

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ МЕТАСТАЗЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО
РАКА ЛЕГКОГО: ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРЕВЕНТИВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

Андрей Викторович Ларюков^{1,2}, Рустем Шамильевич Хасанов²,
Елена Константиновна Ларюкова²

¹Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ,
420019, г. Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29, ²Казанская государственная
медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11, e-mail: larioukov@mail.ru

Реферат. Для улучшения ранней диагностики церебральных метастазов периферического немелкоклеточного рака легкого было проведено многоэтапное исследование. Основываясь на данных ретроспективного анализа и клинического материала проанализирована частота метастатического поражения головного мозга у больных периферическим немелкоклеточным раком легкого. Изучена зависимость частоты церебральных метастазов от размеров, гистологической структуры первичной опухоли и поражения регионарных лимфатических узлов. Показано достоверное улучшение выявляемости церебральных метастазов периферического немелкоклеточного рака легкого при превентивном использовании МРТ. Сопоставлены диагностические возможности МРТ с внутривенным контрастированием и ПЭТ/КТ с 11С-метионином в выявлении церебральных метастазов.

Ключевые слова: периферический немелкоклеточный рак легкого (ПРНЛ), церебральные метастазы, магнитно-резонансная томография (МРТ), ПЭТ/КТ с 11С-метионином.

CEREBRAL METASTASES OF PERIPHERAL
NON-SMALL CELL LUNG CANCER: THE ROLE
OF PREVENTIVE USE OF MODERN VISUALIZATION
METHODS IN EARLY DIAGNOSIS

Andrey V. Laryukov, Rustem Sh., Hasanov,
Elena K. Laryukova

¹Republic Clinical Oncology Dispenser, Kazan, Sibirsky tract,
29, ²Kazan State Medical Academy, 420012, Kazan,
Mushtari str, 11, e-mail: larioukov@mail.ru

Authors conducted a multi-stage study to improve the early diagnosis of cerebral metastases of peripheral non-small cell lung cancer (PNSCLC). Based on the data of retrospective analysis and clinical material, the frequency of metastatic brain disease in patients with PNSCLC was analyzed. The dependence of the frequency of cerebral metastases on size, histological structure of the primary tumor, and the involvement of regional lymph nodes was studied. A preventive use of MRI in the detection of cerebral metastases of PNSCLC demonstrated significant improvement. The diagnostic capabilities of MRI with intravenous contrast and PET/CT with 11C-methionine in the detection of cerebral metastases are compared.

Key words: peripheral non-small cell lung cancer (PNSCLC), cerebral metastases, magnetic-resonance imaging (MRI), 11C-met PET/CT.

Одним из основных источников метастазов в головной мозг является рак легкого. На его долю приходится 40–50% случаев [8, 10]. Эпидемиология метастатического поражения головного мозга недостаточно изучена, их встречаемость недооценена по данным литературы [11]. Это объясняется скрытно протекающими случаями, не вызывающими существенных жалоб у пациентов и подозрений клиницистов [16].

При метастатическом поражении головного мозга клинические жалобы зависят от локализации очага. Клиническая симптоматика связана, как правило, с прямым механическим воздействием опухоли на ткань мозга, либо вовлечением в процесс близкорасположенных отделов, их смещением и отеком окружающего мозгового вещества. Нередко признаки повышенного внутричерепного давления отсутствуют, поздно появляются застойные изменения сосков зрительных нервов, очаговые симптомы могут быть слабо выражены либо не иметь четкой локализации. Это обусловлено небольшими размерами метастатических очагов, поражением функционально незначимых «немых зон», наличием нескольких очагов в головном мозге [7, 3, 22]. Клинические симптомы метастатического поражения головного мозга часто являются неспецифическими, аналогичная клиническая картина может встречаться у лиц пожилого возраста, страдающих гипертонической болезнью, атеросклерозом сосудов головного мозга [1].

Нередко наблюдается бессимптомное течение метастатического поражения головного мозга, что наиболее характерно именно для рака легкого [17, 19].

К.Р. Fink, J.R. Fink (2013) [15] указывают, что в 60–75% случаев метастатическое поражение

головного мозга при раке легкого протекает бессимптомно. Встречаются единичные указания на высокую частоту бессимптомно протекающих церебральных метастазов у пациентов с раком легкого. S. Kruger, F.M. Mottaghy, A.K. Buck et al. (2011) [18] выявляли метастатическое поражение головного мозга у 21% неврологически асимптомных больных раком легкого по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). A. Ali., J.R. Goffin, A. Arnold et al. (2013) [11] приводят данные, основанные на результатах обследования 91 пациента с немелкоклеточным раком легкого (НРЛ) с метастатическим поражением головного мозга. В их исследовании у 50% больных НРЛ метастатическое поражение головного мозга выявлено одновременно с первичным очагом в легком.

Пятилетняя выживаемость потенциально курабельных больных периферическим немелкоклеточным раком легкого (ПНРЛ) остается низкой, несмотря на проведение радикального хирургического лечения и использование современных методик консервативной терапии [21]. Нередко причиной этого являются своевременно нераспознанные отдаленные метастазы, в частности метастазы в головной мозг, и как следствие неверно оцененная стадия заболевания и неадекватно выбранная лечебная тактика.

Исследователи, выявившие при аутопсии метастазы в головной мозг у больных раком легкого, умерших в течение одного года после оперативного вмешательства высказывают точку зрения, что метастазы в головной мозг уже имелись до оперативного вмешательства, не проявляли себя клинически и своевременно не диагностировались [9]. Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день отсутствует единый подход к формированию алгоритма использования обязательных методов лучевой диагностики у пациентов с раком легкого.

Модернизация и расширение парка диагностического оборудования создает предпосылки для адекватного использования современных методов диагностики, в частности МРТ в своевременном выявлении метастазов рака легкого в головной мозг на дооперационном этапе с целью уточнения стадии процесса и выбора эффективного и рационального метода лечения. Однако высокая стоимость МРТ-исследования и недостаточная техническая оснащенность лечебных учреждений дает основание относить этот метод к дополнительным, который применяется лишь при наличии клинических показаний [9]. Ряд авторов утверж-

дает о целесообразности использования лучевых методов диагностики для исключения церебральных метастазов у больных раком легкого лишь при наличии неврологических симптомов [13]. В то же время, А.Х. Трахтенберг, Г.А. Франк, В.В. Поддубный (2007) [9] настаивают на включении исследования головного мозга в алгоритм обязательных обследований пациентов с раком легкого.

Прогноз количества случаев метастатического поражения головного мозга многократно превышает реальное число выявляемых метастазов (4%). Прогнозируемое количество больных с метастатическим поражением центральной нервной системы, рассчитанное на основании литературных данных составляет 21%. Значительное несоответствие между прогнозируемым и выявленным количеством больных с метастатическим поражением головного мозга при раке легкого должно явиться основанием для пересмотра алгоритма лучевых методов диагностики [2].

Вопросы диагностики, прогноза и лечения рака легкого традиционно рассматриваются независимо от гистогенеза, локализации и размеров первичного очага в легком. В литературе нам встретились лишь единичные сообщения о попытках проведения анализа зависимости частоты и локализации метастазов в головной мозг от гистологической структуры, локализации и размеров первичной опухоли легкого [6, 14].

Цель исследования – улучшение ранней диагностики церебральных метастазов ПНРЛ на основании использования персонифицированных подходов к применению современных методов визуализации.

Материалы исследования. Проведено многоэтапное исследование, включающее:

- ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 1473 больных ПНРЛ у которых РКТ и МРТ головного мозга проводили при наличии клинических проявлений;
- обследование 71 пациента ПНРЛ, которым превентивно, вне зависимости от наличия клинических проявлений поражения головного мозга проводили МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием с целью раннего выявления церебральных метастазов;
- для детального изучения особенностей и сроков возникновения церебральных метастазов проанализированы результаты МРТ головного мозга с внутривенным введением парамагнитного

контрастного препарата у 47 больных с метастатическим поражением головного мозга;

- проведено сравнение диагностической значимости МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием и ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином в раннем выявлении церебральных метастазов у 20 больных ПНРЛ.

Методы исследования. Всем больным ПНРЛ проводился общепринятый комплекс обследования, включающий рентгенографию и рентгеновскую компьютерную томографию грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и шейно-надключичных областей, бронхоскопию с биопсией и последующим гистологическим исследованием, общеклинические исследования.

МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием проводилась на высокопольном МР-томографе «Signa Excite 1,5T» (GE, США), с напряженностью магнитного поля 1,5Тл. Использовали специализированную жесткую катушку для исследования головного мозга. Исследование выполняли в трех взаимоперпендикулярных проекциях, в режимах T1, T2 с толщиной среза 5 мм, межсрезовый промежуток 1 мм, сагиттальная проекция, толщина среза 5 мм. Проводилось диффузионно-взвешенное исследование (DWI) со значением b-фактора=1000. Всем больным проводилось исследование в режиме 3D-EPI с внутривенным введением парамагнитного контрастного препарата в объеме 15-20 мл, толщиной среза составляла 1 мм.

Позитронно-эмиссионная томография головного мозга с ¹¹C-метионином, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином) проводилась на совмещенных диагностических ПЭТ/КТ томографах Discovery 600/Discovery 690 (GE, USA).

Первым этапом проводили КТ-исследование, при котором использовался протокол ПЭТ/КТ-сканирования, согласно которому область сбора ПЭТ данных устанавливали по топограмме КТ. Сканированию подвергалась голова пациента с захватом всего головного мозга. После проведения КТ-исследования запускался протокол ПЭТ сканирования в том же объеме.

ПЭТ исследование выполняли по стандартному клиническому протоколу, время ПЭТ исследования составляло 6 минут, начиная с 10-й минуты после введения ¹¹C-метионина.

Выполнялось совмещение и реконструкция полученных изображений.

Статистическая обработка данных исследования производилась с использованием программного пакета Statistica 6.0. Компьютерная обработка проводилась с учетом ошибки доли и доверительного интервала. При сравнении показателей критерием статистической значимости различий считали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Для совершенствования алгоритма обследования больных ПНРЛ, проанализированы результаты ретроспективного анализа 1473 историй болезни и амбулаторных карт больных ПНРЛ. Следует отметить, что методы визуализации с целью выявления церебральных метастазов у этой группы больных использовались лишь при наличии жалоб и клинических проявлений.

Проведен анализ частоты отдаленных метастазов вообще и церебральных метастазов в частности, изучена зависимость частоты церебральных метастазов от гистологической структуры, размеров первичной опухоли и состояния регионарных лимфатических узлов.

Выявлено отсутствие достоверной зависимости частоты церебральных метастазов ($p < 0,05$) от размера первичной опухоли легкого и состояния регионарных лимфатических узлов. Однако установлено преобладание поражения головного мозга у больных с размером опухоли T2. Вместе с тем отмечено, что при аденокарциноме и плоскоклеточном варианте ПРЛ церебральные метастазы возникают достоверно чаще ($p < 0,05$) [4].

Церебральные метастазы были выявлены у 34 (2,3%) больных ПНРЛ в данной группе. Необходимо отметить, что частота выявленных церебральных метастазов у больных группы ретроспективного анализа оказалась ниже ожидаемой [5]. Это явилось предпосылкой для проведения следующего этапа исследования, при котором 71 больному с верифицированным ПНРЛ была проведена МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием вне зависимости от наличия клинических симптомов метастатического поражения головного мозга. Метастазы в головной мозг выявлены у 7 (9,8%) больных ПНРЛ. Превентивное использование МРТ головного мозга позволило достоверно ($p < 0,05$) улучшить раннюю выявляемость церебральных метастазов у больных ПНРЛ.

Для оценки сроков выявления церебральных метастазов ПНРЛ при превентивном использовании современных методов визуализации, а так же уточнения зависимости их частоты от гистоло-

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ МЕТАСТАЗЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО: ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРЕВЕНТИВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

гической структуры, размеров первичной опухоли и состояния регионарных лимфатических узлов был проведен анализ результатов обследования 47 больных ПНРЛ с метастатическим поражением головного мозга.

Данную группу составили несколько категорий больных: потенциально операбельные больные ПНРЛ до оперативного этапа лечения, больные ПНРЛ на ранних сроках после проведенного оперативного лечения, больные ПНРЛ на отдаленных сроках после оперативного лечения при появлении у них клинических симптомов очагового поражения головного мозга.

В зависимости от размеров первичной опухоли легкого больные распределились следующим образом: с размером первичной опухоли T1 – 2, T2 – 37, T3 – 7, T4 – 1.

от размеров первичной опухоли и состояния регионарных лимфатических узлов не выявлено ($p > 0,05$). Результаты перечисленных показателей в данной группе (47 больных) оказались аналогичным таковым в группе ретроспективного анализа (1473 больных), что подтверждает убедительность полученных нами данных.

Анализируя сроки выявления церебральных метастазов у больных ПНРЛ (табл. 2) по данным МРТ головного мозга можно отметить, что у 14 (29,8%) потенциально операбельных больных метастатическое поражение головного мозга выявлено уже при первом обращении, а у 10 (21,3%) на сроках не позднее 4 месяцев после проведенного оперативного лечения опухоли легкого. МРТ головного мозга этим больным до оперативного лечения не проводилось по

Таблица 1

Распределение больных ПНРЛ с метастатическим поражением головного мозга в зависимости от гистологической структуры первичной опухоли (n=47).

Гистологический вариант	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома	Крупноклеточный рак	Железисто-плоскоклеточный	Низкодифференцированный рак
Число больных	17	23	3	2	2

Таблица 2

Сроки выявления метастазов в головной мозг по данным МРТ у потенциально операбельных больных ПНРЛ с учетом гистологического варианта первичной опухоли (47 пациентов)

«Экспозиция»	Число больных	Гистологическая структура
При обращении	14	Аденокарцинома (8) Плоскоклеточный (5) Низкодифференцированный (1)
3–4 месяца	10	Аденокарцинома (6) Плоскоклеточный (4)
5–7 месяцев	14	Аденокарцинома (8) Плоскоклеточный (4) Крупноклеточный (1) Низкодифференцированный (1)
12 месяцев	5	Аденокарцинома (1) Плоскоклеточный (2) Крупноклеточный (2)
18 месяцев	2	Аденокарцинома (2)
Более 3 лет	2	Железисто-плоскоклеточный (2)

Распределение больных ПНРЛ с метастатическим поражением головного мозга в зависимости от гистологической структуры первичной опухоли представлено в табл. 1.

Анализ сводных данных выявил статистически значимое преобладание ($p < 0,05$) частоты метастатического поражения головного мозга у больных ПНРЛ при аденокарциноме и плоскоклеточном варианте рака легкого. Статистически значимой зависимости частоты церебральных метастазов

различным причинам, но, вероятно, имело место до операции, а стадия опухолевого процесса была неадекватно оценена. Таким образом, у 24 (51%) потенциально операбельных больных ПНРЛ метастатическое поражение головного мозга имело место до оперативного лечения.

Высокая оценка диагностических возможностей МРТ с внутривенным контрастированием в выявлении церебральных метастазов не исключает интереса к их сравнению с возможностями

ПЭТ/КТ головного мозга с 11С-метионином [20]. Существует точка зрения о высокой чувствительности метода и его эффективности в выявлении асимптомных церебральных метастазов [12].

Нами было проведено сравнение диагностических возможностей МРТ с внутривенным контрастированием и ПЭТ/КТ головного мозга с 11С-метионином в выявлении церебральных метастазов у 20 больных ПНРЛ.

По данным МРТ с внутривенным введением парамагнитных контрастных препаратов у 15 больных ПНРЛ выявлены множественные метастатические очаги в головном мозге. Размеры выявленных очагов варьировали от 3 мм до 21 мм. Количество очагов поражения составляло от 3 до 14. Очаги метастатического поражения локализовались преимущественно в больших полушариях мозга на границе серого и белого вещества и в мозжечке.

Всем больным с метастатическим поражением головного мозга была проведена ПЭТ/КТ с 11С-метионином. Сравнивали количество, размеры и локализацию очагов повышенного захвата РФП с результатами, полученными при МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.

При размерах метастатических очагов, превышающих 5 мм результаты МРТ с внутривенным контрастированием и ПЭТ/КТ с 11С-метионином были идентичными. Очаги размером менее 4-5 мм, выявленные при МРТ с контрастированием не визуализировались при ПЭТ/КТ с 11С-метионином.

Полученные данные обусловлены ограничением разрешающей возможности метода ПЭТ и недостаточной визуализацией очагов небольших размеров при РКТ, особенно при отсутствии или маловыраженном перифокальном отеке.

ВЫВОДЫ

1. Превентивное использование МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием у больных ПНРЛ позволяет достоверно улучшить выявление церебральных метастазов.

2. Выявлено достоверное преобладание метастатического поражения головного мозга у больных с аденокарциномой и плоскоклеточным вариантом ПНРЛ.

3. Несмотря на отсутствие достоверной зависимости частоты церебральных метастазов ПНРЛ от размеров первичной опухоли, отмечено

преобладание пациентов с метастатическим поражением, начиная с Т2 и выше.

4. Преобладающие сроки выявления церебральных метастазов у потенциально операбельных больных ПНРЛ составили от 0 до 4 месяцев.

5. Сравнение диагностических возможностей МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием и ПЭТ/КТ с 11С-метионином показало большую диагностическую ценность МРТ в выявлении метастатического поражения головного мозга.

Таким образом, следует отметить безусловную необходимость превентивного использования МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием у потенциально операбельных больных ПНРЛ, независимо от наличия или отсутствия клинической симптоматики поражения головного мозга, начиная с размера первичной опухоли Т2, с аденокарциномой, плоскоклеточным вариантом и низкодифференцированным раком, что позволит своевременно выявить церебральные метастазы, уточнить стадию заболевания и выбрать адекватную лечебную тактику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабчин И.С., Бабчина И.П., Калкун В.Р. Метастатический рак головного мозга. Ленинград, 1974. 246 с.
2. Данилов В.И., Хасанов Р.Ш., Алексеев А.Г. и др. О совершенствовании медицинской помощи больным с метастатическими опухолями центральной нервной системы в республике Татарстан // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93, №2. С. 241–245.
3. Захаров Е.М., Цапурина Е.В. Лучевая диагностика метастазов головного мозга // Медицинский альманах. 2011. №1(14). С. 68–74.
4. Ларюков А.В., Ларюкова Е.К. Лучевые методы диагностики в оценке распространенности периферического немелкоклеточного рака легкого // Казанский медицинский журнал. 2015. №1. С.16–21.
5. Насхлеташвили Д.Р., Абсалямова О.В., Алешин В.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга // Злокачественные опухоли. 2015. №4. С.80–98.
6. Ротин Д.Л., Паклина О.В., Кобяков Г.Л. и др. Клинико-морфологические факторы прогноза при метастазах рака легкого в головной мозг // Вопросы нейрохирургии. 2013. №1. С. 24–29.
7. Рябуха Д.О. Клинико-диагностические особенности церебральных метастазов рака легкого: автореф. дисс... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону. 2010. 24 с.
8. Сидоренко В.В. МРТ в диагностике и моделировании нейрохирургических вмешательств при метастазах опухолей в головной мозг: автореф. дисс... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
9. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Поддубный В.В. Особенности диагностики и лечения крупноклеточного рака

легкого // Российский онкологический журнал. 2007. №3. С.4–8.

10. Ahmad M., Ayub Z., Khan Y. Sites of primary malignancies in patients with brain metastases // *JPMI*. 2005. Vol.19. №3. P. 266–169.

11. Ali A., Goffin J.R., Arnold A. et al. Survival of patients with NSCLC after diagnosis of brain metastases // *Current Oncology*. 2013. Vol. 20. №4. P. 300–306.

12. Almubarak M., Virani S., Marano G. et al. Role of staging PET/CT scanning in detecting brain metastases in small cell lung cancer // *Journal of clinical oncology*. 2010. Vol. 28, №15. P. 181–186.

13. D'Addario G., Fruh M., Reck M. Metastatic NSCLC: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. 2010. Vol.21. №5. P. 116–119.

14. Davies M. Targeted therapy for brain metastases // *Adv. Pharmacol.* 2012. № 65. P. 109–142.

15. Fink K.R., Fink J.R. Imaging of brain metastases // *Surgical Neurology International*. 2013. №4. P. 209–219.

16. Glazer G. Radiologic staging of lung cancer using CT and MRI // *Chest*. 2004. №96. P. 44–47.

17. Kavacs K. Metastatic cancer of the pituitary gland // *Oncology*. 2005. Vol.27. P. 533–542.

18. Kruger S., Mottaghy F.M., Buck A.K. et al. Brain metastasis in lung cancer. Comparison of cerebral MRI and 18F-FDG-PET/CT for diagnosis in the initial staging // *Nuklearmedizin*. 2011. №50(3). P. 101–106.

19. Maschio M. Brain tumor-related epilepsy // *Curr. Neuropharmacol.* 2012. №10(2). P. 124–133.

20. Palumbo B., Buresta T., Nuoli S. SPECT and PET serve as molecular imaging techniques and in vivo biomarkers for brain metastases // *Int.J.Mol.Sci.* 2014. №15(6). P. 9878–9893.

21. Scagliotti G. Symptoms, signs and staging of lung cancer // *Carcinoma of the lung*. 1995. Vol.1. №1. P. 102–132.

22. Wen P., Lofthilf J. Brain metastasis // *Curr. Treat options oncol.* 2009. №1. P.447–458.

REFERENCES

1. Babchin I.S., Babchina I.P., Kalkun V.R. *Metastaticheskii rak golovnogo mozga*. Leningrad, 1974. 246 p. (in Russian)

2. Danilov V.I., Khasanov R.Sh., Alekseev A.G. et al. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2012. Vol. 93, №2. pp. 241–245. (in Russian)

3. Zakharov E.M., Tsapurina E.V. *Meditsinskii al'manakh*. 2011. №1(14). pp. 68–74. (in Russian)

4. Laryukov A.V., Laryukova E.K. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2015. №1. pp.16–21. (in Russian)

5. Naskhletashvili D.R., Absalyamova O.V., Aleshin V.A. et al. *Zlokachestvennye opukholi*. 2015. №4. pp. 80–98. (in Russian)

6. Rotin D.L., Paklina O.V., Kobayakov G.L. et al. *Voprosy neirokhirurgii*. 2013. №1. pp. 24–29.

7. Ryabukha D.O. *Extended abstract of PhD dissertation (Medicine)*. Rostov-on-Don. 2010. 24 p. (in Russian)

8. Sidorenko V.V. *Extended abstract of PhD dissertation (Medicine)*. Moscow, 2009. 24 p. (in Russian)

9. Trakhtenberg A.Kh., Frank G.A., Poddubnyi V.V. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. 2007. №3. pp. 4–8. (in Russian)

Поступила 22.05.17