

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N12.](#)

Текущий раздел: **Урология**

Химиотерапия в комбинированном лечении местно-распространенного рака мочевого пузыря.

Чернышев И.В., Перепечин Д.В., Ульбашев А.М.

ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ, г.Москва.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/ulbash_v12.htm

Статья опубликована 29 сентября 2012 года.

Контактная информация:

Рабочий адрес: 105425 г.Москва, ул. 3^я Парковая, дом 51, ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ, тел.: +7 (926)993-24-11.

Чернышев Игорь Владиславович – д.м.н., заместитель директора по научно-лечебной работе ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ, телефон (моб.): 8(926)993-24-11, e-mail: Aizek@nm.ru

Перепечин Дмитрий Владимирович – с.н.с. отдела онкоурологии ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ, телефон (моб.): 8(910)406-83-97, e-mail: medcraft@mail.ru

Ульбашев Азамат Мухадинович – м.н.с. отдела андрологии и репродукции человека ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ, телефон (моб.): 8(926)993-24-11, e-mail: Aizek@nm.ru

Контактное лицо: Ульбашев Азамат Мухадинович, e-mail: Aizek@nm.ru

Резюме

Проведение комбинированного лечения местно-распространенного рака мочевого пузыря значительно улучшает показатели выживаемости. В статье рассмотрены факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость, выполнено сравнение эффективности режимов проведения системной полихимиотерапии. Проведена оценка качества жизни и токсичности системной химиотерапии в различных режимах. Статья заключается тезисом о том, что системная химиотерапия в адъювантном и неоадъювантном режимах в сочетании с радикальной цистэктомией при лечении местно-распространенного рака мочевого пузыря, позволяют добиться лучших показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: *местно-распространенный рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, комбинированное лечение, неоадъювантная, адъювантная, системная полихимиотерапия.*

Chemotherapy in the combined treatment of locally advanced bladder cancer.

Chernyshev I.V., MD, Perepechin D.V., Ph.D., Ulbashev A.M.

Department of Health and Social Development of Russian Federation Federal Budget

State Institution "Research Institute of Urology"

Summary

The combined treatment of locally advanced bladder cancer improves survival rates significantly, which is especially important for people of working age. The article deals with factors affecting overall and disease-free survival and compares various programs of systemic chemotherapy. The authors conclude that the early diagnosis and multimodality treatment for the locally advanced bladder cancer can achieve higher overall and disease-free survival, maintaining and sometimes improving the patients' quality of life.

Keywords: *locally advanced bladder cancer, radical cystectomy, combined treatment, neo-adjuvant, adjuvant, systemic chemotherapy.*

Оглавление:

Введение

Цель исследования

Материалы и методы

Результаты исследования

Обсуждение результатов

Список литературы

Введение

В структуре онкологической заболеваемости Российской Федерации на урологические локализации приходится 5,45%. По расчётным данным в 2009 г. в России абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака мочевого пузыря (РМП) составило 12328 человек, что соответствует в среднем ежедневной регистрации 34 случаев. Среднегодовой темп прироста равен 0,92%. На конец 2009 г. в России было 76303 больных РМП, что составляет 53,8 на 100 000 населения. Рост заболеваемости населения Российской Федерации РМП за последние 10 лет составляет 22,57% [19,20].

При дебюте заболевания клинические проявления РМП не всегда выражены, из-за чего отмечается поздняя обращаемость больных. Растет ранняя диагностика РМП, но все ещё

более чем у 1/3 вновь выявленных больных устанавливается III и IV клинические стадии онкологического процесса [19,20]. Согласно международной классификации онкологических заболеваний по TNM, (2009 г.), к местно-распространенному раку мочевого пузыря относят инвазивный рак в стадиях T_{3-4a} N₀₋₃ M₀ [8].

Доля лиц, закончивших лечение из числа вновь выявленных больных РМП за 2006 и 2009 годы, составляет соответственно: только хирургическим методом - 58,1% и 59,1%, комбинированным – 36,6% и 37,0%, только лекарственным лечением - 1,7% и 3,9%, с применением хирургического метода лечения – 94,7% и 96,1% [19,20]. Приведенные данные свидетельствуют, что продолжает оставаться высоким процент применения только одного метода лечения и, как правило, хирургического. Это свидетельствует об отсутствии изменений в подходе к лечению этого контингента больных.

«Золотым стандартом» лечения инвазивного местно-распространенного РМП является оргауноносящая операция – цистэктомия (ЦЭ) [6,7,9,10,13,14,15,18].

При проведении комбинированного лечения, помимо хирургического метода, применяется химиотерапия. Преимущество химиотерапии в комбинации с хирургическим лечением заключается в возможности воздействия не только на опухоль, но и пути регионарного и отдаленного метастазирования [12,14,15,16,17].

Оценка результатов лечения местно-распространенного рака мочевого пузыря показала, что локальное лечение – цистэктомия, лучевая терапия или их комбинация может контролировать течение заболевания примерно у 50% больных. Развитие местного рецидива, метастазов ведет к дальнейшему прогрессированию и распространению заболевания. Поиск дальнейших видов лечения привел к изучению эффективности различных химиопрепаратов в режиме монотерапии, а также их комбинаций. Данные исследований, опубликованные в литературе, показали, что регрессия опухоли варьировала от 20% в случае применения единичных препаратов до 70%, при использовании комбинированной терапии. При местно-распространенном раке мочевого пузыря лечение проводится с включением препаратов платины (цисплатин или карбоплатин), если у пациентов нет противопоказаний к этим лекарствам. Схемы M-VAC и GP являются наиболее эффективными у больных инвазивным раком мочевого пузыря [4,5,6,7,10,11].

В 2005 году был опубликован мета-анализ, основанный на изучении 11 международных исследований, на 3005 пациентах с применением препаратов платины в неоадьювантном режиме. Результаты подтверждают увеличение общей 5-летней выживаемости в 5% случаев и безрецидивной выживаемости в 9% [1,2,3,4,7,9].

В одном из исследований последних лет были оценены результаты двух лечебных подходов у больных, подвергшихся цистэктомии при местно-распространенном РМП. Одна группа больных получала как неоадьювантную химиотерапию, так и адьювантную, вторая группа больных получала только курсы послеоперационного лечения. При медиане наблюдения за больными 6,8 года 58% больных во второй группе не имели рецидива заболевания. Хотя статистически достоверной разницы между обеими группами получено не было, эти данные значительно превосходили результаты лечения аналогичной группы больных, перенесших только адьювантную терапию, где лишь 30% больных не имели рецидива заболевания [6]. Этим исследованием была подтверждена роль системной химиотерапии в лечении местно-распространенного РМП.

Перспективной является усовершенствованная в МНИОИ им. П.А. Герцена технология неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) инвазивного РМП с использованием нового режима введения гемцитабина и производных платины. Больные, ответившие на проведение неоадьювантной химиотерапии, получили еще 3 курса химиотерапии по прежней схеме в адьювантном режиме (АХТ). Объективный ответ на проведенное лечение отмечен у 21 (44,7%) больного. Дополнительно у 19 (40,4%) больных получена стабилизация процесса [18].

В настоящее время имеются разногласия в тактике лечения местно-распространенного рака мочевого пузыря [1,2,10]. Представляя накопленный клинический опыт, мы посвятили предложенную работу оценке эффективности комбинации химиотерапии с хирургическими методами лечения местно-распространенного РМП.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных местно-распространенным РМП.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Материалы и методы

В ФГУ «Научно-исследовательский институт урологии» Минздравсоцразвития Российской Федерации с 2001 по 2011 годы находилось на лечении 132 больных местно-распространенным РМП. Ретроспективное изучение отдаленных результатов лечения данной группы больных и составило основу настоящей работы.

Среди больных мужчин было 124, что составило 93,9 % , а женщин 8 (6,1 %).Наибольшее количество пациентов было в возрасте от 61 до 70 лет (39,4 %), средний возраст $59,9 \pm 8,59$ года.

Перед оперативным вмешательством диагноз был морфологически верифицирован с помощью уретроцистоскопии с полифокальной биопсией мочевого пузыря, задней уретры. Во всех случаях установлен переходно-клеточный рак.

Всем пациентам, вошедшим в исследование, проведена операция радикальной цистэктомии с расширенной лимфодиссекцией. При гистологическом подтверждении наличия опухолевого процесса в задней уретре у мужчин производилась уретрэктомия. После операции радикальной цистэктомии выполнялась замещающая кишечная пластика мочевого пузыря с применением различных методик деривации мочи: 91 пациенту – наложение илеумкондуита (операция Брикера), 32 пациентам – ортотопическая пластика мочевого пузыря по Штудеру и 9 пациентам произведено формирование гетеротопического мочевого резервуара.

У 48 больных в предоперационном периоде выявлена инфильтрация паравезикальной клетчатки, увеличенные региональные лимфатические узлы при компьютерной томографии и проведено 116 курсов НАХТ. Из них 3 курса получили 20 больных, а 2 курса получили 28 больных.

В послеоперационном периоде после получения результатов гистологического исследования 42 пациентам назначено 80 курсов АХТ. Из них 1 курс получили 11 больных, 2 курса - 22 больных, 3 курса - 7 больных, 4 курса получил 1 человек.

Системную ПХТ по схеме GP получили 58 (84%) больных, M-VAC – 10 (15%) больных, CMV – 1 (1,5%) больной. Преимущественно используемой схемой системной ПХТ является сочетание гемцитабина с цисплатином (GP).

В исследование вошли пациенты, получившие лечение в объеме только радикальной цистэктомии, и пациенты, получившие комбинированное лечение в сочетании с химиотерапией в разных режимах. Это позволило нам условно распределить больных на 4 группы: 1 - НАХТ+ЦЭ – 27 (20,5%), 2 - ЦЭ+АХТ – 21 (15,9%), 3 - НАХТ+ЦЭ+АХТ – 21 (15,9%), 4 - ЦЭ – 63 (47,7%) пациента.

Оценка результатов лечения проводилась согласно “Новым предложениям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по стандартизации оценки результатов лечения онкологических больных”. Общее состояние больного оценивали по шкале Карновского и ECOG-ВОЗ (Eastern Cooperative Oncology Group). Критериями токсичности выбраны гематологические показатели, которые оценивались по шкале NCIC-CTC.

Для подтверждения однородности групп был применен непараметрический метод сравнения независимых групп – метод Краскела-Уоллиса. При изучении выживаемости больных использовался интервальный метод построения таблиц дожития по Kaplan & Meier. Все расчеты производились с применением программ Statistica 6,0 и 7,0 (StatSoft,USA).

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Результаты исследования

Клинический эффект оценен у всех наблюдаемых и эффективность неоадьювантной химиотерапии представлена в таблице 1.

Табл. 1. Эффективность неоадьювантной химиотерапии больных местно-распространенным раком мочевого пузыря

Полная Регрессия Человек (%)	Частичная Регрессия Человек (%)	Стабилизация Человек (%)	Без эффекта Человек (%)
3 (6,3 %)	30 (62,5 %)	10 (20,8 %)	5 (10,4%)

Выживаемость пациентов после неоадьювантной химиотерапии не оценивалась в связи с тем, что 21 (44%) пациент после проведения операции ЦЭ получил системную ПХТ в адьювантном режиме, и эти больные были распределены в группу НАХТ+ЦЭ+АХТ.

При оценке выживаемости в группе НАХТ+ЦЭ 21% больных прожили более 4 лет, но не пережили 5-летний рубеж. В группе ЦЭ+АХТ удалось достичь только показателя 3-летней выживаемости, который составил 43%. В группе ЦЭ - никто из больных не дожил до 3 лет, при этом 2-летняя выживаемость составила 30%. В группе АХТ+НАХТ+ЦЭ 3 пациента (15%) живы на данный момент, прошли 5-летний порог выживаемости, нет признаков прогрессирования опухолевого процесса.

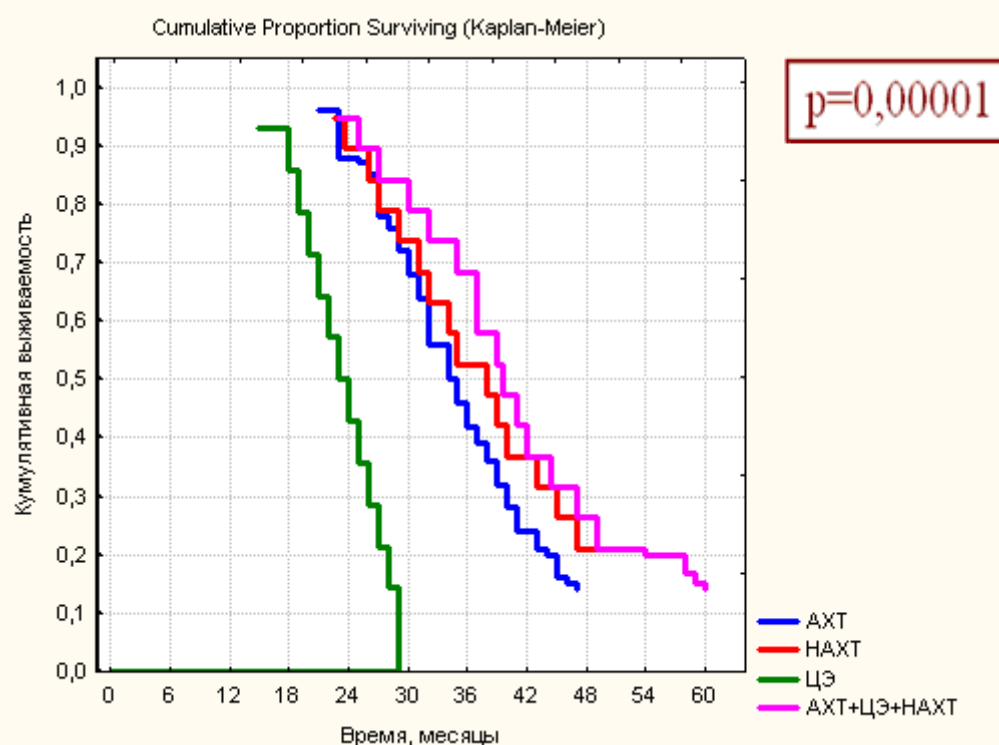


Рис. 1. Общая 3 - летняя выживаемость пациентов различных групп после полученного лечения.

Общая 3-летняя выживаемость по группам, представленная на рисунке № 1, доказывает более высокую выживаемость в группе пациентов HAXT+ЦЭ+АХТ.

Для наглядного отображения зависимости времени до прогрессирования от полученного больными режима химиотерапии построен график до наступления изучаемого исхода (прогрессия) (рисунок № 2). Согласно приведенным данным, наблюдается длительный безрецидивный период в группах HAXT и HAXT+ЦЭ+АХТ.

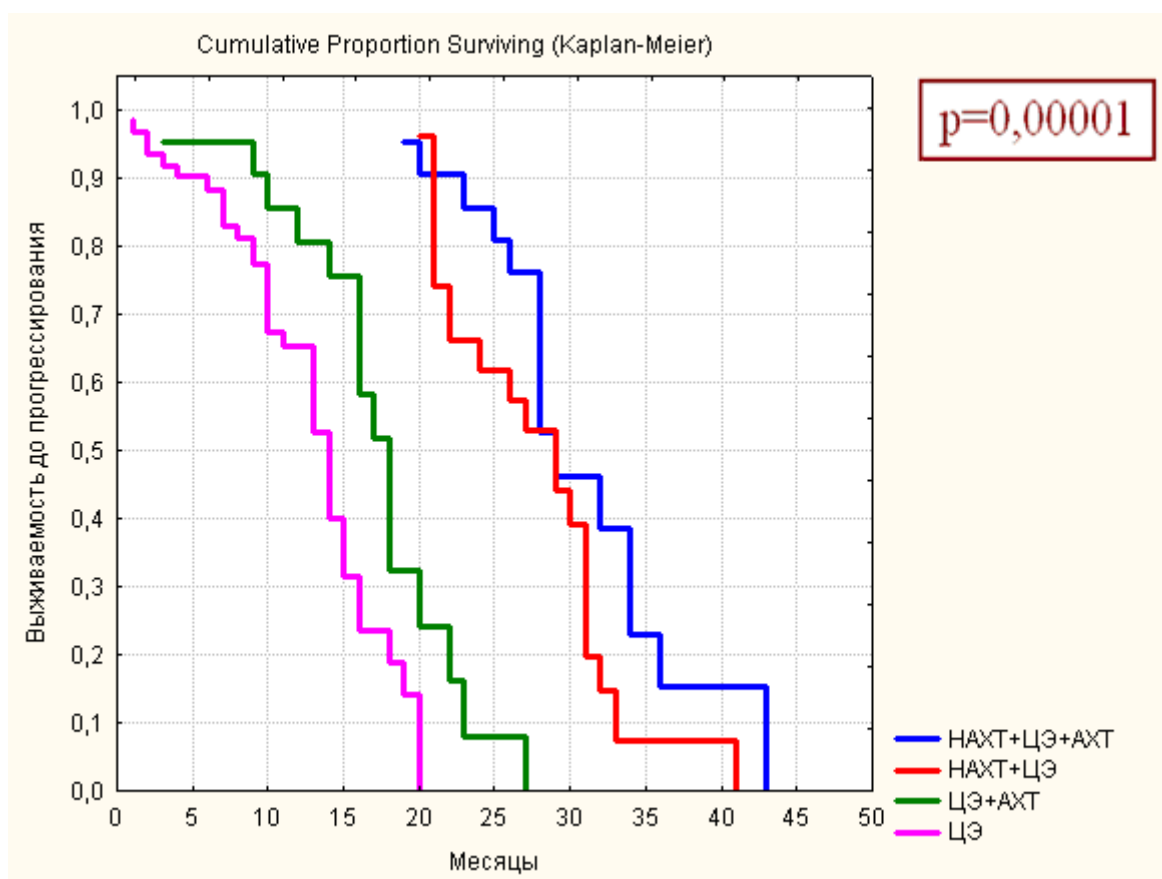


Рис. 2. Выживаемость до прогрессирования пациентов различных групп после полученного лечения.

Медиана выживаемости и среднее время до прогрессирования, представленные в таблице 2, убедительно доказывают преимущества режима НАХТ+ЦЭ+АХТ по сравнению с остальными.

Табл. 2. Выживаемость после системной химиотерапии в различных режимах.

Группы	НАХТ+ЦЭ месяцы (95% ДИ)	ЦЭ+АХТ месяцы (95% ДИ)	НАХТ+ЦЭ+АХТ месяцы (95% ДИ)	ЦЭ месяцы(95% ДИ)
Медиана выживаемости (месяцы)	38 ($\pm 5,7$)	35 ($\pm 6,4$)	40 ($\pm 5,3$)	23 ($\pm 8,5$)
Среднее время до прогрессии (месяцы)	26,2 (5,2-30,1)	15,8 (5,5-18,1)	28,7 (5,1 – 31,8)	11 (1-20)

Таким образом, эффективность схемы НАХТ+ЦЭ+АХТ больше на 5% чем НАХТ+ЦЭ, на 12,5% чем ЦЭ+АХТ и на 42,5% чем ЦЭ.

Ранние послеоперационные осложнения (несостоятельность межкишечного анастомоза, острый пиелонефрит, острая почечная недостаточность, парез кишечника, длительная лимфоррея) в группах ЦЭ и ЦЭ+АХТ составили 12 (19%), НАХТ+ЦЭ – 7 (26%), НАХТ+ЦЭ+АХТ – 7 (33%). Поздние послеоперационные осложнения (несостоятельность анастомоза, вентральная послеоперационная грыжа) выявлены у 4 (6,3%) пациентов - все в группе ЦЭ. В ближайшем послеоперационном периоде (30 суток) летальный исход наблюдался в 2 случаях (острая сердечно-легочная недостаточность), в группах НАХТ+ЦЭ и ЦЭ. Таким образом, послеоперационная летальность в этих группах составила 3,7% и 1,6% соответственно. В остальных исследуемых группах случаев послеоперационной летальности не отмечено.

При сравнении групп по клиническому эффекту системной химиотерапии получены результаты, представленные в таблице 3.

Табл. 3. Клиническая эффективность системной химиотерапии в различных режимах.

Режим химиотерапии	Количество больных человек (%)	Полная регрессия человек (%)	Частичная регрессия человек (%)	Стабилизация человек (%)	Без эффекта человек (%)
НАХТ	27	2 / 7 %	17/ 63 %	5/ 19 %	3 / 11 %
АХТ	21	4/ 19 %	6 / 29 %	8 / 38 %	3 / 14 %
НАХТ+АХТ	21	2/ 10 %	15/ 70 %	2/ 10 %	2/ 10 %

При сравнении токсичности используемых режимов химиотерапии нами получены сопоставимые результаты, представленные в таблице № 4.

Табл. 4. Токсичность используемых режимов химиотерапии (по шкале NCIC-CTC).

Показатели токсичности	ЦЭ+АХТ человек (%)	НАХТ+ЦЭ человек(%)	АХТ+ЦЭ+НАХТ человек(%)
анемия	3 (14%)	4 (15%)	3 (14%)
лейкопения	2 (10%)	3 (11%)	2 (10%)
гипертермия	2 (10%)	1 (4%)	5 (24%)
тромбопения	1 (5 %)	-	1 (5%)
тошнота	6 (29%)	6 (22%)	6 (29%)

Гематологические показатели токсичности (по шкале NCIC-CTC) в среднем в группе НАХТ+ЦЭ+АХТ = $2,3 \pm 0,9$, НАХТ+ЦЭ = $2,1 \pm 0,8$, ЦЭ+АХТ = $0,9 \pm 0,9$ ($\chi^2=36,439$, $P=0,000$).

При сравнении различий между всеми группами по токсичности проводимой системной химиотерапии выявлен статистически значимый результат - $\chi^2 = 43,45$; $P=0,000$. Для выяснения клинической значимости данного признака проведен анализ влияния токсичности на выживаемость пациентов. Таким образом, построен график, представленный на рисунке № 3.

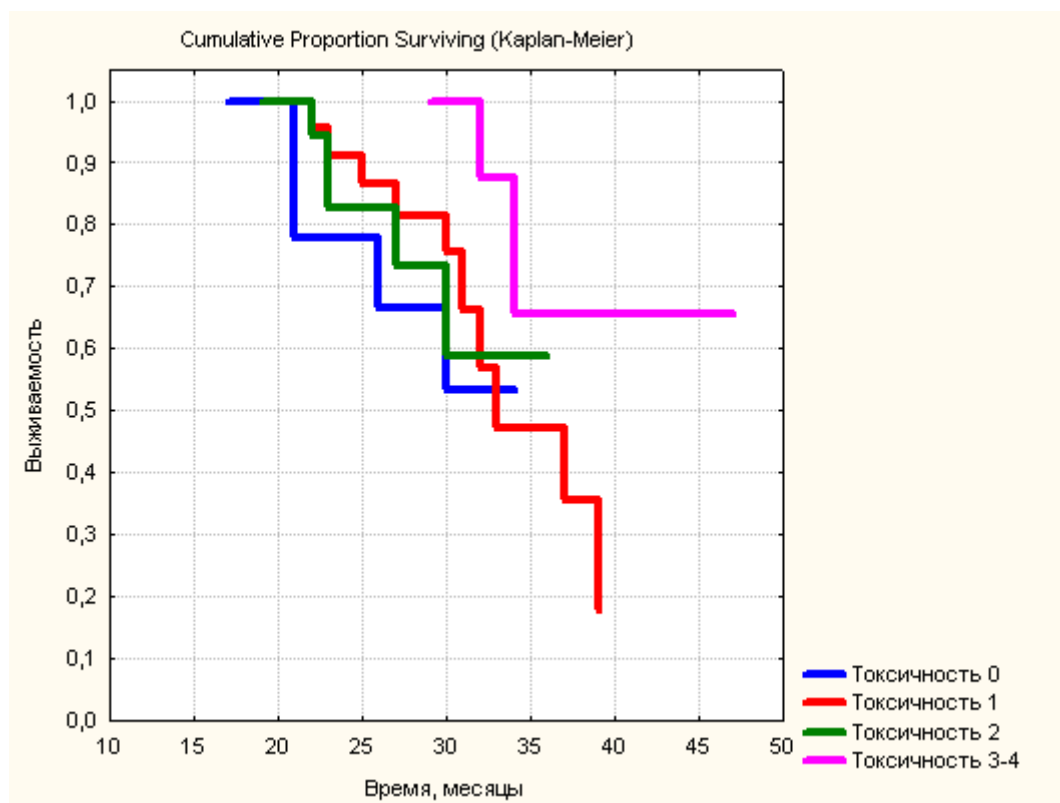


Рис. 3 . Общая выживаемость пациентов различных групп в зависимости от токсичности химиотерапии.

Из рисунка № 3 наглядно видно, что, чем выше токсичность ПХТ, тем больше продолжительность жизни пациентов.

Качество жизни пациентов после полученного лечения в среднем в группе НАХТ+ЦЭ составило 1,5 (1-15,2-10,3-2), в группе НАХТ+ЦЭ +АХТ составило 1,6 (1-11,2-8,3-2), в группе ЦЭ+АХТ составило 1,4 (1-13,2-7,3-1). В контрольной группе ЦЭ данный показатель составил 2,1 (1-38,2-10,3-12, 4-3) ($\chi^2=23,359$, $P=0,000$) (в скобках указано количество пациентов, получивших соответствующий бал по шкале ECOG).

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Обсуждение результатов

Комбинированное лечение в сравнении с ЦЭ позволяет получить более высокую выживаемость при местно-распространенном раке мочевого пузыря. Выявлено достоверно большее время до прогрессирования опухоли и лучшая общая выживаемость при лечении с использованием НАХТ+ЦЭ+АХТ, несмотря на то, что незначительно увеличивается частота послеоперационных осложнений (33% - 7 человек).

При оценке показателей выживаемости до прогрессирования нами получено статистически и клинически значимое увеличение времени до прогрессирования в группе пациентов НАХТ+ЦЭ (26,2 месяца) и ещё лучший результат в группе НАХТ+ЦЭ+АХТ (28,7 месяца). Таким образом, увеличение в 2,4 раза продолжительности времени жизни пациентов с местно-распространенным раком мочевого пузыря без признаков прогрессирования отмечено при использовании системной ПХТ в неоадьювантном режиме и в 2,6 раза - при использовании системной полихимиотерапии в неоадьювантном и адьювантном режиме (Таблица № 4). В группе ЦЭ+АХТ данный показатель выше контрольной группы (ЦЭ) всего в 1,4 раза (15,8 месяца). Почему же общая выживаемость отличается незначительно, а время до прогрессирования приближается к группе ЦЭ? Это связано с тем, что назначение системной ПХТ после операции проводилось при прогрессировании, либо при интраоперационном определении более высокой стадии распространенности опухолевого процесса, что существенно уменьшило среднее время до прогрессирования.

Качество жизни пациентов, после системной химиотерапии в различных режимах, не отличается друг от друга, и переносимость химиотерапии не зависит от режима проведения химиотерапии. При этом токсичность различных режимов системной ПХТ значимо влияет на летальность и клиническую эффективность химиотерапии, и чем выше токсичность, тем больше продолжительность жизни больного и клиническая эффективность ПХТ.

Комбинированное лечение местно-распространенного рака мочевого пузыря значимо улучшает показатели выживаемости, что особенно важно для людей работоспособного возраста. Своевременная диагностика и комбинированное лечение местно-распространенного рака мочевого пузыря позволяют добиться лучших показателей общей и безрецидивной выживаемости, что в итоге повышает суммарный эффект проводимого лечения и способствует сохранению, а в некоторых случаях и повышению качества жизни пациентов.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Список литературы:

1. *Bartelink H.* International collaboration of realists' on behalf of the medical research council advanced bladder cancer working party: neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. // *Lancet*. 1999. N. 6. V. 354. P. 533–540.
2. *Borden L S., Clark P E., Hall M C. et al.* Bladder Cancer. // *Current Opinion in Oncology*. 2003. N. 15. P. 227-33.
3. *Kuczyk M.A., Anastasiadis A.G., Zimmermann R. et al.* Chemotherapy in locally advanced and metastatic bladder cancer. // *European Urology*. 2004. V. 3. P. 79-88.
4. *Millikan R., Dinney C., Swanson D. et al.* Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC vs cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. // *Journal of Clinical Oncology*. 2001. V. 19. N. 20. P. 4005-4013.
5. *Sherif A., Holmberg L., Rintala E. et al.* Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. // *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2004. V. 45. N. 3. P. 297–303.
6. *Sobin L.H., Gospodariwicz M., Wittekind C.* TNM classification of malignant tumors. // *UICC International Union Against Cancer*. 7th edn. Wiley-Blackwell. 2009. p. 262-265 URL: <http://www.uicc.org/tnm/> (дата обращения: 16.11.2010).
7. *Stein J.P., Skinner D.G.* Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. // *World Journal of Urology*. 2006. V. 24. N. 3. P. 296-304.
8. *Syed M, Weiss G.R.* Management of locally advanced bladder cancer: early vs deferred chemotherapy. // *World Journal of Urology*. 2002. V. 20. N. 3. P. 175-82.
9. *Vale C.L.* Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. // *European Urology*. 2005. V. 48. N. 2. P. 202–206.
10. *Vale C.L.* Advanced bladder cancer meta-analysis collaboration: neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. // *Lancet*. 2003. V. 361. N. 9373. P. 1927–1934.
11. *Von der Maase, Hansen S., Roberts J.* Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase 3 study. // *Journal of Clinical Oncology*. 2000. V. 17. № 17. P. 3068-3077.

12. *Гарин А.М., Базин И.С.* Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей. Москва: ЧеРо. 2007. 300 с.
13. *Карякин О.Б.* Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению рака мочевого пузыря. // Онкоурология. 2007. №3. с.32-35.
14. *Карякин О.Б., Попов А.М.* Неоадьювантная химиотерапия рака мочевого пузыря: за и против // Онкоурология. 2006. №2. с.31.
15. *Лопаткин Н.А.* Оперативное лечение опухолей мочевого пузыря // Материалы пленума Всероссийского общества урологов 14-16 июня. Кемерово.1995. С.157-174.
16. *Матвеев Б.П.* Клиническая онкоурология. Москва: АБВ-пресс. 2011. с.265-320.
17. *Русаков И.Г., Болотина Л.В., Теплов А.А.* Вариант комбинированного лечения инвазивного рака мочевого пузыря с использованием неоадьювантной химиотерапии. Москва: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава». 2006. с.14.
18. *Чернышев И.В.* Оптимизация подходов диагностики и лечения рака мочевого пузыря: Дисс. док. мед. наук: 14.00.14. / ФГУ «НИИ Урологии» МЗ РФ. Москва. 2004. с. 369.
19. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Москва: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2010. с.196.
20. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2006 году. Москва: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2007. с. 179.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)