследования

В зависимости от способа получаемой неoadьювантной химиотерапии, больные были разделены на две группы: основная – 22 больных III–IV стадий, которым лечение было начато с проведения неoadьювантной химиотерапии по схеме «САР» с включением интерферона-гамма (ингарона) и контрольная – 26 больных III–IV стадий, которые также получали системную химиотерапию по «САР» схеме, но без введения ингарона. Химиоиммуноterapia в основной группе проводилась в следующем режиме: в 1-й, 2-й, 3-й, 5-й день внутримышечно вводился Ингарон на 0,9% физиологическом растворе, в дозе 500 тыс. МЕ/м², но не более 1 млн МЕ на одно введение. На 4-й день проводилась химиотерапия на фоне гипергидратации и форсированного диуреза по схеме: цисплатин 75–100 мг/м², эндоксан 400–600 мг/м², доксорубин 40–50 мг/м². Количество курсов определялось индивидуально для каждой больной и составило в среднем 2 курса, интервал между курсами составлял в 21 день. В основной группе больных у 16 женщин (72,7%) установлена III стадия заболевания, у 6 (27,3%) IV стадия.

Возраст больных был в пределах 34–77 лет, при этом наибольшее количество больных отмечалось в возрастной группе 50–59 лет (42,3%). Анализ менструальной и детородной функции показал, что с момента выявления заболевания 6 (27,3%) женщин продолжали менструировать, а 16 (72,7%) находились в менопаузе. У 8 (36,4%) больных в анамнезе одни роды, у 8 (36,4%) 2 родов, у 4 (18,2%) 3 и более родов; 2 (9%) женщины не рожали. 18 (82%) заболевших в анамнезе имели по одному аборт и 4 (18%) не делали ни одного аборта. В процессе сбора анамнеза выяснилось: 12 (55%) были замужем, 10 (45%) женщин были в разводе или овдовели. Наличие злокачественной опухоли у родственников отметили 6 (27%) больных, у 16 (73%) онкопатологии в семье не отмечено. Из сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у наибольшей части больных выявлен хронический холецисто-панкреатит у 18 (81,9%), хронический гастрит у 14 (63,6%) и артериальная гипертензия у 14 (63,6%) женщин. В наименьшем количестве отмечалась язвенная болезнь желудка, жировой гепатоз, хронический бронхит, хронический пиелонефрит по 9% и хронический колит у 4 (18,2%). Наибольшая часть женщин – 18 (82%) обратилась за медицинской помощью в срок от 1–3 мес. от появления первых жалоб, 2 (9%) обратились через 6 мес., остальные 2 (9%) через год от начала проявления заболевания.

При поступлении в отделение пациенты подвергались общеклиническому обследованию, включающему: электрокардиографию, флюорографию, общие анализы крови, мочи, биохимические показатели крови (глюкоза, билирубин, креатинин, общий белок), коагулограмму, уровень маркера СА-125, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, ирригоскопия, ФГДС, при необходимости для уточнения распространенности процесса выполнялось СРКТ. Подтверждение диагноза у большей части больных было получено путем цитологического исследования асцитической жидкости полученной в результате пункции заднего свода у 4 (18%), у 14 (64%) в результате лапароцентеза, у 4 (18%) верификация была получена при проведении операции по поводу другой патологии.

У 12 (55%) выявлена цистаденокарцинома, 10 (45%) аденокарцинома и у 2 (4,17%) железистый рак.

Контрольная группа больных по стадиям заболевания, возрасту и общему состоянию была идентична основной группе.

Результаты исследования и их обсуждение

Уже в первые дни после проведения химиотерапии в комплексе с ингароном (табл. 1) у значительной части больных отмечалось исчезновение или значительное уменьшение болевого синдрома, уменьшение объема живота, одышки, увеличение суточного диуреза. Как видно из данных таблицы, два симптома: увеличение живота и наличие асцита – беспокоили больных в 72,7% случаев. После проведения лечения увеличение живота не отмечено ни у одной пациентки. На боли внизу живота, снижение суточного диуреза, общую слабость, нарушение аппетита, одышку до лечения жаловались 63,6%, тогда как после лечения слабость беспокоила только 4 пациенток (18,2%), нарушение мочеиспускания 2 (9,09%), жалобы на боли и одышку после лечения отсутствовали. В контрольной группе основными жалобами были у 16 человек (61,5%) боли внизу живота, у 20 (76,9%) наличие асцита и у 16 (61,5%) увеличение живота в размерах. После проведения лечения боли беспокоили 12 больных (46,2%), увеличение живота в размерах 10 (38,5%), наличие асцита по-прежнему отмечали 12 человек (46,2%).

Оценку эффективности лечения проводили после окончания ПХТ, с учетом изменения локального статуса по данным объективного осмотра и данным УЗИ органов малого таза и брюшной полости, изменения картины периферической крови и динамики маркера СА-125, а также учитывалось общее состояние больных и выраженность побочных явлений химиотерапии. Объективные изменения состояния больных до и после проведения неoadьювантной химиоиммунотерапии оценивались по данным клинико-инструментальных обследований. С этой целью мы сравнивали изменение размеров опухоли, оценивали ее подвижность, состояние заднего свода, паховых лимфоузлов, метастазов в большой сальник, пупок, наличие патологического выпота в брюшной полости и в полости малого таза. Полученные данные отражены в табл. 2 и 3. Из таблицы видно, что после проведенного лечения в основной группе полная регрессия опухоли отмечена у 6 больных (27,3%), опухоли более 10 см не определялись ни у одной больной. В контрольной группе после лечения полная регрессия опухоли отмечена у 3 больных (11,5%), опухоли более 10 см определялись у 6 больных (23,1%). После неoadьювантной химиотерапии подвижные и ограниченно подвижные опухоли в основной группе определялись у 8 (36,39%) женщин, тогда в контрольной этот показатель составлял 61,6% (16 человек).

Таблица 1

Изменение характера жалоб больных раком яичников после проведения химиотерапии в зависимости от введения ингарона

Жалобы	ХТ + Ингарон (n = 22)				ХТ без Ингарона (n = 26)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Боли	14	63,6	0	0	16	61,5	12	46,2
Слабость	14	63,6	4	18,2	8	30,8	7	26,9
Тошнота, рвота	6	27,3	2	9,09	8	30,8	5	19,2
Похудение	12	54,5	0	0	8	30,8	8	30,8
Асцит	16	72,7	4	18,2	20	76,9	12	46,2
Нарушение аппетита	14	63,6	0	0	10	38,5	4	15,4
Запоры	6	27,3	6	27,3	4	15,4	4	15,4
Нарушение мочеиспускания	14	63,6	2	9,09	10	38,5	8	30,8
Отеки	6	54,5	0	0	5	19,2	4	15,4
Одышка	14	63,6	0	0	8	30,8	6	23,1
Увеличение живота в размерах	16	72,7	0	0	16	61,5	10	38,5

Таблица 2

Изменение локального статуса больных раком яичников асцитной формы III–IV стадий до и после проведения ПХТ с ингароном

Локальный статус		До ПХТ (n = 22)		После ПХТ (n = 22)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Размеры опухоли яичников	Опухоль не определяется			6	27,3
	Опухоль до 5 см	8	36,3	8	36,3
	До 10 см	6	27,3	8	36,4
	Более 10 см	8	36,4	0	–
Подвижность опухоли	Неподвижные	2	9,09	0	–
	Ограниченно подвижные	8	36,4	2	9,09
	Подвижные	4	18,2	6	27,3
Метастазы в задний свод		12	54,5	12	54,5
Плеврит		6	27,3	2	9,09
Метастазы в пупок		0	–	0	–
Метастазы в паховые лимфоузлы		0	–	0	–
Метастазы в большой сальник (пальпируемая плотная опухоль в мезогастррии)		10	45,5	2	9,09
Асцит		22	100	6	27,3

Благодаря проведенному химиолечению в основной группе уменьшилось количество больных с плевритом (с 27,3 до 9,09%), тогда как в контрольной этот показатель уменьшился с 21,3 до 15,4%. Резорбция асцита отмечена у 16 (72,7%) больных основной группы, а в контрольной группе у 23,1%. Для объективного подтверждения имеющихся изменений, всем больным спустя 3–4 недели после проведения курса ПХТ проводилось контрольное ультразвуковое исследование, при котором обращали внимание на размеры опухоли, наличие свободной жидкости в брюшной полости, наличие метастатического поражения большого сальника, паховых лимфоузлов. Ультразвуковой контроль после

проведения предоперационной ПХТ с Ингароном также выявил ряд существенных изменений, которые подтвердили данные бимануального обследования, а именно увеличилось количество больных, у которых опухоли не визуализировались – 14 женщин – 63,65%, опухоли от 5 до 10 см определялись в 36,4% (8 человек), а опухоли больших размеров не определялись ни у одной больной. В 72,7% отмечена полная резорбция асцита, в 27,3% отмечено умеренное количество выпота по фланкам брюшной полости или в заднем своде. Метастазы в задний свод в виде узлового образования определялись у 12 больных – 54,5%, инфильтрация заднего свода – у 6 больных (27,3%).

Таблица 3

Изменение локального статуса больных раком яичников асцитной формы
III–IV стадий до и после проведения ПХТ без ингарона

Локальный статус		До ПХТ (n = 26)		После ПХТ (n = 26)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Размеры опухоли яичников	Опухоль не определяется			3	11,5
	Опухоль до 5 см	8	30,8	9	34,6
	До 10 см	4	15,4	8	30,8
	Более 10 см	14	53,8	6	23,1
Подвижность опухоли	Неподвижные	4	15,4	2	7,7
	Ограниченно подвижные	8	30,8	12	46,2
	Подвижные	6	23,1	4	15,4
Метастазы в задний свод		16	61,5	10	38,5
Плеврит		6	23,1	4	15,4
Метастазы в пупок		0	–	0	–
Метастазы в паховые лимфоузлы		2	7,7	2	7,7
Метастазы в большой сальник (пальпируемая плотная опухоль в мезогастрии)		10	38,5	8	30,8
Асцит		24	92,3	18	69,2

При сравнительной оценке токсических реакций химиотерапии (табл. 4) в основной и контрольной группе выявлено, что оба метода лечения приводят к развитию лейкопении, но в основной группе лейкопения только I степени наблюдалась у 6 больных (27,3%) и не требовала назначения гемостимулирующей терапии, у больных контрольной группы кроме лейкопении I степени у 6 (23,1%), отмечена и лейкопения II степени – 44 женщины (15,4%), лейкопения III степени не отмечена ни у одной больной в обеих группах. При сравнении частоты развития и тяжести анемий в исследуемых группах обнаружено, что данное осложнение чаще развивалось в контрольной группе, чем в основной. Так, у больных основной группы анемия I степени наблюдалась

у 8 больных (36,4%), тогда как в контрольной группе – у 14 женщин (59,8%), анемия II степени отмечена только в контрольной группе – у 4 женщин (15,4%).

Нефротоксичности у больных основной группы не отмечено, у 4 больных (15,4%) контрольной группы наблюдалось повышение креатинина до 150 мкмоль/л, в связи с чем у этих больных был сделан вынужденный перерыв в лечении, проводилась дезинтоксикационная терапия до нормализации показателей. Нейротоксичность отмечена в легкой степени у 4 больных (18,2%) в основной группе и имела непродолжительный характер. Астенический синдром наблюдался у 10 женщин (45,5%) в основной группе, тогда как в контрольной отмечен у 24 женщин (92,4%).

Таблица 4

Оценка гематологической токсичности проводимой химиотерапии в исследуемых группах

Токсичность	Степень токсичности	Основная группа (n = 22)		Контрольная группа (n = 26)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Анемия	I	8	36,4	14	59,8
	II	0	–	4	15,4
	Всего	8		18	
Лейкопения	I	6	27,3	6	23,1
	II	0	–	4	15,4
	III	0	–	0	
	Всего	6		10	

Таблица 5

Оценка токсичности проводимой предоперационной химиотерапии в исследуемых группах у больных раком яичников в зависимости от введения Ингарона

Токсичность	Степень тяжести	Основная группа (n = 22)		Контрольная группа (n = 26)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Рвота	легкая	14	63,6	6	23,1
	средняя	6	27,3	16	61,5
	тяжелая	0	–	4	15,4
Астения	легкая	6	27,3	8	30,8
	средняя	4	18,2	12	46,2
	тяжелая	0	–	4	15,4
Кожная (алопеция)	легкая	18	81,8	10	38,5
	средняя	2	9,09	16	61,5
	тяжелая	0	–	0	–
Нефротоксичность	легкая	0	9,09	4	15,4
	средняя	0	–	–	–
	тяжелая	0	–	0	–
Нейропатия	легкая	4	18,2	0	–
	средняя	0	–	0	–
	тяжелая	0	–	0	–

Таблица 6

Эффективность химиотерапии у больных раком яичников III–IV стадии

	ПХТ + Ингарон (n = 22)		ПХТ без Ингарона (n = 26)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Полный эффект	6	27,3	3	11,5
Частичный эффект	15	68,2	20	76,9
Стабилизация	1	4,5	1	15,4
Прогрессирование	–	–	2	7,8

При оценке эффективности проведенной химиотерапии (табл. 6), после проведения ПХТ с ингароном: полный эффект отмечен у 6 (27,3%) больных, частичный эффект достигнут у 15 (68,2%), стабилизация в 4,5% случаев, прогрессирования процесса не наблюдалось. В группе без введения ингарона полный эффект от лечения отмечен у 3 (11,5%), частичный эффект отмечен у 20 (76,9%), у 1 (3,8%) наблюдалась стабилизация процесса и 2 (7,8%) прогрессирование.

В дальнейшем все больные подверглись оперативному лечению в основной группе операций полного объема выполнено у 18 (81,8%) больных пробных операций не было, а у больных без применения ингарона у 15 (57,7%) пробные операции у 2 (7,7%).

У больных основной группы, получавших химиотерапию с ингароном, отмечено повышение уровня Т-лимфоцитов (с $69,5 \pm 3,1$ до $78,8 \pm 2,6\%$; $P < 0,05$) за счет $CD3^+CD4^+$ (с $39,9 \pm 3,37$ до $52,4 \pm 5,0\%$; $P < 0,05$) отмечено на всех этапах лечения.

У больных основной группы наблюдалось выраженное снижение уровня клеток с фенотипом «наивных» $CD4$ -лимфоцитов с $21,6 \pm 3,3$ до $9,74 \pm 2,7\%$, а также «наивных» $CD8$ -лимфоцитов с $16,37 \pm 1,5$ до $10,4 \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$). Проведение химиотерапии без ингарона не вызывает иммунологических изменений; показатели $CD3^+$ и $CD3^+CD4^+$ лимфоцитов остаются на более низком уровне чем в основной группе ($70,1 \pm 2,9$ до $39,2 \pm 4,4\%$), соответственно, ($p < 0,05$).

Заключение

На основании выше представленных данных следует, что применение Ингарона в комплексе с химиотерапией позволяет уменьшить токсические реакции химиотерапии и улучшает непосредственные результаты лечения, что позволило всем больным, получавшим химиотерапию в комплексе с иммуномодулятором, провести курсы неoadъювантной химиотерапии в срок и в дальнейшем выполнить хирургическое лечение. Результаты представленных

данных свидетельствуют о целесообразности применения Ингарона в комплексе с химиотерапией.

Список литературы

1. Арджа А.Ю., Пржедецкий Ю.В., Неродо Г.А., Шихлярова А.И., Куркина Т.А. Самоорганизация сывотки крови больных распространенными формами рака яичников при химиотерапии в сочетании с Ингароном // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 10. – С. 226–232. URL: http://www.rae.ru/meo/?section=content&op=show_article&article_id=4217
2. Игнатъева В.И. Экономическое бремя злокачественных новообразований яичников в Российской Федерации // Онкогинекология. – 2013. – № 1. – С. 29–34.
3. Кадагидзе З.Г. Современные методы иммунотерапии в онкологии // Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2011. – С. 49–54.
4. Неродо Г.А., Златник Е.Ю., Арджа А.Ю. Предварительные данные применения Ингарона в комплексе с химиотерапией у больных III–IV стадий рака яичников // Международный научно-практический журнал «Евразийский онкологический журнал». – 16–18 сентября 2014. – № 3. – С. 426.
5. Неродо Г.А., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Бахтин А.В., Загора Г.И., Арджа А.Ю., Мкртчян Э.Т. Показатели клеточного иммунитета при применении Ингарона в качестве терапии сопровождения при раке яичников // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 141–143.
6. Платинский Л.В. Возможности иммунотерапии в онкологической практике // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. – № 4 – С. 86–94.
7. Пристман Т. Практическая химиотерапия / под ред. А.М. Гарина. – М.: Практическая медицина, 2011. – С. 192.
8. Прохач Н.Э., Сорочан П.П., Громакова И.А. Современный опыт и перспективы применения иммуномодуляторов в комплексной терапии онкологических больных // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 86–93.
9. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. – 256 с.
10. Jonasch E., Haluska F.G. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical application, and toxicities // The Oncologist. – 2001. – Vol. 6. – P. 34–55.

References

1. Ardza A.Y., Przhedetskiy Y.V., Nerodo G.A., Shikhliarova A.I., Kurkina T.A. *International Journal of Experimental Education*, 2013, no. 10, pp. 226–232. URL: http://www.rae.ru/meo/?section=content&op=show_article&article_id=4217.
2. Ignateva V.I. *Onkoginekologiya*, 2013, no.1, pp. 29–34.
3. Kadagidze Z.G. *Sovremennye metody immunoterapii v onkologii. Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy* [Modern methods of immunotherapy in oncology. Guidelines for chemotherapy of neoplastic diseases] Pod red. N.I. Perevodchikovoy. Moscow, 2011. pp. 49–54.
4. Nerodo G.A., Zlatnik E.Yu., Ardza A.Yu. *Eurasian Oncology Journal*, 2014, no. 3, pp. 426.
5. Nerodo G.A., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Bakhitin A.V., Zakora G.I., Ardza A.Yu., Mkrtychyan E.T. *Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 1, no. 1, pp. 141–143.
6. Platinskiy L.V. *Russian Journal of Biotherapy*, 2008, no.4, pp. 86–94.
7. Pristman T. *Prakticheskaya khimioterapiya* [Practical chemotherapy] Pod red. A.M. Garina. Moscow, *Prakticheskaya meditsina*, 2011. pp. 192.
8. Prokhach N.E., Sorochan P.P., Gromakova I.A. *International Medical Journal*, 2006, no.4. pp. 86–93.
9. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrov G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2008 godu (zabolevaemost i smertnost')* [Malignant diseases in Russia in 2008 (morbidity and mortality)]. Moscow, FGU «MNIОI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii», 2010. 256 p.
10. Jonasch E., Haluska F.G. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical application, and toxicities. *The Oncologist*, 2001, Vol. 6, pp. 34–55.

Рецензенты:

Иванова В.А., д.м.н., профессор, врач отделения гинекологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Вашенко Л.Н., д.м.н., профессор, заведующая отделением опухолей кожи, костей, мягких тканей, молочной железы, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.