

© М. А. Гончарская, 1996
УДК 616.24-006.6-097-078.73

М. А. Гончарская

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К ПОВЕРХНОСТНЫМ КЛЕТОЧНЫМ АНТИГЕНАМ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО: ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОДИАГНОСТИКИ

НИИ канцерогенеза

Мелкоклеточный рак легкого составляет около 25% всех случаев рака легкого и является одним из самых злокачественных видов опухолей [2]. Вследствие исключительной агрессивности мелкоклеточного рака легкого примерно у половины больных на момент постановки диагноза определяются отдаленные метастазы [2]. Таким образом, выявление всех метастазов является существенным моментом в определении стадии заболевания и выборе режимов терапии.

Фенотип клеток мелкоклеточного рака легкого имеет много общего с фенотипом нейроэндокринных, или APUD-клеток (APUD — amine precursor uptake and decarboxylation) [17, 33]. Детальное исследование специфического фенотипа опухолевых клеток и связи между отдельными биологическими характеристиками опухолевых клеток и клиническим течением заболевания имеет большое значение для выбора терапии, предсказания ее эффективности и общего прогноза заболевания [6, 29].

В результате интенсивных исследований маркеров клеток мелкоклеточного рака легкого было получено большое количество моноклональных антител к поверхностным клеточным антигенам и многие из антигенов были идентифицированы [1, 9, 10, 48]. Эти антитела могут быть эффективно использованы в следующих направлениях иммунодиагностики мелкоклеточного рака легкого: 1) дифференциальная диагностика мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого; 2) определение специфического фенотипа опухолевых клеток; 3) иммунолокализация опухоли и метастазов, в частности выявление *in vitro* метастазов мелкоклеточного рака легкого в костный мозг [4].

Задача точной дифференциальной иммунодиагностики затрудняется, с одной стороны, исключительной гетерогенностью клеток мелкоклеточного рака легкого [13], что может существенно влиять на результаты исследования малых количеств клинического материала, которые обычно доступны. С другой стороны, целый ряд антигенов, характерных для клеток мелкоклеточного рака легкого, иногда встречается и в клетках рака легкого других гистологических типов [43]. Это отно-

М. А. Goncharskaya

MONOCLONAL ANTIBODIES TO CELLULAR SURFACE ANTIGENS OF SMALL-CELL LUNG CARCINOMA: PROSPECTS OF IMMUNODIAGNOSTICS

Research Institute of Carcinogenesis

Small-cell lung carcinoma is 25% of all lung cancers and a most malignant tumor [2]. About half patients with small-cell lung carcinoma present with distant metastases at diagnosis due to extreme aggressiveness of the disease [2]. Thus, detection of all metastases is of great significance for disease staging and choosing therapy regimen.

Cell phenotype of small-cell lung carcinoma shows much in common with phenotype of neuroendocrine or APUD cells (APUD is amine precursor uptake and decarboxylation) [17, 33]. Comprehensive study of the tumor cell specific phenotype and of relation between tumor cell biological characteristics and clinical disease course is of great importance for the choice of therapy, prediction of its effect and general disease prognosis [6, 29].

As a result of intense study of small-cell lung carcinoma cell markers a large number of antibodies to cellular surface antigens were produced and many antigens were identified [1,9,10,48]. These antibodies may be used in the following fields of small-cell lung carcinoma immunodiagnosis: 1) differentiated diagnosis of small-cell and non-small-cell lung carcinomas; 2) determination of tumor cell specific phenotype; 3) immunolocation of the tumor and metastases, in particular *in vitro* detection of brain metastases of small-cell lung carcinoma [4].

Accurate differentiated immunodiagnosis is a difficult problem, on the one hand, due to extreme heterogeneity of small-cell lung carcinoma cells [13] which has a considerable effect on results of study of small amount of clinical material usually available. On the other hand, several antigens characteristic of small-cell lung carcinoma are sometimes encountered in cancer cells of other histology [43]. This concerns both epithelial antigens common for lung cancers of different histological types [32, 43], and the antigen NCAM (neural cell adhesion molecule) more specific for small-cell lung carcinoma [13, 32]. For instance, monoclonal antibodies 123C3 and 735 to antigen NCAM stain non-small cell lung carcinoma cells in 20-46% of cases [28, 44]. However, a solution of this problem is the use of antibody panels to various antigens which may improve immunodiagnosis

сится не только к эпителиальным антигенам, общим для рака легкого различных гистологических типов [32, 43], но и к более специфическому для мелкоклеточного рака легкого антигену NCAM (neural cell adhesion molecule) [13, 32]. Так, моноклональные антитела 123C3 и 735 к антигену NCAM в 20—46% случаев окрашивают немелкоклеточный рак легкого [28, 44]. Однако использование панели антител к различным антигенам позволяет разрешить обе эти проблемы и тем самым существенно повысить точность иммунодиагностики [51]. Моноклональные антитела к антигену NCAM являются одними из первых для создания таких диагностических панелей [7, 27, 28, 41, 50].

В ряде случаев встает проблема дифференциальной диагностики типичных карциноидов, атипичных карциноидов и мелкоклеточного рака легкого. Показано, что процент позитивных опухолей при окрашивании антителом 735 к углеводному эпитопу антигена NCAM [28] прогрессивно возрастает от типичных карциноидов к мелкоклеточному раку легкого, т. е. в соответствии с ростом злокачественности опухоли [28, 35].

Клетки мелкоклеточного рака легкого очень гетерогенны по биохимическим, антигенным и ростовым характеристикам. Внутри мелкоклеточного рака легкого выделяется несколько гистологических подтипов, в том числе опухоли смешанной дифференцировки [22], которые различаются по клинической картине заболевания [6, 53]. Так, смешанный мелкоклеточно-гигантоклеточный вариант характеризуется меньшей чувствительностью к терапии и вследствие этого худшим прогнозом [6, 42].

Средняя продолжительность жизни у больных, в опухолях которых выявляется антиген HMFG2 (human milk fat globule 2), несколько ниже среднестатистической и составляет 8 мес [3], у больных мелкоклеточным раком легкого — примерно 12—14 мес [2, 25], у больных, в опухолях которых обнаруживается антиген EGF (epithelial growth factor), — 5 мес [3]. Антиген Leu-7 выявляется в 50% случаев у больных с продолжительностью жизни более 1 года и только у 31% больных с продолжительностью жизни менее 4 мес [43].

Сравнительные исследования экспрессии различных эпитопов антигена NCAM с помощью панели моноклональных антител показали, что степень гликозилирования антигена NCAM коррелирует с общим прогнозом заболевания, а именно: сильно гликозилированная форма NCAM-H в клетках мелкоклеточного рака легкого ассоциирована с худшим прогнозом заболевания [36].

Среди исследованных моноклональных антител к поверхностным антигенам клеток мелкоклеточного рака легкого не обнаружено антител, которые не реагировали бы перекрестно ни с какими нормальными клетками и тканями [9, 10]. Тем не менее некоторые моноклональные антитела оказались высокоэффективными в иммунодиагностике метастазов мелкоклеточного рака легкого в костный мозг *in vitro*. Кроме того, проводятся активные исследования возможности радиоиммунолокализации *in vivo* как на мышинной модели, так и у больных мелкоклеточным раком легкого.

На мышинной модели (линия клеток мелкоклеточного рака легкого, пересаженная в бестимусную мышь) было показано, что ряд радиоактивно меченных моноклональных антител, а именно TFS-4 [55], LS2D617

accuracy [51]. Anti-NCAM antibodies are the primary candidates for inclusion in these panels [7, 27, 28, 41, 50].

There are cases that require differentiation between typical carcinoid, atypical carcinoid and small-cell lung carcinoma. Percentage of positive tumors as detected by staining with antibody 735 to carbohydrate epitope of NCAM [28] is increasing progressively from typical carcinoids to small-cell lung carcinoma, i. e. in conformity with aggravation of tumor malignancy [28, 35].

Small-cell lung carcinoma cells are heterogenic by biochemistry, antigen pattern and growth. There are several histological subtypes of small-cell lung carcinoma including tumors of mixed differentiation [22] that differ in clinical disease course [6, 53]. For instance, the mixed small-cell/giant-cell subtype is characterized by lower response to therapy and therefore poorer prognosis [16, 42].

Mean lifetime is 8 months [3], i.e. lower than mean statistical lifetime, in patients having cancers with antigen HMFG2 (human milk fat globule 2), 12-14 months [2, 25] in patients with small-cell lung carcinoma, and still less, 5 months, in patients having tumors with EGF (epithelial growth factor) [3]. Antigen Leu-7 is found in 50% of cases with lifetime more than 1 year and in 31% only of those with lifetime less than 4 months [43].

Comparative study of expression of various epitopes of NCAM using a monoclonal antibody panel showed that degree of NCAM glycozilation correlates with general disease prognosis, i.e. highly glycozylated NCAM-H in small-cell lung carcinoma cells is associated with poorer disease prognosis [36].

There were no monoclonal antibodies to small-cell lung carcinoma cell surface antigens demonstrating cross reaction with normal cells and tissues [9, 10]. However, some monoclonal antibodies appeared efficient in *in vitro* immunodiagnosis of brain metastases of small-cell lung carcinoma. Intense study of *in vivo* radioimmunolocalization is conducted both in mice and in patients with small-cell lung carcinoma.

The study on a mouse model (a small-cell lung carcinoma cell line implanted in athymic mice) showed that some labeled monoclonal antibodies such as TFS-4 [55], LS2D617 [54], RNL-1 [12], 123C3 [35] (all antibodies to NCAM), SWA11 (antigen CD24) [47] and antibody 15 [26], are specifically located in the tumor. RNL1 label was mainly found in tumor periphery [12].

The attempt to utilize ¹³¹I-labeled antibodies SWA11 [31] and 123C3 [35] to immunolocate tumors in patients with small-cell lung carcinoma was less successful. Unlike in mice SWA11 accumulated mainly in the brain (upto 43% of antibody dose), while tests with 123C3 failed to discover specific antibody location in 3 of 4 patients studied. The authors supposition is that this phenomenon may be due to variation in amount of NCAM in tumor cells and NK-cells (also expression NCAM) in patients' blood [35].

Immunodiagnostics of brain metastases *in vitro* is an actively developing field of immunolocalization of distant metastases of small-cell lung carcinoma [30]. Many monoclonal antibodies to small-cell lung carcinoma cells also react with some normal hemopoietic cells which limits benefit of the method [18, 20, 37]. However, in some cases one has just to choose an optimal antibody concentration to remove completely their cross reactivity with brain cells [38, 45].

Due to the difference in expression of the same

[54], RNL-1 [12], 123C3 [35] (все антитела к антигену NCAM), SWA11 (антиген CD24) [47] и антитело 15 [26], специфически локализуется в опухолях. При использовании антитела RNL-1 метка преимущественно накапливается по периферии опухоли [12].

Попытка использовать ¹³¹I-меченные антитела SWA11 [31] и 123C3 [35] для иммунолокализации опухолей у больных мелкоклеточным раком легкого была менее успешной. Совершенно неожиданно в отличие от распределения в мышцах антитела SWA11 в основном накапливались в костном мозге (до 43% введенных антител), а в результате аналогичных исследований с антителом 123C3 у 3 из 4 больных выявить специфическую локализацию антител вообще не удалось. Авторы предполагают, что это может быть связано с варьирующими количествами антигена NCAM в опухолевых клетках и NK-клеток (также экспрессирующих антиген NCAM) в крови больных [35].

Одним из активно развивающихся направлений иммунолокализации отдаленных метастазов мелкоклеточного рака легкого является иммунодиагностика метастазов в костный мозг *in vitro* [30]. Многие моноклональные антитела к клеткам мелкоклеточного рака легкого реагируют и с некоторыми нормальными кроветворными клетками, что несколько ограничивает возможности метода [18, 20, 37]. Тем не менее в ряде случаев оказывается достаточно подобрать оптимальную концентрацию антител для полного снятия их перекрестной реактивности с клетками костного мозга [38, 45].

Различный уровень экспрессии одного и того же антигена в клетках первичной опухоли и в метастазах [37, 45, 46] приводит к тому, что не всегда иммунодиагностика метастазов в костный мозг с помощью только одного моноклонального антитела оказывается более чувствительной, чем рутинная цитологическая диагностика [37, 45, 46]. Однако эту проблему можно решить, как и в случае дифференциальной иммунодиагностики мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого, тщательным подбором панели моноклональных антител [19, 30, 37, 45].

В качестве потенциальных кандидатов для иммунодиагностики метастазов в костный мозг предлагаются, в частности, антитела к антигену NCAM [5, 8, 40, 41]. Однако эти антитела перекрестно реагируют с NK-клетками, которые также могут присутствовать в препаратах костного мозга [18], и это обстоятельство необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов [20].

По результатам стандартной цитолого-морфологической диагностики метастазы в костный мозг выявляются у 10—30% больных мелкоклеточным раком легкого [11, 27, 52]. Прогностическое значение этого фактора оценивалось по-разному. С одной стороны, наличие метастазов в костный мозг явно коррелировало с меньшей продолжительностью ремиссии и как следствие этого с меньшей продолжительностью жизни [21]. С другой стороны, лишь у 2—4% больных с распространенным заболеванием метастазы в костный мозг оказывались единственными отдаленными метастазами [11, 51]. Однако наличие метастазов в костный мозг являлось тем не менее существенным моментом в оценке распространенности заболевания и влияло на выбор режимов терапии.

antigen in primary tumor and metastasis cells [37, 45, 46] immunodiagnosis of brain metastases using one monoclonal antibody appears sometimes less sensitive than routine cytologic diagnosis [37, 45, 46]. However, this problem may be resolved by careful selection of monoclonal antibody panel like in differentiation between small-cell lung carcinoma and non-small cell lung carcinoma [19, 30, 37, 45].

Antibodies to NCAM may be candidates for brain metastasis immunodiagnosis [5, 8, 40, 41]. But these antibodies show cross reactivity with NK-cells that may also be present in brain specimens [18], and this circumstance should always be borne in mind when interpreting results of the study [20].

Routine cytomorphological investigation can detect 10 to 30% of small-cell lung carcinomas [11, 27, 52]. Prognostic significance of this finding is dubious. On the one hand, the presence of brain metastases correlates with reduced time of remission and therefore lifetime [21]. On the other hand, brain metastases are the only distant metastases in 2 to 4% of the patients only [11, 51]. Although the presence of brain metastases was a significant factor in disease staging and choice of treatment regimen.

Efficacy of brain metastasis detection became of especial importance when intensive chemotherapy under protection of transplanted autologous bone marrow was started [24]. Monoclonal antibodies to small-cell lung carcinoma cellular surface antigens discover brain metastases in 20-50% of the patients after cytomorphological diagnosis was a failure [15, 23, 34, 37, 39]. Moreover brain micrometastases can be detected in 45-55% of the patients with limited disease [14, 40, 49]. As appeared the presence of positive cells in brain aspiration specimens from these patients correlated with shorter lifetime, which in cases with limited disease and negative brain was 16-23 months against 10 months in positive brain cases [14, 49]. Thus, the presence of brain metastases is of great significance for evaluation of disease advance.

So, the use of monoclonal antibodies improves considerably the accuracy and sensitivity of routine diagnostic procedures such as differentiation of small-cell and non-small cell lung carcinomas, and detection of brain metastases of small-cell lung carcinoma. Progress in therapy for small-cell lung carcinoma may be achieved only by developing novel approaches to therapy and diagnosis basing on knowledge of small-cell lung carcinoma cell biology.

Эффективность диагностики метастазов в костный мозг приобрела особое значение, когда стали применяться режимы интенсивной химиотерапии под защитой пересадки аутологичного костного мозга [24]. Использование моноклональных антител к поверхностным антигенам клеток мелкоклеточного рака легкого позволяет выявить метастазы в костный мозг у 20—50% больных у которых они не были обнаружены при цитолого-морфологической диагностике [15, 23, 34, 37, 39]. Более того, микрометастазы в костный мозг обнаруживаются у 45—55% больных с ограниченным заболеванием [14, 40, 49]. При этом оказалось, что наличие позитивных клеток в аспиратах костного мозга у этих больных действительно коррелирует с меньшей продолжительностью

тью жизни, которая у больных с ограниченным заболеванием и негативным костным мозгом составляла 16—23 мес, в то время как у больных с позитивным костным мозгом — 10 мес [14, 49]. Таким образом, наличие метастазов в костный мозг становится исключительно важным фактором оценки распространенности заболевания.

Итак, применение моноклональных антител позволяет существенно повысить точность и чувствительность таких стандартных диагностических методов, как дифференциальная диагностика мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого и выявление метастазов мелкоклеточного рака легкого в костный мозг. В настоящее время прогресс в терапии мелкоклеточного рака легкого может быть достигнут только за счет разработки принципиально новых направлений как собственно терапии, так и диагностики на основе информации о биологии клеток мелкоклеточного рака легкого.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гончарская М. А., Руткевич Н. М., Тоневский А. Г. и др. // Бюл. exper. биол. — 1991. — № 9. — С. 282—285.
2. Переводчикова Н. И., Бычков М. Б. Мелкоклеточный рак легкого. — М., 1984.
3. Allan S. G., Hay F. G., McIntyre M. A., Leonard R. C. F. // Br. J. Cancer. — 1987. — Vol. 56, N 4. — P. 485—488.
4. Beck L. K., Kane M. A., Bunn P. A. Jr. // Seminars. Oncol. — 1988. — Vol. 3, N 2. — P. 300—313.
5. Beiske K., Myclebust A. T., Aamdal S. et al. // Am. J. Path. — 1992. — Vol. 141, N 3. — P. 531—538.
6. Bepier G., Nuemann K., Holle R. et al. // Cancer. — 1989. — Vol. 64, N 1. — P. 74—79.
7. Berendsen H. H., de Leij L., Poppema S. et al. // Eur. J. Cancer clin. Oncol. — 1988. — Vol. 24, N 5. — P. 915—922.
8. Berendsen H. H., de Leij L., Postmus P. E. et al. // J. clin. Path. — 1988. — Vol. 41, N 3. — P. 273—276.
9. Beverley P. C. L., Olabiran Y., Lederman J. A. et al. // Br. J. Cancer. — 1991. — Vol. 63. — Suppl. 14. — P. 10—19.
10. Beverley P. C. L., Souhami R. L., Bobrow L. // Lung Cancer. — 1988. — Vol. 4, N 1—2. — P. 15—36.
11. Bezvoda W. R., Lewis D., Livinu N. // Canker. — 1986. — Vol. 58, N 8. — P. 1762—1765.
12. Boerman O. S., Mijneere E. P., Broers J. L. et al. // Int. J. Cancer. — 1991. — Vol. 48, N 3. — P. 457—462.
13. Broers J. L. V., Pot M. K., Oostendorp T. et al. // Cancer Res. — 1987. — Vol. 47, N 12. — P. 3225—3234.
14. Bucher M., Manegold C., Krempien B., Drings P. // Ann. Oncol. — 1994. — Vol. 5. — Suppl. 8. — P. 163.
15. Canon J.-L., Humblet Y., Lebacqz-Verheyden A. M. et al. // Eur. J. Cancer clin. Oncol. — 1988. — Vol. 24, N 2. — P. 147—150.
16. Fraire A. E., Roggli Vollmer R. T. // Cancer. — 1987. — Vol. 60, N 3. — P. 370—375.
17. Gazdar A. F., Carney D. N., Russell E. K. et al. // Cancer Res. — 1980. — Vol. 40, N 10. — P. 3502—3507.
18. Hay F. G., Adams L. W., Leonard R. C. F. // Lung Cancer. — 1988. — Vol. 4, N 1—2. — P. 67—69.
19. Hay F. G., Ford A., Leonard C. F. // Int. J. Cancer. — 1988. — Vol. 2, N 1. — P. 8—10.
20. Hida T., Koike K., Sekido Y. et al. // Br. J. Cancer. — 1991. — Vol. 63. — Suppl. 14. — P. 24—28.
21. Hirsch F. R., Hansen H. H. // Cancer. — 1980. — Vol. 46, N 1. — P. 206—211.
22. Hirsch F. R., Matthews M. J., Aisner S. et al. // Ibid. — 1988. — Vol. 62, N 5. — P. 973—977.
23. Humblet Y., Canon J. L., Sekhavat M. et al. // Path. Biol. — 1988. — Vol. 36, N 1. — P. 25—28.

24. Humblet Y., Symann M., Bosly A. et al. // J. clin. Oncol. — 1987. — Vol. 5. — P. 1864—1873.
25. Iannuzzi H. C., Scoggin C. H. // Am. Rev. resp. Dis. — 1986. — Vol. 134, N 3. — P. 593—608.
26. Katsuyuki E., Hiroshi K., Takesaburo O. // J. nat. Cancer Inst. — 1988. — Vol. 80, N 11. — P. 835—842.
27. Kibbelaar R. E., Moolenaar C. E. C., Michalides R. J. A. M. et al. // J. Path. — 1989. — Vol. 159, N 1. — P. 23—28.
28. Kibbelaar R. E., Moolenaar C. E. C., Michalides R. J. A. M. et al. // Eur. J. Cancer. — 1991. — Vol. 27, N 4. — P. 431—435.
29. Klasterky J. // Eur. J. Cancer. clin. Oncol. — 1988. — Vol. 24, N 2. — P. 107—112.
30. Lebacqz-Verheyden A.-M., Neirynck A., Ravoet A.-M. et al. // Ibid. — P. 137—145.
31. Ledermann J. A., Marston N. J., Stahel R. A. et al. // Br. J. Cancer. — 1993. — Vol. 68, N 1. — P. 119—121.
32. De Leij L., Berendsen H., Spakman H. et al. // Lung Cancer. — 1988. — Vol. 4, N 1—2. — P. 42—44.
33. De Leij, L., Poppema S., Nulend J. K. et al. // Cancer Res. — 1985. — Vol. 45, N 5. — P. 2192—2200.
34. Menard S., Porrow G., Giani S. et al. // Lung Cancer. — 1988. — Vol. 4, N 1—2. — P. 73—75.
35. Michalides R., Kwa B., Springall D. et al. // Int. J. Cancer. — 1994. — Suppl. 8. — P. 34—37.
36. Moolenaar C. E. C., Muller E. J., Schol D. J. et al. // Cancer Res. — 1990. — Vol. 50, N 4. — P. 1102—1106.
37. Moss F., Bobrow L., Beverley P., Souhami R. // Lung Cancer. — 1988. — Vol. 4, N 1—2. — P. 76—78.
38. Myclebust A. T., Beiske K., Pharo A. et al. // Br. J. Cancer. — 1991. — Vol. 63. — 14. — P. 49—53.
39. Pasini F., Pelosi G., Ledermann J. A., Cetto G. L. // Int. J. Cancer. — 1994. — Suppl. 8. — P. 53—56.
40. Pasini F., Pelosi G., Panavel F. et al. // Ann. Oncol. — 1994. — Vol. 5. — Suppl. 8. — P. 161—165.
41. Postmus P. E., Hirschler-Schulte T. I. W., de Leij L. et al. // Cancer. — 1986. — Vol. 57, N 1. — P. 60—63.
42. Radice A. P., Matthews M. J., Ihde D. C. et al. // Ibid. — 1982. — Vol. 50. — N 12. — P. 2894—2902.
43. Sheppard M. N., Morittu L., Moss F. et al. // Lung Cancer. — 1988. — Vol. 4, N 1—2. — P. 70—72.
44. Schol D. J., Moori W. J., van der Gugten A. A. et al. // Int. J. Cancer. — 1988. — Suppl. 2. — P. 34—40.
45. Skov B. G., Hirsch F. R., Bobrow L. // Br. J. Cancer. — 1992. — Vol. 65, N 4. — P. 593—596.
46. Skov B. G., Hirsch F. R., Hay F. G. et al. // Ibid. — 1991. — Vol. 63. — Suppl. 14. — P. 46—48.
47. Smith A., Waibel R., Westera G. et al. // Ibid. — 1989. — Vol. 59, N 3. — P. 174—178.
48. Stahel R. A., Gilks W. R., Lehmann H.-P., Schenker T. // Int. J. Cancer. — 1994. — Suppl. 8. — P. 6—24.
49. Stahel R. A., Mabry M., Skaris A. T. et al. // J. clin. Oncol. — 1985. — Vol. 3. — P. 455—461.
50. Tome Y., Hirohashi S., Noguchi M. et al. // Acta cytol. — 1991. — Vol. 35, N 5. — P. 485—490.
51. Tong A. W., Lee J. C., Stone M. J. // J. nat. Cancer Inst. — 1986. — Vol. 77, N 5. — P. 1023—1031.
52. Tritz D. B., Doll D. C., Ringenberg Q. S. et al. // Cancer. — 1989. — Vol. 63, N 4. — P. 763—766.
53. Warren W. H., Memoli V. A., Jordan A. G., Gould V. E. // Ibid. — 1990. — Vol. 65, N 4. — P. 1003—1010.
54. Wilson B. S., Petrella E., Lowe S. R. et al. // Cancer Res. — 1990. — Vol. 50, N 10. — P. 3124—3130.
55. Yoneda S., Fujisawa M., Watanabe J. et al. // Br. J. Cancer. — 1988. — Vol. 58, N 3. — P. 292—295.

Поступила 10.02.95 / Submitted 10.02.95