

УДК 616-006.6:615.277.3

В.Е. Гольдберг, М.Г. Матяш

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск

В статье приводятся сведения о новых цитостатических препаратах, рассматриваются достижения противоопухолевой химиотерапии злокачественных новообразований основных локализаций.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, противоопухолевая химиотерапия

Противоопухолевая химиотерапия прочно вошла в практику лечения большинства онкологических заболеваний. Она используется как основной метод цитостатического воздействия при гемобластозе и распространенных формах солидных опухолей, а также в качестве одного из этапов комбинированной терапии операбельных форм злокачественных новообразований [11].

Углубленное изучение механизмов опухолевого роста, активное развитие онкологической фармакологии, выделение новых субстанций, обладающих как прямым, так и опосредованным цитостатическим эффектом, привели в течение последних десятилетий к бурному развитию лекарственного лечения злокачественных опухолей. В результате на сегодняшний день в практической деятельности используется более 100 противоопухолевых препаратов и их арсенал ежегодно пополняется.

Повышение эффективности химиотерапии осуществляется за счет различных направлений, основными из которых являются создание новых противоопухолевых препаратов; разработка режимов полихимиотерапии и

оптимизация методик применения входящих в них лекарственных средств; совершенствование химиотерапии как этапа комплексного лечения опухолей; разработка терапии “сопровождения” с целью уменьшения побочного действия цитостатиков [6].

По химическому составу и механизму действия противоопухолевые препараты достаточно условно подразделяются на следующие группы:

- алкилирующие агенты;
- антиметаболиты;
- алкалоиды;
- противоопухолевые антибиотики;
- гормоны и антигормоны;
- моноклональные антитела;
- цитокины.

Алкалоиды – азотосодержащие вещества из растений. Среди них выделяют традиционно применяющиеся (винкаалкалоиды и подофилотоксины) и новые (таксаны и камптотецины).

Таблица 2

Отдаленные эффекты действия противоопухолевых препаратов на мужскую репродуктивную систему

Группа	Препарат	Морфологическое состояние семенников	Генеративная функция семенников	Обратимость нарушений	Причины отдаленных эффектов
Комплексные соединения платины	Платидиам	Норма	Функциональная неполноценность гамет	+	Цитогенетические повреждения сперматоцитов, сперматогоний
	Карболатин	Усиленная элиминация гоноцитов	Способность к зачатию не снижена	+	
Антрациклиновые антибиотики	Доксорубицин	Истончение сперматогенной ткани	Способность к зачатию снижена, олигоспермия	+	Сокращение численности популяции сперматогоний, сперматоцитов
	Фарморубицин	Выраженное угнетение сперматогенеза	Выраженная олигоспермия, стерильность, функциональная неполноценность гамет	+	

Механизм действия *таксанов* заключается в стимуляции полимеризации белка тубулина, что приводит к дефектам построения микротрубочек цитоскелета и митотического веретена. Таксаны блокируют процессы деления клетки, вызывая остановку митоза в метафазе. В настоящий момент в клинической практике применяются 2 препарата данной группы – паклитаксел (Таксол, Интаксел, Митотакс) и доцетаксел (Таксотер). Показаниями к применению таксанов являются рак молочной железы, рак легкого, рак яичников, злокачественные опухоли головы и шеи и др.

Камптотецины как антагонисты ядерного фермента топоизомеразы I воздействуют на пространственную (топологическую) структуру ДНК, блокируя клетки в фазе G₂ и препятствуя их вступлению в митоз. Известны 2 препарата – иринотекан (Кампто) и топотекан (Гикамтин). Спектр противоопухолевого действия включает в себя такие локализации, как колоректальный рак, рак легкого и яичников.

Большую группу противоопухолевых препаратов составляют *антиметаболиты* – препараты, являющиеся структурными аналогами физиологических элементов нуклеиновых кислот, блокирующие их обмен путем конкурентного замещения. Из новых антиметаболитов, которые начали использоваться в последние годы, следует отметить аналог пиримидина гемцитабин (Гемзар) и 2 ингибитора тимидилатсинтетазы – капецитабин (Кселода) и ралтитрексед (Томудекс).

Капецитабин – пероральный противоопухолевый препарат (производное фторпиримидина карбамата), обладающий селективным опухолеактивируемым цитотоксическим действием. Селективная внутриопухолевая активация создает условия для повышения эффективности препарата за счет обеспечения высокой концентрации 5-фторурацила (5-ФУ) в ткани опухоли; низкой системной концентрации его активной субстанции; низкой системной токсичности. Препарат имитирует механизм действия длительных инфузий 5-ФУ, является идеальным партнером для комбинаций с другими цитостатиками.

В частности, установлено беспрецедентное увеличение выживаемости женщин с запущенным раком молочной железы в результате добавления к лечению Таксотером пероральной терапии препаратом Кселода [35].

Алкилирующие агенты вызывают замещение атома водорода на алкильную группу, а при взаимодействии с ДНК опухолевой клетки способствуют поперечному переплетению ее тяжей. В последние годы достаточно эффективными зарекомендовали себя новые алкилирующие агенты, такие, как комплексное соединение платины оксалиплатин (Элоксатин) и производное нитрозомочевины – фотемустин (Мюстофоран).

К концу XX века использование молекулярной технологии для анализа нормальных и опухолевых клеток позволило понять механизмы, через которые лекарственная терапия повреждает опухолевые клетки; идентифицированы внутриклеточные изменения, которые могут сказаться либо на чувствительности опухолей к химиотерапии, либо на резистентности к ней [4]. Перспективными направлениями поиска молекулярно-биологических мишеней для новых препаратов являются:

- терапия моноклональными антителами;
- антиангиогенная терапия;

– терапия ингибиторами передачи внутриклеточных сигналов.

В настоящее время доступно для клинического использования ограниченное число моноклональных антител, в то время как большинство из них проходят клинические испытания [22]. Наибольший интерес у клиницистов в связи со значительной эффективностью вызывают 2 препарата – ритуксимаб и трастузумаб.

Ритуксимаб (Мабтера) – первое в мире терапевтическое моноклональное антитело с доказанной эффективностью и безопасностью для терапии В-клеточных CD20+ неходжкинских лимфом высокой и низкой степени злокачественности, включая рефрактерные формы и рецидивы. Препарат представляет собой иммуноглобулин G₁, который связывает комплемент Fc частью антитела и лизирует В-лимфоциты посредством комплементзависимой и антителозависимой цитотоксичности. Это является почти идеальным вариантом иммунотерапии, так как CD20-антиген экспрессируется большинством В-клеточных лимфом и нормальными В-лимфоцитами, но его нет на поверхности стволовых, плазматических и негемопоезических клеток.

Внутривенное введение ритуксимаба в дозе 375 мг/м² еженедельно 4 раза сопровождается лечебным эффектом у 50% больных резистентной фолликулярной лимфомой низкой степени злокачественности. При этом у 6% больных достигается полная регрессия, а у 44 – частичная, с продолжительностью около 13 мес. [33]. При использовании в качестве 1-й линии терапии с последующим дополнительным введением поддерживающих доз препарата (каждые 6 мес. до прогрессирования) удалось добиться лечебного эффекта у 65% больных, включая 27% полных регрессий. При этом безрецидивная 2-летняя выживаемость составила 67% [32], а время до прогрессирования у больных, не получавших ранее противоопухолевого лечения, увеличилось в 2 раза (18 и 36 мес. соответственно).

Комбинированное использование ритуксимаба с химиотерапией СНОР у больных индолентными В-клеточными лимфомами позволило получить еще более впечатляющие результаты; при этом общая эффективность лечения составила 100% (75% – полная регрессия!) продолжительностью до 65,1 мес. [34].

Трастузумаб (Герцептин) – гуманизированное моноклональное антитело против белковых трансмембранных рецепторов факторов роста HER2/neu или c-erbB2 [28]. Препарат используется для лечения больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (25–30% всех больных), что является признаком высокоагрессивного течения и плохого прогноза.

В рандомизированном сравнительном исследовании химиотерапии (таксол, адриамицин+циклофосфамид) и химиоиммунотерапии (те же режимы + герцептин) было показано, что применение герцептина в 1,5–2 раза умножает число лечебных эффектов, и в среднем на 3 мес. увеличивает время до прогрессирования при практически равной токсичности [14].

Одним из самых больших успехов в онкологии стало лечение лимфогранулематоза (ЛГМ). Достижения медицины второй половины XX века превратили лимфому Ходжкина из неизлечимой болезни в высококурабельное заболевание.

По данным С.В. Craft [18], в 1940 году медиана выживаемости нелеченных больных составляла лишь 1 год; на 5 лет дольше жили только 5% больных. На рубеже XX–XXI в. 10-летняя безрецидивная выживаемость больных ЛГМ, по данным крупных исследовательских центров, при ранних стадиях достигла 90–96%, а 5-летняя выживаемость при распространенных стадиях – 60% [3]. Эти успехи связаны, в основном, с усовершенствованием этапа лекарственного лечения лимфогранулематоза, разработкой современных режимов химиотерапии (ABVD, BEACOPP и др.).

Не менее важными представляются и успехи лекарственного лечения герминогенных опухолей яичка, которые характеризуются быстрым ростом и очень агрессивным течением. Только 30% больных могут быть излечены с помощью хирургического метода. Еще в 60-х годах XX века подавляющее большинство заболевших погибало от прогрессирования заболевания.

В настоящее время благодаря развитию химиотерапии удается излечивать более 80% больных даже при наличии отдаленных метастазов [8], а за последние 20 лет удалось почти вдвое увеличить медиану выживаемости.

Улучшение результатов лечения рака яичников (РЯ) также связано с развитием лекарственного метода как одного из этапов комбинированного лечения.

Так, в 60–70 годы XX века это была монокимиотерапия алкилирующими агентами или их комбинация с антиметаболитами и антрациклиновыми антибиотиками; с середины 80-х годов в большинстве стран мира оптимальной была признана комбинация циклофосфан + цисплатин; в 90-е годы проводились изучение новых препаратов платины (карбо- и оксалиплатин), а также внедрение в клиническую практику таксанов (паклитаксел, доцетаксел). Популяционные показатели 5-летней выживаемости больных РЯ в связи с успехами лечения выросли во многих странах мира за последние 20 лет с 30–35% до 40–45% [9].

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-ое место в структуре онкозаболеваемости у женщин. Средняя продолжительность жизни при генерализации болезни составляет 1,5–2 года. Современная лекарственная терапия может привести к полной регрессии у 15–20% больных диссеминированным РМЖ. И это весьма немало, так как полная регрессия продлевает медиану выживаемости до 3-х лет, а некоторые из этих больных имеют шанс прожить более 5 лет [27].

При операбельных формах РМЖ адъювантная лекарственная терапия значительно улучшает результаты лечения. Для пациенток моложе 50 лет применение химиотерапии обеспечивает сокращение смертности через 5–10 лет после операции на 25%, а для пациенток старше 50 лет применение антиэстрогена тамоксифена в течение 2 лет приводит к сокращению смертности на 20%.

Арсенал цитостатических препаратов для лечения РМЖ к началу XXI века существенно обновился. Среди новых препаратов – таксаны, винорельбин, гемцитабин, капецитабин, моноклональные антитела (герцептин), ингибиторы ароматазы 3-го поколения (летрозол, анастрозол), агонисты гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамуса (гозерелин, бусерелин). Появление на фармацевтическом рынке названных препаратов значительно увеличило эффективность лечения РМЖ.

Так, до 90-х годов XX века считалось, что максимальный эффект (~ 40%) при 1-й линии диссеминированного РМЖ обуславливают антрациклиновые антибиотики (доксорубин, эпирубин). Однако таксаносодержащие комбинации, активно применяющиеся в последние годы, обладают значительно большей эффективностью – до 68% [15, 19].

Рак легкого на протяжении многих лет занимает ведущее место в структуре онкологической патологии и остается одной из основных причин смертности онкологических больных в большинстве стран мира [7]. У 70–80% пациентов, страдающих данным заболеванием, диагностируются его дифференцированные (немелкоклеточные) формы: плоскоклеточный рак – 40%, аденокарцинома – 15–20% и крупноклеточный рак – 5–10%. Следует добавить, что распространенная стадия немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), по данным Х. Хансен (1999) [10], составляет примерно 40–50% всех случаев в зависимости от качества диагностики. У 20–30% больных выявляется мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) [23, 36], относящийся к категории наиболее злокачественных опухолей, поскольку характеризуется быстрым развитием (среднее время удвоения объема опухоли колеблется от 30 до 80 дней), ранним метастазированием и плохим прогнозом [16].

История химиотерапии немелкоклеточного рака легкого является одной из наиболее медленно развивающихся [37]. До 80-х годов прошлого столетия НМРЛ считался химиорезистентной опухолью. Медиана выживаемости больных составляла 4–5 мес., а 1-годовая выживаемость – 10%. В 80-е годы в связи с появлением платиновых производных (цисплатин, карбоплатин) удалось увеличить медиану выживаемости до 6,5 мес., а 1-годовую выживаемость – до 25%.

Платиносодержащие комбинации до сегодняшнего дня считались наиболее эффективными при лечении немелкоклеточного рака легкого [2, 12, 29]; они, по данным метаанализа, увеличивают, хоть и незначительно (в среднем на 2, 3 мес.), продолжительность жизни по сравнению с лучшими видами поддерживающей терапии [24, 38]. Наиболее часто используемыми являлись комбинация цисплатина и этопозида [31] с общей эффективностью около 30%, а также комбинация карбоплатина и этопозида [13] с общей эффективностью около 25%.

В 90-е годы XX века ряд новых препаратов, таких, как таксаны (паклитаксел и доцетаксел), гемцитабин, ингибиторы топоизомеразы I, на-вельбин продемонстрировали активность при НМРЛ как в виде монокимиотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [22, 26, 30]. Используемые в качестве монокимиотерапии данные препараты показали следующую эффективность: паклитаксел – 21–24%, доцетаксел – 28–33%, гемцитабин – 20–30%, эдатрексат – 10–30%, иринотекан – 20–32%, на-вельбин – 29–35%, топотекан – 0–47% [25]. Режимы противоопухолевой химиотерапии, включающие один из перечисленных цитостатиков в комбинации с препаратом платины, позволили увеличить медиану выживаемости до 9 мес., а 1-годовую выживаемость – до 40–50%. Таким образом, создание указанных активных противоопухолевых препаратов с новыми механизмами действия открывает перед исследователями многообещающие перспективы и позволяет рассматри-

вать химиотерапию как важную часть стандартного лечения метастатического НМРЛ [26].

При мелкоклеточном раке легкого современные схемы химиотерапии позволяют добиться 30–50% полных регрессий (ПР) при ранних стадиях опухолевого процесса с медианой выживаемости 18–24 мес. и 20% ПР – при распространенном МРЛ. Доказана возможность излечения 30% больных при локализованном МРЛ и 5–10% пациентов с распространенным МРЛ [17].

Комбинированная химиотерапия, включающая в себя такие цитостатики, как этопозид, тенипозид, цисплатин, карбоплатин и винкристин; доксорубин и циклофосфамид или ифосфамид, продолжает оставаться основополагающей в лечении МРЛ. Применение эпито-дофилотоксинов совместно с цисплатином или карбоплатином является частью терапии I-й линии, и эти комбинации большинством исследователей до сих пор признаются стандартными [1]. Доказана эффективность и новых противоопухолевых препаратов, таких, как таксаны, гемцитабин, ингибиторы топоизомеразы I, винорельбин.

В конце XX века произошел значительный прорыв в лекарственном лечении колоректального рака (КРР), и 90-е годы ознаменовались внедрением в клиническую практику целой группы цитостатиков, обладающих выраженным противоопухолевым эффектом. Наряду с сохраняющимся значением 5-фторурацила (5-ФУ) с лейковорином (ЛВ) в качестве самостоятельного режима, клинически значимыми являются использование аналогов 5-ФУ, таких, как капецитабин, УФТ, томудекс, и комбинаций на его основе с цитостатиками, обладающими новыми механизмами действия (иринотекан, оксалиплатин) [5]. Так, комбинации иринотекан+5-ФУ/ЛВ (схема FOLFIRI) и оксалиплатин+5-ФУ/ЛВ (схема FOLFOX) показали практически одинаково высокую эффективность при КРР, а их последовательное применение привело к увеличению медианы выживаемости пациентов до 20 мес. в сравнении с таковой у пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение по поводу КРР до 1998 года (по данным метаанализа, она составляла всего 11,7 мес.) [20].

Лекарственная терапия является одним из наиболее динамично развивающихся разделов клинической онкологии. Благодаря достижениям молекулярной биологии она приобретает все более адресный характер. Создана основа для разработки химио- и биотерапевтических препаратов направленного действия.

MODERN ADVANCES IN DRUG THERAPY OF MALIGNANT TUMORS

V.E. Goldberg, M.G. Matyash

New cytostatic agents and advances in anti-tumor chemotherapy of malignant tumors have been presented in the article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого: некоторые итоги и перспективы // Материалы третьей ежегодной рос. онколог. конф. СПб., 1999. С. 33–36.
2. Горбунова В.А. Неoadъювантная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого // Материалы второй ежегодной рос. онколог. конф. “Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей”. М., 1998. С. 94–102.
3. Демина Е.А. Современные подходы к лечению лимфогранулематоза (лимфомы Ходжкина) / Е.А. Демина // Совр. онкология. 2002. Т. 4. № 1. С. 29–33.
4. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза / Б.П. Копнин // Биохимия, 2000. Т. 65. С. 5–33.
5. Орлова Р.В. Новые лекарственные средства в лечении колоректального рака / Р.В. Орлова // Практич. онкология. 2002. Т. 3. № 4. С. 273–281.
6. Переводчикова Н.И. Химиотерапия немелкоклеточного рака легкого – состояние проблемы в 2000 г. / Н.И. Переводчикова // Практич. онкология. 2000. № 3. С. 29–37.
7. Рак легкого при первично-множественных злокачественных опухолях / А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов, В.В. Соколов, Г.А. Франк // Рос. онколог. журн. 1998. № 5. С. 8–13.
8. Тюлядин С.А. Лечение диссеминированных герминогенных опухолей у мужчин / С.А. Тюлядин // Материалы VI ежегодной рос. онколог. конф. М., 2002. С. 3–6.
9. Урманчеева А.Ф. Современная химиотерапия рака яичника / А.Ф. Урманчеева // Практич. онкология. 2002. Т. 3. № 4. С. 295–304.
10. Хансен Х. Лечение распространенного немелкоклеточного рака легкого / Х. Хансен // Материалы третьей ежегодной рос. онколог. конф. СПб., 1999. С. 32.
11. Химиотерапия опухолевых заболеваний // Краткое руководство / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000. 391 с.
12. A meta-analysis using individual data patient from randomized clinical trials of chemotherapy in non-small cell lung cancer survival in the supportive care setting (abstr.) / L.A. Stewart, J. Pignon, R. Arriagada et al. // Proc. ASCO. 1994. Vol. 13. P. 1118.
13. A phase II trial of radiochemotherapy with daily carboplatin, after induction chemotherapy (carboplatin and etoposide), in locally advanced nonsmall-cell cancer: final analysis / E. Bardet, A. Riviere, A. Charloux et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997. Vol. 38(1). P. 163–168.
14. Addition of Herceptin (humanized anti-Her2 antibody) to first line chemotherapy for Her2 overexpressing metastatic breast cancer markedly increases anticancer activity: a randomized, multinational controlled phase III trial / D. Slamon, B. Leyland-Jones, S. Shak et al. // Proc. ASCO. 1998. Vol. 17. P. 98a (abstr 377).
15. Chan S., Freidrichs K., Noel D. A randomized phase III study of Taxotere versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer who have failed an alkylating containing regimen: preliminary results // Proc. ASCO. 1997. 16: abstr. P. 540.
16. Clark R., Ihde D.C. Small-cell lung cancer: treatment progress and prospects // Oncology (Huntingt). 1998. Vol. 12. № 5. P. 647–658.
17. Cook R.M., Miller Y.E., Bunn P.A.Jr. Small cell lung cancer: etiology, biology, clinical features, staging and treatment // Curr. Probl. Cancer. 1993. Vol. 17. № 2. P. 69–141.
18. Craft C.B., Bull, Staff et al. // Univ. Miami Hosp. 1940. Vol. 11. P. 391–409.
19. Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada clinical trials group / M.E. Trudeau, E.A. Eisenhauer, B.P. Higgins et al. // J. Clin. Oncol. 1996. Vol. 14. P. 422–428.
20. FOLFIRI followed by FOLFOX vs FOLFOX followed by FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: Final results of a phase III study / C. Tournigand, C. Louvet, E. Quinaux et al. // Proc. ASCO. 2001. Vol. 20: abstr. P. 494.

21. Fukuoka M., Yoshikawa A. Therapeutic strategy for advanced non-small cell lung cancer // *Gan To Kagaku Ryoho*. 1995. Vol. 22(1). P. 37–44.
22. Green M.C., Murray J.L., Hortobagyi G.N. Monoclonal antibody therapy for solid tumors // *Cancer. Treat. Rev.* 2000. Vol. 26(4). P. 269–286.
23. Hansen H.H., Rorth M. Lung cancer // *Cancer Chemother. Biol. Response Modif.* 1997. Vol. 17. P. 444–463.
24. Hansen H.H. Is there any impact of new drugs on the outcome of lung cancer. 23rd ESMO Congress, Educational programme // *European Society for Medical Oncology*. 1998. P. 27–31.
25. Jahanzeb M., Ihde D.C. Chemotherapy of Lung Cancer // "The Chemotherapy source book" Second edition. Ed. By H.C. Perry. 1996. P. 1103–1124.
26. Jassem J. Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer // *Ann Oncol.* 1999. Vol. 10. Suppl. 6. P. 77–82.
27. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer / P.A.C. Greenberg, G.H. Hortobagyi, S.L. Smith et al. // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14. P. 2197–2205.
28. McKeage K., Perry C. Trastuzumab. A review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2 // *Drugs*. 2002. Vol. 62(1). P. 209–243.
29. Mitomycin/ifosfamide/platinum (MIP) chemotherapy with early concurrent radiotherapy for Stage III non small cell lung cancer: Feasibility and preliminary results (Meeting abstract) / F. Reboul, Y. Brewer, P. Vincent et al. // *Non-serial*. 1996.
30. Negoro S., Fukuoka M. Recent progress in chemotherapy for advanced lung cancer // *Gan To Kagaku Ryoho*. 1995. Vol. 22(4). P. 451–460.
31. Randomized trial comparing cisplatin (CDDP) and irinotecan (CPT-11) versus CDDP and vindesine (VDS) versus CPT-11 alone in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), a multicenter phase III study [Abstract 1774] / N. Masuda, M. Fukuoka, S. Negoro et al. // *American Society of Clinical Oncology 35th Annual Meeting*. Atlanta, 1999.
32. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma / J. Hainsworth, H. Burris, L. Morrissey et al. // *Proc. ASCO*. 2001. Vol. 20. P. 294a.
33. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patient respond to a four-dose treatment program / P. McLaughlin, A. Grillo-Lopez, B. Link et al. // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. P. 2825–2833.
34. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma // M. Czuczman, A. Fallon, A. Moh et al. *Semin Oncol.* 2002. Vol. 29 (1 Suppl. 2). P. 36–40.
35. Superior Survival with Capecitabine plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients with Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results / J. O'Shaughnessy, D. Miles, S. Vukelja et al. // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20(12). P. 2812–2823.
36. Treatment of small cell lung cancer. / G. Rosti, U. DeGiorgi, P. Giovanis et al. // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 1999. Vol. 54. № 5. P. 427–434.
37. Van Zandwijk N., Dalesio O. Platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer: the experience of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer // *Semin Oncol.* 1994. Vol. 21 (3 Suppl. 6). P. 66–71.
38. Webb A., O'Brien M.E.R. Where to go with new expensive treatments in NSCLC? // *Br. J. Cancer*. 1998. Vol. 78. P. 159–62.