

31. Tefferi A., Thibodean T. N., Solberg L. A. // *Blood*. — 1990. — Vol. 75. — P. 1770—1773.
32. Thompson J. A., Lee D. J., Kidd P. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1989. — Vol. 7. — P. 629—637.
33. Tricot G., De Bock R., Dekker A. W. et al. // *Brit. J. Haematol.* — 1984. — Vol. 58. — P. 231—240.
34. Tricot G., Mecucci G., Van den Berghe H. // *Brit. J. Haematol.* — 1986. — Vol. 63. — P. 609—614.
35. Tricot G., De Wolf-Peters C., Veitink R. et al. // *Brit. J. Haematol.* — 1984. — Vol. 57. — P. 423—435.
36. Vadhan-Raj S., Broxmeyer H. E., Spitzer G. et al. // *Blood*. — 1989. — Vol. 74. — P. 1491—1498.
37. Vadhan-Raj S., Keating M., Le Maistre A. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 317. — P. 1545—1548.
38. Weisdorf D. J., Oken M. M., Johnson G. J. // *Brit. J. Haematol.* — 1983. — Vol. 55. — P. 691—703.
39. Wish J. S., Criffin J. D., Kufe D. W. // *N. Engl. J. Med.* — 1983. — Vol. 309. — P. 1599—1602.
40. Joseph A. S., Clinkotai K. J., Hunt L. et al. // *Brit. J. Cancer*. — 1982. — Vol. 46. — P. 160—166.

Поступила 18.03.94

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616.24-006.6-085.277.3

Н. С. Бесова, В. А. Горбунова, В. В. Брюзгин,
А. Ф. Маренич

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКОГО ВИНКААЛКАЛОИДА НАВЕЛЬБИНА ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

НИИ клинической онкологии

Новый полусинтетический винкаалкалоид навельбин (5-норангидровинбластин) был получен Р. Potier и соавт. в Институте химии природных соединений во Франции в 1979 г.

Как известно, механизм противоопухолевой активности винкаалкалоидов связан с их способностью препятствовать полимеризации тубулина — структурного белка, ответственного за построение микротубулярных систем клетки [36]. Деполимеризация тубулина микротрубочек митотического веретена, появляющегося во время деления клетки, препятствует формированию последнего, что приводит к остановке митоза в метафазе. Этот же механизм лежит в основе нейротоксического действия винкаалкалоидов: деполимеризация тубулина аксональных микротрубочек приводит к их спирализации с образованием плотных трудно диссоциирующих паракристаллических структур, которые, накапливаясь, повреждают аксон [19].

Являясь, как и все винкаалкалоиды, так называемым веретенным ядом, навельбин в то же время обладает некоторыми особенностями. Работы по изучению влияния винкаалкалоидов на различные типы микротрубочек [6, 19] показали, что деполимеризация кинетохор митотического веретена происходит при концентрации винкрестина 2,5 ммоль/л, винбластина и навельбина 5 ммоль/л. Однако деполимеризация, вызываемая

винкрестином и винбластином, не была полной, только навельбин в высокой концентрации вызывал полную деполимеризацию всех микротрубочек и остановку митоза в конце профазы. Все три препарата оказывали влияние и на аксональные микротрубочки, однако активная концентрация была различной: для винкрестина 5 ммоль/л, для винбластина 30 ммоль/л, для навельбина 40 ммоль/л.

Таким образом, было показано, что навельбин, обладая идентичной другим винкаалкалоидам цитотоксичностью, оказывает меньший повреждающий эффект на нервные клетки, что увеличивает его терапевтический индекс.

Экспериментальное изучение противоопухолевой активности навельбина [11] показало, что он, как и винбластин, активен в отношении клеток карциномы яичников человека (A-2780) более чем винкрестин, но менее чем винбластин активен в отношении линии клеток мышиной лейкемии L1210 и обладает большей чем другие винкаалкалоиды активностью в отношении клеточной линии бронхиальной эпидермоидной карциномы человека NSCLC-N6C2 и B-16 меланомы.

Дальнейшее изучение навельбина с использованием опухолевых ксенотрансплантатов человека показало его превосходящую по сравнению с другими винкаалкалоидами активность в отношении немелкоклеточного рака легкого, рака желудка. Он также оказался активен при раке молочной железы, толстой кишки.

Фармакокинетические параметры навельбина у человека характеризуются длительным периодом полувыведения (около 40 ч), большим объемом распределения (75,6 л/кг). В высокой концентрации препарат накапливается в селезенке, печени, почках, легочной ткани. Метаболизм навельбина осуществляется в печени, основная часть препарата экскретируется с желчью, поэтому основным путем выделения (70%) является фекальный, с мочой выделяется менее 20% (25).

Изучение противоопухолевой активности навельбина в комбинации с другими цитостатиками на животных [11] показало, что его сочетание с винкрестином, 5-фторурацилом и метотрексатом не дает реального аддитивного эффекта, но может усиливать токсичность. Комбинация навельбина с адриамицином, ифосфамидом, циклофосфаном, актиномицином-D и митомицином-C не приводит к увеличению эффекта, но и не усиливает токсичность. При сочетании навельбина с этопозидом и цисплатином выявлен синергизм активности без увеличения токсичности, подтвержденный индексом времени жизни.

Первая фаза клинического изучения навельбина [15, 32] включала больных, которым ранее проводилась интенсивная полихимиотерапия по поводу гематологических или солидных опухолей (в том числе и с включением винкаалкалоидов); общее состояние больных, по шкале ВОЗ, оценивалось менее 2. Навельбин вводился внутривенно 1 раз в неделю, стартовая доза составляла 3 мг/м², максимальная доза 36 мг/м². Повышение дозы осуществлялось согласно режиму Фиббоначчи, каждый дозовый уровень включал по крайней мере 2 больных.

Было показано, что дозолимитирующей токсичностью была гематологическая (особенно лейкопения и

Таблица 1. Негематологическая токсичность монокимиотерапии навельбином (по A. Depierre и соавт.)

Вид побочной реакции	Общее число больных	Распределение больных по стадиям, %				
		0	I	II	III	IV
Тошнота, рвота	78	79,5	10,2	7,7	2,6	0
Алопеция	78	75,7	6,4	6,4	11,5	0
Стоматит	78	94,9	—	5,1	—	—
Диарея	78	93,6	—	6,4	—	—
Аллергическая реакция	78	97,4	1,3	—	1,3	—
Местная реакция	78	79,5	7,7	2,6	8,9	1,3
Нейротоксичность: запор	77	58,4	15,6	18,2	6,5	1,3
перестезии	78	93,5	2,6	2,6	1,3	0
снижение глубоких сухожильных рефлексов	72	62,5	—	8,3	4,2	25,0

тромбоцитопения). При дозе навельбина до 27,5 мг/м²/нед нейтропения III—IV степени была отмечена у 54% больных на протяжении 12% курсов [32], при дозе до 35,4 мг/м²/нед — у 20% больных на протяжении 8% курсов. Тромбоцитопения III степени была отмечена только у одного из 18 больных. Анемия, несмотря на частоту, была умеренной даже при самых высоких дозах. Максимальное падение числа лейкоцитов при III—IV степени токсичности обычно наблюдалось на 7—10-й день с полным восстановлением во всех случаях в течение 1—3 нед.

Негематологическая токсичность была редкой, нейротоксичность отмечалась у единичных больных и достигала I степени.

Для дальнейшего исследования была рекомендована разовая доза навельбина 30 мг/м², вводимая 1 раз в неделю.

Учитывая данные предклинического испытания навельбина, особый интерес представляло изучение его эффективности при немелкоклеточном раке легкого, проводимое во Франции, Японии, Италии, России и др.

Одними из первых были опубликованы результаты второй фазы исследования навельбина при немелкоклеточном раке легкого, проведенного во Франции A. Depierre и соавт. [13, 14, 15, 31]. Это исследование стало своеобразным эталоном в этой области и основой для дальнейшего изучения навельбина при данном виде злокачественного заболевания. Оно включало 78 больных (3 женщины и 75 мужчин) немелкоклеточным раком легкого, из которых у 57 морфологически верифицирован плоскоклеточный рак, у 15 — аденокарцинома и у 6 — недифференцированный рак. Навельбин вводился внутривенно еженедельно в дозе 30 мг/м², оценка эффекта производилась после 8 введений. Лечение прекращалось в случае регистрации выраженной токсичности или прогрессирования процесса. Общее число введений для всех больных составило 984.

Токсичность была оценена у всех 78 больных, эф-

Таблица 2. Гематологическая токсичность навельбина (по A. Depierre и соавт.)

Показатели	Количество циклов	Циклы по степени, %				
		0	I	II	III	IV
Гемоглобин	932	58,7	32,2	7,5	1,6	0
Лейкоциты	948	46,5	22,1	18,9	10,3	2,2
Гранулоциты	866	51,7	12,7	14,2	12,6	8,8
Тромбоциты	941	100	—	—	—	—

фективность — у 70, при этом частичная регрессия опухоли отмечена у 23 больных (32,8%), стабилизация процесса у 14(20%), прогрессирование у 33(47,2%). При плоскоклеточном раке легкого был отмечен более высокий эффект (34,7%) чем при аденокарциноме (20%), хотя разница статистически не значима. Из 23 больных, у которых была достигнута частичная регрессия опухоли, у 12 эффект был зарегистрирован после 2 мес лечения, а у остальных 11 — в течение 3-го месяца. Медиана длительности ремиссии составила 34 нед в зависимости от стадии: при I—II стадиях — 37 нед, при III стадии — 31,5 нед, при IV стадии — 47 нед. Медиана длительности жизни для всех 78 больных составила 33 нед, при этом в группе больных, леченных с эффектом, более 67 нед, что статистически достоверно выше по сравнению с больными, у которых эффект не был получен (20 нед). Токсичность была умеренной (табл. 1, 2).

Из таблиц видно, что лимитирующей гематологической токсичностью являлась лейкопения (III—IV степени, 12,5%) и особенно нейтропения (III—IV степени, 21,4%), наиболее частой негематологической токсич-

Таблица 3. Эффективность монокимиотерапии навельбином при немелкоклеточном раке легкого (вторая фаза исследования)

Литературный источник	Доза, мг/м ² /нед	Число больных	Количество полных регрессий	Количество частичных регрессий	Общий эффект, %
Depierre A. и др. [15]	30	70	—	23	32,8
Malziner A. и др. [29]	30	36	1	11	33
Niitani H. и др. [34]	20	19	—	5	26
	25	87	—	32	36
Clivelarri D. и др. [10]	25	13	—	4	30,7
O'Rourke M. и др. [35]	30	143	—	17	12
Depierre A. и др. [17]	30	104	—	18	17
Clerico M. и др. [9]	30	42	—	5	12
Guaraldi M. и др. [22]	20	23	—	7	30
Voves K. и др. [38]	50 мг/нед	44	—	14	32
Итого:		481	1	135	28,3

ностью являлась нейротоксичность, которая по сравнению с некоторыми видами нейротоксичности винкристина и виндезина была значительно слабее [7]: парестезии при лечении навельбином отмечены у 6,5%, винкристином — у 57%, виндезином — у 45% больных; снижение глубоких сухожильных рефлексов при применении навельбина отмечено у 37,5% больных, при применении винкристина у 100% больных, виндезина у 64% пациентов.

Все авторы, проводившие клиническое изучение навельбина, также отмечают его хорошую переносимость, приводя данные по токсичности, аналогичные полученным А. Depierre и соавт. [13—17].

Сводные данные об эффективности монокимиотерапии навельбином при немелкоклеточном раке легкого представлены в табл. 3.

Из таблицы видно, что эффективность навельбина в качестве терапии «первой линии» при немелкоклеточном раке легкого составляет от 12 до 33%. Полная регрессия опухоли отмечена в исследовании А. Malzimer и соавт. (1991).

Применение навельбина в дозе 25 мг/м²/нед в качестве терапии «второй линии» при немелкоклеточном раке легкого окончательно не изучено. По данным ряда авторов [3, 4], при лечении 15 больных, ранее получавших комбинированную химиотерапию (карбоплатин + этопозид — 10 больных; цисплатин + 5-фторурацил — 1 больной; митомицин-С + адриамицин — 2 больных; цисплатин + ифосфамид + митомицин-С — 2 больных), он оказался неэффективен.

Таким образом, литературные данные позволяют говорить о том, что навельбин может быть отнесен к числу наиболее активных препаратов при немелкоклеточном раке легкого (табл. 4).

Высокая активность и сравнительно невысокая токсичность навельбина позволили широко сочетать его с другими цитостатиками. В комбинации препарат включался, как правило, в дозе 25 мг/м². Наиболее активно изучались сочетания навельбина с цисплатином и этопозидом. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 4. Эффективность различных цитостатиков при немелкоклеточном раке легкого (по Hazuka M. B. Bunn P. A.

Препарат	Число больных	Эффективность, %
Цисплатин	568	21
Карбоплатин	491	11
Митомицин-С	115	20
Ифосфамид	420	26
Виндезин	449	18
Этопозид	278	9
Винбластин	22	27
Навельбин	479	28,4

Особый интерес представляют данные А. Depierre (1993), демонстрирующие результаты дальнейшего клинического изучения навельбина. Проведено сравнительное кооперированное исследование эффективности навельбина и его комбинации с цисплатином при немелкоклеточном раке легкого. Больные методом рандомизации были разделены на две группы: одной группе проведена монокимиотерапия навельбином в дозе 30 мг/м²/нед, в другой — комбинация навельбина (NVB) в дозе 30 мг/м²/нед в 1, 8, 15-й дни с цисплатином (CDDP) в дозе 80 мг/м² в 1-й день. Оценка результатов произведена у 208 больных (по 104 больных в каждой группе). Эффективность комбинации NVB + CDDP составила 48(50/104) против 17% (18/104) при монокимиотерапии навельбином ($p < 0,0001$), однако средняя продолжительность жизни оказалась одинаковой (33 и 32 нед соответственно). Токсичность комбинации NVB + CDDP была выше чем при монокимиотерапии NVB и составила соответственно: тошнота и рвота III—IV степени 23 и 5%; нейротоксичность II—III степени 18 и 7%; нейтропения IV степени 89 и 64%.

Таким образом, эффективность комбинированного режима навельбина с цисплатином оказалась выше эффективности монокимиотерапии навельбином при не-

Таблица 5. Эффективность комбинаций навельбина с цисплатином и с цисплатином и этопозидом при немелкоклеточном раке легкого

Литературный источник	Число больных	Количество полных ремиссий	Количество частичных ремиссий	Эффективность, %
Навельбин + цисплатин				
Lebeau B. и др. [26]	27	—	9	33
Berthaud P. и др. [5]	28	—	7	25
Malziner A. и др. [29]	36	3	9	33
Balbani L. и др. [1]	27	—	9	33
Depierre A. и др. [17]	104	—	50	48
Всего:	222	3	84	39,2
Навельбин + цисплатин + этопозид				
Jacoulet P. и др. [24]	26	1	10	42
Breall J. и др. [8]	20	—	9	45
Richardet E. и др. [37]	20	—	11	55
Marangolo M. и др. [30]	66	3	32	53
Всего:	132	4	62	50

Таблица 6. Результаты сравнительного изучения монохимиотерапии навельбином и комбинаций виндезин + цисплатин и навельбин + цисплатин при немелкоклеточном раке легкого

Показатели	Группа А	Группа В	Группа С
	навельбин	виндезин + цисплатин	навельбин + цисплатин
Объективный эффект	14%	19%	30%
		$p = 0,05$	
Медиана длительности жизни	31 нед	32 нед	40 нед
Нейтропении III—IV степени, %	43,8%	42,9%	72%
		$p < 0,001$	
Нейротоксичность III—IV степени	9%	17%	7%
	$p = 0,002$		$p = 0,003$

мелкоклеточном раке легкого (разница статистически значима), что, однако, не повлияло на продолжительность жизни. Токсичность же монохимиотерапии навельбином была существенно ниже по сравнению с таковой при его сочетании с цисплатином. Данные по продолжительности жизни позволили A. Derrière сделать вывод об эффективности препарата при немелкоклеточном раке легкого и рекомендовать его в качестве монохимиотерапии «первой линии». Обращает на себя внимание тот факт, что по сравнению с предыдущим исследованием этого же автора [5] эффективность навельбина оказалась ниже: 17 против 33%.

Эффективность комбинации навельбин + цисплатин, подобная эффективности комбинации винде-

зин + цисплатин, которая в последние годы считалась наиболее эффективной при немелкоклеточном раке легкого, послужила основой для проведения широкомасштабного кооперированного исследования [27], включившего 612 больных.

Больные методом рандомизации были разделены на 3 группы: в группе А проводилась монохимиотерапия навельбином (NVB) в дозе 30 мг/м²/нед; в группе В — полихимиотерапия виндезином (VDS) и цисплатином (CDDP); в группе С — полихимиотерапия навельбином (NVB) и цисплатином (CDDP). Результаты представлены в табл. 6.

Данное исследование показало, что эффективность комбинации навельбин + цисплатин выше эффективности комбинации виндезин + цисплатин, при этом нейротоксичность химиотерапии навельбином и его сочетания с цисплатином значительно ниже токсичности комбинации виндезина с цисплатином (разница статистически значима).

Эффективность комбинации навельбина с другими цитостатиками при немелкоклеточном раке легкого представлена в табл. 7.

Таким образом, новый полусинтетический винкаалкалоид навельбин отличается от существующих винкаалкалоидов по следующим параметрам:

- 1) оригинальностью химической структуры (он является одним из первых представителей 5-нор-винкаалкалоидов);
- 2) специфическим фармакологическим профилем;
- 3) оригинальностью механизма действия, связанной с большей избирательностью действия навельбина в отношении микротубулярного аппарата опухолевых клеток и меньшей тропностью в отношении аксональных микротрубочек;
- 4) широким спектром противоопухолевой активности в эксперименте на животных;
- 5) низкой гемато- и нейротоксичностью.

Клинические испытания препарата показали его высокую эффективность при немелкоклеточном раке легкого, сравнимую с эффективностью самых активных препаратов при данной локализации. Сочетание высокой активности и низкой токсичности навельбина делает его одним из наиболее перспективных цитостатиков в лечении немелкоклеточного рака легкого, а имеющиеся клинические данные послужили основой для организации многоцентровых кооперированных исследований по изучению роли навельбина в адъювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого.

ЛИТЕРАТУРА

1. Balbiani L., Coppola F., Blajman C. et al. // Proc. of ASCO. — 1993. — Vol. 12. — P. 392.
2. Baldini E., Tibaldi C., Chella A. et al. // Intern. Congr. Lung Cancer. June 22—26. — Athens, 1994. — P. 159.
3. Bertelli G., Vaira F., Losando P. et al. // 18 Intern. Congr. Chemotherapy. June 27 — July 2. — Stockholm, 1993. — P. 383.
4. Bertelli G., Pronzato P., Vigani A. et al. // Intern. Congr. Lung Cancer. June 22—26. — Athens, 1994. — P. 162.
5. Berthaud P., Le Chevalier T., Bezenval M. et al. // Navelbine (Vineloreline). Update and new trends / Ed. Pierre Fabre Oncologie. — 1991. — P. 147—150.
6. Binet S., Fellous A., Zafaste H. // Sem. Oncol. — 1989. — Vol. 16, N 2. — Suppl. 4. — P. 5—8.

Таблица 7. Эффективность комбинаций навельбина с различными цитостатиками при немелкоклеточном раке легкого

Литературный источник	Режим	Число больных	Эффективность		
			количество полных регрессий	количество частичных регрессий	общий %
Mielleron B. и др. [33]	Навельбин + митомицин-С	21	—	5	24
Lemaire E. и др. [28]	Навельбин + этопозид	18	—	3	17
Gridelli C. и др. [21]	Навельбин + эпирубицин	9	—	3	30
De Cremoux M. и др. [12]	Навельбин + цисплатин + 5-фторурацил + лейковорин	17	2	9	65
		75	3	28	46
Drinkard B. и др. [18]	—	16	1	3	25
Gebbia V. и др. [20]	Навельбин + ифосфамид	18	—	4	22

7. *Brade W.* // Proc. of the International Vinca-Alcaloid Symposium Vindesine. — Frankfurt, 1980. — P. 95—123.
8. *Breall J. G., Morere J. F., Boaziz C., Israel L.* // Navelbine (Vinorelbine). Update and new trends / Ed. Pierre Fabre Oncologie. — 1991. — P. 179—184.
9. *Clerico M., Bretti S., Comandone A.* et al. // Intern. Congr. Lung Cancer. June 22—26. — Athens, 1994. — P. 166.
10. *Clivelari D., Sacco C., Della H.* et al. // 18 Interh. Congr. Chemotherapy. June 27 — Jule 2. — Stockholm, 1993. — P. 385.
11. *Cros S., Wright M., Morimoto M.* et al. // Sem. Oncol. — 1989. — Vol. 16, N 2. — Suppl. 4. — P. 15—20.
12. *De Cremoux M., Monnet I., Azli N.* et al. // Cancer Treartment and Update. / Ed. Banzet P. et al. — 1994. — P. 375—377.
13. *Depierre A., Zamarie E., Doboïus G.* et al. // Sem. Oncol. — 1989. — Vol. 16, N 2. — Suppl. 4. — P. 26—29.
14. *Depirre A.* // Navelbine. Recent results emphasize its potential / Ed. Pierre Fabre Oncologie. — Hamburg, 1991. — P. 17.
15. *Depierre A., Lemarie E., Daboues G.* et al. // Amer. J. Clin. Oncol. — 1991. — Vol. 14. — P. 115—119.
16. *Depierre A., Jacoulet P., Garnier G.* // Navelbine (Vinorelbine). Update and new trends / Ed. Pierre Fabre Oncologie. — 1991. — P. 133—136.
17. *Depierre A., Lebeau B., Chastang C. L.* et al. // Proc. ASCO. — 1989. — Vol. 12. P. 340.
18. *Drikard B., Samuels B., Hoffman P.* et al. // Proc. ASCO. — 1993. — Vol. 12. — Abstr. 1203.
19. *Fellous A., Meninger V., Binets S.* et al. // Navelbine (Vinorelbine). Update and new trends / Ed. Pierre Fabre Oncologie. — 1991. — P. 9—24.
20. *Gabbia V., Galefta D., Majello E.* et al. // Intern. Congr. Lung Cancer. June 22—26. — Athens, 1994. — P. 175.
21. *Gridelli C., De Placodo S., Pepe R.* et al. // Proc. ASCO. — 1993. — Vol. 12. — P. 342.
22. *Guaraldi M., Martoni A., Casado M.* et al. // Inter. Congr. Lung Cancer. June 22—26. — Athens, 1994. — P. 178.
23. *Hazuka M. B., Dunn P. A.* // Amer. Rev. Respir. Dis. — 1992. — P. 268—278.
24. *Jacoulet P., Depierre A., Garnier G.* et al. // Navelbine (Vinorelbine). Update and new trends / Ed. Pierre Fabre Oncologie. — 1991. — P. 171—177.
25. *Krikorian A.* // Ibid. — P. 43—56.
26. *Lebeau B., Clavier I., Kleisbauer I. P.* et al. // Ibid. — P. 141—145.
27. *Le Chevalier T.* et al. // Proc. 4th Intern. Congr. on anticancer chemotherapy. — 1993. — P. 81.
28. *Lemair E., Taytard A., Muir F.* // Navelbine (Vinorelbine). Update and new trends / Ed. Pierre Fabre Oncologie. — 1991. — P. 157—161.
29. *Malzyner A., Bruno S., Piris N.* et al. // Europ. J. Cancer. — 1991. — Vol. 27. — Suppl. 2. — P. 52172.
30. *Marangolo M.* // Europ. J. Cancer. — 1993. — Vol. 29A. — Suppl. 6. — P. 163.
31. *Marty M., Extra J. M., Leandri S.* et al. // Nouv. Rev. Fr. Hematol. — 1989. — Vol. 31. — P. 77—84.
32. *Mathe G., Ribaud P., Gouveia I.* // Pierre Fabre Oncologie internal report on Navelbine, Part IV. — 1988. — Vol. 2. — P. 38.
33. *Mielleron B., Brambila C., Blanchon F.* et al. // Navelbine (Vinorelbine). Update and new trends / Ed. Pierre Fabre Oncologie. — 1991. — P. 151—155.
34. *Niitani H., Yokoyama A., Furuse K.* et al. // Proc. ASCO. — 1992. — Vol. 11. — P. 287.
35. *O'Rourke M., Crawford I., Durham N. C.* et al. // Proc. ASCO. — 1993. — Vol. 12. — P. 343.
36. *Potter P.* // Sem. Oncol. — 1989. — Vol. 10, N 2. — Suppl. 4. — P. 2—4.
37. *Richardet E., Lazaris C., Uribe A.* // Europ. J. Cancer. — 1993. — Vol. 29A. — Suppl. 6. — P. 161.
38. *Voves K., Kokoron O., Rothmund I.* // Intren. Congr. Lung Cancer. — Jine 22—26. — Athens, 1994. — P. 234.

Поступила 23.11.94



Нефтяной концерн
ЛУКОЙЛ