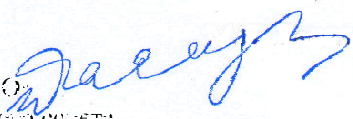


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»

«УТВЕРЖДАЮ» 
решение Учёного совета
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН
протокол № _3/2012_

«_02_» _____ мая _____ 2012 г.

Председатель Учёного совета, директор
ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
академик РАН и РАМН, профессор
М. И. Давыдов

НЕЙРОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ

пособие для врачей

Москва 2012

УДК 616.27-006.48(075.4)

ББК 55.691.3я77+54.17я77

Д13

Нейрогенные опухоли средостения

Пособие посвящено клиническим особенностям диагностики и лечения больных нейрогенными опухолями средостения. Широко освещены вопросы современной классификации с учетом прогностических факторов, большое внимание уделено проблемам диагностики с учетом клиники и использованием современных методов визуализации (МРТ, КТ, видеоторакоскопия с биопсией опухоли), результаты которых являются основополагающими критериями дифференциальной диагностики. Анализу подвергнуто 85 наблюдений, охватывающих доброкачественные и злокачественные нейрогенные опухоли средостения. Центральное место уделено вопросам лечения с учетом последних достижений современной онкохирургии, консервативной противоопухолевой терапии и их комбинации, позволяющих значительно повысить выживаемость больных. Определены показания к оперативному вмешательству у различных категорий больных.

Пособие адресовано хирургам, онкологам, радиологам, химиотерапевтам и широкому кругу врачей смежных специальностей, может быть использовано для обучения студентов старших курсов медицинских вузов.

Разработчик:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Российской академии медицинских наук (ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН)

Авторы:

*д.м.н. З.О. Мачаладзе, д.м.н., проф. Б.Е. Полоцкий,
акад. РАН и РАМН, проф. М.И. Давыдов*

Юридический адрес: 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Координаторы:

с.н.с., к.м.н., Е.Г. Турнянская,

Б.Б. Крюков,

издательская группа РОНЦ



ISBN: 5-95340-169-8 (вся серия)

5-95340-170-1 (текущий выпуск)

© Коллектив авторов, 2012

© Издательская группа РОНЦ, 2012

© Макет и оформление Крюков Б.Б., 2012

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологических заболеваний опухоли средостения составляют 3-6%. В последнее десятилетие эпидемиологические исследования отмечают увеличение частоты этой патологии.

Следует отметить, что особенности локализации новообразований средостения, ограниченные возможности существующих диагностических методов, быстрый агрессивный рост злокачественных опухолей, вовлечение в процесс жизненно важных органов, приводят к неудовлетворительным результатам лечения этой категории больных.

Всё это определяет достаточную дивергенцию признаков и отдаленных результатов лечения. Операбельность и резектабельность обратившихся в специализированные учреждения больных с данной патологией остаются крайне низкими, а прогноз – неутешительным. В сложившейся ситуации проведение комплексного, систематизированного исследования и дифференциального подхода к лечению больных опухолями средостения представляется весьма актуальным [1].

Нейрогенные опухоли представляют собой различные по структуре новообразования, возникающие из элементов нервной ткани. Они занимают первое место по частоте среди новообразований средостения. По данным Л.М. Гудовского, из 1258 больных новообразованиями средостения, нейрогенные опухоли выявлены у 211 (16,8%) [2]. Источниками их возникновения являются элементы пограничного симпатического ствола, межреберных нервов, оболочек корешков спинного мозга, значительно реже – блуждающего, диафрагмального, возвратного и сердечных нервов, и еще реже – других нервных элементов средостения.

В средостении наблюдается возникновение двух гистогенетических групп нейрогенных опухолей. Первая – опухоли, происходящие из элементов собственно нервной ткани – нервных клеток и оболочек нервных волокон (нейробластомы, ганглионейробластомы, ганглионевромы, параганглиомы (феохромоцитомы)). Вторая – опухоли, происходящие из элементов оболочек периферических нервов: шванномы (уст. – невринома), нейрофибромы, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН, уст. – нейросаркома и нейрофибросаркома).

Анатомия средостения

Средостение сложное анатомическое образование, находящееся грудной полости. Спереди оно ограничено задней поверхностью грудины и реберными хрящами, сзади – передней поверхностью грудного отдела позвоночника, с боков – медиастинальной плеврой, снизу – диафрагмой. Сверху условной границей считается верхний край рукоятки грудины.

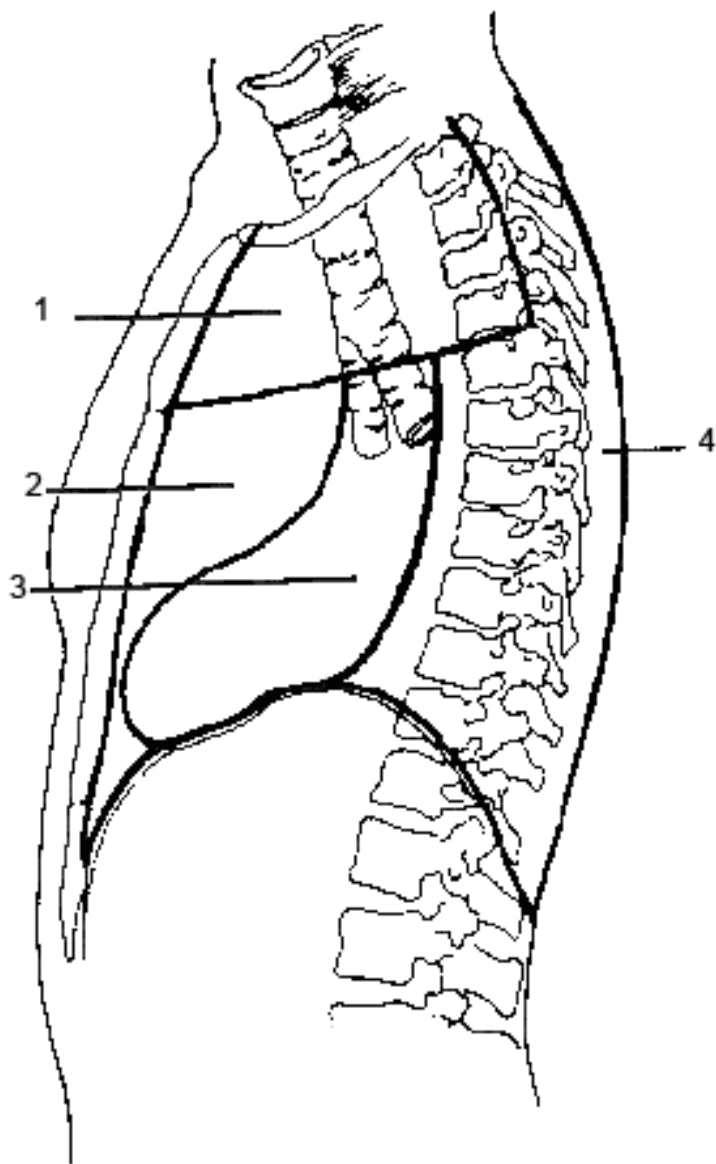


Рис. 1. Традиционная схема деления средостения на 4 отдела.
(Dresler С.М., 1995, с изменениями).

В средостении сосредоточены жизненно важные органы. Оно имеет сложное строение, богато сосудами, нервами и лимфатическим аппаратом. Все анатомические структуры средостения находятся в сложных пространственных взаимоотношениях и отделены друг от друга тонкими, зачастую едва заметными соединительно-тканными прослойками, окружены рыхлой жировой клетчаткой, заключенной в фасциальные листки, снаружи покрытые плеврой, что способствует функциональному смещению органов средостения.

В течение длительного времени клиницистами использовалась схема деления средостения по Твайнингу (1968), которая предполагает деление средостения на три отдела в переднезаднем направлении (переднее, среднее и заднее) и на три этажа в вертикальном направлении (верхний, средний и нижний), т.е. на девять отделов.

Однако в большинстве случаев опухоли средостения имеют большие размеры, и их локализация не соответствует строго одному отделу, например среднему.

В нашей стране принято деление средостения на два отдела и два этажа *переднее и заднее, верхнее и нижнее* двумя взаимно перпендикулярными плоскостями, мысленно проведенными через корень легкого (вертикальная по заднему контуру трахеи и горизонтальная на уровне переднего отрезка III ребра, IV позвонка, бифуркации трахеи).

Верхнее средостение (1) включает все образования, расположенные выше условной плоскости, проведенной на уровне бифуркации трахеи – вилокковую железу, плечеголовые вены, верхнюю часть верхней полой вены, дугу аорты и отходящие от нее ветви, трахею, пищевод, грудной лимфатический проток, симпатические стволы, блуждающие нервы, нервные сплетения органов и сосудов, фасции и клетчаточные пространства.

Нижнее средостение (3) включает все образования, расположенные ниже условной плоскости, проведенной на уровне бифуркации трахеи.

Переднее средостение (2) содержит клетчатку, внутренние грудные артерии, окологрудные, преперикардальные и передние средостенные лимфатические узлы, перикард с заключенным в него сердцем и внутривнутриперикардальными отделами крупных сосудов, бифуркацию трахеи и главные бронхи, легочные артерии и вены, диафрагмальные вены с сопровождающими их диафрагмально-перикардальными сосудами, фасциально-клетчаточные образования и лимфатические узлы (претрахеальные, трахеобронхиальные верхние и нижние, бифуркационные).

Заднее средостение (4) ограничено спереди бифуркацией трахеи и задней стенкой перикарда, сзади – телами IV–XII грудных позвонков. В заднем средостении расположены нисходящая отдел дуга аорты, непарная и полунепарная вены, симпатические стволы, блуждающие нервы, пищевод, грудной лимфатический проток, лимфатические узлы.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПИСАНИЕ НЕЙРОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ

Классификации нейрогенных опухолей средостения построены в основном по принципу их гистологического строения [3]. Одна из первых классификаций была представлена Н.Р. Wahl в 1914 г. и послужила основой для последующей систематизации нейрогенных опухолей. В настоящее время общепринятой является классификация ВОЗ. В основу последней её редакции заложен гистогенетический принцип [4–6]. Опираясь на классификации опухолей нервной ткани и мягких тканей ВОЗ, можно констатировать, что из всего многообразия опухолей в средостении могут наблюдаться следующие нозологические единицы:

I. Опухоли симпатической нервной системы

1. Нейробластома
 - а. ганглионейробластома
2. Ганглионеврома

II. Опухоли периферических нервов

1. Шваннома (невринома)
2. Нейрофиброма
 - 2.1. Плексиформная нейрофиброма
3. Внутриневральная периневрома, или доброкачественная периневрома мягких тканей.
 3. 1. Злокачественная периневрома мягких тканей
4. ЗООПН
 - 4.1. Опухоль Тритона
 - 4.2. Эпителиоидная ЗООПН

III. Опухоли системы параганглиев

1. Параганглиома
 - 1.1. Злокачественная параганглиома

IV. Мелко-круглоклеточные опухоли средостения

1. Опухоли семейства саркомы Юинга
 - 1.1. Внескелетная саркома Юинга.
 - а) типичный вариант
 - б) атипичный вариант
2. Примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО)

I. Опухоли симпатической нервной системы

1. *Нейробластома (син. симпатогониома, симпатобластома)* – незрелая опухоль, развивается из нейробластов, мигрировавших на ранних этапах эмбриогенеза из нервного гребешка. По своей структуре напоминает эмбриональную стадию развития симпатических ганглиев, состоит из лимфоцитоподобных малодифференцированных клеток, похожих по строению на круглок-

леточную саркому. Часто в нейробластомах появляются признаки морфологического созревания, заканчивающегося появлением зрелых ганглиозных клеток с выраженной экспрессией нейрофиламентов. Опухоли с ганглиозными клетками принято называть ганглионейробластомами. Последние у части пациентов могут полностью вызреть в ганглионеврому. Считается, что ганглионевромы заднего средостения есть не что иное, как созревшие после лечения нейробластомы. В то же время описаны случаи трансформации ганглионевром в злокачественные опухоли оболочек периферических нервов. Для нейробластов характерна экспрессия ряда маркёров нервной ткани (синаптофизин, хромогранин А, CD56 (N-CAM), CD57).

Медиастинальные нейробластомы встречаются редко, их излюбленная локализация – задне-верхний отдел средостения. Это одна из наиболее часто встречающихся опухолей у детей (7,5% всех «детских» злокачественных опухолей), крайне редко наблюдается у больных старшего возраста. У взрослых протекает более злокачественно: характерен быстрый инфильтрирующий рост, раннее лимфогенное и гематогенное метастазирование.

Основным методом лечения считается удаление опухоли с послеоперационной химиолучевой терапией. В литературе описан только случай длительного (8 лет) безрецидивного периода жизни больного после комбинированного лечения (операция + адъювантное химиолучевое лечение) [7].

Одной из наиболее важных особенностей нейробластомы является продукция катехоламинов и их метаболитов, которые определяют развитие паранеопластического синдрома. Характерны кальцификация первичной опухоли (легко выявляемая при КТ), метастазирование в лимфатические узлы и костный мозг.

2. *Ганглионеврома* – доброкачественная опухоль, развивающаяся из симпатических нервов, которая может рассматриваться как полностью зрелый аналог ганглионейробластомы. Возникает чаще всего в детском и юношеском возрасте, встречается несколько чаще у женщин.

В литературе описаны наблюдения у больных старше 70 лет. Наиболее частой локализацией являются: заднее средостение, забрюшинное пространство, малый таз, надпочечники. В заднем средостении ганглионевромы преимущественно располагаются в «верхнем этаже», имеют одностороннюю локализацию. При дорзальной локализации опухоль может проникать в спинномозговой канал, вызывая компрессионный паралич.

Макроскопически ганглионеврома имеет вид инкапсулированного узла $\varnothing$ 3–10 см, бело-желтого цвета на разрезе. Как правило, наблюдаются единичные опухоли, однако описаны случаи множественных, изолированных друг от друга узлов ганглионевромы в сочетании с болезнью Реклингаузена. Ганглионевромы чрезвычайно редко подвергаются озлокачествлению и, за малым исключением, не рецидивируют после радикальных операций.

II. Опухоли периферических нервов

1. Шваннома (уст. невринома) – самая распространённая группа опухолей оболочек периферических нервов. Термин «невринома» был предложен J. Verocassay в 1910 г. В 1935 г. A.P. Stout ввел термин «неврилеммома», получивший широкое распространение. При гистологическом исследовании шванномы представляют собой веретенноклеточные опухоли, в типичных случаях состоящие из двух компонентов: плотно упакованных веретеновидных шванновских клеток (тип Антони А) и рыхлых зон, богатых гистиоцитами (тип Антони В). Часто опухолевые клетки формируют специфические структуры – тельца Верокаи. При иммуногистохимическом исследовании клетки шванномы характеризуются выраженной ядерно-цитоплазматической экспрессией белка S-100. В периферических отделах среди опухолевых клеток могут наблюдаться CD34⁺ фибробласты и ЭМА (эпителиальный мембранный антиген) + периневральные клетки.

Шванномы наблюдаются в основном у больных в возрасте от 20 до 50 лет, одинаково часто у мужчин и женщин. Обычно локализуются в заднем средостении. В большинстве случаев опухоль характеризуется медленным ростом и может достигать гигантских размеров. В типичных случаях шваннома выглядит как эластичный инкапсулированный узел бледно-желтого цвета на разрезе. Повтор!!! В новообразованиях крупного размера обнаруживаются участки кровоизлияний и кистозные изменения. Большинство авторов указывают, что сама шваннома не малигнизируется, сначала она трансформируется в нейрофибром, а затем подвергается злокачественному превращению. Для злокачественного компонента характерна эпителиоидная морфология. Опухоли имеют неблагоприятный прогноз – быстрое прогрессирование с метастазированием в печень и лёгкие.

2. Нейрофибромы – доброкачественные опухоли оболочек периферических нервов. Сам термин «нейрофиброма» был предложен Recklinghausen в 1882 г. Характерным морфологическим признаком данной опухоли является множество веретенообразных клеток с вытянутыми ядрами и наличие коллагеновых волокон. Веретеновидные клетки представлены пролиферирующими шванновскими клетками среди стромы, образованной CD34⁺ фибробластами. Среди опухолевой ткани часто наблюдаются резидуальные остатки нейронов, выявляемые при ИГХ по экспрессии нейрофиламентов [8; 9]. Нейрофибромы являются доброкачественным аналогом ЗООПН. Возникают в любых периферических нервах. Макроскопически новообразование представляет собой инкапсулированный плотный узел неправильной формы, анатомически не выходящий за пределы нерва (эпинеурия). Узел может иметь размеры от нескольких миллиметров до 15 см в диаметре, серо-белого цвета на разрезе, чаще мукоидного или желатинозного вида. Эти опухоли могут иметь вид «песочных часов» и, проникая в спинномозговой канал, вызывать тяжелые параличи.

Нейрофибромы встречаются у лиц среднего и молодого возраста, характеризуются медленным ростом. Локализуются в различных этажах заднего и, иногда, переднего средостения. Vincent Josef G. et al. описали случай экстренной операции в связи с профузным кровотечением из разрушенных грудных позвонков [10]. Нередко нейрофибромы средостения являются компонентом болезни Реклингаузена. В этих случаях процесс непрерывно прогрессирует до наступления летального исхода.

4. *Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов – ЗООПН* (уст. нейрогенные саркомы). Данное понятие может быть применимо к злокачественной опухоли, возникшей на фоне как солитарной, так и сочетающейся с болезнью Реклингаузена (10-15%) нейрофибромы или возникшей *de novo* из нерва в результате мутации *NF1* [11].

Некоторые опухоли могут быть отнесены к этой группе на основании гистологического сходства, например, эпителиоидная ЗООПН. Исключены из этой группы саркомы, возникшие на фоне шванномы [12; 13].

ЗООПН чаще встречаются у людей среднего возраста. Макроскопически опухоль выглядит как овальный узел размером до 10 см и более, возникший в нерве или в предсуществующей нейрофиброме. Течение и прогноз зависят от степени злокачественности опухоли. Склонны к метастазированию и рецидивам после удаления.

Среди ЗООПН выделяют такие варианты, как:

1. *Злокачественная опухоль Тритона*. Разновидность ЗООПН с дивергентной рабдомиосаркоматозной дифференцировкой. Название опухоли происходит от названия саламандры, у которой при трансплантации *nervus sciatic* из него возникают как нервные, так и мышечные элементы. Опухоль отличается высокозлокачественным течением. Пятилетняя выживаемость колеблется от 10 до 20%.

2. *Железистый вариант* ЗООПН. Крайне редкий вариант с эпителиальной дивергентной дифференцировкой. Ранее эта опухоль носила название “железистая шваннома”.

III. Опухоли системы параганглиев

1. *Параганглиома (син. хемодектома)* – опухоль, исходящая из клеток параганглиев. При возникновении в мозговом веществе надпочечников носит название феохромоцитомы. Параганглии – скопления специализированных нервных клеток, локализующиеся в основном около крупных сосудов и выполняющие рецепторную и секреторную функции. Эти скопления, феохромоцитомы, а также забрюшинные параганглиомы и параганглиомы заднего средостения (так называемые аорто-симпатические параганглиомы) являются гормонально активными опухолями. В то же время параганглиомы головы и шеи обычно гормонально неактивны.

Параганглиомы могут иметь различную локализацию. Наиболее часто их обнаруживают в области среднего уха, каротидного тельца, в яремной ямке, орбите, спинномозговом канале, забрюшинном пространстве. Особенностью этих опухолей считается их способность к мультифокальному росту. Параганглиомы редко достигают больших размеров, преимущественно локализируются в переднем средостении, где источниками их развития являются аортальные тельца. Эта опухоль встречается также в заднем средостении на уровне правого предсердия и в других отделах средостения.

При образовании в средостении нехромаффинной несекретирующей параганглиомы клинические признаки опухоли обычно минимально выражены, и заболевание выявляют случайно. Из субъективных симптомов, по поводу которых пациенты обращаются за медицинской помощью, отмечают боль в груди, за грудиной, в области сердца. Boneschi M. et al. представили больную с параганглиомой заднего средостения, у которой в течение 6 мес. наблюдались резистентные к терапии гипертонические кризы [14].

Микроскопическое строение параганглиомы, независимо от локализации, однотипно. Клетки ее округлой или полигональной формы напоминают секретирующие клетки параганглиев и формируют альвеолярные, трабекулярные или солидные структуры.

Злокачественный вариант опухоли отмечается редко, характеризуется выраженным инфильтративным ростом. Метастазы злокачественной параганглиомы появляются относительно поздно, сначала в регионарных лимфатических узлах, затем происходит быстрое гематогенное метастазирование. По мнению В. Baysal et al, критерий злокачественности параганглиомы больше основывается на клиническом прогрессировании заболевания [15]. Выраженная сосудистая сеть опухоли коррелирует с ее способностью к инвазивному росту и может быть использована для оценки вероятности озлокачествления параганглиомы.

IV. Мелко-круглоклеточные опухоли средостения

1. Опухоли семейства саркомы Юинга. Джеймс Юинг, описавший мелкокруглоклеточные опухоли костей у детей и лиц юношеского возраста, известные сейчас как саркома Юинга, назвал их “эндотелиома кости”. Саркома Юинга – самостоятельная первичная опухоль кости, хотя гистогенез её долго оставался неизвестен. В 1970-х гг. было опубликовано несколько статей с описанием опухоли аналогичного строения в мягких тканях, то есть внеклеточной саркомы Юинга [8].

В то же время Артур Парди Скотт описал саркому локтевого нерва с некоторыми характерными чертами нейробластомы, которую он назвал периферической нейроэпителиомой. В дальнейшем подобные опухоли получили название примитивных нейроэктодермальных опухолей (ПНЭО), а в 1980-

х гг. в них была обнаружена экспрессия некоторых нейрональных молекул с помощью иммуногистохимического метода.

Кроме этого, Аскин с коллегами описали серию ПНЭО грудной клетки – как с вовлечением рёбер, так и без такового, получивших название опухоль Аскина торакопульмональной зоны. Таким образом, в 1980-х гг. выделяли две независимые нозологические единицы, которые могли первично возникать как в костях, так и в мягких тканях – саркому Юинга и ПНЭО. При этом у этих опухолей были обнаружены схожие цитогенетические нарушения. Лишь в начале 1990-х гг. молекулярными методами было окончательно доказано, что ПНЭО, саркома Юинга и опухоль Аскина имеют схожие молекулярные нарушения и являются разновидностями одной нозологической единицы. Поэтому вся группа опухолей получила название опухоли семейства саркомы Юинга (ПНЭО), узаконенное в классификации опухолей мягких тканей ВОЗ (2002) [16]. Термин “саркома Юинга” используется для опухолей этой группы, лишённых признаков нейроэктодермальной дифференцировки при рутинном гистологическом, электронно-микроскопическом или иммуногистохимическом исследованиях. Термин ПНЭО используется для опухолей, в которых одним из методов выявлены признаки нейроэктодермальной дифференцировки. Для ПНЭО, в отличие от саркомы Юинга, при иммуногистохимическом исследовании характерна экспрессия не только виментина и CD99, но и различных маркёров нейрогенной дифференцировки: CD57, си-наптофизина, реже – хромогранина А. Экспрессия CD99 отличает ПНЭО от низкодифференцированной нейробластомы, с которой у них существует значительное морфологическое сходство.

С появлением более чётких критериев диагноза ПНЭО стало понятно, что это одна из самых часто встречающихся групп опухолей мягких тканей у лиц молодого возраста. По частоте она уступает лишь рабдомиосаркоме. Отмечено незначительное преобладание заболеваемости у лиц мужского пола (1,4 : 1). Пик приходится на вторую декаду жизни. Ведущими симптомами в клинической картине являются боль, лихорадка (с подъёмом температуры до 38°C), лейкоцитоз – т.е. симптомы воспаления. Поэтому обязательными диагностическими процедурами, необходимыми для постановки корректного диагноза, являются рентгенологическое исследование и КТ с последующей биопсией и морфологическим исследованием. В сложных случаях для верификации диагноза целесообразно применять иммуногистохимическое исследование.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ

Клиническая картина медиастинальных нейрогенных опухолей чаще всего неспецифична, так как медиастинально-позвоночная локализация не является уделом только опухолей нейрогенного происхождения.

Такое расположение имеют опухоли и другой гистологической структуры: фибромы, липомы, эндотелиомы. Нередко лишь достигая значительных размеров, опухоли вызывают боли в груди, появляются признаки компрессии органов грудной клетки и некоторые неврологические признаки (симптомокомплекс Горнера, признаки сдавления спинного мозга при опухолях типа "песочных часов"), заставляющие больного обратиться к врачу и позволяющие заподозрить внутригрудную опухоль. Бессимптомное течение является вообще характерным признаком опухолей этой группы и ряд исследователей не отмечают прямой связи между величиной опухоли и её клиническим проявлением. Выявляемость пациентов с бессимптомным течением заболевания в последние годы непрерывно возрастает благодаря массовому профилактическому обследованию.

В литературе описаны многочисленные попытки систематизировать симптомы нейрогенных опухолей средостения и выделить характерные симптомокомплексы. А.А. Вишневский и соавт. клинические симптомы нейрогенных опухолей разделили на три основные группы:

- а) неврологические симптомы;
- б) сдавление сосудов и органов средостения;
- в) симптомы общего характера (слабость, похудание, утомляемость, повышение температуры тела, головные боли, плохой сон и анемия) [17].

Из неврологических симптомов синдром Горнера (сужение зрачка, сужение глазной щели и западение глазного яблока) является наиболее частым признаком нейрогенных опухолей. Среди других симптомов нарушений функций пограничного симпатического ствола отмечаются секреторные, вазомоторные, трофические расстройства со стороны кожи верхней половины туловища, шеи и лица на стороне локализации новообразования. В этих областях кожа бывает сухой, снижены температура и потоотделение. 8–10% больных составляют пациенты со сдавлением спинного мозга опухолью типа "песочных часов". Компрессия спинного мозга проявляется стойкими болями в ногах, экстремедуллярными парализациями и параличами по восходящему типу.

Опухоли, исходящие из диафрагмального или блуждающего нерва, могут давать своеобразную клиническую картину. Так, при опухолях диафрагмального нерва могут иметь место паралич диафрагмы и икота. Опухоли блуждающего нерва вызывают нарушение функции желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастрии, изжога, отрыжка и т.д.) или сопровождаются расстройствами легочно-сердечной деятельности.

Сердечно-сосудистые расстройства возникают при парагангиомах из-за гормональной активности опухоли. Ведущим симптомом является пароксизмальная гипертония с резким подъемом АД, иногда сопровождающаяся гликемией, обильным потоотделением, слабостью. При злокачественной параганглиоме, локализующейся в переднем средостении, преобладают сим-

птомы компрессии, включая синдром сдавления верхней полой вены. Парагангиома средостения может быть локально инвазивной, прорасти аорту и ее ветви, легочную артерию, перикард, сердце, вызывая соответствующую симптоматику.

Таким образом, клиническое течение нейрогенных опухолей средостения весьма разнообразно и обусловлено их локализацией, размерами, характером роста, взаимоотношениями с окружающими тканями и органами.

ДИАГНОСТИКА НЕЙРОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ

Основной метод – рентгенологическое исследование, позволяющее определить наличие патологической тени в средостении. Размеры, конфигурация и локализация тени во многом обусловлены типом роста опухоли – инкапсулированным (доброкачественным) или инфильтративным (злокачественным).

Рентгенологическая картина нейрогенной опухоли отличается определенным постоянством и рядом весьма характерных признаков. Впервые она была описана в 1914 г. Foederl и Kienboeck. Классическое описание рентгенологических признаков нейрогенной опухоли средостения в отечественной литературе дано в 1939 г. С.А. Рейнбергом. Эти новообразования имеют типичную локализацию в заднем средостении, вблизи позвоночного столба или в реберно-диафрагмальном углу. Отсутствие смещаемости при дыхательных экскурсиях, изменение формы при перемене положения тела больного являются характерными для нейрогенных опухолей заднего средостения. У подавляющего большинства больных рентгенологически определяется однородное затемнение округлой или овальной формы, широко примыкающее к позвоночнику и имеющее четкую дугообразную наружную границу. Лишь в поздних стадиях заболевания отмечается появление нечетких границ, полицикличность контуров, инфильтрация опухолью окружающих органов и тканей.

Традиционные методы рентгенологической диагностики постепенно утрачивают свое значение с появлением КТ и МРТ. Эти методы позволяют определить истинное расположение опухоли средостения, вовлечение соседних структур и анатомических образований в патологический процесс. Применение в клинике КТ позволило улучшить диагностику нейрогенных новообразований средостения, уменьшилось число используемых диагностических методик, в том числе таких сложных, как ангиография, пневмомедиастинография. КТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Мультиспиральная КТ позволяет получать качественные мультипланарные реконструкции, то есть помогает точнее оценить характер опухоли и ее взаимоотношения с окружающими структурами.

При параганглиоме специфическим исследованием является сцинтиграфия с ^{123}I или ^{131}I -метайод-бензилгуанидином (MIBG-сцинтиграфия).

Значительно больше MIBG накапливается в злокачественной параганглиоме по сравнению с доброкачественной.

Окончательный диагноз нейрогенной опухоли верифицируется по результатам цитологического или гистологического исследования материала, полученного при трансторакальной пункции, медиастиноскопии или видеоторакоскопии. Цитологические особенности достаточно убедительны при диагностике нейрогенных опухолей. Однако цитологическое исследование не всегда позволяет верифицировать нозологическую принадлежность опухоли. В этой ситуации приходится прибегать к биопсии с последующим морфологическим, а в ряде случаев – электронно-микроскопическим исследованием или иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием.

Несмотря на распространенность и довольно хорошо изученную клинико-рентгенологическую симптоматику нейрогенных опухолей, их диагностика порой представляет немалые трудности. В то же время возможности разработки более точной предоперационной диагностики этих образований еще далеко не исчерпаны.

ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ

1. Хирургический метод

Полное удаление новообразования – радикальный метод лечения. Удаление опухоли средостения – не всегда типичная, «стандартная» операция. По своей неординарности они зачастую попадают в число «неклассифицируемых». Выбор технических приемов в ходе такого вмешательства требует индивидуального, творческого подхода, основанного на осведомленности и практической подготовленности хирурга, его умении предупредить осложнения, и в случае их возникновения – успешно их устранить.

Все нейрогенные опухоли подлежат хирургическому удалению, так как их морфологические особенности до операции неизвестны, а доброкачественное гистологическое строение в клиническом плане может не соответствовать злокачественному течению.

Своевременная радикальная операция предупреждает злокачественную трансформацию опухоли, избавляет больного от неизбежного сдавливания органов и структур средостения, поражения нервных стволов и спинного мозга. Возможность рецидива доброкачественных нейрогенных опухолей после их радикального удаления диктует необходимость наблюдения за этой группой больных в течение 5 лет после операции.

При отсутствии отдаленных метастазов пациенты со злокачественными нейрогенными опухолями непременно должны получить хирургическое лечение, зачастую – в сочетании с лучевой и лекарственной терапией. Результаты комбинированного лечения во многом зависят от гистологической структуры опухоли, характера ее роста и возраста больного.

В случае неоперабельности опухоли показана лучевая или химиотерапия. Однако, являясь высокодифференцированными, нейрогенные опухоли часто бывают резистентными к этим видам лечения.

Повторные операции, выполненные при рецидивах нейрогенных опухолей средостения, относятся к наиболее важному разделу торакальной хирургии. В настоящее время ни у кого не возникает сомнений в возможности и целесообразности хирургического лечения рецидивов нейрогенных опухолей средостения.

Как и при первичном новообразовании, хирургический метод является единственным, позволяющим достичь полной или частичной ремиссии. Следует отметить, что эти операции имеют ряд особенностей, отягчающих как проведение самой операции, так и течение послеоперационного периода:

1. Выполняются в условиях нарушенных анатомо-топографических взаимоотношений органов и структур средостения,
2. Выполняются на фоне спаечного процесса, который может быть настолько выражен, что с трудом удастся провести ревизию для уточнения возможности выполнения радикального хирургического вмешательства.
3. Не всегда возможно установить, вызвана ли интимная связь органов спаечным процессом или прорастанием опухоли, что диктует расширение объема оперативного вмешательства.
4. Операции сопровождаются большими техническими трудностями, поэтому естественно ожидать тяжелого течения послеоперационного периода с развитием различных осложнений.
5. В определенной степени трудности радикального хирургического вмешательства зависят от типа предшествующей операции и расположения первичной опухоли.

При рецидивах опухоли выбор оперативного доступа диктуется теми же соображениями, что и при первичном новообразовании средостения.

Показания и противопоказания к хирургическому лечению

Показания:

1. реальная возможность малигнизации доброкачественной опухоли;
2. давление жизненно важных органов и повышение риска оперативного вмешательства при увеличении размеров опухоли.

Противопоказания:

1. местная распространенность опухоли (врастание в жизненно важные органы и структуры средостения);
2. метастазы в отдаленных органах;
3. совокупность отягчающих факторов (сопутствующие заболевания, преклонный возраст, низкие функциональные показатели, истощение и др.).

Оперативные вмешательства, предпринятые *по жизненным показаниям* из-за быстро нарастающих симптомов компрессии сердца и легких, связаны с большим операционным риском и часто бывают «атипичными». Однако их выполнение оправдано при невозможности проведения или неэффективности химиолучевой терапии. Только при хирургическом лечении можно достичь декомпрессии жизненно важных органов средостения, создать определенную перспективу для консервативного противоопухолевого лечения, уточнить детали морфологического строения опухоли.

В последнее десятилетие получает распространение **видеоторакоскопический метод** диагностики и удаления новообразований средостения. Однако он не может конкурировать с открытой торакотомией при нейрогенных опухолях, интимно сращенных с окружающими органами и тканями, а также при подозрении на злокачественный характер опухоли и при опухолях в форме «песочных часов».

Отдельно следует заметить, что в условиях видеоторакоскопии для извлечения большого опухолевого узла из плевральной полости возникает необходимость выполнения торакотомии разрезом, равным по длине диаметру удаляемой опухоли.

Актуальным вопросом остается лечение нейрогенных опухолей, растущих в форме «песочных часов». Единственно эффективный метод их лечения – радикальное удаление внутригрудной и внутрипозвоночной порций опухоли с перешейком между ними. Большое значение имеет определение уровня отхождения артерии Адамкевича, которая снабжает кровью спинной мозг вместе с передней спинномозговой артерией, для этого больным необходимо выполнить перед операцией аортографию. Если сосуд отходит на значительном расстоянии от опухоли средостения, можно не опасаться нарушения питания спинного мозга. При подозрении на спинальное расположение части новообразования рекомендуется консультация нейрохирурга и использование комбинированного доступа.

В литературе рассматривается двухэтапное и одноэтапное удаление таких опухолей. При двухэтапном методе сначала удаляют её внутрипозвоночную часть, а через 1–1,5 мес. – внутригрудную. Этот метод не нашел широкого применения по ряду причин. Выполнить второй этап операции не всегда представляется возможным, так как больные после устранения спинальных симптомов чувствуют себя удовлетворительно и затягивают сроки повторного вмешательства.

Классическим одномоментным способом удаления нейрогенных опухолей в форме «песочных часов» является метод N. Guleke (1916), когда выполняют ламинэктомию и удаляют позвоночную часть опухоли с мобилизацией ее перешейка в межпозвонковом отверстии. Грудную часть новообразования удаляют из торакального внеплеврального доступа с дополнительным

поперечным разрезом кожи, мышц, а также с резекцией поперечных отростков позвонков. Однако при больших размерах грудного опухолевого узла, его интимном сращении с тканями реберно-позвоночной борозды, межреберных промежутков и межпозвонкового отверстия радикальное удаление опухоли из экстраплеврального доступа не всегда представляется возможным.

Н. Grillo et al. (1983) модифицировали метод N. Guleke: ламинэктомия сочетается с заднебоковой торакотомией, обеспечивающей свободный визуальный контроль при удалении грудной части новообразования.

При разработке методики удаления нейrogenных опухолей типа «песочных часов» основное внимание уделялось вопросам безопасности операций. Б.В. Петровский неоднократно подчеркивал возможность возникновения тяжелых неврологических осложнений при удалении позвоночной части опухоли. И.М. Иргер и М.И. Перельман с сотрудниками разработали методику операции, выполняемой двумя бригадами хирургов (торакальных и нейрохирургов) в один этап из последовательных доступов – ламинэктомии и боковой торакотомии [18]. Данное вмешательство является более безопасным и менее травматичным. В этом случае не требуется пересекать мощные мышцы спины, нет необходимости резекции ребра, обеспечивается возможность удаления перешейка опухоли под визуальным контролем со стороны грудной полости и позвоночного канала, т.е. обеспечивается должная радикальность операции. Так, для удаления опухолевых узлов из грудной полости и позвоночного канала у 12 из 15 пациентов применялся комбинированный доступ – торакотомию и ламинэктомию, у остальных 3 больных с опухолью в виде «песочных часов» её удаление производилось поэтапно – сначала удаляли внутригрудную часть опухоли, спустя 1–2 мес. производили ламинэктомию и удаляли внутривerteбальную часть.

Послеоперационные осложнения

Частота послеоперационных осложнений варьирует от 3 до 10%. Наиболее частыми являются нарушения чувствительности верхних конечностей и появление синдрома Горнера. После удаления опухолей в форме «песочных часов» известны случаи паралича, нарушения функции тазовых органов, менингита. Грозными осложнениями являются послеоперационное кровотечение, ТЭЛА, инфаркт миокарда. Они же служат основными причинами госпитальной летальности, которая варьирует в интервале от 0,9 до 3,6%. Предоперационная подготовка больных с использованием блокаторов адренергических рецепторов значительно снижает концентрацию катехоламинов.

Следует отметить, что значительные технические трудности и интраоперационные осложнения (прежде всего кровотечение) могут возникнуть при удалении «гигантских» и рецидивных опухолей и при инвазивном росте, что связано с анатомо-топографическими особенностями, вовлечением в процесс органов средостения, корня и паренхимы легкого, диафрагмы, грудной стенки.

2. Лучевая терапия

Нейрогенные опухоли характеризуются невысокой радиочувствительностью, особенно в поздних стадиях, поэтому с помощью лучевой терапии удастся добиться излечения лишь 7% больных. На протяжении нескольких десятилетий стремление к повышению эффективности ЛТ вообще, и при нейрогенных опухолях в частности, заключается в поиске методов и средств (разработка аппаратов и применение новых режимов фракционирования дозы, радиосенсибилизаторов), обеспечивающих селективное повреждение опухолевой ткани и снижение радиопоражения нормальных тканей, т.е. в расширении так называемого терапевтического интервала.

Традиционно при лучевой терапии медиастинальных нейрогенных опухолей применяют режим *классического фракционирования*, заключающийся в подведении РД 1,8–2,5 Гр ежедневно 5–6 раз в неделю до СОД 60 Гр (установлено, что необходимая для разрушения первичной опухоли доза колеблется от 50 до 70 Гр). Ее подводят за 5–8 недель. При этом в связи с разной радиочувствительностью опухолей следует учитывать их гистологическое строение, распространенность опухолевого процесса. Для лечения применяют статическую и ротационную γ -терапию либо тормозное излучение ускорителей. Дарьялова С.Л. с соавт., применяя современные методики фракционирования, сообщили о 64-процентной одногодичной и 32-процентной двухлетней выживаемости больных при местнораспространенном процессе. Среди больных, получавших после пробной торакотомии только симптоматическую терапию или паллиативную лучевую терапию, 1 год пережили соответственно 9,4 и 28,6%, 2 года – 3,2 и 1,6% [19] это данные 15-летней давности!!!

3. Химиотерапия

До 1980-х гг. нейрогенные опухоли считались нечувствительными к химиотерапии. Ее использование не имело практического значения. В настоящее время лекарственная терапия нейрогенных опухолей динамично развивающийся раздел клинической химиотерапии. С введением в клиническую практику платиносодержащих режимов комбинированной химиотерапии появились реальные основания для ее включения в систему лечения данной категории больных. В лекарственной терапии, особенно нейробластом, наиболее эффективны винкристин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, препараты платины.

Исследования 1990-х гг. по лекарственной терапии и комбинации ее с лучевой терапией, а также введение в практику ряда новых противоопухолевых препаратов (навельбин, таксаны, гемцитабин) принципиально изменили представления о роли химиотерапии в лечении больных нейрогенными опухолями. Реальным стало использование этого метода не только в поздних стадиях заболевания при диссеминации процесса, но и на более ранних этапах в качестве одного из компонентов комплексного лечения.

ЛЕЧЕНИЕ

НЕЙРОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ В РОНЦ

В наблюдениях авторов нейрогенные опухоли средостения составили 17,7% солидных новообразований средостения (1980-2007гг). Среди 89 больных нейрогенными опухолями средостения мужчин – 39 (43,8%), женщин – 50 (56,2%) в возрасте от 14 до 62 лет.

Отмечена заболеваемость преимущественно людей молодого и зрелого возраста. Средний возраст 34 года. У пациентов обоего пола преобладали доброкачественные опухоли, у мужчин 74,4 против 25,6% злокачественных, а среди женщин – 68,0 и 32,0%, соответственно. Суммарно доброкачественные опухоли выявлены у 69,7% (62 больных), злокачественные – у 30,3% (27 пациентов). Большую группу составили больные с опухолями, происходящими из элементов оболочек периферических нервов – 75,3% (67 больных), меньшую 24,7% (22 больных) – пациенты с новообразованиями, исходящими из собственно нервной ткани.

Выделение доброкачественных и злокачественных нейрогенных опухолей необходимо с точки зрения оптимизации лечебной тактики, определения прогноза заболевания [20]. Распределение больных доброкачественными и злокачественными новообразованиями в зависимости от гистологического типа представлено в табл. 1

Таблица 1

Морфологическая характеристика нейрогенных опухолей средостения

Гистологический тип опухоли	Опухоли из клеток нервной ткани	Опухоли из оболочек периферических нервов	Всего n (%)
Доброкачественные:	9 (40,9)	53 (79,1)	62 (69,7)
Шваннома	-	31	31 (34,8)
Нейрофиброма	-	22	22 (24,7)
Ганглионеврома	7	-	7 (7,9)
Парагангиома	2	-	2 (2,2)
Злокачественные:	13 (59,1)	14 (20,9)	27 (30,3)
ЗООПН	-	14	14 (15,7)
Саркома Юинга/ПНЭО	5	-	5 (5,6)
Нейробластома	1	-	1 (1,1)
Ганглионейробластома	4	-	4 (4,5)
Парагангиома	3	-	3 (3,4)
ВСЕГО	22	67	89 (100%)

В большинстве случаев нейрогенные опухоли имели характерную локализацию. Из 89 больных у 70 (78,7%) опухоли локализовались в заднем средостении, большинство из них (82,9%) оказались доброкачественными. В переднем средостении опухоли локализовались только у 13 (14,6%) пациентов, из них 84,6% оказались злокачественными. У 6 (6,7%) пациентов они занимали весь гемиторакс, причем 2 оказались доброкачественными, 4 – злокачественными.

По наблюдениям авторов, клинические проявления нейрогенных опухолей не зависели от их морфологического строения, а определялись локализацией новообразования и характером его роста. Поскольку 42% пациентов не предъявляли каких-либо специфических жалоб, это затрудняло своевременную диагностику опухолевого процесса. У 46% пациентов наличие неврологической симптоматики и результаты предварительного рентгенологического обследования позволяли предположить нейрогенный характер новообразования средостения. У больных с преобладанием симптомов компрессии внутренних органов грудной клетки (12%) опухоли достигали больших размеров (10-15 см и более), смещали и сдавливали соседние органы, однако по клиническим признакам судить о нейрогенном характере опухоли средостения не представлялось возможным.

Следует отметить, что при нейрогенных опухолях не всегда наблюдается соответствие между гистологическим строением опухоли, характером её роста и клиническим течением заболевания. Нередко морфологически доброкачественная опухоль обладает инвазивным ростом, бывает интимно связана с органами средостения, прорастает в них, рецидивирует. Наоборот, гистологически злокачественная опухоль может иметь четкую капсулу, длительно сохранять свои размеры, не давать метастазов. Для правильного решения тактических задач лечения больных нейрогенными опухолями средостения представляется важным знание общих положений, отражающих особенности нейрогенных опухолей.

К таковым авторы относят:

1. характерную локализацию большинства нейрогенных опухолей;
2. особенности их развития и роста;
3. связанную с этими особенностями клиническую картину.

Скрининговым методом исследования при этом заболевании остается стандартная рентгенография грудной клетки. Из 89 пациентов с морфологически уточненным диагнозом «нейрогенная опухоль» по данным стандартной рентгенографии у 17,9% (16 больных) можно было только предположить нозологическую принадлежность опухоли. У 50,5% (45 больных) с помощью данного метода удалось правильно определить нозологическую принадлежность новообразования. У 20,2% (18 пациентов) метод позволил лишь диагностировать опухоль средостения. У 7,9% (7 больных) рентгенологическая

картина трактовалась ошибочно: лимфопролиферативное заболевание (1), рак легкого (3), метастатическое поражение легкого (3).

У 3,4% (3 пациента) имели место трудности дифференциальной диагностики: опухоль средостения или лимфопролиферативное заболевание – у одного больного, опухоль средостения или рак легкого – у двух.

Авторы провели комплексное клинико-рентгенологическое исследование с использованием КТ 55 больным. Преимущество КТ перед обычным рентгенологическим исследованием заключается в том, что при КТ четко видно расположение опухоли относительно позвоночника и ребер, особенно когда образование располагается в нижнем отделе заднего средостения за тенью сердца. При нейрогенных образованиях средостения использовалась методика полипозиционного исследования для проверки смещаемости образования по отношению к соседним структурам, изменения формы образований в разных проекциях.

Нейрогенные опухоли средостения имели овальную форму (22 пациента), ровные четкие контуры (43), чаще однородную (49), реже – неоднородную структуру (6) за счет более плотных включений, кистозных участков или полости распада. Плотность шванномы широко варьировала, составляя при однородной структуре 30–50 ед., при неоднородной – от 10 ед. (плотность распада, кистозные участки) до 40 ед. (плотные включения).

Доброкачественные нейрогенные опухоли в силу длительного роста обуславливали компрессию тел позвонков, расширение позвоночного канала, раздвигание прилежащих задних отрезков ребер, что хорошо регистрировалось КТ.

Злокачественные нейрогенные опухоли имели неровные контуры, большие размеры, прорастали соседние структуры (магистральные сосуды, пищевод, перикард, грудную стенку, диафрагму с переходом в брюшную полость).

Достоверность КТ диагноза «нейрогенная опухоль» подтверждена морфологическим исследованием операционного материала у 61,2% (34 из 55 пациентов). У 16,4% (9) КТ диагноз остался в виде общего заключения – «опухоль средостения». У 5,4% (3 больных) КТ картина трактовалась ошибочно – рак легкого. У 3,6% (2 наблюдения) выявлены трудности дифференциальной диагностики: рак легкого или метастатическое поражение – 1; опухоль средостения или лимфома – 1. У 7 больных диагностирован рецидив.

При нейрогенных паравerteбральных опухолях особо следует учитывать вероятность их распространения внутрь позвоночного канала. Основным методом диагностики внутриканального распространения опухоли в настоящее время является МРТ с в/в контрастированием, позволяющее не только выявить новообразование, но и определить степень инфильтрации, врастание в окружающие ткани и органы, особенно у больных с опухолью типа «песочных часов». Авторы располагают большим опытом МРТ исследования. У трех больных с такими опухолями, которым произведены КТ и МРТ, четко

выявлено расширение межпозвонкового отверстия и наличие участка новообразования в позвоночном канале. При локализации нейрогенной опухоли в других отделах средостения поставить точный диагноз практически невозможно. Данные об информативности проведенных исследований представлены в табл. 2.

Таблица 2

Информативность лучевых методов диагностики нейрогенных опухолей

Метод исследования	Характеристика метода		
	чувствительность %	специфичность %	точность %
Рентгенологический	84,5	74,6	59,6
КТ	89,4	86,3	77,2
МРТ	100,0	81,5	84,6

Таким образом, для диагностики нейрогенных опухолей средостения авторы считают целесообразным широкое применение различных лучевых методов диагностики и полагают, что с помощью обычного рентгенологического исследования можно выяснить локализацию и размеры опухоли, а для уточнения топографии и соотношения расположения опухоли относительно органов средостения оправданны КТ или МРТ исследования.

Ранее для дифференциальной диагностики ряду пациентов в РОНЦ проводились пневмомедиастинография – 7 больных, ангиография – 9, радиоизотопное исследование – 4, УЗИ – 2, бронхоскопия – 8, эзофагоскопия – 4.

Проводилась цитологическая диагностика на материале, полученном при трансторакальной пункции под контролем рентгенологического исследования, КТ или УЗИ. Для выявления степени достоверности цитологического диагноза были проведены сопоставления с данными гистологических заключений по исследованию операционного материала. Трансторакальная пункция выполнена 48 больным. В 29 наблюдениях (60,4%) цитологически положительно диагностирована нейрогенная опухоль (без указания на конкретную гистологическую форму), у 11 (23%) пациентов определена нозологическая форма заболевания; у 3 – диагностировано злокачественное новообразование; у 5 материал был неинформативен.

В целом, совпадение дооперационного клинико-рентгенологического диагноза и результатов морфологического исследования удаленной опухоли отмечено у 73 из 89 больных (82%). Дооперационный диагноз оказался ошибочным у 16 (18%) больных: нейрогенная опухоль как опухоль легкого диагностирована у 5, как лимфома у 3, киста – у 4, тератома – у 2, эхинококковая киста – у 2 пациентов. Диагностические ошибки были в основном обусловлены локализацией опухоли в переднем средостении, а также нехарактерной плотностью при КТ и нетипичными рентгенологическими признаками.

Однако это, по мнению авторов, не имело решающего значения для последующего хирургического вмешательства.

Таким образом, многочисленные специальные методы диагностики нейрогенных опухолей средостения не следует применять бессистемно и без четких показаний. Их надо использовать в строгой последовательности с учетом информативных возможностей каждого из них. На основании собственных данных и литературных сведений авторы предлагают таблицу специальных методов диагностики нейрогенных новообразований средостения с учетом цели и показаний к их применению (табл. 3). Приведенная таблица не претендует на полноту охвата целей и показаний к применению диагностических методов, но может служить ориентиром в решении этой сложной проблемы.

Таблица 3

Цели и показания к применению диагностических методов в диагностике нейрогенных опухолей средостения

Методы диагностики	Показания	Цель
Рентгенография грудной клетки	Установление топического диагноза	Определить локализацию опухоли
КТ	Дифференциальная диагностика шванном и опухоли задних сегментов легкого	Подтвердить медиастинальную локализацию опухоли и уточнить расположение по отношению к окружающим органам, сосудам
МРТ	Дифференциальная диагностика шванном и опухоли костей, мягких тканей, спинного мозга	Выявить расположение по отношению опухоли к ребрам, позвоночнику; распространение в спинномозговой канал
Контрастирование пищевода	Дифференциальная диагностика шванном и опухолей пищевода (при дисфагией)	Уточнить диагноз, выявить расположение опухоли по отношению к пищеводу
Ангиография	Дифференциальная диагностика шванном и аномалий крупных сосудов (аневризма дуги и нисходящей части аорты).	Установить состояние крупных сосудов средостения и их расположение по отношению к опухоли, исключить аневризму аорты
Бронхоскопия	Дифференциальная диагностика шванном и заболеваний трахеобронхиального дерева.	Исключить первичное заболевание трахеи, бронхов. Уточнить степень распространения опухолевого процесса
Трансторакальная пункция	Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных шванном	Морфологическая верификация опухоли

Ретроспективный анализ диагностики нейрогенных опухолей средостения до операции показал, что обычный стандартный рентгенологический метод и КТ в совокупности с клиническими данными являются основой установления диагноза. Правильная постановка диагноза значительно чаще имеет место при локализации опухоли в заднем средостении. Нейрогенные опухоли переднего средостения являются основной причиной диагностических ошибок, так как зачастую невозможно диагностировать их до хирургического вмешательства. Исследования авторов показали, что поставить точный гистологический диагноз нейрогенной опухоли до операции практически невозможно. Её точная морфологическая характеристика является задачей квалифицированного гистологического, а при необходимости и электронно-микроскопического, и иммуногистохимического исследования операционного материала.

Особые трудности в диагностике нейрогенных опухолей средостения возникают при гигантских новообразованиях, занимающих большую часть грудной клетки. В таких случаях трудно решить вопрос о локализации опухоли.

В наблюдениях авторов у 6 больных выявлены гигантские нейрогенные опухоли, занимавшие весь гемиторакс. Большинство пациентов (5) в возрасте от 14 до 20 лет со злокачественными новообразованиями: ганглио-нейробластома (2), нейроэктодермальная опухоль (1), ЗООПН (3). Сдавливание большой опухолью сердца, магистральных сосудов и легких зачастую дезориентирует врача, поскольку на первый план в клинической картине заболевания выступает сердечно-легочная недостаточность. Трудности дифференциальной диагностики и особенности лечебной тактики при гигантских новообразованиях средостения всегда являлись мотивом к освещению в литературе даже единичных наблюдений этой патологии.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение является основным при нейрогенных опухолях средостения. Его преимущество перед консервативной терапией не вызывает сомнений. В настоящее время развитие хирургической техники позволяет значительно расширить объем проводимых оперативных вмешательств и возрастные границы оперируемых больных.

Существует единое мнение о необходимости хирургического вмешательства у больных с доброкачественными нейрогенными опухолями средостения независимо от срока выявления заболевания, размеров и локализации опухоли.

Необходимо подчеркнуть, что принципиальная позиция клиники РОНЦ состоит в том, что, удалив опухоль, при необходимости – с резекцией органов и сосудов средостения, то есть, выполнив расширенно-комбинированную операцию можно объективно оценить внутригрудное распространение опухоли.

Исходя из этого, планируется дальнейшая лечебная тактика – лучевая или лекарственная терапия в зависимости от гистологического типа опухоли и ее местной распространенности. По мнению авторов, отсутствие равноценных по радикальности альтернативных методов лечения оправдывает выполнение хирургических вмешательств (в том числе – комбинированных операций) как в самостоятельном варианте, так и как компонента комплексного лечения.

Нерадикальные (паллиативные) операции по поводу новообразований средостения являются результатом вынужденного оставления участков опухоли, обладающей инвазивным ростом на тонкостенных крупных сосудах или других жизненно важных органах. Значительно реже паллиативные операции выполняются преднамеренно для уменьшения компрессии органов средостения с симптоматической целью.

Особенности операции при нейрогенных опухолях

Нейрогенные опухоли, как правило, плотно припаяны к задней поверхности грудной стенки, к задним отрезкам ребер и к поперечным отросткам грудных позвонков. Кроме того, в зависимости от величины, распространения и давности процесса они зачастую интимно спаяны с окружающими органами и сосудами: легкими, перикардом, аортой, верхней полую вену и т.д. Поэтому оперативное вмешательство при нейрогенных опухолях средостения является сложным и ответственным.

Во время операции целесообразно рассечение медиастинальной плевры над опухолью с целью ее мобилизации и визуального контроля слоя между собственной капсулой новообразования и покрывающей ее плеврой. При удалении нейрогенной опухоли, плотно фиксированной в реберно-позвоночной борозде, надо учитывать наличие патологических сосудов, питающих ее основную массу. До удаления новообразования их следует выделить, перевязать и пересечь. Выделяют опухоль острым путем до места ее прилегания к позвонкам или задним отрезкам ребер. Ножку опухоли отсекают как можно ближе к грудной стенке во избежание рецидива и удаляют. Необходим тщательный гемостаз. Полноценное оперативное вмешательство при нейрогенных опухолях средостения – это полная экстирпация новообразования. При этом одним из существенных условий для её выполнения является правильно выбранный доступ, при котором обеспечиваются минимальная травма и наиболее удобный подход к опухоли. На данный момент не существует единства мнений в вопросе о выборе оптимального оперативного доступа при опухолях средостения. В основном этот выбор диктуется локализацией опухоли, ее размерами, степенью вовлечения в процесс окружающих органов, сосудов и нервов. Значимый выход контура тени средостенного новообразования в одну из плевральных полостей (вне связи с диафрагмой или щитовидной железой) делает предпочтительным один из торакотомных доступов.

Авторы полагают, что при локализации новообразования в среднем и заднем средостении наиболее целесообразно начать операцию из бокового торакотомного доступа, при котором менее вероятна травма опухоли с нарушением ее целостности на данном этапе операции. Такой доступ дает большой простор для визуального и пальпаторного обследования новообразования и, следовательно, больше оснований для правильной оценки его местной распространенности и возможности удаления. Кроме того, боковой доступ легче расширить в нужном направлении, что имеет немаловажное значение при выполнении комбинированных операций. Материалы этого раздела основаны на анализе результатов клинического наблюдения 86 оперированных пациентов с доброкачественными и злокачественными нейрогенными опухолями средостения. Большинство больных получили радикальное хирургическое лечение. Радикальные операции в основном выполнены при доброкачественных нейрогенных опухолях – 98,4% (61 из 62 больных). При злокачественных новообразованиях из 24 больных радикальные операции выполнены в 54,2% (13 пациентов), а паллиативные – в 45,8% (11 больных) случаев. У 79,3% (69 больных) операция выполнена боковым торакотомным доступом, из них у 65,2% (45 больных) – справа, а у 34,8% (24 больных) – слева.

Больные с новообразованиями среднего средостения оперированы из разных доступов, выбор которых в значительной степени определялся другими критериями, однако наиболее удобным остается боковой доступ, которому следует отдать предпочтение. При локализации опухоли в *переднем средостении* перед хирургом открывается наиболее широкий выбор доступов. Так, здесь с успехом могут быть использованы переднебоковая торакотомия и продольная стернотомия. Продольная стернотомия авторами выполнена 5 больным в основном при злокачественных новообразованиях, это обеспечивало визуальный контроль над магистральными сосудами.

Если *опухоль выступает в обе плевральные полости или не выходит за пределы средостения*, то для ее удаления удобна продольная стернотомия. При больших новообразованиях целесообразен двусторонний торакотомный доступ с поперечным рассечением грудины, позволяющий свободно манипулировать в обеих половинах грудной клетки. При удалении гигантских опухолей средостения ($\varnothing > 15$ см) следует отдать предпочтение боковой торакотомии, при которой остается возможность расширить доступ кзади или кпереди вплоть до частичной стернотомии (в зависимости от интраоперационных находок). Из этого доступа не всегда легко удастся подойти к опухоли любого отдела средостения (переднее, среднее или заднее). В наших наблюдениях из 6 больных с гигантскими нейрогенными опухолями ($17 \div 22$ см в наибольшем измерении) в 3 случаях новообразование удалено из торакотомного доступа, у 2 – из торакотомного и у одной больной – из комбинированного доступа (торакотомия + частичная стернотомия).

Довольно разнородную группу новообразований представляют собой внеорганные опухоли, исходящие из различных мягких тканей шеи (чаще), средостения. Ведущее место среди них занимают нейрогенные опухоли. Около 60% из них составляют шванномы, в остальных случаях нейроэктодермальные опухоли. Описаны единичные случаи, когда эти опухоли через верхнюю апертуру опускаются в средостение, или наоборот – нейрогенные опухоли средостения (чаще нейроэктодермальные, параганглиомы) распространяются из грудной полости на шею. В таких случаях адекватным является комбинированный доступ – передняя торакотомия или стернотомия + воротничкообразный разрез на шее по Кохеру. Авторы успешно оперировали 4 больных с опухолью в виде «песочных часов», её удаление производилось одномоментно. Из них у 3 диагностирована шваннома, у 1 – нейрофиброма.

Типичный вариант операций, т.е. только удаление опухоли средостения, выполнен 70 (81,4%), а комбинированный – 16 (18,6%) пациентам. Из 62 больных с доброкачественными опухолями типичные операции выполнены 88,7% (55 больных), а комбинированные – 11,3% (7 больных). Отдаленные результаты хирургического лечения этих пациентов благоприятные. Местные рецидивы возникли у 3 больных (4,8%), из них с нейрофибромами у двоих (через 132 и 168 мес.), у одной больной с хемодектомой через 134 месяца. Пациенты с рецидивами нейрофибромы подверглись повторному хирургическому лечению, больная с хемодектомой отказалась от операции. Из 24 оперированных пациентов со злокачественными новообразованиями 62,5% (15 больных) выполнены типичные операции, а 37,5% (9 больных) – комбинированные. Показатель общей выживаемости этих больных к 3 годам составляет 61,3%, а к 5 и 10 – 43,2 и 33,0%, соответственно. Медиана выживаемости в этой группе составила 54 мес. Общая выживаемость больных нейрогенными опухолями средостения представлена на рис. 1

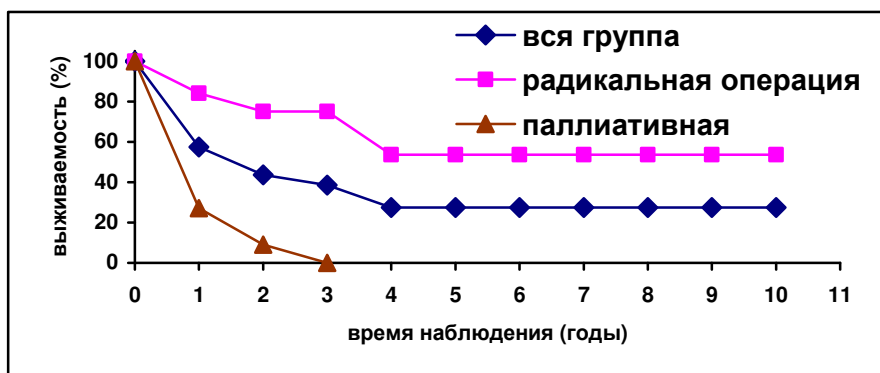


Рис. 1. ОВ больных нейрогенными опухолями средостения.

Безрецидивная выживаемость пациентов со злокачественными нейрогенными опухолями в зависимости от радикальности хирургического вмешательства представлена на рис. 2.

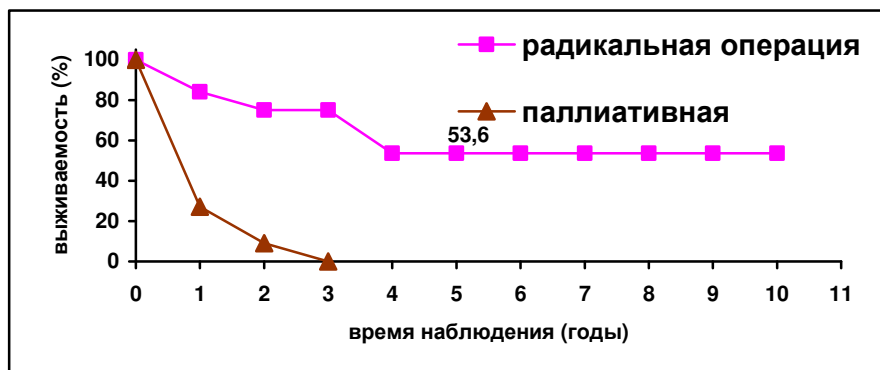


Рис. 2. БРВ больных в зависимости от вида оперативного вмешательства

При анализе полученных результатов очевидно влияние радикальности хирургического вмешательства на сроки возникновения рецидива. В когорте больных с паллиативными операциями к концу первого года наблюдения в 72,8% случаев зарегистрирован продолженный рост опухоли, а для пациентов с радикальным оперативным лечением данный показатель составил всего 16% (разница статистически достоверна, $p < 0,02$). К 3 годам у всех больных с паллиативными операциями выявлено прогрессирование. Больным с локальными рецидивами (57,9%) выполнены повторные операции (удаление рецидивной опухоли). В некоторых случаях они сопровождались удалением или резекцией соседних органов из-за опухолевого или спаечного процесса, т.е. выполнены комбинированные операции (4 пациента). Чаще приходилось резецировать легкое, перикард, сосуды, диафрагму, ребра. Так, одному больному выполнено удаление рецидивной опухоли левой грудной стенки с резекцией с III по XII ребер, перикарда, левого купола диафрагмы, левого надпочечника, нижней лобэктомией. Другому больному выполнено удаление рецидивной опухоли с пневмонэктомией.

Клиническое наблюдение:

Б-ая М., 14 лет, по поводу нейрофибросаркомы заднего средостения левосторонним торакотомным доступом удалена гигантская опухоль, уходящая в забрюшинное пространство. Через 12 месяцев выявлен рецидив заболевания. Произведено удаление рецидивной опухоли (торако-абдоминальным

доступом) с резекцией адвентиции аорты, диафрагмы и ребра. В последующем у больной в разные сроки (с интервалами от 6 до 34 мес.) возникали рецидивы заболевания на фоне проводимой химиотерапии (винкристин, циклофосфан, адриабластин, платидиам). Рецидивные опухоли удаляли. Последняя операция состоялась в условиях искусственного кровообращения. При попытке удаления опухоли стернотомным доступом (7-й раз) произошел разрыв сердца. Больная умерла на операционном столе. С момента начала лечения больная прожила 10 лет.

Общая 3- и 5-летняя выживаемость больных данной группы составила 70,8 и 38,6%, соответственно.

Остальным больным (42,1%) с локальными рецидивами, не подвергшимся паллиативным операциям, проведено только химиолучевое лечение. Общая 3- и 5-летняя выживаемость в этой группе пациентов составила 25,0 и 12,5%, соответственно.

Оценивая ОВ, с уверенностью можно констатировать преимущество хирургического метода при рецидивах по сравнению с консервативной терапией (разница статистически достоверна при сравнении 3-летней выживаемости $p < 0.05$).

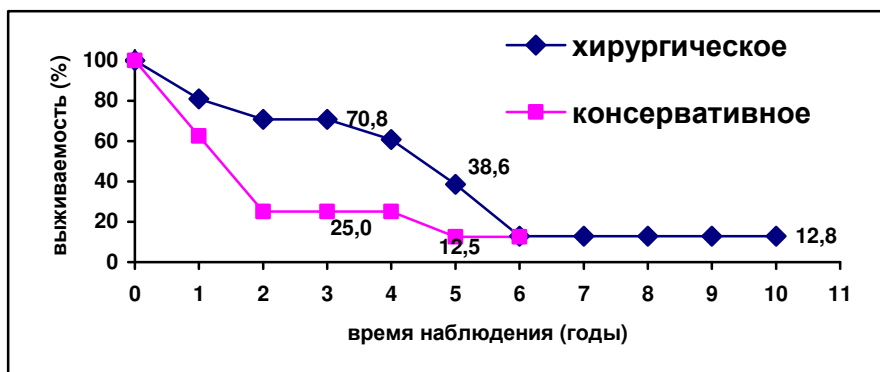


Рис. 3. ОВ больных с рецидивами злокачественных нейрогенных опухолей в зависимости от метода лечения.

В то же время среди пациентов со злокачественными нейрогенными опухолями при радикальном хирургическом вмешательстве лишь в 24,9% наблюдений выявлен рецидив. Дальнейший анализ этой подгруппы выявил, что безрецидивная выживаемость к 4 годам достигает 53,6% и не снижается вплоть до окончания 10-летнего периода наблюдения.

На рис. 4 представлено влияние характера хирургического вмешательства на общую выживаемость больных злокачественными нейрогенными опухолями средостения. Оценивая отдаленные результаты, лечения необходимо отметить достоверно лучшие показатели в группе больных с радикальным хирургическим вмешательством. Так, уже к концу первого года ОВ пациентов с паллиативными вмешательствами составляет 54,5% против 100% с радикальными. В дальнейшем в обеих группах отмечается снижение данного показателя и к 5 годам из пациентов после радикальных операций живы 66,2%, а из больных с паллиативным пособием только 18,1%. В последующие сроки наблюдения общая выживаемость в подгруппах выходит на постоянный уровень и к 10 годам составляет 55,9% (радикальные операции) и 9,1% (паллиативные) – разница статистически достоверна ($p < 0.05$).

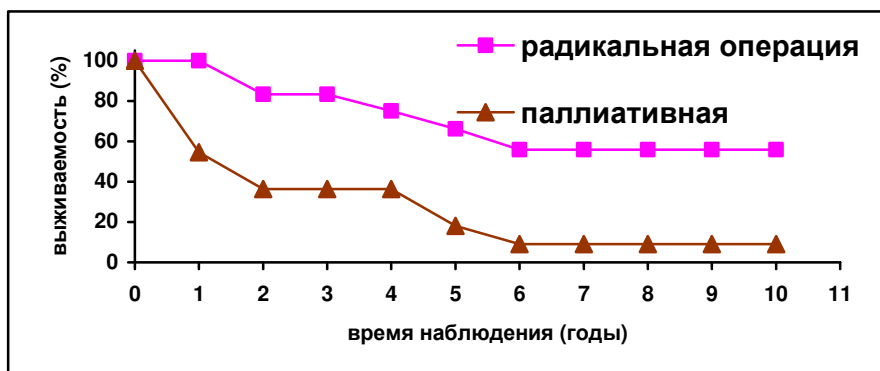


Рис. 4. ОВ больных в зависимости от характера оперативного вмешательства.

Заметно различается объем операций у больных с доброкачественными и злокачественными нейрогенными опухолями средостения: у последних частота комбинированных операций выше более, чем в три раза (37,5 против 11,3%).

Представляет интерес своей редкостью больная с опухолью заднего средостения, выступающей в правое легочное поле, с компрессией трахеи, главных бронхов и прорастанием в пищевод. Опухоль была выявлена при флюорографии за 2 года до поступления, но больная к врачам не обратилась. Поступила в РОНЦ с клиникой компрессии органов средостения. По жизненным показаниям выполнена операция: торакотомия справа, удаление опухоли средостения, резекция пищевода с эзофагопластикой желудком. При гистологическом, электронномикроскопическом и иммуногистохимическом исследовании поставлен диагноз: опухоль Тритона. Через 3 года при контрольном обследовании больной выявлено метастатическое поражение легких, проводилась химиотерапия без эффекта. Больная прожила 48 мес.

Таким образом, нейрогенные опухоли средостения имеют характерную локализацию, позволяющую предполагать их нозологическую структуру – в 79% случаев они локализуются в заднем средостении, чаще (83%) имеют доброкачественный характер с медленным ростом.

В переднем средостении нейрогенные новообразования локализуются редко и в 85% случаев имеют злокачественный характер. Заболевание протекает бессимптомно почти у половины (42%) больных. Злокачественные варианты по сравнению с доброкачественными характеризуются инфильтрирующим ростом и часто проявляются медиастинальным компрессионным синдромом.

Хирургический метод является основным в лечении больных с доброкачественными нейрогенными опухолями средостения и обеспечивает благоприятные отдаленные результаты.

Рецидивы возникают у 4,8% больных, и больные погибают в течение 1-3 лет от отдаленных метастазов, но немногочисленные длительные наблюдения весьма показательны. Они демонстрируют возможность радикального удаления опухоли и оправдывают повторные паллиативные операции. Эти операции оправданны и при осложненном течении заболевания, хотя сопряжены с большим операционным риском.

Осложнения хирургического лечения

Осложнения хирургического лечения нейрогенных опухолей: возникшие во время операции и возникшие в послеоперационном периоде. К первым относятся: кровотечение, нарушение сердечной и дыхательной деятельности, а ко вторым – пневмония, кровотечение, ТЭЛА, эмпиема плевры, хилоторакс, медиастинит, нагноение послеоперационной раны, неврологические нарушения.

После хирургического вмешательства частота осложнений достаточно высока (25 больных). Это закономерно связано с объемом проводимых операций и их травматичностью. Из общего числа послеоперационных осложнений 64% относятся к хирургическим, а 36% – нехирургические.

Наиболее важные хирургические осложнения – кровотечение и нагноение послеоперационной раны. В наблюдениях авторов внутриплевральное кровотечение возникло у 28,0% пациентов. Нехирургические осложнения представлены в основном неврологическими расстройствами (4), пневмонией (2) и легочно-сердечной недостаточностью (1). Массивная ТЭЛА возникла у одной больной после комбинированной операции.

Расширение объема операции при нейрогенных опухолях не влияет на частоту послеоперационных осложнений по сравнению с типичными операциями в целом. Из интраоперационных осложнений специфическим следует считать кровотечение из ложа удаленной опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейрогенные опухоли средостения имеют характерную топику, позволяющую предполагать их нозологическую структуру – в 79% случаев они локализуются в заднем средостении, чаще (83%) имеют доброкачественный характер с медленным ростом. В переднем средостении нейрогенные новообразования локализуются редко, и в 85% случаев они имеют злокачественный характер. Клинически данное заболевание протекает бессимптомно почти у половины (42%) пациентов. По сравнению с доброкачественными, злокачественные варианты характеризуются инфильтрирующим ростом и часто проявляются медиастинальным компрессионным синдромом.

Скрининговым методом исследования остается стандартная рентгенография грудной клетки. КТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Так, мультиспиральная КТ позволяет получать качественные мультипланарные реконструкции, а значит, помогает точнее оценить характер опухоли и ее взаимоотношения с окружающими структурами. МРТ с внутривенным контрастированием позволяет не только выявить опухоль, но и определить степень инфильтрации, врастание в окружающие ткани и органы, особенно у больных с опухолью типа «песочных часов».

Хирургический метод при доброкачественных новообразованиях обеспечивает благоприятные отдаленные результаты. Рецидивы заболевания возникают у 5% пациентов, что является показанием к повторным операциям. При злокачественных новообразованиях данный метод также является ведущим. Общая 3-, 5- и 10-летняя выживаемость оперированных больных со злокачественными опухолями средостения составляет 61,3; 43,2 и 33,0%, соответственно. После радикальных хирургических вмешательств в течение первого года наблюдения у 16% пациентов отмечен продолженный рост опухоли.

На втором этапе лечения при сомнении в радикализме операции, выявлении значительной распространенности опухоли показано проведение послеоперационной лучевой или химиотерапии. Назначение дополнительной лучевой или химиотерапии обосновывается сведениями о патоморфозе опухолей и достижении опухолевой регрессии. Паллиативные операции оправданны при осложненном течении заболевания в связи с невозможностью проведения или неэффективностью химиолучевой терапии при проявлении прогрессирования опухолевого процесса. Они выполнимы у части больных и сопряжены с большим операционным риском. Являясь по сути циторедуктивными, повторные (многократные) операции создают благоприятные условия для дополнительной противоопухолевой терапии, устраняют тяжелые осложнения, улучшают качество жизни пациентов и позволяют добиться ее продления. Общая 3- и 5-летняя выживаемость данной категории больных составляет 70,8% и 38,6%, соответственно; при консервативном лечении, соответственно 25,0 и 12,5%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Мачаладзе З.О.* Опухоли средостения (Дифференциальная диагностика и лечение) // Диссертация на соискание ученой степени д.м.н., Москва, 2008. С. 506.
2. *Гудовский Л. М., Добровольский С.Р.* Хирургия новообразований средостения.//Анналы науч. центр хирургии РАМН № 7, 1998, С. 65-69.
3. *Гольберт З.В., Лавникова Г.А.* Опухоли и кисты средостения. // «Медицина», Москва. – 1965. – С. 21- 69.
4. *Barnes L., Tse L.L.Y., Hunt J.L., Michaels L.* Tumors of the paraganglionic system: introduction. . // Edited by Barnes L., Eveson John W., Reichart P., Sidransky D. World Health Organisation Classification of Tumours . Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. IARC Press. Lyon, 2005. P. 362-370.
5. *Edited by Luis David N., Ohgaki Hiroko., Wiestler Otmar D., Cavenee Webster K.* WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. IARC, Lyon, 2007.
6. *Scheithauer B.W., Luis D.N., Hunter S., Woodruff J.M., Antonescu C.R.* Tumors of the Cranial and Paraspinal Nerves. // Edited by Luis David N., Ohgaki Hiroko., Wiestler Otmar D., Cavenee Webster K. World Health Organisation Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC Press. Lyon, 2007. P. 150-162.
7. *Mayumi S., Toshihide S., Takashi A., Masaki N., Masato K., Takamasa O.* Long-term survival in adult mediastinal neuroblastoma. // Nihon kyobu geka gakkai zasshi=Jap. J. Thorac. and Cardio. Surg. 2003. 51, № 7, P. 326-329.
8. *Петров С.В., Райхлин Н.Т.* Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. //Издание 3-е. Казань «Титул» 2004. – С. 208-221.
9. *Megahed M.* Histopathological variants of neurofibroma. A study of 114 lesions. // Am J Dermatopathol, 1994; 16. P. 486-495.
10. *Vincent Josef G., Naudin ten Cate Lambert, Kaan Gilles L, van Horn Jonny R., Pruszczyński Matiej.* Unusual haemostasis for an unusual tumour. Catastrophic bleeding from a tactile neurofibroma affecting the thoracic vertebrae. // J. Cardiovasc. Surg. –1990.–31 ,№ 4 .–P. 474-478.
11. *Markku Miettinen, MD.* Diagnostic Soft Tissue Pathology. »Nerve Sheath Tumors«. // Copyright. 2003 by Churchill Livingstone. P. 343-460.
12. *Ducatman B.S., Scheithauer B.W., Piegras D.W., Reiman H.M., Ilstrup D.M.* Malignant peripheral nerve sheath tumors: A clinicopathologic study of 120 cases. // Cancer.– 1986. – 57. P. 2006-2021.

13. *Ramanathan R.C., Thomas J.M.* Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis. // *Eur J Surg Oncol*, 99; 25. P. 190-193.
14. *Boneschi M., Erba M., Giuffrida G. -F., Mattioli A., Miani S.* Paraganglioma funzionante mediastinico. 11 Case report. // *Minerva chir.I*–1993. – 48, № 23-24. –P. 1455-1458.
15. *Baysal B.E., Farr J.E., Rubinstein W.S. et al.* Fine mapping of an imprinted gene for familial nonchromaffin paragangliomas, on chromosome 11q 22. // *Am J Hum Genet.* – 1997; 60 (1). P. 121-32.
16. *Fletcher D.M., K. Krishnan Unni., Fredrik Mertens.* // World Health Organization Classification of Tumors. IARC PRESS/ Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. / Edited by Chistopher D.M. Lyon, 2002. P. 10-
17. *Вишневский А.А., Адамян А.А.* Хирургия средостения. // «Медицина», Москва. – 1977. – С. 91-103.
18. *Иргер И.М., Перельман М.И., Королева Н.С., Столыпин С.В.* Комбинированный способ удаления невrogenной медиастинально-интравертебральной опухоли в форме песочных часов. // *Вопросы нейрохирургии.* – 1975. – № 6. – С. 3-10.
19. *Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В.* Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей. // «Российский онкологический журнал. №1, 2000, с. 48–55.
20. *Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Лактионов К.К., Б.Б. Ахмедов, С.Г. Малаев, Карселадзе А.И., Савёлов Н.А.* Хирургическое лечение нейrogenных опухолей средостения. // «Российский онкологический журнал. №3, 2008, с. 4–9.