

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Томского НИМЦ

д.б.н., проф., член-корр. РАН

Степанов В.А.

«25» января 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской
академии наук»

от 19 января 2021 г.

Диссертация Ибрагимовой Марины Константиновны «Изменение генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе неoadьювантной химиотерапии: связь с метастазированием» выполнена на базе лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр».

Ибрагимова Марина Константиновна в 2011 г. окончила Национальный Исследовательский Томский государственный университет по специальности «биология». В 2019 году окончила аспирантуру по специальности «Биологические науки».

В период подготовки кандидатской диссертации Ибрагимова М.К. работала в Научно-исследовательском институте онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской Академии Наук» в должности младшего научного сотрудника.

Научный руководитель – Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология (биологические науки).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

В диссертационной работе Ибрагимовой М.К., автором решена актуальная научная проблема – выявлены изменения CNA-генетического ландшафта опухоли молочной железы, которые происходят под действием неoadьювантной химиотерапии и приводят к метастазированию. В ассоциативном исследовании и в эксперименте *in vitro* доказана их роль в индукции дедифференцировки стволовых опухолевых клеток, которая определяет способность опухоли к развитию метастазов.

Поставленные задачи были решены полностью. На основе полученных результатов была сформулирована гипотеза (получены ее доказательства) о способности опухоли к метастазированию за счет эктопической экспрессии генов стволовости при амплификации их локусов. Тем самым обоснован выбор генов стволовости в качестве мишеней для их

ингибирования и профилактики метастазирования, что открывает возможности для разработки новой линейки противоопухолевых препаратов. Амплификации генов стволовости показали высокую прогностическую значимость, как маркеров для оценки способности опухоли к метастазированию и могут быть использованы для определения целесообразности назначения предоперационной химиотерапии и оценки ее эффективности, что позволяет персонализировать назначение предоперационной химиотерапии больным раком молочной железы.

Актуальность представленного исследования

В настоящее время определены многие клиничко-морфологические факторы, позволяющие прогнозировать исход при РМЖ. Однако, считается, что только у 30% пациентов известные прогностические факторы могут с высокой долей вероятности прогнозировать развитие метастазов или благоприятный исход, у подавляющего же большинства пациентов (70%) прогноз исхода заболевания остается неопределенным.

На сегодняшний день механизмы метастазирования до конца не выяснены, нет четкого ответа на спорные вопросы о критических точках этого процесса, воздействие на которые привели бы к предотвращению метастазирования. Все известные прогностические факторы только отчасти затрагивают механизм метастазирования. До сих пор непонятно, почему, при одной и той же локализации опухоли, у одних пациентов развиваются метастазы, а у других пациентов нет, как происходит инициация метастазирования. При раке молочной железы было показано, что если пациентам проводить только операцию, то от 20 до 60% больных, в зависимости от размера опухоли, переживали 5-летний период наблюдения. Все это свидетельствует в пользу того, что проблема, касающаяся механизмов развития и инициации метастазирования, а также основанных на их знании прогностических факторов, до настоящего времени остается нерешенной. Именно поэтому, изучение механизмов метастазирования является одним из основных направлений исследований в современной онкологии.

Химиотерапия, в том числе и неoadьювантная, является системным компонентом лечения РМЖ. По современным данным, химиотерапия, как минимум в 20% случаев может стимулировать появление мутаций, которые приводят к метастазированию и прогрессии заболевания. Неoadьювантная химиотерапия (НХТ), в некоторых случаях, вызывает метастазирование рака молочной железы через ТМЕМ (tumor microenvironment of metastasis)-опосредованный механизм и усиливает метастатическое распространение опухоли. У некоторых пациентов и в эксперименте было показано, что химиотерапия может способствовать этапам процесса метастазирования: стимулировать ЭМП в

опухолевых клетках, инвазию, интравасацию и воспаление. Вне всякого сомнения, можно констатировать, что распространение метастазов имеет высокую степень связанности с клональной эволюцией опухоли, в том числе и с клональной эволюцией в процессе лечения. Очевидно, что рецидив или прогрессирование после ранее достигнутого эффекта обусловлены наличием резистентного клона, который существовал на момент начала терапии и после химиотерапии или возник в процессе проведения химиотерапии. В последнем случае, появившиеся новые клоны, обладают высоким метастатическим потенциалом и оценка их генетического ландшафта в сравнении с опухолью до лечения, покажет какие изменения генетического ландшафта действительно ассоциированы с метастазированием. Проведение химиотерапии больным без клонов способных к метастазированию, сопряжено с опасностью того, что химиопрепараты могут стимулировать клональную эволюцию опухоли и это вызовет появление метастатических клонов. Прогноз возникновения способности к метастазированию в процессе предоперационной терапии представляет значительный интерес.

В этом и состоит основная идея диссертационной работы. Предполагалось исследовать изменения CNA (Copy Number Aberrations – CNA) – генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе предоперационной химиотерапии, чтобы выявить появления новых CNA под действием химиотерапии и их сопряженность с метастазированием. Если таковая подтверждается, то после этого аннотировать гены, локализованные в хромосомных регионах, найти общую систему, которая может участвовать в механизмах метастазирования и подтвердить ее роль в механизмах метастазирования.

Научная новизна исследования

Впервые при исследовании изменения CNA-генетического ландшафта первичной опухоли до лечения, после неoadьювантной химиотерапии и в гематогенных метастазах было установлено, что под действием НХТ в остаточной резидуальной опухоли могут элиминироваться опухолевые клоны и появляться новые клоны, несущие CNA и для гематогенного метастазирования ключевое значение, имеют амплификации. Появление амплификаций ассоциировано со 100% гематогенным метастазированием, а элиминация клонов с амплификациями приводит к благоприятному исходу. Впервые установлены хромосомные регионы, которые появлялись в процессе НХТ и были связаны с развитием метастазов: 3q(26.31-27.1), 5p(15.33-15.2), 6p(25.2-24.2; 21.2-12.2), 7q(11.1-36.3), 8q(11.21-24.3), 9p(24.2-21.2), 10p(15.3-11.1), 10q(21.3-22.2; 25.1-25.2), 12p(13.33-11.22) 13q(12.3-34), 16p(13.3-11.2), 18q(11.1-23) 19p(13.3-12). Показано, что у всех пациентов с метастазами в

резидуальной опухоли наблюдается минимум 2 амплификации из обозначенных регионов. При 1 амплификации или их отсутствии (в том числе и за счет элиминации под действие НХТ) опухоли не метастазировали. Это дало возможность высказать предположение, что генные системы, локализованные в этих регионах, отвечают за реализацию механизмов метастазирования.

Впервые проведен анализ связи частоты 2-х и более амплификаций 3q(26.31-27.1), 5p(15.33-15.2), 6p(25.2-24.2; 21.2-12.2), 7q(11.1-36.3), 8q(11.21-24.3), 9p(24.2-21.2), 10p(15.3-11.1), 10q(21.3-22.2; 25.1-25.2), 12p(13.33-11.22) 13q(12.3-34), 16p(13.3-11.2), 18q(11.1-23) 19p(13.3-12) 8356 больных базы данных TCGA (The Cancer Genome Atlas) со смертностью (по данным ВОЗ) при различных локализациях, который показал исключительно высокий уровень корреляции ($R = 0.842$, $p\text{-level}=0.000011$), что свидетельствует об универсальности наличия/отсутствия 2-х и более амплификаций идентифицированных регионов как маркера исхода заболевания. Это показывает его прямую связь с механизмами метастазирования, которые универсальны, а метастатическая болезнь является основной причиной смерти от онкологических заболеваний.

Впервые было проведено аннотирование генов, находящихся в регионах локализации амплификаций, возникающих под действием неoadьювантной химиотерапии: 3q(26.31-27.1), 5p(15.33-15.2), 6p(25.2-24.2; 21.2-12.2), 7q(11.1-36.3), 8q(11.21-24.3), 9p(24.2-21.2), 10p(15.3-11.1), 10q(21.3-22.2; 25.1-25.2), 12p(13.33-11.22) 13q(12.3-34), 16p(13.3-11.2), 18q(11.1-23) 19p(13.3-12). Было показано, что единственной системой, гены которой представлены во всех этих регионах являются гены системы индукции и поддержания стволового фенотипа клеток и самообновления или гены стволовости, всего в этих регионах локализовано 48 генов стволовости. Помимо участия в индукции стволового фенотипа и роли в самообновлении стволовых клеток, имеют прямое отношение к канцерогенезу и прогрессии опухолей, причем важно то, что урегулирование всех этих генов приводит к усилению метастазирования опухолей, при клинических исследованиях, в системах *in vivo* и к усилению туморогенности и маммосферообразования в системах *in vitro*.

Впервые была изучена экспрессия генов стволовости опухоли до лечения и после НХТ. Было показано, что до лечения у больных без метастазов гиперэкспрессированы только 3/13 генов стволовости, при этом у больных с наличием гематогенного метастазирования гиперэкспрессированы 7 генов стволовости. После проведения НХТ у больных без метастазов гиперэкспрессированы 6 генов стволовости, в группе с метастазами гиперэкспрессированы 11 из 13 генов стволовости.

Впервые проведено исследование влияние амплификации длинного плеча 8 хромосомы на опухолевый транскриптом, независимо от других молекулярно-генетических признаков. Показано, что амплификация 8q с участием региона 8q24 локализации гена стволовости MYC приводит к значительному сдвигу уровня транскрипции большого количества генов именно после воздействия химиотерапии. Для многих из этих генов показана роль в прогрессии опухоли. Этим может быть обусловлена известная связь амплификации 8q с прогрессией опухолей, показанная при многих локализациях. Амплификация 8q с участием региона 8q24, в котором локализован ген MYC, приводит не только к повышению его экспрессии в резидуальной опухоли, но и к повышению факторов WNT- и TGFb-сигналинг, играющих ключевую роль в эпителиально-мезенхимальном переходе и выходе опухолевых клеток из репликативного старения, обусловленного воздействием химиотерапии.

Впервые был проведен эксперимент по индукции стволовой пластичности в популяции нестволовых опухолевых клеток *in vitro* и оценка значения наличия амплификаций 3q, 5p, 6p, 7q, 8q, 9chr, 10p, 10q22.1, 12p, 13q, 16p, 18chr, 19p для ее индукции. На клеточных культурах опухоли молочной железы SK-BR-3, MCF-7 и BT-549 было показано, что отсортированные дифференцированные опухолевые клетки CD44-CD24- культур SK-BR-3 и MCF-7, содержащие ампликации генов стволовости были способны к дедифференцировке под действием ИЛ6 до опухолевых стволовых клеток с образованием маммосфер. Дифференцированные (CD44-CD24-) опухолевые клетки культуры BT-549, которые не имели амплификаций генов стволовости и под действием ИЛ6 не образовывали ОСК и маммосфер. Эти результаты показали, что способность дифференцированных опухолевых клеток к стволовой пластичности и потенциальной возможности формирования метастатических колоний, определяется наличием в их геноме амплификаций локусов генов стволовости.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основе полученных результатов была сформулирована гипотеза и получены ее доказательства о способности опухоли к метастазированию. Приобретение способности к метастазированию происходит при эктопической экспрессии генов стволовости (MYC, SOX2, KLF4, OCT4, NODAL, NOTCH1, NANOG и др) за счет амплификаций их локусов в разных хромосомах опухолевых клеток. Согласно нашей аннотации плечи хромосом, где локализованы гены стволовости это: 3q(26.33; 34), 5p(15.33; 13.1), 6p(24.3; 22.3; 21.33; 21.32), 7q(11.23; 21.13; 31.2; 32.1), 8q(11.21; 24), 9p(21.2), 9q(34.3; 21.13; 31.2, 22.33), 10p(15.2; 13; 12.2; 11.22), 10q22.1, 12p(13.31) 13q(34; 32.3; 22.1; 13.3; 12.2), 16p(11.2; 13.3),

18q(21.1; 21.2) 19p(13.3; 13.2; 13.12). Было показано, что при 2-х и более амплификациях разных хромосом в остаточной резидуальной опухоли резко увеличивается частота метастазирования. Элиминация в процессе предоперационной химиотерапии имеющихся амплификаций приводила к 100% выживаемости. Прямой эксперимент с индукцией стволовой пластичности на первичных культурах опухолевых клеток показал, что дедифференцировка происходит только, если в опухолевых клетках есть 2-е и более амплификации генов стволовости. Полученные нами приоритетные данные о феномене стволовой пластичности опухолевых клеток, его клиническом значении для метастазирования и механизмах его осуществления, дает нам возможность приступить к изучению эффективности ингибирования эктопической экспрессии генов стволовости для подавления способности опухолевых клеток к стволовой пластичности и метастазированию. Тем самым будет обоснован выбор генов стволовости в качестве мишеней для их ингибирования и профилактики метастазирования. Успешная реализация работы даст возможность вплотную подойти к разработке принципиально новой линейки противоопухолевых препаратов, для предотвращения развития метастатической болезни у онкологических больных.

Результаты работы дали основания провести исследования, которые поменяют подходы к назначению химиотерапии в зависимости от способности опухоли к метастазированию. Стала понятна цель неoadьювантной химиотерапии, которая должна быть направлена на элиминацию метастатических клонов опухоли с амплификациями генов стволовости, а не на уничтожение всей опухоли в целом. Эти принципы назначения НХТ могут быть экстраполированы и на другие молекулярные подтипы рака молочной железы и другие локализации опухолей и станут новым направлением персонализированной терапии онкологических больных.

Разработан и получен патент RU № 2682879 от 22 марта 2019 г. «Способ прогнозирования безметастатической выживаемости у больных раком молочной железы на основе экспрессии генов сомато-стволового перехода в резидуальной опухоли после предоперационной терапии». Зарегистрировано 8 баз данных об изменениях генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе НХТ.

Внедрение результатов исследования

Основные положения работы внедрены в учебный план автономной магистерской программы «Трансляционные химические и биомедицинские технологии» Томского государственного университета по курсу «Молекулярная онкология». По материалам диссертации зарегистрированы 2 патента RU № 2682879 и RU №2594251, а также 8 баз

данных (свидетельства о государственной регистрации базы данных № 2020620652, 2020620411, 2019620995, 2019620731, 2019620470, 2019620414, 2019620413, 2018620706).

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Представленные в диссертации материалы являются результатом анализа значительного объема исследований. Работа выполнена на высоком методологическом уровне, полученные данные обработаны с применением современных методов математического анализа, детально проанализированы, с использованием современной вычислительной техники и программного обеспечения. Выводы, сформулированные в диссертации, логически вытекают из представленного материала, научно обоснованы и являются результатом работы, выполненной непосредственно соискателем.

Личное участие автора в получении результатов

Автор самостоятельно изучил и проанализировал литературу по теме диссертации, основная часть экспериментальной работы и анализ полученных результатов выполнены автором лично. Проанализированы данные амбулаторных карт и историй болезней всех больных, включенных в исследование. По результатам исследования созданы 8 баз данных, содержащие данные клинико-морфологических параметров заболевания из амбулаторных карт и историй болезней пациентов, об изменениях генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе НХТ.

Соответствие содержания исследования паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Изменение генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе неoadьювантной химиотерапии: связь с метастазированием», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, соответствует п. 2 паспорта специальности 14.01.12 - онкология (биологические науки).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертации опубликовано 72 печатные работы, отражающих основные положения диссертации, в том числе 18 статей в журналах списка ВАК, из них 12 статей в зарубежных журналах, в том числе 6 статей Q1 и 4 статьи Q2.

По результатам работы разработан и получен патент RU № 2682879 (от 22 марта 2019 г.) «Способ прогнозирования безметастатической выживаемости у больных раком молочной железы на основе экспрессии генов сомато-стволового перехода в резидуальной

опухоли после предоперационной терапии». Получены 8 свидетельств о государственной регистрации баз данных: «База данных изменения количества метастатических клонов в опухоли больных люминальным В раком молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии», «База данных копийности генов WNT – сигналинга в опухоли больных раком молочной железы», «База данных по полногеномной оценке потери гетерозиготности в опухоли больных люминальным В раком молочной железы», «База данных изменения амплификаций генов стволовости в опухоли молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии», «База данных частоты цитобендов с вариациями числа копий в опухоли молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии», «База данных генетического ландшафта больных ранним раком молочной железы», «База данных соматических изменений гена BRCA1 в опухоли молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии», «База данных экспрессии генов сомато-стволового перехода в процессе предоперационной химиотерапии у больных с диагнозом рак молочной железы».

Список основных научных работ соискателя ученой степени

1. Litviakov N.V., Cherdyntseva N.V., Tsyganov M.M., Slonimskaya E.M., Ibragimova M.K., et al. Deletions of multidrug resistance gene loci in breast cancer leads to the down-regulation of its expression and predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy// *Oncotarget*. – 2016. - V. 7, No. 7. - P.7829-7841. (Q1 IF 5,168)
2. Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Litviakov N.V. Natural and chemotherapy-induced clonal evolution of tumors// *Biochemistry (Moscow)*. – 2017. – Т. 82. № 4. – С. 413-425. (Q2 IF 1,97)
3. Deryusheva I.V., Tsyganov M.M., Garbukov E.Y., Ibragimova M.K., et al. Genome-wide association study of loss of heterozygosity and metastasis-free survival in breast cancer patients// *Experimental Oncology*. – 2017. - V. 39.- P. 145–150. (Q3 IF 0,44)
4. Tsyganov M.M, Freidin M.B., Ibragimova M.K., et al. Genetic variability in the regulation of the expression cluster of MDR genes in patients with breast cancer// *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2017.- V. 80, N.2.- P.251-260 (Q1 IF 3,033)
5. Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Slonimskaya E.M., et al. Copy number aberrations landscape of a breast tumor, connection with the efficiency of neoadjuvant chemotherapy// *AIP Conference Proceedings*. – 2017.- V. 1882, N.020026. (Q4 IF 1,3)
6. Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Писарева Л.Ф., Литвяков Н.В. Вирус-ассоциированный рак молочной железы (обзор и мета-анализ)// *Вопросы онкологии*. – 2018.- Т. 64, № 1.- С. 15-27. (IF 0,3)
7. Слонимская Е.М., Казанцева П.В., Литвяков Н.В., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., и др. Опыт персонализированного назначения неoadъювантной химиотерапии больным раком молочной железы: проспективное исследование// *Фарматека*. – 2018. № 7 (360).- С. 64-70. (IF 0,457)
8. Tanas A.S., Sigin V.O., Kalinkin A.I., Litviakov N.V., Slonimskaya E.M., Ibragimova M.K., et al. Genome-wide methylotyping resolves breast cancer epigenetic heterogeneity and

- suggests novel therapeutic perspectives// Epigenomics. – 2019.- V. 11, N. 6.- P. 605-617. (Q1 IF 4,061)
9. Казанцева П.В., Слонимская Е.М., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., и др. Предиктивная и прогностическая значимость амплификаций генов стволовости в опухоли молочной железы больных, получавших неoadъювантную химиотерапию// Фарматека. – 2019.- Т. 26, № 7.- С. 50-56. (IF 0,457)
 10. Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Pevzner A.M., et al. Amplification of stem genes - new potential metastatic markers in patients with an early form of breast cancer// Journal of Korean Medical Science. – 2019.- V. 34(49).- e312. (Q2 IF 1,791)
 11. Litviakov N.V., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., et al. Neoadjuvant chemotherapy induces the appearance of new copy number aberrations in a breast tumor and this associated with metastasis// Current Cancer Drug Targets. – 2020.- V. 20, I. 9.- P. 681-688. (Q1 IF 2,9)
 12. Litviakov N., Ibragimova M., Tsyganov M., et al. Amplifications of stemness genes and the capacity of breast tumors for metastasis// Oncotarget. – 2020.- V. 11, No. 21.- P. 1988-2001. (Q1 IF 5,1)
 13. Sigin V.O., Kalinkin A.I., Kuznetsova E.B., Simonova O.A., Chesnokova G.G., Litviakov N.V., Slonimskaya E.M., Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., et al. DNA methylation markers panel can improve prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in luminal B breast cancer// Scientific Reports. – 2020.- V. 11.- Article number: 9239. (Q1 IF 4,558)
 14. Litviakov N.V., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., et al. Association of the combination of stemness gene amplifications and copy number aberrations of WNT-signaling genes in breast tumors with metastasis// Siberian Journal of Oncology. – 2020.- V.- 19(3).- P. 78–88. (Q4 IF 0,598)
 15. Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В. Аберрации числа копий в геноме опухоли молочной железы люминального подтипа В// Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19(3).- С.22–28. (Q4 IF 0,31)
 16. Litviakov N.V., Bychkov V.A., Stakheeva M.N., Ibragimova M.K., et al. Breast tumour cell subpopulations with expression of the MYC and OCT4 proteins// Journal of Molecular Histology. – 2020. – V.- 51.- P. 717–728. (Q2 IF 2,531)
 17. Pevzner A., Tsyganov M., Ibragimova M., et al. Mutations of BRCA1 gene in a tumor tissue and effectiveness of preoperative taxotere therapy in patients with luminal B breast cancer// Gene Reports. – 2020. – V. 21., Article number: 100859. (Q4 IF 2,98)
 18. Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Pevzner A.M., Litviakov N.V. Transcriptome of breast tumors with different amplification status of the long arm of chromosome 8// Anticancer research. – 2021. – 41(1)., P.187-95. (Q2 IF 1,938)

Заключение

Диссертационная работа Ибрагимовой Марины Константиновны на тему «Изменение генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии: связь с метастазированием», является законченной научно-исследовательской работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от

21.04.2016 N 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертационная работа Ибрагимовой М.К. на тему «Изменение генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии: связь с метастазированием» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология (биологические науки).

Заключение принято на заседании научно-экспертного совета НИИ онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Присутствовало на заседании 22 человека. Из них 21 чел. – члены научно-экспертного совета. Результаты голосования: «за» - 21 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 07 от 28 декабря 2020 г.

Председатель научно-экспертного совета,
Заслуженный деятель науки,
д.м.н., профессор

Коломиец Л. А.

Подпись Коломиец Л. А.
УДОСТОВЕРЯЮ:

Дата 29 января 2021

Ученый секретарь Томского НИМЦ
кандидат биологических наук



Хитринская И.Ю.

Контактная информация:
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», научно-исследовательский институт онкологии
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
телефон 8 (3822) 51-10-39; 8 (3822) 51-33-06
e-mail: onco@tnimc.ru