

О.Д. Рябцева^{1,2}
Г.Т. Гардашнікова²
С.В. Антіпова³
Н.Ю. Лук'янова¹
М.А. Надірашвілі²
Л.З. Поліщук¹

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України, Київ

²Луганський обласний онкологічний диспансер

³Луганський державний медичний університет, Луганськ, Україна

Ключові слова: серозний рак яєчника, злякисність, молекулярний фенотип, рецидиви, CD44s.

МОЛЕКУЛЯРНИЙ ФЕНОТИП ПУХЛИННИХ КЛІТИН ЯК ПОТЕНЦІЙНИЙ МАРКЕР РИЗИКУ РОЗВИТКУ РЕЦИДИВІВ У ХВОРИХ НА СЕРОЗНИЙ РАК ЯЄЧНИКА

Мета дослідження — проаналізувати частоту експресії маркерів Ki-67 і CD44s у первинній пухлині хворих на серозний РЯ, у яких розвинулися рецидиви після циторедуктивної операції та ад'ювантної поліхіміотерапії. **Об'єкт і методи:** у дослідження включено 58 хворих на РЯ I–III стадії з первинними рецидивами після лікування. Методи дослідження: клінічні, морфологічний, імуногістохімічний, статистичний. **Результати:** рецидиви у хворих на серозний РЯ I–III стадії найбільш часто (62,0%) асоційовані з експресією CD44s у клітинах первинної пухлини (фенотипи CD44s⁺Ki-67⁺ і CD44s⁺Ki-67⁻). Частота пухлин із вказаними фенотипами підвищується з розповсюдженням первинного пухлинного процесу та у хворих із високим ступенем морфологічної злякисності (коефіцієнти взаємної спряженості Чупрова свідчать про помірний зв'язок). **Висновок:** фенотипи CD44s⁺Ki-67⁺ і CD44s⁺Ki-67⁻ пухлинних клітин у первинному осередку РЯ можуть бути використані як потенційні маркери розвитку рецидивів.

Рак яєчника (РЯ) належить до найбільш загадкових пухлин органів жіночої репродуктивної системи з погляду не тільки патогенезу, але й особливостей клінічного перебігу. Клінічний досвід онкогінекологів свідчить, що, незважаючи на первинний позитивний ефект лікування хворих на серозний РЯ, у 70–90% пацієнток через певний час виникають метастази і рецидиви пухлинного процесу у межах черевної порожнини [1–3]. Тому в останні роки РЯ називають хронічною хворобою черевної порожнини або хронічним пухлинним процесом. РЯ відрізняється від пухлин іншого генезу низкою особливостей дисемінації пухлинних клітин (ПК). Поодинокі клітини або їх кластери, відриваючись від первинного пухлинного осередку і пасивно рухаючись у перитонеальній рідині, можуть вільно перебувати в ній або прикріплюватися до сальника та мезотелію черевної порожнини, створюючи мікроосередки пухлинного росту [4, 5]. В активності метастатичного процесу суттєву роль відіграє високий рівень проліферації ПК — об'єм пухлини подвоюється кожні 2,5 міс, а дисемінація клітин серозного РЯ розпочинається при розмірі пухлини, що дорівнює лише 3 см [6].

Значне ураження черевної порожнини при занедбаному пухлинному процесі не дозволяє провести радикальні циторедуктивні операції, тобто максимальне видалення інтраабдомінальних осередків пухлини. Залишки пухлинних відсівів на мезотелі-

альній вистілці черевної порожнини після субоптимальних або неоптимальних циторедуктивних операцій є причиною розвитку подальших рецидивів, які виникають у різні терміни після хірургічного та ад'ювантного лікування [3, 7].

Вищенаведене свідчить, що вірогідний прогноз розвитку рецидивів РЯ є надзвичайно актуальним питанням онкогінекології. Дослідженнями, які проводилися протягом багатьох років, окреслено коло несприятливих клінічних, морфологічних та молекулярно-біологічних прогностичних чинників. До несприятливих клінічних факторів відносять розповсюдженість пухлинного процесу (III–IV стадії), екстракапсулярний ріст пухлини, порушення цілості її капсули, папілярні розростання по поверхні пухлини, зрощення пухлини із сусідніми тканинами, асцит, наявність імплантаційних метастазів, резистентність до цитостатиків, а також неможливість проведення оптимальних циторедуктивних операцій [1–3]. Морфологічними факторами несприятливого прогнозу є низькокодиференційовані варіанти РЯ та високий потенціал злякисності, в якій суттєве значення надається проліферації ПК. За наявності прогностично несприятливих чинників виживаність хворих знижується незалежно від стадії [7].

Нині з'являється все більше робіт, в яких значну увагу приділяють біологічним особливостям пухлин. З останніми, згідно з дуалістичною моделлю РЯ [8], пов'язані патогенез, агресивність та

прогноз пухлинного процесу. Зокрема показано, що прогностичними чинниками можуть бути маркери проліферації, ангіогенезу, міжклітинної адгезії; продемонстровано значення профілю експресії генів цих факторів, молекулярного фенотипу ПК, їх пластичності (особливо дисемінованих ПК), а також міжпухлинної гетерогенності за вказаними ознаками [7, 9, 10]. Дотримуючись концепції клонального розвитку та метастазування пухлин, деякі автори показали, що первинні пухлини яєчника характеризуються клоновістю за генетичними змінами, а метастази РЯ мають однакові з первинною пухлиною генетичні зміни. Проте, незважаючи на значну кількість досліджень, досі остаточно не визначено критерії, які можна було б використовувати як предиктивні показники можливого розвитку рецидивів РЯ.

У попередніх дослідженнях [11] при морфологічному та імуногістохімічному аналізі операційного матеріалу хворих на серозний РЯ нами встановлено, що показниками несприятливого перебігу пухлинного процесу є високий ступінь морфологічної злоякісності пухлин у сукупності з високою експресією маркерів проліферації (Ki-67) і міжклітинної адгезії (CD44s). На підставі викладеного можна припустити, що ці самі показники можуть мати значення у дисемінації ПК по черевній порожнині та у розвитку рецидивів у хворих на РЯ.

Мета дослідження — проаналізувати частоту експресії маркерів Ki-67 і CD44s у первинній пухлині хворих на серозний РЯ, у яких розвинулися рецидиви після циторедуктивної операції та ад'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ).

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено (за інформованою згодою пацієнток) клінічні дані 58 хворих на РЯ I–III стадії, у яких розвинулися рецидиви протягом 3 років після проведеного хірургічного лікування. Останнє включало різні типи операцій — оптимальні, субоптимальні та неоптимальні; хворим також проводили ад'ювантну ПХТ за схемами CP і CAP (від 4 до 6 курсів). Середній вік пацієнток становив 56,4 року з індивідуальними коливаннями від 26 до 70 років. Оптимальні циторедуктивні операції проведено лише хворим на РЯ I стадії, іншим — субоптимальні та неоптимальні циторедуктивні хірургічні втручання.

Для оцінки розповсюдженості пухлинного процесу при первинній діагностиці використано класифікацію FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), для оцінки гістологічної структури пухлин — міжнародну класифікацію пухлин Всесвітньої організації охорони здоров'я, для оцінки ступеня злоякісності — комплекс цитоморфологічних критеріїв [11]. Фенотип ПК характеризували за експресією (яку визначали імуногістохімічним мето-

дом) молекули адгезії CD44s та маркера проліферації Ki-67 у гістологічних зрізах (товщиною 4–5 мк) первинних пухлин. Використовували первинні MkAT до CD44s (Clone DF 1485, «DakoCytomation», Данія) та Ki-67 (Clone MIB-1, «DakoCytomation», Данія). Оцінку результатів проводили напівкількісним методом. Рівень експресії CD44s визначали як відсоток позитивно забарвлених ПК серед ПК по всьому полю гістологічного зрізу. Такий підхід зумовлений значною гетерогенністю цього маркера за розташуванням забарвлених клітин у гістологічному зрізі та необхідністю «прив'язати» його експресію до певних морфологічних структур. Клітини вважали позитивними за експресією CD44s, якщо проявлялося забарвлення мембран ПК, у тому числі в ізольованих кластерах чи комплексах клітин. Згідно з критеріями, представленими у літературі, експресію маркера вважали високою, якщо кількість ПК з помірним і сильним забарвленням мембран перевищувала 10%. Позитивним контролем експресії CD44s слугували позитивні (CD44s⁺) лімфоцити у стромальному компоненті пухлин. Експресію Ki-67 визначали у відсотках, проаналізувавши 1000–2000 ПК. За наявності у гістологічному зрізі > 10% Ki-67-позитивних (Ki-67⁺) ПК із сильною та помірно інтенсивною забарвленням ядер вважали, що пухлина характеризується високою проліферацією, < 10% — низькою проліферацією.

Використано такі статистичні методи: стандартний описовий, параметричний і непараметричний (t-критерій Стьюдента), коефіцієнт нелінійної кореляції — коефіцієнт взаємної спряженості Чупрова, який коливається у межах від 0 до 1. Достовірними вважали розбіжності при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клінічних даних хворих із рецидивами РЯ показав, що поширеність пухлинного процесу, яка була уточнена при циторедуктивному лікуванні, відповідала I стадії у 9 (15,5%) хворих, II стадії — у 16 (27,6%), III стадії — у 33 (56,9%) (рис. 1). Тобто рецидиви діагностували у хворих незалежно від стадії первинної пухлини, але з різною частотою — кількість хворих із рецидивами достовірно збільшувалася з розповсюдженням процесу. У проаналізованій групі було найбільше хворих із РЯ III стадії (56,9%), що достовірно перевищувало частки хворих на РЯ II або I стадії (відповідно 27,6 і 15,5%; $p < 0,05$).

Первинні пухлини хворих із рецидивами мали різний ступінь морфологічної злоякісності: високий ступінь — 37 (63,8%), низький — 21 (36,2%). Зіставлення за цим критерієм показало, що в дослідженій групі хворих із високим ступенем злоякісності РЯ було у 1,8 раза більше, ніж із низьким ($p < 0,05$) (рис. 2).

Загальна характеристика і частота первинних рецидивів у хворих на РЯ залежно від стадії

Стадія	Загальна кількість хворих з рецидивами		Кількість хворих з ранніми рецидивами		Кількість хворих з пізніми рецидивами	
	п	%	п	%	п	%
I	9	15,5	0	0	9	15,5
II	16	27,6	0	0	16	27,6
III	33	56,9	10	17,2	23	39,7
Усього	58	100,0	10	17,2	48	82,8

При аналізі клінічних даних встановлено також, що первинні рецидиви РЯ виникали у різний період після лікування пацієнток. За терміном їх виникнення ми виділили ранні рецидиви (виникають протягом 6 міс після первинного лікування) і пізні (виникають після 6 міс). Загальна характеристика і частота первинних рецидивів залежно від стадії РЯ представлені в табл. 1, дані якої свідчать, що у хворих на РЯ I та II стадії ранні рецидиви не відзначені, а кількість пізніх рецидивів за такої розповсюженості пухлинного процесу була неоднаковою. Частка пацієнток, які на час циторедуктивного втручання мали РЯ I стадії, становила 15,5%, II стадії — була в 1,8 раза більшою і становила 27,6% ($p < 0,05$). У хворих на РЯ III стадії були як ранні (17,2%), так і пізні (39,7%) рецидиви. Як вже вказано, загальна кількість останніх становила 33, з яких 10 (30,3%) були ранніми, 23 (69,7%) — пізніми. Тобто у хворих із розповсюдженими формами пухлинного процесу, що відповідає III стадії РЯ, також переважали пізні рецидиви — їх частка була у 2,3 раза більшою, ніж ранніх ($p < 0,01$).

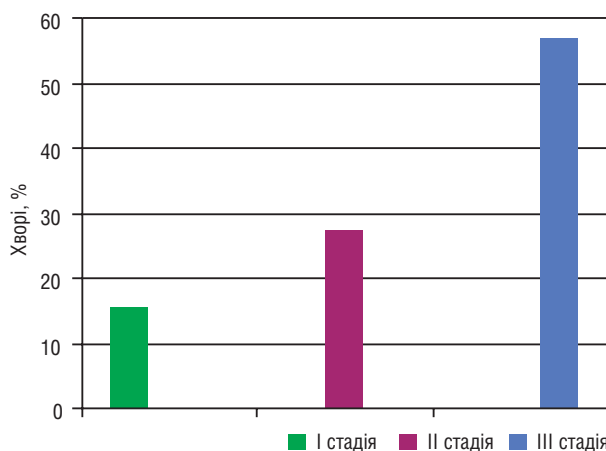


Рис. 1. Кількість хворих із рецидивами (n = 58) залежно від стадії серозного РЯ

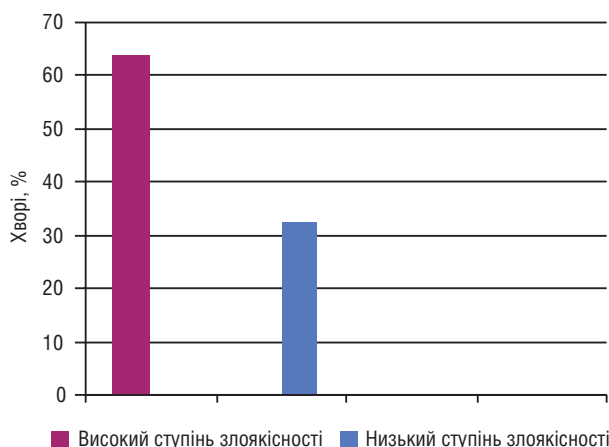


Рис. 2. Кількість хворих із рецидивами (n = 58) залежно від ступеня морфологічної злоякісності серозного РЯ

Відповідно до поставленої мети проаналізовано частоту рецидивів залежно від характеристики фенотипу клітин первинної пухлини. На підставі результатів імуногістохімічного визначення експресії маркерів адгезії та проліферації у гістологічних зрізах первинного серозного РЯ були виділені такі фенотипи ПК: CD44s⁺Ki-67⁺, CD44s⁺Ki-67⁻, CD44s⁻Ki-67⁺, CD44s⁻Ki-67⁻ (рис. 3). Найбільшою в дослідженій групі хворих була частка пацієнток, ПК яких експресували маркер CD44s (фенотипи CD44s⁺Ki-67⁺ та CD44s⁺Ki-67⁻), — 36 (62,0%). Найменша частка пацієнток (15,5%) мала пухлини без експресії досліджених маркерів (фенотип CD44s⁻Ki-67⁻).

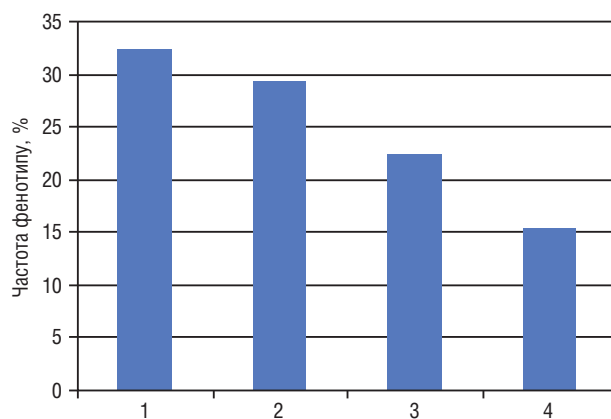


Рис. 3. Частота фенотипу клітин первинної пухлини у хворих із рецидивами РЯ: 1 — фенотип CD44s⁺Ki-67⁺; 2 — фенотип CD44s⁺Ki-67⁻; 3 — фенотип CD44s⁻Ki-67⁺; 4 — фенотип CD44s⁻Ki-67⁻

Аналіз частоти ПК із різним фенотипом показав їх варіабельність залежно від стадії РЯ (табл. 2). Як свідчать наведені дані, найбільшою була частота пухлин із фенотипами ПК CD44s⁺Ki-67⁺ (19/32,7%) і CD44s⁺Ki-67⁻ (17/29,3%). Фенотип CD44s⁻Ki-67⁺ також відзначали досить часто (13/22,4%), на відміну від фенотипу CD44s⁻Ki-67⁻. Частота фенотипу РЯ без експресії досліджених маркерів знижувалася, а частота фенотипу CD44s⁺Ki-67⁺ підвищувалася з розповсюдженням пухлинного процесу (див. табл. 2). Частота фенотипу CD44⁻Ki-67⁺ практично не залежала від стадії РЯ. Статистична обробка одержаних даних з визначенням коефіцієнта взаємної спряженості Чупрова показала помірний позитивний зв'язок частоти клітин з різним фенотипом зі стадією РЯ ($K = 0,40$).

Враховуючи, що розвиток рецидивів залежить не тільки від стадії РЯ, проведено аналіз частоти клі-

тин з різним фенотипом залежно від ступеня морфологічної злоякісності РЯ. Як свідчать дані рис. 4, фенотип CD44s⁺Ki-67⁺ найчастіше (73,7%) асоціюється з високим ступенем злоякісності первинної пухлини; за умови низького ступеня злоякісності частота такого фенотипу достовірно нижча (26,3%; $p < 0,05$). Що стосується фенотипів CD44s⁺Ki-67⁻ та CD44s⁻Ki-67⁺, то їх частота також вища у хворих із високим ступенем злоякісності первинної пухлини. Статистична обробка даних щодо частоти клітин з різним фенотипом у хворих із рецидивами залежно від ступеня морфологічної злоякісності РЯ показала помірний зв'язок між цими параметрами, коефіцієнт взаємної спряженості Чупрова становить 0,65.

Таблиця 2

Розподіл хворих із рецидивами РЯ з різним фенотипом клітин первинної пухлини залежно від стадії процесу

Стадія	Фенотип CD44s ⁺ Ki-67 ⁺		Фенотип CD44s ⁻ Ki-67 ⁺		Фенотип CD44s ⁺ Ki-67 ⁻		Фенотип CD44s ⁻ Ki-67 ⁻		Усього	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	2	22,2	2	22,2	3	33,3	2	22,2	9	100
II	6	37,5	4	25,0	4	25,0	2	12,5	16	100
III	11	33,3	7	21,2	10	30,3	5	15,1	33	100
Усього	19	32,7	13	22,4	17	29,3	9	15,5	58	100

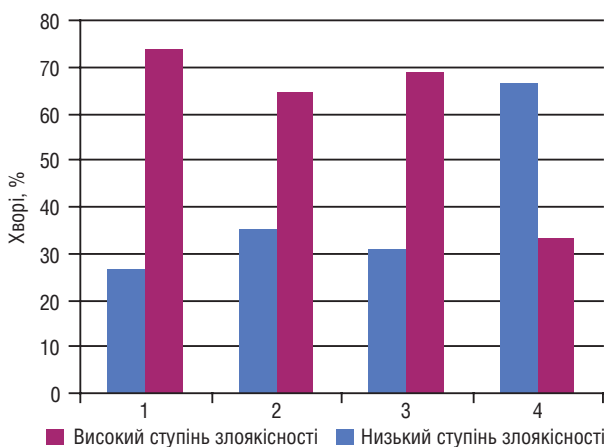


Рис. 4. Хворі з рецидивами РЯ залежно від фенотипу ПК та ступеня морфологічної злоякісності первинної пухлини: 1 — CD44s⁺Ki-67⁺; 2 — CD44s⁻Ki-67⁺; 3 — CD44s⁺Ki-67⁻; 4 — CD44⁻Ki-67⁻

Отже, проведене дослідження свідчить про достовірне збільшення частоти фенотипів ПК CD44s⁺Ki-67⁺ і CD44s⁺Ki-67⁻ зі збільшенням розповсюдженості пухлинного процесу і при високому ступені морфологічної злоякісності РЯ, що дозволяє розцінювати фенотип з експресією CD44s як маркер потенційного розвитку рецидивів. Значення такого фенотипу як прогностичного показника обґрунтовується даними літератури щодо ролі молекули міжклітинної адгезії CD44s у рості пухлин і дисемінації ПК. Відомо, що CD44s — це багатофункціональна молекула. По-перше, вона може стимулювати проліферацію клітин, їх рухливість та інвазивність. По-друге, може функціонувати як корецептор для активації тирозинкіназ інших рецепторів. По-третє, деякі ізоформи CD44s здатні функціонувати як клітинно-поверхневі ліганди для вза-

модії з ендотелієм. Вони також можуть затримувати і фіксувати ПК у різних тканинах і органах, регулювати функцію ендотеліальних клітин та пухлинний ангиогенез [12–14]. Усі описані процеси є складовими складного механізму метастазування ПК не тільки РЯ, а й пухлин іншого генезу. Крім того, наявність експресії CD44s, яка є маркером стовбурових ракових клітин, може асоціюватися з більшою потенцією до росту, підвищуючи таким чином туморогенний потенціал. Показано, що ПК з експресією CD44s характеризуються більшою клоногенністю порівняно з клітинами без такої експресії [1]. Однак є вказівки на те, що не тільки експресія CD44⁺, яка пов'язана зі стадією РЯ, гістологічною структурою пухлин, але й інші маркери стовбурових ПК (CD24⁺, CD133⁺, EpCAM⁺) є важливими молекулярними маркерами агресивного потенціалу, туморогенності, хіміорезистентності та несприятливого прогнозу серозного РЯ [15, 16]. Можливо, саме молекулам міжклітинної адгезії та проліферації належить ключова роль у розвитку рецидивних процесів у хворих на РЯ, хоча не можна виключити роль інших факторів, зокрема мікрооточення ПК, матричних металопротеїназ, гіпоксії, стану мезотелію черевної порожнини, фактора росту ендотелію судин VEGF, а також патогенез РЯ [17]. Усі ці питання потребують подальшого поглибленого дослідження, результати якого сприятимуть визначенню підтипів серозного РЯ з різним метастатичним потенціалом, що являє собою актуальну проблему онкогінекології [18].

ВИСНОВКИ

1. Рецидиви у хворих на серозний РЯ I–III стадії асоційовані з розповсюдженням пухлинного процесу і молекулярним фенотипом клітин первинної пухлини: найбільшу частку (62,0%) становлять пухлини з експресією CD44s (фенотипи CD44s⁺Ki-67⁺ та CD44s⁺Ki-67⁻), які відзначали у пацієнток з різними стадіями пухлинного процесу, найчастіше — при III стадії РЯ.

2. У хворих з рецидивом серозного РЯ визначено помірний прямий кореляційний зв'язок між експресією CD44s у клітинах первинної пухлини і високим ступенем морфологічної злоякісності останньої (коефіцієнт взаємної спряженості Чупрова 0,65).

3. Експресія молекули міжклітинної адгезії CD44s та маркера проліферації Ki-67 у клітинах серозного РЯ є ознакою агресивності пухлинного процесу і може бути використана для предиктивної оцінки індивідуального прогнозу хвороби як потенційний маркер розвитку рецидивів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Bristow RE, Puri I, Chi DS.** Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; **112**: 265–74.
2. **Wakabayashi MT, Lin PS, Hakim AA.** The role of cytoreductive/debulking surgery in ovarian cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; **6**: 803,10; quiz 811.

3. Свінцицький ВС. Комплексне лікування хворих на злоякісні пухлини яєчника. Автореф дис... докт мед наук. Київ: 2010. 40 с.

4. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol* 2010; **177** (3): 1053–64.

5. Davidowitz RA, Iwanicki MP, Brugge JS. *In vitro* mesothelial clearance assay that models the early steps of ovarian cancer metastasis. *J Vis Exp* 2012; **17** (60); pii: 3888. doi: 10.3791/3888.

6. Brown PO, Palmer C. The preclinical natural history of serous ovarian cancer: defining the target for early detection. *PLoS Med* 2009; **6**: 1–11.

7. Тамаєва ЗЭ. Рецидивы рака яєчника I–IIA стадий (факторы прогноза, лечение). Автореф дис... канд мед наук. М: 2004. 153 с.

8. Kurman RJ, Shih I. Pathogenesis of ovarian cancer: lesson from morphology and molecular biology and clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; **27**: 151–60.

9. Alix-Panabieres C, Pantel K. Plasticity of disseminating cancer cells in patients with epithelial malignancies. *Cancer Metastasis Rev* 2012; **31**: 673–87.

10. Skubitz AP, Pambuccian SE, Argenta PA, Skubitz KM. Differential gene expression identifies subgroups of ovarian carcinoma. *Transl Res* 2006; **148** (5): 223–48.

11. Рябцева ОД, Антипова СВ, Лук'янова НЮ та ін. Індивідуальний прогноз виживаності хворих з урахуванням проліферації та адгезії пухлинних клітин у хворих на серозний рак яєчника. *Онкологія* 2014; **16** (1): 4–6.

12. Tremmel M, Matzke A, Albrecht I, et al. A CD44v6 peptide reveals a role of CD44 in VEGFR-2 signaling and angiogenesis. *Blood* 2009; **114** (25): 5236–44.

13. Saad AF, Hu W, Sood AK. Microenvironment and pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Hormones and Cancer* 2010; **1** (6): 277–90.

14. Zhou DX, Liu YX, Xue YH. Expression of CD44v6 and Its Association with Prognosis in Epithelial Ovarian Carcinomas. *Pathol Res Int* 2012; **908**: 206.

15. Hu L, McArthur C, Jaffe RB. Ovarian cancer stem-like side-population cells are tumorigenic and chemoresistant. *Br J Cancer* 2010; **102**: 1276–83.

16. Jaggupilli A, Elkord E. Significance of CD44 and CD24 as cancer stem cell markers. *Clin Develop Immunol* 2012. Article ID 708036, 11 pages; doi:10.1155/2012/708036.

17. Steffensen KD, Alvero AB, Yang Y, et al. Prevalence of epithelial ovarian cancer stem cells correlates with recurrence in early-stage ovarian cancer. *J Oncol* 2011; doi: 10.1155/2011/620523.

18. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011; **43** (5): 420–32.

MOLECULAR PHENOTYPE OF TUMOR CELLS AS A POTENTIAL MARKER FOR RISK OF RELAPSE IN PATIENTS WITH SEROUS OVARIAN CANCER

O.D. Ryabtseva, G.T. Gardashnikova, S.V. Antipova, N.Y. Lukyanova, M.A. Nadirashvili, L.Z. Polishchuk

Summary. Objective: the purpose of the study is to analyze the frequency of expression marker Ki-67 and CD44s in the primary tumor patients in serous ovarian cancer who develop relapses after cytoreductive surgery and adjuvant polychemotherapy. **Object and methods:** the study included 58 patients with ovarian cancer stage I–III with primary relapse after treatment. **Methods:** clinical, morphological and immunohistochemical, statistical. **Results:** relapses in patients with serous ovarian cancer stage I–III of the most frequently (62,0%) are associated with the expression CD44s in cells of the primary tumor (phenotype CD44s⁺Ki-67⁺ and CD44s⁺Ki-67⁻). The frequency of tumors with these phenotypes increases with the extension of primary tumor process in patients with a high degree of morphological malignancy (the coefficients of mutual conjugacy *Chuprov* indicate moderate interrelationship). **Conclusion:** phenotype CD44s⁺Ki-67⁺ and CD44s⁺Ki-67⁻ of tumor cells in the primary focus of ovarian cancer can be used as potential markers of development of relapses.

Key Words: serous ovarian cancer, malignancy, molecular phenotype, relapses, CD44s.

Адреса для листування:

Поліщук Л.З.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: natulya1@i.ua

Одержано: 28.02.2014