

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Боровик А. В., Руднов В. А. // Вестн. интенс. тер. — 1996. — № 2—3. — С. 29—33.
2. Венцел Р. П. // Внутрибольничная инфекция. — М., 1990.
3. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Алексеева Е. А. // Вестн. интенс. тер. — 1992. — № 1. — С. 52—57.
4. Лебедева Р. Н., Подуторнова Т. В. // Анест. и реаниматол. — 1995. — № 2. — С. 83—88.
5. Макарова Н. П., Копичева И. Н. // Там же. — № 6. — С. 4—8.
6. Bihari D., Semple S. J. // Med. int. — 1987. — Vol. 2. — P. 1586—1590.
7. Bone R. C. // Crit. Care Med. — 1991. — Vol. 19. — P. 973—976.
8. Bone R. C. // Ann. int. Med. — 1991. — Vol. 115. — P. 457—469.
9. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. // Chest. — 1992. — Vol. 101, N 6. — P. 1644—1655.
10. Bone R. C. // Sepsis and septic shock /Ed. F. Hoffman. — Basel, 1992.
11. Cameron J. S. // Int. Care Med. — 1986. — Vol. 12. — P. 64—71.
12. Cerra F. // Surgery. — 1987. — Vol. 101. — P. 1—14.
13. Cotran R. S., Pober J. S. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1990. — Vol. 1. — P. 225—235.
14. Dixon R. E. (Ed.) // Amer. J. Med. — 1981. — Vol. 70. — P. 733—736.
15. Franson T. R., Hierholzer W. J., LaBrecque D. R. // Rev. infect. Dis. — 1985. — Vol. 7. — P. 1—9.
16. Gimson A. E. // Int. Care Med. — 1987. — Vol. 13. — P. 162—166.
17. Gleckman R., Hilbert D. // J. A. M. A. — 1982. — Vol. 248. — P. 1478—1481.
18. Hall J. B., Schmidt G. A., Wood L. D. (Eds) // Principles of critical care. — New York, 1993. — P. 110—119.
19. Harris R. L., Musher D. M., Bloom K. et al. // Arch. int. Med. — 1987. — Vol. 147. — P. 1895—1906.
20. Hasselgran P. O., Fischer J. E. // Int. Care Med. — 1986. — Vol. 12. — P. 13—16.
21. Hillman K., Bishop G. // Clinical intensive care. Cambridge University Press, 1996. — P. 135—140.
22. Mainous M. R., Deitch E. A. // J. int. Care Med. — 1992. — Vol. 7. — P. 101—108.
23. Marino P. // The ICU book. — Philadelphia, 1991. — P. 176.
24. Pinsky M. R., Matuschak G. M. // Crit. Care Clin. — Vol. 5. — P. 195—210.
25. Williams J. G., Maier R. V. // J. int. Care Med. — 1992. — Vol. 7. — P. 53—66.

Поступила 21.01.97 / Submitted 21.01.97

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616-006.81-085.28

М. Р. Личиницер, Л. Ю. Дедерер, Т. А. Нахалова,
Л. Б. Горбачева

АКТИВНОСТЬ О⁶-АЛКИЛГУАНИН ДНК-АЛКИЛТРАНСФЕРАЗЫ В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ КОМБИНАЦИИ «ДАКАРБАЗИН, НИДРАН, ЦИСПЛАТИН»*

НИИ клинической онкологии, Институт биохимической физики
РАН, Москва

Резистентность опухолей к цитотоксическому действию противоопухолевых препаратов из класса N-алкил-N-нитрозомочевин (АНМ) на молекулярном уровне определяется активностью О⁶-алкилгуанин ДНК-алкилтрансферазы (АГТ). АГТ переносит алкильные группы с О⁶-метилгуанина в составе ДНК на свой собственный цистеиновый остаток, выполняя функцию акцепторного белка в необратимой реакции переноса [1, 2]. Эффективность различных цитостатических лекарств из класса АНМ (BCNU, CCNU, ACNU, фотемустин и др.) обусловлена уровнем АГТ в опухолях: высокий уровень определяет устойчивость, а низкий — чувствительность к этим лекарствам [9, 12]. В экспериментах *in vitro* и с опухолями человека, трансплантированными бестимусным мышам, было показано, что полная или частичная регрессия опухоли достигается только при низкой активности АГТ [7]. Низкий уровень АГТ редко обнаруживается в опухолях человека.

* Работа поддержана грантом Государственной научно-технической программы России «Национальные приоритеты в медицине и здравоохранении».

М. R. Lichinitser, L. Yu. Dederer, T. A. Nakhalova,
L. B. Gorbacheva

О⁶-ALKYLGUANIN DNA-ALKYLTRANSFERASE ACTIVITY IN PERIPHERAL LYMPHOCYTES FROM PATIENTS WITH DISSEMINATED CUTANEOUS MELANOMA AND ANTITUMOR EFFECT OF DACARBASINE, NIDRAN, CISPLATIN COMBINATION

Research Institute of Clinical Oncology; Institute of Biochemical
Physics, RAS, Moscow

Tumor resistance to N-alkyl-N-nitrosourea (ANU) drugs can be measured at molecular level by activity of О⁶-alkylguanine DNA-alkyltransferase (AGT). The AGT transfers alkyl groups from DNA О⁶-methylguanine onto its own cysteine residual thus functioning as an acceptor protein in irreversible transfer reaction [1, 2]. Effect of cytostatics from the ANU class (BCNU, CCNU, ACNU, etc.) depends on tumor AGT content: tumors with high AGT content are resistant and those with low enzyme content are responsive to these drugs [9, 12]. Experiments *in vitro* on human tumors transplanted to athymic mice demonstrated that complete or partial response may be achieved only in tumors with low AGT activity [7]. Human tumors rarely have low AGT levels. Analysis of tumors from 74 patients failed to discover AGT activity in 6 specimens only (1/24 small-cell lung carcinoma, 3/5 esophageal carcinoma, 1/5 colonic carcinoma, 1/14 brain tumors) [4, 13].

* The study was supported by the Russian State Science and Technology Program "National Priorities in Medicine and Health Care".

При анализе опухолей у 74 больных активность АГТ не была обнаружена только в 6 образцах (в 1 из 24 — немелкоклеточный рак легкого, в 3 из 5 — рак пищевода, в 1 из 5 — рак толстой кишки, в 1 из 14 — опухоли мозга) [4, 13].

При меланоме кожи активность АГТ в большинстве случаев достаточно высокая (0,2 пмоль/мг белка) и мало различается в первичной опухоли и метастазах в кожу, лимфоузлы у одного и того же больного [6]. Отмечены значительные различия активности АГТ в меланомах у отдельных больных [4]. Поскольку у большинства больных уровень АГТ достаточно высок, самостоятельное применение препаратов из группы хлорэтилнитрозомочевин в этом случае редко оказывается эффективным (частичная регрессия менее 10%). Вместе с тем препараты этой группы входят в состав высокоэффективных комбинаций при меланоме, мелкоклеточном раке легкого, мозга и др., основанных на сочетании лекарств с различным механизмом действия. Использование препаратов, ингибирующих активность АГТ, приводит к усилению эффективности действия хлорэтилнитрозомочевин. Более или менее избирательное снижение активности АГТ в опухоли достигается при введении дакарбазина, стрептозоточина, темозоламида и некоторых других препаратов [1, 2, 8, 10, 14]. Установлено, что после введения дакарбазина через 1—6 ч уровень АГТ снижался на 44—92% в лимфоцитах 13 больных с меланомой кожи [11].

Целью настоящей работы была разработка новой комбинации для лечения больных с метастазами меланомы, которая включала введение дакарбазина (5-(3',3'-диметил-1-триазено) имидазол-4-карбоксамид) перед нидраном (ACNU, 1-(4-амино-2-метил-5-пиримидинил) метил-3-(2-хлорэтил)-3-нитрозомочевина), а также цисплатина. Предполагалось определить уровень активности АГТ в лимфоцитах и опухолевой ткани и сопоставить полученные значения с клиническим результатом.

Материалы и методы. Обследовали 8 больных с множественными метастазами меланомы кожи. Клинические характеристики больных приведены в таблице. Больные прежде не получали химиотерапию. Лечебный эффект оценивали после каждого курса химиотерапии по стандартным критериям. Полный эффект — исчезновение всех опухолевых очагов, частичный эффект — регрессия опухолевых очагов на 50% или больше, прогрессирование — увеличение размеров опухоли более чем на 25% и/или появление новых метастазов. Режим лечения: в 1-й день лечения 250 мг/м² дакарбазина внутривенно (в/в) за 3 ч до введения 1 мг/кг нидрана в/в, во 2-й и 3-й дни — в той же дозе, 80 мг/м² цисплатина в/в с гидратацией в 3-й день. Интервалы между курсами 4 нед.

До начала лечения отбирали 10—15 мл крови в пробирку с ЭДТА (конечная концентрация 0,2—0,5%) и выделяли периферические лимфоциты крови по стандартной методике [3]. Удаленные опухолевые узлы помещали в жидкий азот и сохраняли в нем до начала исследования.

Источником АГТ служили лизаты лимфоцитов и опухолевых узлов. Получение лизатов, приготовление [³H]ДНК-субстрата, содержащего O⁶-метилгуанин, и условия определения активности АГТ подробно описаны ранее [5]. Активность АГТ выражали в фмолях метильных групп, перенесенных с субстрата ДНК на 1 мг белка лизата в течение 1 ч. На рисунке представлены характерные кривые зависимости активности АГТ от количества белка лизата в пробах.

Результаты и обсуждение. В таблице представлены результаты определения активности АГТ в лимфоцитах

АГТ activity in cutaneous melanoma is rather high in most cases (0.2 pmol per mg protein) and is slightly different in the primary and skin, lymph node metastases of the same patient [6]. There are significant differences in АГТ activity in individual cases [4]. Since most cases present with high АГТ levels independent administration of chloroethylnitrosourea drugs is hardly effective (partial response less than 10%). However, these drugs are included in high-potency combinations to be administered in melanoma, small-cell cancer of the lung, brain etc. and having different mechanisms of action. Administration of АГТ inhibitors increases chloroethylnitrosourea effectiveness. More or less selective reduction in tumor АГТ activity may be achieved by administration of dacarbazine, streptozotocine, temozolamide and some other drugs [1, 2, 8, 10, 14]. Dacarbazine administration resulted at 1-6 hours in a 44-92% АГТ reduction in lymphocytes from 13 cutaneous melanoma patients [11].

The purpose of this study was to develop a new drug combination to treat metastases of cutaneous melanoma consisting of dacarbazine (5-(3',3'-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide) prior to nidran (ACNU, 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea) and cisplatin. We planned to measure lymphocyte and tumor АГТ and compare the findings with clinical response.

Materials and Methods. Eight patients with multiple metastases of cutaneous melanoma were entered into this study. The patients' clinical characteristics are presented in the table. The patients received no chemotherapy previously. Therapeutic effect was evaluated after every chemotherapy cycle using standard criteria. Complete response, i.e. disappearance of all known disease, partial response, i.e. a 50% or more decrease in tumor load, disease progression, i.e. a 25% or more increase in the size of tumor and/or the appearance of new metastases. Treatment schedule: dacarbazine, day 1, 250 mg/m², intravenously (i.v.) at 3 h before nidran at 1 mg/kg, i. v., the same dose on days 2 and 3, cisplatin 80 mg/m², i. v., hydration, day 3. The treatment was repeated every 4 weeks.

Before treatment blood (10-15 ml) was harvested in a test tube containing EDTA (end concentration 0.2-0.5%) to isolate peripheral lymphocytes by standard technique [3]. Dissected lymph nodes were placed into liquid nitrogen to be stored till study beginning.

Lymphocyte and tumor node lysates were used as АГТ sources. Preparation of lysates and [³H]DNA substrate containing O⁶-methylguanine as well as conditions of АГТ measurement were described in detail elsewhere [5]. АГТ activity was expressed in fmols of methyl groups transferred from the DNA substrate onto mg lysate protein for an hour. The figure presents typical curves of АГТ activity with respect to amount of lysate protein in the specimens.

Results and Discussion. The table summarizes АГТ measurements in patients' lymphocytes before treatment. Baseline АГТ levels demonstrated a 10-fold and greater difference in individual patients. Four patients presented with a rather low АГТ contents (25, 30, 123, 137 fmol per mg protein). There was no relationship between disease advance (metastasis number, size) and АГТ activity. A considerable tumor response to the nidran, dacarbazine, cisplatin combination was achieved in 6 of the 8 patients (1 complete and 5 partial responses). The response was the highest in 3 patients with low baseline АГТ content.

больных до лечения. Видно, что исходный уровень АГТ может отличаться у отдельных больных в 10 раз и более. У 4 больных отмечен относительно низкий уровень АГТ (25, 30, 123, 137 фмоль/мг белка), у других 4 больных — более высокие уровни (200—320 фмоль/мг белка). Не выявлена зависимость между степенью распространения опухоли (число, размеры метастазов) и активностью АГТ. Значительный противоопухолевый эффект комбинации «нидран, дакарбазин, цисплатин» получен у 6 из 8 больных (1 полная и 5 частичных регрессий опухоли). Наибольший эффект зарегистрирован у 3 больных с исходно низким уровнем АГТ.

Больная И. (№ 1). Метастазы меланомы в подкожную клетчатку (4×4,5 см, 2×2 см), лимфоузлы (2×2 см), легкое (2,5×3 см). Уровень АГТ в лимфоцитах крови до лечения 30 фмоль/мг белка. После 2 курсов опухолевые узлы уменьшились на 50% и больше, после 4 курсов установлена полная регрессия всех опухолевых очагов. Получила 10 курсов химиотерапии. Срок от начала лечения — 23 мес. В настоящее время пациентка без признаков болезни.

Больной Б. (№ 2). Метастазы меланомы в подкожную клетчатку (11×13, 12×15 см). Уровень АГТ в лимфоцитах крови до лечения 25 фмоль/мг белка. После 2 курсов химиотерапии опухолевые узлы уменьшились до 2 и 3 см. После 5 курсов на месте узлов остались уплотнения ткани. Срок наблюдения от начала лечения — 6 мес.

Больная К. (№ 3). Метастазы меланомы в подкожную клетчатку (2×3 см), легкие (множественные от 0,5 до 1,7 см), головной мозг (множественные от 1 до 3,5 см). Уровень АГТ в лимфоцитах крови до лечения 123 фмоль/мг белка. После 3 курсов химиотерапии исчезли полностью метастазы в легкие и подкожную клетчатку, в головном мозге сохранилась лишь зона отека 1,5 см и один очаг 0,5 см.

Частичная регрессия опухоли получена еще у 3 больных. Интересны наблюдения больной И. (№ 5) и больной К. (№ 4). Лечение привело к уменьшению только некоторых опухолевых узлов при устойчивости к лечению других метастазов. Уровень АГТ у больной К. был 137 фмоль/мг белка, а у больной И. снизился на фоне эффективного лечения (с 230 до 140 фмоль/мг белка после 3-го курса). В одном случае частичная регрессия всех метастазов получена при относительно высоком уровне АГТ — 250 фмоль/мг белка (больной Я., № 6).

При высоком уровне АГТ (200—320 фмоль/мг белка) наблюдалось прогрессирование болезни (больной А., № 7, больной Т., № 8).

Представленные данные свидетельствуют о том, что определение исходной активности АГТ в лимфоцитах крови больных с метастазами меланомы кожи может быть использовано для предсказания чувствительности к комбинации «дакарбазин, нидран, цисплатин».

Определение активности АГТ в опухолевой ткани проведено у 3 больных. У больной И. (№ 1) активность АГТ не смогли определить (ниже чувствительности метода определения), при этом в лимфоцитах крови был выявлен низкий уровень (30 фмоль/мг белка). У больной Т. уровень АГТ в опухолевой ткани был 69 фмоль/мг белка, а в лимфоцитах — 170 фмоль/мг белка (данные в таблице не приведены). В одном случае (больная И., № 5) были удалены 2 подкожных метастаза меланомы и установлено, что уровни АГТ могут быть разными: 135 и 50 фмоль/мг белка. Различия в активности АГТ в подкожных метастазах у одного и того же больного можно объяснить гетерогенностью популяции метастазирующих клеток первичной меланомы, которые различаются по уровню АГТ [6], что прояв-

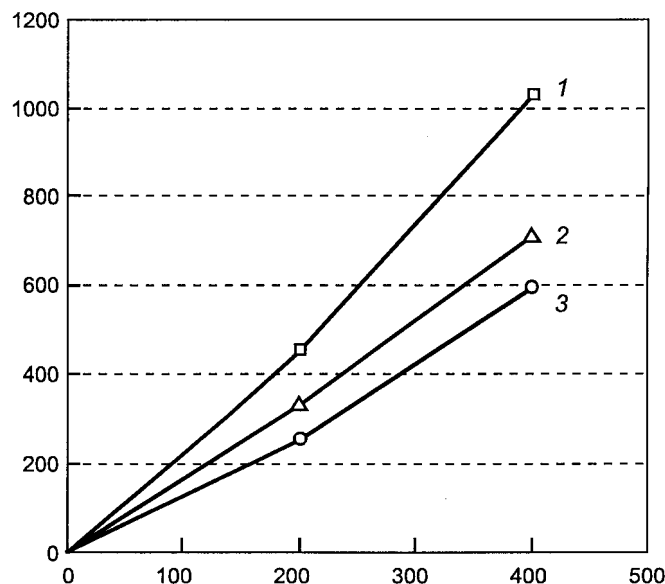


Рис. Характерные кривые зависимости активности АГТ от количества белка лизата в пробе.

По оси абсцисс — количество белка, мкг; по оси ординат — активность АГТ, имп/мин/мг белка.

1 — лизат лимфоцитов больной И. (№ 5), 2 — больной Т. (№ 8), и 3 — больной К. (№ 4).

Figure. Typical curves of AGT activity with respect to amount of lysate protein in a sample.

Numbers on the x axis demonstrate mcg of protein, numbers on the y axis show AGT activity in pulses per min per mg protein. 1, lymphocyte lysate from Patient No.5; 2, the same from Patient No.8.; and 3, the same from Patient No.4.

Patient I. (No. 1). Metastases of melanoma to subcutaneous cellular tissue (4×4.5, 2×3 cm), lymph nodes (2×2 cm), lung (2.5×3 cm). Baseline lymphocyte AGT level was 30 fmol per mg protein. After 2 treatment cycles the tumor nodes reduced by 50% or more, complete response of all disease was achieved after 4 cycles. The patient received 10 chemotherapy cycles. Time from treatment start is 23 months. The patients is alive with no evidence of disease.

Patient B. (No. 2). Metastases of melanoma into subcutaneous cellular tissue (11×13, 12×15 cm). Baseline lymphocyte AGT content was 25 fmol per mg protein. After 2 chemotherapy cycles the tumors reduced to 2 and 3 cm. Tissue induration was preserved in the place of tumors after 5 cycles. Time from treatment start is 6 months.

Patient K. (No. 3). Metastases of melanoma to subcutaneous cellular tissue (2×3 cm), lungs (multiple 0.5 to 1.7 cm), brain (multiple 1 to 3.5 cm). Baseline lymphocyte AGT level was 123 fmol per mg protein. Complete disappearance of lung and subcutaneous cellular tissue metastases was achieved, edema 1.5 cm and a solitary metastasis were found in the brain after 3 treatment cycles.

Partial tumor response was achieved in another 3 patients. Of note are cases No. 5 (Patient I.) and 4 (Patient K.). The treatment resulted in reduction of some tumors and no response in the remaining disease. Patient K.'s baseline AGT level was 137 fmol per mg protein, as a result of treatment Patient I. presented with an AGT reduction from 230 to 140 fmol per mg protein. Partial response was achieved in one patient with a rather high baseline AGT level 250 fmol per mg protein (Patient Ya., No. 6).

Patient A. (No. 7) and Patient T. (No. 8) with high AGT levels (200-320 fmol per mg protein) presented with progressive disease.

Our findings suggest that measurement of baseline lymphocyte AGT in patients with metastases of cutaneous melanoma may be predictive of disease response to dacarbazine + nidan + cisplatin combinations.

Tumor AGT measurement was performed in 3 patients. We failed to measure the AGT activity in Patient I.

Таблица

Table

Активность АГТ в лимфоцитах крови до лечения и противоопухолевый эффект комбинации «дакарбазин, нидран, цисплатин» при диссеминированной меланоме кожи
Circulation lymphocyte AGT before treatment and tumor response to dacarbazine, nidan, cisplatin combination in disseminated cutaneous melanoma

№ п/п	Больные	Пол/возраст	Локализация метастазов	Лечебный результат	Активность АГТ в лимфоцитах, фмоль/мг белка
1	И. / I.	Ж/39 / F/39	Подкожная клетчатка, лимфоузлы, легкие Subcutaneous cellular tissue, lymph nodes, lungs	ПР / CR	30 ± 0,91
2	Б. / B.	М/46 / M/46	Подкожная клетчатка Subcutaneous cellular tissue	ЧР / PR	25 ± 0,86
3	К. / K.	Ж/64 / F/64	Головной мозг, легкие, подкожная клетчатка Brain, lungs, subcutaneous cellular tissue	ЧР (головной мозг), ПР (легкие) PR (brain) CR (lungs)	123 ± 8,91
4	К. / K.	Ж/38 / F/38	Подкожная клетчатка, легкие Subcutaneous cellular tissue, lungs	ЧР, СТ PR, ST	137 ± 9,24
5	И. / I.	Ж/42 / F/42	Подкожная клетчатка Subcutaneous cellular tissue	ЧР, СТ PR, ST	230 к 15,21 (после 3-го курса 140 ± 9,61)
6	Я. / Ya.	М/61 / M/61	Лимфоузлы, кожа / Lymph nodes, skin	ЧР / PR	250 ± 14,72
7	А. / A.	М/44 / M/44	Лимфоузлы, легкие, печень Lymph nodes, lungs, liver	ПрГ / PrG	200 ± 16,35
8	Т. / T.	М/68 / M/68	Лимфоузлы / Lymph nodes	ПрГ / PrG	330 ± 22,36
Patients' Nos.	Patients	Gender/age	Metastasis sites	Treatment result	Lymphocyte AGT activity, fmol per mg protein

Примечание. ПР — полная регрессия всех метастазов, ЧР — уменьшение метастазов не менее чем на 50%, СТ — отсутствие динамики размеров (стабилизация), ПрГ — прогрессирование, ЧР, СТ — частичная регрессия и стабилизация в разных очагах.
Note. CR, complete regression of all metastases; PR, metastasis decrease at least by 50%; ST, no changes in disease size (stable disease); PrG, disease progression; PR, ST, partial response and stabilization of different metastases.

ляется в их неодинаковой чувствительности к химиотерапии.

Перспектива дальнейших исследований состоит в избирательном снижении активности АГТ в опухоли с целью повышения эффективности лечения препаратами из группы АНМ. Для выполнения подобных исследований целесообразно определять активность АГТ в лимфоцитах крови и опухолевой ткани.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Горбачева Л. Б., Кукушкина Г. В. // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 4. — С. 389—396.
- Сыркин А. Б., Горбачева Л. Б. // Экспер. клин. фарм. — 1996. — Т. 59, № 2. — С. 69—75.
- Boyum A. // Scand. J clin. Lab. Invest. — 1968. — Vol. 21. — P. 77—89.
- Chen J., Zhang Y., Wang C. et al. // Carcinogenesis. — 1992. — Vol. 13. — P. 1503—1507.
- Dederer L. Yu., Sokolova I. S., Bakhmedova A. A. et al. // Biochemistry (Moscow). — 1995. — Vol. 60. — P. 1159—1165.
- Egyhazi S., Hansson J., Ringborg U. // Br. J. Cancer. — 1995. — Vol. 71. — P. 37—39.
- Fujio C., Chang H. R., Tsujimura T. et al. // Carcinogenesis. — 1989. — Vol. 10. — P. 351—356.
- Gerson S. // Cancer Res. — 1989. — Vol. 49. — P. 3134—3138.
- Lee S. M., O'Connor P. J., Thatcher N. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 54. — P. 4072—4076.

(No. 1) because the level was below the assay sensitivity, the patient's lymphocyte AGT was 30 fmol per mg protein. Patient T. had tumor AGT 69 fmol per mg protein versus lymphocyte AGT 170 fmol per mg protein (not presented in the table). Patient I. (No. 5) had different AGT contents in two dissected subcutaneous metastases: 135 vs 50 fmol per mg protein. The difference in the subcutaneous metastasis AGT levels in the same patient may be due to heterogeneity of cell populations of the primary which have different AGT contents [6] and therefore respond in different ways to chemotherapy.

Further study should be performed to increase ANU chemotherapy effect by selective reduction in tumor AGT activity. It is recommended to measure AGT in tumors and circulating lymphocytes.

- Lee S. M., Thatcher N., Crowther D. et al. // Cancer Chemother. Pharmacol. — 1992. — Vol. 31. — P. 240—246.
- Lee S. M., Thatcher N., Margison G. P. // Cancer Res. — 1991. — Vol. 51. — P. 619—623.
- Pegg A. E. // Ibid. — 1990. — Vol. 50. — P. 6119—6129.
- Preuss I., Eberhagen I., Haas S. et al. // Int. J. Cancer. — 1995. — Vol. 61. — P. 321—326.
- Willson K. Y., Haaga J. R., Trey J. E. et al. // J. clin. Oncol. — 1995. — Vol. 13. — P. 2301—2308.

Поступила 24.04.97 / Submitted 24.04.97