

ОНКОЛОГИЯ

УДК – 618.146-006.04:616.428]-085.277.3-091.8

Ю.И. Бородин, С.Э. Красильников, В.А. Головнев, Е.В. Бабаянц, Л.А. Обухова, Н.В. Юкляева

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ
В УСЛОВИЯХ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ЦИТОСТАТИКОВ**

ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН

ГУЗ Новосибирский областной онкологический диспансер

Новосибирская государственная медицинская академия МЗ РФ, Новосибирск

Проведено патоморфологическое исследование подвздошных лимфатических узлов, взятых интраоперационно, у 76 женщин, больных раком шейки матки. Пациентки первой группы не получали предоперационной терапии; пациенткам второй группы проводилась неoadъювантная регионарная полихимиотерапия. Показано, что после предварительного проведения регионарной полихимиотерапии в лимфатических узлах происходят структурные изменения, свидетельствующие об активации лимфопоэза. Применение неoadъювантной полихимиотерапии способствует достижению более стойкой ремиссии опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак шейки матки, лимфатические узлы, эндолимфатическая химиотерапия

Злокачественные новообразования являются одной из ведущих проблем современной медицины. За последние 10 лет в России число вновь выявленных больных со злокачественными опухолями увеличилось на 22% и достигло 391,3 тыс.; число умерших больных увеличилось на 27,3% и составило 284,4 тыс. Рак шейки матки занимает четвертое по заболеваемости и седьмое ранговое место в структуре смертности от всех онкологических заболеваний. Ежегодно в России выявляется около 12 тыс. новых случаев рака шейки матки. У 40% больных заболевание диагностируется в III–IV стадиях. Рост интереса к проблеме рака шейки матки связан с вновь наметившейся повсеместно тенденцией к повышению заболеваемости с 1991 года. Так, по данным Новосибирского областного онкологического диспансера в 1993 году заболеваемость раком шейки матки составила 13,5%, а в 2002 году – 15,5%, причем в 3 раза возросло число пациенток молодого возраста – от 20 до 29 лет [5]. Анализируя литературные и собственные данные, мы пришли к выводу, что причинами роста заболеваемости и “омоложения” рака шейки матки являются раннее начало половой жизни, курение, рост сексуально-трансмиссивных инфекций, включая онкогенные вирусы [7].

На сегодняшний день лучевая терапия и хирургические методы лечения местно-распространенных форм рака шейки матки являются наиболее эффективными и считаются стандартными. Неудовлетворенность результатами лечения больных со злокачественными опухолями шейки матки повлекла за со-

бой разработки различных вариантов, дополняющих стандартное лечение. В связи с этим с начала 70-х годов прошлого века интенсивно изучаются возможности внедрения в клиническую практику химиотерапевтического лечения и его сочетания с лучевой терапией и хирургическим лечением [4, 9]. Эндолимфатическое введение позволяет подводить высокие дозы химиопрепаратов непосредственно к опухоли и метастатически измененным лимфатическим узлам при минимальном общетоксическом действии на организм. Метастатическое поражение лимфатических узлов установлено при I стадии рака шейки матки в 6–17% случаев, при II стадии – в 18–34%, а при III стадии метастазы выявляются у 50–58% больных [3]. Большая частота возникновения рецидивов в регионарных лимфатических узлах является следствием относительной радиорезистентности метастатических клеток, имеющих меньшую митотическую активность при меньшем количестве ДНК.

В доступной литературе мы не нашли данных о структурно-клеточных преобразованиях в регионарных лимфатических узлах при раке шейки матки без лечения, а также в условиях эндолимфатического применения цитостатических препаратов, что и послужило отправным моментом нашего исследования. С учетом вышеизложенного нам представилось актуальным провести патоморфологическое исследование регионарных лимфатических узлов в условиях эндолимфатического введения цитостатиков (циклофосфана, 5-фторурацила и метотрексата) у больных раком шейки матки.

Методика. Объектом исследования служили взятые интраоперационно регионарные для матки внутренние подвздошные лимфатические узлы 76 больных раком шейки матки, которые находились на лечении в гинекологическом и радиологическом отделениях Новосибирского областного онкологического диспансера с 1999 по 2003 год включительно. Все пациентки относились к группе первичных больных. При поступлении им проводилось клиническое обследование; гинекологическое обследование; ультразвуковое сканирование органов малого таза. По показаниям для исключения прорастания опухоли в мочевой пузырь и толстую кишку проводились эндоскопические исследования. У всех пациенток изучены анамнестические данные с акцентированием внимания на факторах риска развития рака шейки матки. До проведения лечения выполнялась прицельная needle-биопсия шейки матки и патоморфологическое исследование кусочков шейки матки, устанавливался морфологический диагноз. По гистологической структуре опухоли все группы наблюдения были однородны – в 100% случаев имел место плоскоклеточный рак шейки матки.

По способу лечения все больные были разделены на 2 группы. К контрольной (1-ая группа) были отнесены 28 больных, которым после установления диагноза на первом этапе было проведено оперативное лечение в объеме расширенной экстирпации матки по Вертгейму [3]. В предоперационном периоде химиотерапия не проводилась.

Во 2-ую группу вошли 48 больных раком шейки матки, которые на первом этапе лечения получали эндолимфатическую полихимиотерапию. В состав полихимиотерапии входили: алкилирующий препарат циклофосфан, антиметаболиты метотрексат и 5-фторурацил. Средние дозы химиопрепаратов, вводимых однократно, составляли: циклофосфана – 2000 ± 200 мг; 5-фторурацила – 1000 ± 250 мг; метотрексата – 50 ± 10 мг. Для эндолимфатического введения химиотерапевтических препаратов использовалась методика, предложенная Б.Я. Лукьянченко [6].

На втором этапе лечения больным 2-й группы при резектабельности процесса выполнялась расширенная экстирпация матки по Вертгейму. Дренажное пространство проводилось по методике НИИ онкологии города Ростов-на-Дону [9]. Операция выполнялась на 7–9-ые сутки после курса эндолимфатической полихимиотерапии. К этому времени наступала максимальная реализация клинического эффекта химиотерапии, улучшалось состояние больных, восстанавливались гематологические показатели и исчезали другие проявления цитостатической терапии. При нерезектабельности процесса больным проводили лучевую терапию.

Регионарные лимфатические узлы, взятые для морфологического исследования, фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезживали в серии спиртов возрастающей концентрации, заливали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, азуром и эози-

ном. Проводили обзорную светооптическую микроскопию, морфометрию структурных компонентов и клеточного состава по методу Г.Г. Автандилова [1]. При увеличении микроскопа в 38,5 раз определяли площади коркового и мозгового вещества, первичных и вторичных лимфоидных узелков, коркового плато, паракортикальной зоны, мозговых тяжей, мозговых синусов, промежуточных корковых синусов, краевого синуса, капсулы и трабекул.

Цитоархитектонику структурно-функциональных зон лимфатических узлов проводили при увеличении микроскопа в 990 раз. Подсчитывали абсолютное количество клеток на стандартной площади $1,83 \times 10^3$ мкм². Дифференцировали бласты, средние и малые лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, ретикулярные клетки, нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты, митотически делящиеся клетки, дегенерирующие клетки (с пикнотическим ядром).

Цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики на AMD Duron 650 с помощью пакета программ “Microsoft Excel” через “Windows me”. Вычисляли средние арифметические величины (М) в абсолютных и относительных единицах и ошибки их репрезентативности (m). Различия сравниваемых средних величин принимались за достоверные при $p \leq 0,05$.

Результаты. В результате морфологического и морфометрического исследований во внутренних подвздошных лимфатических узлах пациенток 1-й группы выявлены однотипные изменения, которые заключались в гиперплазии коркового вещества за счет практически всех его структурно-функциональных зон – первичных и вторичных лимфоидных узелков, коркового плато, паракортикальной зоны (табл. 1). Корково-мозговой индекс составлял $1,43 \times 0,02$, что позволило отнести изучаемые лимфатические узлы к компактному типу по классификации Ю.И. Бородин.

Из табл. 1 видно, что в лимфатических узлах суммарная площадь первичных лимфоидных узелков превышает площадь вторичных лимфоидных узелков. Вторичные лимфоидные узелки, как правило, содержали полностью сформированные герминативные центры с дифференцировкой на темную и светлую зоны, довольно высоким процентом бластов и сохранением митотической активности в темной зоне. Практически отсутствовали вторичные лимфоидные узелки с герминативными центрами на ранних стадиях развития. Преобладание первичных лимфоидных узелков над вторичными в регионарных лимфатических узлах матки у женщин 1-й группы возможно связано с постепенным угасанием пролиферативных процессов. Из литературных данных известно, что на начальных этапах роста опухоли наблюдается интенсивное образование центров размножения. При прогрессии опухоли эти изменения не позволяют дальнейшего развития [10].

О предшествующей активности В-клеточных зон лимфатических узлов свидетельствует также клеточ-

Таблица 1

Результаты морфометрического исследования внутренних подвздошных лимфатических узлов при плоскоклеточном раке шейки матки без лечения и после эндолимфатической полихимиотерапии (площади структурных компонентов в условных единицах и доли в процентах; $M \pm m$)

Структурные компоненты лимфатического узла	1-ая группа	2-ая группа
Капсула	0,04±0,001 1,4±0,02%	0,11±0,01 2,83±0,1%
Трабекулы	0,03±0,001 1,05±0,02%	0,026±0,001 0,7±0,02%
Краевой синус	0,22±0,02 7,69±0,16%	0,34±0,01 8,74±0,21%
Корковое вещество	1,53±0,01 53,5±1,2%	2,19±0,08 56,3±1,05%
Субсинусный слой	0,02±0,001 0,7±0,01%	0,04±0,002 1,03±0,04%
Корковое плато	0,2±0,01 7±0,13%	0,25±0,015 6,43±0,34%
Первичные лимфоидные узелки	0,42±0,01 14,69±0,24%	0,84±0,02* 21,6±0,51%
Вторичные лимфоидные узелки	0,27±0,03 9,44±0,12%	0,44±0,01 11,31±0,33%
Паракортикальная зона	0,28±0,01 9,79±0,09%	0,3±0,01 7,71±0,18%
Промежуточные корковые синусы	0,31±0,02 10,84±0,27%	0,29±0,01 7,5±0,61%
Мозговое вещество	1,07±0,01 37,41±0,7%	1,25±0,02 32,13±0,24%
Мозговые тяжи	0,58±0,02 20,28±0,64%	0,44±0,08 11,31±0,21%
Мозговые синусы	0,49±0,03 17,13±0,83%	0,81±0,02 20,82±0,19%
Корково-мозговой индекс	1,43±0,02	1,75±0,01
Общая площадь лимфатического узла	2,86±0,02 100%	3,89±0,08 100%

Примечание. * – достоверное различие между показателями, $p \leq 0,05$.

ный состав мозговых тяжей, представленный зрелыми плазматическими клетками, малыми лимфоцитами, ретикулярными клетками, макрофагами, небольшим количеством плазмобластов и эозинофильных гранулоцитов; однако регистрируется превалирование клеток с пикнотическими ядрами над митотически делящимися клетками.

Клеточный состав паракортикальной зоны представлен в основном малыми лимфоцитами и ретикулярными (интердигитирующими) клетками; содержание средних лимфоцитов и бластов незначительно. Как и в зоне мозговых тяжей, обращает на себя внимание преобладание процессов гибели лимфоцитов над их пролиферацией – число дегенерирующих лимфоцитов в 2,2 раза превышает число клеток с фигурами митозов. Довольно велика численность макрофа-

гов, фагоцитирующих остатки погибших лимфоцитов (табл. 2).

Известно, что на начальных этапах опухолевого роста в организме может формироваться протективный Th-1-зависимый цитотоксический иммунный ответ [8, 11]. Основные события при этом происходят в паракортикальной зоне регионарных лимфатических узлов; морфологически они проявляются увеличением размеров данной зоны, ростом численности лимфоцитов, усилением пролиферативных процессов. Развитие и клиническое выявление опухоли свидетельствуют о несостоятельности противоопухолевой иммунной защиты. По нашим данным, морфологическим подтверждением срыва противоопухолевого иммунного ответа может служить массовая гибель лимфоцитов в паракортикальной зоне регионарного лимфатического узла.

Гиперплазия структурно-функциональных зон, ответственных как за клеточный, так и за гуморальный иммунный ответ, может быть расценена как отражение существующего на определенных стадиях развития опухоли антагонизма гуморального и клеточного иммунитета, что способствует функциональной недостаточности последнего. Перераспределение активности в пользу гуморального иммунного ответа в лимфатических узлах может в дальнейшем приводить к инактивации Т-клеточных иммунных реакций и системы мононуклеарных фагоцитов при сохранении плазмоцитарной реакции с повышенной антителообразующей способностью клеток. Уже на ранних стадиях рака происходит снижение общего количества Т-клеток, Т-лимфобластов, и, как следствие, активированных цитотоксических лимфоцитов – основных противоопухолевых элементов. На всех этапах опухолевого роста отмечается увеличение содержания В-клеток, плазмобластов и антителообразующих плазмоцитов, которые могут блокировать антителами Т-клеточный цитотоксический эффект [8, 10].

Мозговые синусы регионарных лимфатических узлов при раке шейки матки у женщин, не получавших лечения, выглядели широкими крупнопетлистыми образованиями, пронизывающими всю ткань узла. Просвет их был довольно плотно заполнен клеточными элементами – ретикулярными клетками, макрофагами, лимфоцитами, эозинофильными гранулоцитами. Эти изменения можно трактовать как компенсаторные. Расширенные синусы являются структурной предпосылкой для замедления тока лимфы, что в условиях опухолевого роста должно способствовать оседанию раковых клеток или их фрагментов в лимфатическом узле, созданию оптимальных условий для фагоцитоза, накопления лимфоцитов и межклеточных взаимодействий [2].

В регионарных лимфатических узлах матки у женщин контрольной группы выявлены процессы фиброобразования. Это согласуется с данными литературы. С развитием опухолевого процесса в лимфатических узлах при раке шейки матки происходит увеличение объема капсулы, трабекул и межклеточного

Таблица 2

Содержание клеточных элементов в структурно-функциональных зонах внутренних подвздошных лимфатических узлов при плоскоклеточном раке шейки матки без лечения и после эндолимфатической полихимиотерапии (абсолютное число клеток на стандартной площади; $M \pm m$)

Виды клеток	Вторичные лимфоидные узелки	
	1-ая группа	2-ая группа
Бласты	26,8±1,32	31,76±2,61
Средние лимфоциты	58,66±2,55	66,43±1,12
Малые лимфоциты	15,6±1,24	19,57±2,01
Макрофаги	7,46±0,4	9,21±0,03*
Ретикулярные клетки	2,84±0,07	2,96±0,06
Клетки с фигурами митозов	3,72±0,02	4,8±0,15
Мозговые тяжи		
Плазмобласты	2,98±1,03	6,44±0,97*
Зрелые плазмциты	41,5±1,13	52,3±0,1*
Малые лимфоциты	34,32±5,34	52,48±4,22*
Макрофаги	7,92±0,92	7,83±0,45
Ретикулярные клетки	12,65±1,12	10,98±1,09
Клетки с фигурами митозов	1,28±0,01	1,9±0,03*
Дегенерирующие клетки	4,17±0,21	3,92±0,1
Эозинофильные гранулоциты	1,59±0,03	4,71±0,2
Паракортикальная зона		
Бласты	1,08±0,02	2,88±0,12*
Средние лимфоциты	2,74±0,07	2,77±0,14
Малые лимфоциты	82,45±2,34	84,6±1,91
Ретикулярные клетки	8,7±0,03	13,04±0,09*
Макрофаги	12,6±0,07	16,1±0,13*
Клетки с фигурами митозов	3,56±0,01	4,28±0,11*
Дегенерирующие клетки	8,26±0,013	8,04±0,2

Примечание. * – достоверное различие между показателями, $p \leq 0,05$.

матрикса. Неспецифическая реакция соединительной ткани реализуется в виде экспрессии десмина, виментина, коллагена IV типа, панцитокератинов, что коррелирует с возрастанием числа фибробластических ретикулярных клеток и истинных фибробластов, синтезирующих коллаген в изучаемых зонах лимфатического узла [10].

Обобщая, можно сказать, что морфологическая картина регионарных лимфатических узлов в известной мере отражает спектр защитных реакций организма в борьбе со злокачественной опухолью. Несмотря на усиление процесса гибели лимфоцитов, наблюдаемого практически во всех структурно-функциональных зонах регионарного лимфатического узла, реактивность лимфоидной ткани сохраняется, о чем свидетельствуют, хотя и слабо выраженные, процессы лимфопоза в герминативных центрах, паракортикальной зоне, мозговых тяжах, а также актив-

ная макрофагальная реакция во всех зонах коркового и мозгового вещества. Барьерная функция исследованных регионарных лимфатических узлов у больных 1-й группы находится в состоянии компенсации, поскольку ни в одном из них метастазы опухоли не были обнаружены.

При применении эндолимфатической полихимиотерапии (2-ая группа больных) регионарные лимфатические узлы увеличиваются в размерах по сравнению с таковыми у больных 1-й группы. В структуре лимфатического узла достоверно увеличивается площадь первичных лимфоидных узелков, появляется тенденция к увеличению площадей вторичных лимфоидных узелков, субсинусного слоя коркового вещества, краевого и мозговых синусов, капсулы; размеры паракортикальной зоны и коркового плато существенно не изменяются, а площадь мозговых тяжей обнаруживает тенденцию к уменьшению (табл. 1).

Довольно выраженные изменения происходят в клеточном составе вторичных лимфоидных узелков – отмечается сдвиг в сторону молодых форм лимфоидных клеток; достоверно возрастает число макрофагов, содержащих фрагменты ядер погибших лимфоцитов; повышается митотическая активность (табл. 2). Герминативные центры являются зоной, в которой разворачиваются процессы индуктивной фазы гуморального иммунного ответа – здесь происходят процессы распознавания антигена, взаимодействия между Т- и В-лимфоцитами, пролиферация В-клеток, мутационные процессы, селекция специфичных клонов. Морфологическим проявлением процессов селекции является гибель В-клеток путем апоптоза, что сопровождается появлением макрофагов, фагоцитирующих апоптотные тельца. Выявленные в нашем исследовании изменения в герминативных центрах, возможно, свидетельствуют об активации гуморального иммунного ответа. Изменения клеточного состава мозговых тяжей подтверждают это предположение – достоверно увеличивается число плазмобластов и зрелых плазмцитов, клеток с фигурами митозов, малых лимфоцитов, эозинофильных гранулоцитов. Непременным условием активации лимфоидной ткани регионарного лимфатического узла является усиление притока антигенного материала из региона лимфосбора с афферентной лимфой. Умеренное расширение системы синусов внутренних подвздошных лимфатических узлов по сравнению с контролем является косвенным свидетельством усиления лимфотока в регионе матки под воздействием эндолимфатической полихимиотерапии.

В клеточном составе паракортикальной зоны после эндолимфатической полихимиотерапии также произошли позитивные сдвиги – увеличилось число бластов и клеток с фигурами митоза, ретикулярных (интердигитирующих) клеток и макрофагов; число гибнущих лимфоцитов осталось на уровне контрольной группы (табл. 2). Однако эти изменения не были выражены в достаточной степени, поскольку не со-

проводились увеличением размеров паракортикальной зоны.

После проведенной эндолимфатической полихимиотерапии у всех пациенток зарегистрированы дистрофические и некробиотические изменения в опухоли, снижение числа митозов, в том числе патологических, уменьшение объема опухолевой паренхимы, уменьшение размеров параметральных инфильтратов. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что структурно-функциональные изменения в регионарных лимфатических узлах являются ответной реакцией на изменения в опухолевой ткани под воздействием эндолимфатической полихимиотерапии.

Известно, что химиотерапия в максимально переносимой дозе подавляет первичный гуморальный иммунный ответ, стимулированный тимусзависимыми антигенами, повышает фагоцитарную активность макрофагов [8]. Нами отмечено увеличение количества ретикулярных клеток и макрофагов практически во всех изученных зонах. В то же время во всех структурно-функциональных зонах внутренних подвздошных лимфатических узлов прослеживалась тенденция к росту общей численности лимфоидных клеток, увеличению доли бластов и митотически делящихся клеток, отчетливые признаки активации В-клеточных зон. Вероятно, это связано с тем, что в нашем исследовании дозы химиопрепаратов не были максимальными, поэтому подавления гуморальных иммунных реакций не произошло, и преобразования, выявленные в структуре регионарного лимфатического узла матки, указывают на то, что лимфоузел находится в состоянии структурно-функционального напряжения.

Заключение. В лимфатических узлах у женщин, оперированных по поводу рака шейки матки и не получавших химиотерапии, выявлены изменения структуры, свидетельствующие об имевшей место активации как Т-клеточных так и В-клеточных зон, которая на момент исследования находилась в стадии угасания, о чем свидетельствует усиление процессов гибели лимфоидных клеток во всех структурно-функциональных зонах. Применение эндолимфатической полихимиотерапии способствует достижению более длительной и стойкой ремиссии опухолевого процесса, купированию симптомов заболевания и не приводит к повышению частоты послеоперационных осложнений. В опухоли после полихимиотерапии выявлены деструктивные и регрессивные изменения. Регионарные лимфатические узлы увеличиваются в размерах; возрастает численность клеточных элементов; усиливается митотическая активность лимфоидных клеток в герминативных центрах, мозговых тя-

жах, паракортикальной зоне; несколько снижается процент гибнущих лимфоцитов; увеличивается объем системы синусов, что свидетельствует об ответной реакции регионарного лимфатического узла на лечебный патоморфоз опухолевой ткани.

PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF REGIONAL LYMPHATIC NODES IN UTERINE CERVIX PLANE-CELL CANCER UNDER THE CONDITIONS OF ENDOLYMPHATIC ADMINISTRATION OF SOME CYTOSTATICS

Yu.I. Borodin, S.E. Krasilnikov, V.A. Golovnev, E.V. Babayanz, L.A. Obuchova, N.V. Yuklyayeva

76 women with uterine cervix cancer have been examined. Internal iliac lymphatic nodes taken during the surgical operation have been subjected to pathomorphological study. The patients of the first group have not got any treatment before the operation and those of the second group have got regional (endo-lymphatic) polychemiotherapy. It has been shown that the preliminary polychemiotherapy resulted in structural changes in the lymphatic nodes that indicates the activation of the lymphopoeisis. Applying of the regional polychemiotherapy also allows to achieve steady remission of the cancer disease.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. М., 1990. 384 с.
2. Бородин Ю.И. Лимфатический узел при циркуляторных нарушениях / Ю.И. Бородин, В.Н. Григорьев. Новосибирск, 1986. 266 с.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. Л., 1989. 464 с.
4. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки / Н.А. Ермакова // Практическая онкология. 2002. Т. 3. № 3. С. 211–220.
5. Красильников С.Э. Современная тактика ведения и лечения больных с генитальной инфекцией при фоновых, предраковых заболеваниях и преинвазивном раке шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Э. Красильников. Омск, 1999. 23 с.
6. Лукьянченко Б.Я. Лимфография / Б.Я. Лукьянченко. М., 1966. 219 с.
7. Максимов С.Я. Комбинированное лечение рака шейки матки / С.Я. Максимов, К.Д. Гусейнов // Практическая онкология. 2002. Т. 3. № 3. С. 200–211.
8. Потапов Ю.Н. Морфологические изменения опухоли и лимфоидной ткани при моно- и сочетанной химиотерапии иммуномодуляторами и цитостатиками: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю.Н. Потапов. М., 1993. 31 с.
9. Сидоренко Ю.С. Эндолимфатическая полихимиотерапия в клинике / Ю.С. Сидоренко. Ростов-на-Дону, 1998.
10. Цыплаков Д.Э. Рак и регионарные лимфоузлы / Д.Э. Цыплаков. СПб., 1997.
11. Tarillion P. Micronucleated cells during the growth of the Ehrlich ascites tumor on spontaneous and by titanocenendichloride-induced conditions / P. Tarillion, G. Taubert, H. Nenning // Mutat Res. 1997. № 17. P. 1005–1010.