

17. Соломко Б.І., Володько Н.А., Левицька Н.М. та ін. Оптимізація лікування хворих на прогностично несприятливі форми раку ендометрія. Матеріали науково-практичної конференції "Хіміотерапія в лікуванні онкогінекологічних хворих". Чернігів, 15-16 вересня 2005 р. // Здоров'я жінчини. – 2005. – Т. 22, № 2, ч. 2. – С. 44-46.
18. Соломко Б.І., Володько Н.А., Левицька Н.М. та ін. Хемопроменевий компонент у комплексному лікуванні прогностично несприятливих морфологічних форм раку тіла матки // Український радіологічний журнал. – 2007. – № 2. – С. 189-192.
19. Bristow R.E., Asrari F., Trimble E.L., Montz F.J. Extended surgical staging for uterine papillary serous carcinoma: survival outcome of locoregional (Stage I-III) disease // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 81, № 2. – P. 92-99.
20. Trope C., Kristensen G.B., Abeler V.M. Clear cell and papillary serous cancer: treatment options // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 433-446.
21. Resnik E., Taxu G. Neoadjuvant chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 62, № 1. – P. 123-127.
22. Урманчєєва А.Ф. Лекарственная терапия рака эндометрия // *Практическая онкология.* – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 41-51.
23. Gehrig P.A. Uterine papillary serous carcinoma: a review // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2007. – Vol. 6, № 8. – P. 809-816.
24. Kristensen G., Trope C. Endometrial cancer: the management of high-risk disease // *Curr. Oncol. Rep.* – 2004. – Vol. 6, № 6. – P. 471-475.
25. Tangjitgamol S., Manusirivithaya S., Lertbutsayanukul C. Adjuvant therapy for early-stage endometrial cancer: a review // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2007. – Vol. 17, № 3. – P. 949-956.
26. Yahata H., Hirakawa T., Fujita T. et al. // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 9, № 4. – P. 317-321.
27. Creasman W.T., Kehler M.F., Odicino F. et al. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 95, № 3. – P. 593-596.
28. Aoki Y., Watanabe M., Amikura T. et al. Adjuvant chemotherapy as treatment of high-risk stage I and II endometrial cancer // *Gynecol. Oncology.* – 2004. – Vol. 94, № 2. – P. 333-339.
29. Randall M.E., Filiaci V.L., Muss H. et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 36-44.
30. Takeshima N., Umayahara K., Fujiwara K. et al. Effectiveness of postoperative chemotherapy for para-aortic lymph node metastasis of endometrial cancer. // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 102, № 2. – P. 214-217.
31. Murphy K.T., Rotmensch J., Yamada S.D. et al. Outcome and patterns of failure in pathologic stages I-IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implication for adjuvant radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 55, № 5. – P. 1272-1276.
32. Богуш Т.А. Фармакологическая стратегия преодоления фенотипа множественной лекарственной резистентности немелкоклеточного рака легкого. XII Российский онкологический конгресс. 18-20 ноября 2008 г. – Москва, материалы конгресса. – С. 84-88.
33. Канаєв С.В. Обоснование использования цитостатиков в качестве радиосенсибилизаторов при химиолучевом лечении злокачественных опухолей. XII Российский онкологический конгресс. 18-20 ноября 2008 г. – Москва, материалы конгресса. – С. 127-129.
34. Kelly M.G., O'Malley D., Hui P. et al. Patients with uterine papillary serous cancers may benefit from adjuvant platinum-based chemoradiation // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 95, № 3. – P. 469-473.
35. Huh W.K., Powell M., Leath C.A. 3rd et al. Uterine papillary serous carcinoma: comparisons of outcomes in surgical stage I patients with and without adjuvant therapy // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 91, № 3. – P. 470-475.
36. Kelly M.G., O'Malley D., Hui P. et al. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 98, № 3. – P. 353-359.
37. Greven K., Winter K., Underhill K. et al. Preliminary analysis of RTOG 9708: Adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy after surgery for patients with high-risk endometrial cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 59, № 3. – P. 168-173.
38. Рак в Україні 2005-2006 рр. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Інститут онкології АМН України // Бюлетень національного канцер-реєстру України № 8. Ки в 2007. ст.44.
39. Abeler V.M., Kjørstad K.E. Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population // *Cancer.* – 1991. – Vol. 67, № 12. – P. 1740-1747.

УДК 616.24-006.6-031-076-085.28

Шевченко А.І., Каджоян А.В., Жданов В.В.

ХІМІОТЕРАПІЯ У КОМБІНАЦІ З ВИСОКОДОЗНОЮ ТАМОКСИФЕНОТЕРАПІЄЮ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО ПРОФІЛЮ ПУХЛИНИ

Запорізький державний медичний університет

ХІМІОТЕРАПІЯ У КОМБІНАЦІ З ВИСОКОДОЗНОЮ ТАМОКСИФЕНОТЕРАПІЄЮ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО ПРОФІЛЮ ПУХЛИНИ – За допомогою імуногістохімічних методів проаналізовано рівень експресії рецепторів естрогену (ER) та епідермального фактора росту в операційному матеріалі 50 хворих. Ми встановили наявність ER у 34 хворих, EFGFR – у 23, ER та EFGFR – у 16. У 7 хворих вони не знайдені. Враховуючи отримані результати, ми провели 56 хворим з місцеворозповсюдженим раком легень хіміотерапевтичне лікування на базі Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Контрольну групу склали 47 хворих, яким було проведено тільки хіміотерапевтичне лікування. Всіх хворих віднесено за загальним статусом до категорій 0-2 за шкалою EGOG, яким раніше не проводились хіміо- або гормонотерапія. Всім хворим було проведено променеву терапію за стандартною схемою. Доза тамоксифену дорівнювала 120 мг на добу і розподілялась на два прийоми: 60 мг вранці і 60 мг ввечері, причому лікування починали за 4 дні до початку хіміотерапії, продовжували протягом всього циклу і 3-4 дні після завершення. Об'єктивний лікувальний ефект хіміотерапії з додаванням високих доз тамоксифену у хворих з місцеворозповсюдженим раком легень був оцінений після 3-4-х курсів лікування. Ми встановили, що в групі пацієнтів, які отримали хіміотерапію в комбінації з тамоксифеном, частковий регрес був майже у 2 рази більшим, і склав 50 % (у контрольній групі – 27,7 %). Крім того, стабілізація процесу в 1 групі була значно вищою і склала 35,7 % (у контрольній групі – 29,8 %). Прогресування захворювання спостерігалось у 14,3 % випадків серед пацієнтів,

які отримували терапію тамоксифеном, тоді як у контрольній групі прогресування процесу констатовано у 42,5 % хворих.

ХІМІОТЕРАПІЯ В КОМБІНАЦІЇ З ВИСОКОДОЗНОЮ ТАМОКСИФЕНОТЕРАПІЄЮ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКА ЛЕГКИХ З УРАХУВАННЯМ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО ПРОФІЛЮ ПУХЛИНИ – С допомогою імуногістохімічних методів проаналізовано рівень експресії (EFG) в операційному матеріалі 50 больних раком легких. Ми встановили наявність ER у 34 больних, EFGFR – у 23, ER та EFGFR – у 16. У 7 больних вони не знайдені. Учтивывая полученные результаты, мы провели 56 больным с местнораспространенным немелкоклеточным раком легких химиотерапевтическое лечение на фоне высокодозной тамоксифенотерапии на базе Запорожского областного клинического онкологического диспансера. Контрольную группу составили 47 больных, которым было проведено только химиотерапевтическое лечение. По общему статусу все больные относились к категории 0-2 по шкале EGOG, которым ранее не проводились химио- или гормонотерапия. Все больные получили лучевую терапию по стандартной схеме. Доза тамоксифена составляла 120 мг в сутки и распределялась на два приема: 60 мг утром и 60 мг вечером, причем лечение начинали за 3-4 дня до начала химиотерапии, продолжали на протяжении всего цикла и 3-4 дней после его окончания. Объективный лечебный эффект тамоксифена у больных с местнораспространенным немелкоклеточным раком легких был оценен после 3-4-х курсов лечения. Мы встановили, что в группе пациентов, получавших в комбинации терапию тамоксифеном, частичный регресс был в более чем в 2 раза больше, что составило 32,4 % по сравнению с контрольной группой

(15 %). Крім того, стабілізація процесу в 1 групі була значительно вище і становила 52,7 % по сравнению з контрольною групою (25 %). Прогресивное захворювання набувалося в 14,9 % випадках серед пацієнтів, отримували терапію тамоксифеном, тоді як в контрольною групі прогресивное процесу отмечалося в 60 %.

CHEMOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED LUNG CANCER IN COMBINATION WITH HIGH-DOSE TAMOXIFENOTHERAPY TAKING INTO ACCOUNT IMMUNOHISTOCHEMICAL TUMOR TYPE – With the help of immunohistochemical methods the level of receptors to estrogen (ER) and epidermal growth factor (EFG) expression in operational material of 50 patients with locally advanced lung cancer. We established the presence of ER in 34 patients, EFGR – in 23, ER and EFGR – in 16 ones. In 7 patients they weren't found. Taking into account the obtained results, we performed chemotherapy in combination with high doses of tamoxifen in 56 patients with locally advanced lung cancer on the basis of Zaporizhyan regional oncologic dispensary. Control group consisted of 50 patients which received only chemotherapeutic treatment. According to performance status all patients belonged to 0-2 category in compliance with EGOG scale, which didn't take chemo- or hormonotherapy. All patients received radiotherapy by standard scheme. The dose of tamoxifen amounted to 120 mg per day and was distributed into two parts: 60 mg in the morning and 60 mg in the evening, treatment had been performed 3-4 days prior to the beginning of chemotherapy, continued during all the cycle and 3-4 days after its completion. Objective curative tamoxifen effect in patients with locally advanced lung cancer had been evaluated after 3-4 courses of treatment. In investigated group of patients partial regression became apparent twice as much in comparison with control group, that was 32,4 % in comparison to control group (15 %). Moreover, stabilization of process was accordingly 52,7 % and 25 %, disease progression – in 14,9 and 60 % cases.

Ключові слова: місцеворозповсюджений рак легень, рецептори естрогену та епідермального фактора росту, хіміотерапія, високодозна тамоксифенотерапія.

Ключевые слова: местнораспространенный рак легких, рецепторы эстрогена и эпидермального фактора роста, химиотерапия, высокодозная тамоксифенотерапия.

Key words: locally advanced lung cancer, receptors of estrogen and epidermal growth factor, chemotherapy, high-dose tamoxifenotherapy.

ВСТУП На сьогодні актуальність проблеми раку легень зумовлена не тільки його високою розповсюдженістю (1-ше місце серед злоякісних пухлин у світі, понад 1,35 млн випадків на рік, або 13 % всієї онкопатології), захворюваністю і смертністю, що постійно прогресують, але й вкрай незадовільними результатами лікування цієї патології [1].

Ефективність хіміотерапевтичного лікування в клініках, як правило, не перевищує 30-35 %, особливо низькою є чутливість до хіміотерапії недрібноклітинного раку легень. Він відрізняється високою частотою рецидивів і генералізації процесу, навіть у випадках, коли лікування розпочато достатньо рано. Практично у 2/3 пацієнтів, які звертаються до онколога, діагностується рак легень III і IV стадії, в зв'язку з чим переважна більшість з них отримує консервативне лікування [2, 3]. Тому актуальним завданням сучасно онкології є підвищення ефективності консервативної терапії раку легень.

Пошуки нових нетрадиційних шляхів лікування та подолання резистентності раку легень до хіміопрепаратів привели до необхідності оцінки його гормонально чутливості для вирішення питання про можливість включення ендокринного компонента до схем комплексного лікування. Останнім часом одним з перспективних напрямків у пошуку нових мішеней та розробці нових підходів до медикаментозного лікування резистентних новоутворень вважається створення препаратів, що впливають на процеси регуляції проліферації і передачі мітогенних сигналів у пухлинних клітинах. До переліку важливих локальних регуляторів проліферації пухлинних клітин відносять так звані фактори росту, з яких найбільш відомим є епідермальний фактор росту (ЕФР). Встановлено, що компоненти ЕФР-залежного ланцюжка передачі мітогенного сигналу можуть стати мішенню дії таких препаратів, як тамоксифен, люліберин та аналогі сомастатину. Цікаво, що серед 500 досліджених зразків пухлин різних локалізацій рецептори ЕФР найчастіше виявлялись при раку легень [4].

Перші повідомлення про знайдення стероїдних гормонів у тканині раку легень належать С.W.Beattie et al. [5], Р.К Chandhuri et al. [6] і S. Kobayashi et al. [8].

Є.С. Герштейн із співавт. [9], вивчаючи гормональну чутливість раку легень за вмістом у цитозолях пухлин рецепторів естрогенів (РЕ), прогестерону (РП), глюкокортикоїдів (РГ) та андрогенів (РА) у 44 хворих з розповсюдженістю процесу, яка відповідала Т1-3 N0-2 M0, ми прийшли до висновку про його низьку гормональну чутливість, зокрема до статевих стероїдних гормонів. Що стосується глюкокортикоїдів, то автори висловили припущення, що певна частина пухлин легень буде чутливою до цих гормонів або х антагоністів. Автори висловили припущення, що отримані дані можуть слугувати підставою для розробки ендокринно терапії у даного контингенту хворих.

Невтішні результати гормонотерапії, проте не призвели до повної відмови від використання ендокринних впливів. Факторами, що сприяють збереженню інтересу до цієї проблеми є низка закордонних публікацій, присвячених спробам використанню антагоністу естрогену – тамоксифену у схемах хіміотерапевтичного лікування цієї патології. Дослідники дають неоднозначну оцінку його впливу на результати лікування. Так, С.Н. Yang et al. [10] використовували тамоксифен при хіміотерапевтичному лікуванні неоперабельних хворих на рак легень разом із цисплатиною та етопозидом. Вживання до одного року становило 44 %, а середня тривалість життя збільшилася на 47 тижнів. Позитивну оцінку застосуванню тамоксифену у хіміотерапевтичному лікуванні раку легень дали також і інші автори [11].

Відомо, що тамоксифен, блокуючи естрогенні рецептори, знижує рівень циркулюючого JGF-1, продукцію IGF-1 та TGF- α з одночасною стимуляцією багатьох TGF- β . Внаслідок всієї гамми впливів відбувається транслокація комплексу "тамоксифен-ER" з цитоплазми до ядра клітини із зниженням синтезу ДНК, зупинкою клітинної проліферації у G1 фазі клітинного циклу та пригніченням чутливості новоутворення до естрогенних стимулів. Втягування до процесу факторів росту (ЕФР), мабуть, пояснює випадки ефективності антиестрогенів при ER-негативних раках [12].

W.Z. Gu et al. [11] вважають, що крім антиестрогенно дії тамоксифен інгібує проліферацію клітин естроген-негативних раків за невідомим механізмом. Показано, що паклітаксел та тамоксифен мають схожий цитотоксичний ефект на естроген-негативні раки товстої кишки, який є менш вираженим при використанні одного паклітакселу. Доведено, що тамоксифен у малих концентраціях має більш виражений антипроліферативний ефект, ніж паклітаксел. Автори констатували, що при комбінованому використанні паклітакселу і тамоксифену збільшується G2/M популяція і здійснюється зростання апоптозу як естроген-негативних, так і естроген-позитивних клітин.

Метою нашого дослідження є аналіз імуногістохімічного профілю злоякісних епітеліальних пухлин легень, а також оцінка впливу і ефективності високодозно тамоксифенотерапії при комплексному лікуванні цієї патології.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ З 2005 р. по 2009 р. ми обстежили 56 пацієнтів з місцеворозповсюдженим недрібноклітинним раком легень (54 чоловіки та 2 жінки), які отримали хіміотерапію у комбінації з високими дозами тамоксифену на базі Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Контрольну групу склали 47 хворих, яким було проведено тільки хіміотерапевтичне лікування. Середній вік хворих – 58 (36-73) років. У досліджуваній групі IIIA стадія була у 32 (57,1%) пацієнтів, IIIB – у 24 (42,9 %). В контрольній групі IIIA стадія встановлена у 27 (57,5 %) пацієнтів, стадія IIIB – у 20 (42,5 %). Всі хворі мали вимірювані або такі, що підлягають оцінці пухлинних вогнищ, відносились за загальним статусом до категорій 0-2 за шкалою EGOG, яким раніше не проводились хіміо- або гормонотерапія. Всім хворим була проведена програмна терапія за стандартною схемою.

Необхідною умовою для включення до досліджуваної групи були показники соматичного стану пацієнтів (не враховуючи основного захворювання) – нормальна функція нирок (креатинін сироватки < 120 ммоль/л) і печінки (білірубін < 30 ммоль/л); вміст тромбоцитів у периферичній крові >150*10⁹/л.

Нами також було проведено вивчення рівня експресії рецепторів до естрогену (ER) та епідермального фактора росту 1 типу (EGFR) в операційному матеріалі 50 хворих на місцеворозповсюджений рак легень за допомогою імуногістохімічних методів.

Імуногістохімічні дослідження проводились на базі лабораторії імуноморфології Запорізького обласного онкологічного диспансеру.

Фіксація матеріалу проводилась у нейтральному 10 % забуференому формаліні з наступним проведенням теплової індукції епітопного (антигенного) повернення (HIER – hot induction of epitope retrieval). Зрізи товщиною 4-5 мкм наносили на скло, оброблене адгезивною рідиною (poly-L-lysine), далі вони депарафінізувались згідно з прийнятими стандартами. Демаскування антигенів виконували шляхом автоклавування протягом 5 хв при температурі 121°C. В якості первинних антитіл ми використовували антитіла до ER (фірма DAKO, клон 1D5).

Після видалення первинних антитіл застосовували систему візуалізації EnVision (DAKO), а в якості хромогену використовували DAB (діамінобензидин). Після імуногістохімічних реакцій зрізи додатково фарбувались гематоксилином Майєра (для об'єктивної оцінки локалізації мітки). Антигенні детермінанти до ER розташовувались інтрануклеарно, тому позитивними вважали тільки ті результати, в яких були отримані інтенсивні ядерні реакції. Облік здійснювався напівкількісним методом з оцінкою ступеня інтенсивності і кількості клітин, які прореагували (коефіцієнт N от 0 до 300).

У досліджуваній групі хіміотерапію проводили за такою схемою: 42 пацієнти отримали адриабластин 50 мг + циклофосфан 600 мг + цисплатин 100 мг; 32 пацієнта – доксорубіцин 50 мг + циклофосфан 600 мг + цисплатин 100 мг внутрішньовенно. Доза тамоксифену дорівнювала 120 мг на добу і розподілялась на два прийоми: 60 мг вранці і 60 мг ввечері, причому лікування починали за 4 дні до початку хіміотерапії, продовжували протягом всього циклу і 3-4 дні після завершення.

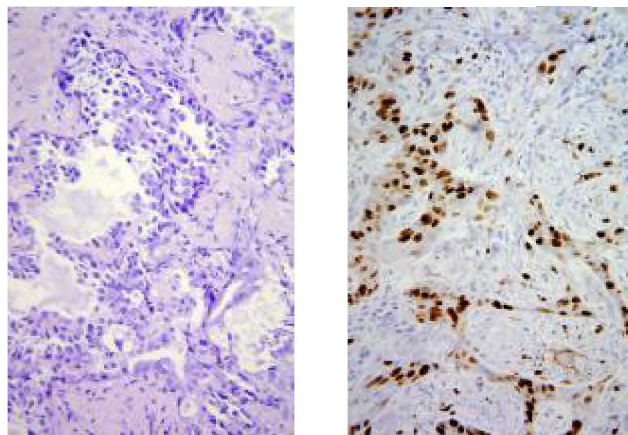
У контрольній групі всі хворі отримали тільки хіміотерапію за схемою: адриабластин 50 мг + циклофосфан 600 мг + цисплатин 100 мг внутрішньовенно.

Оцінка ефективності проведеного лікування проводилась з урахуванням клінічних і рентгенологічних даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті аналізу імуногістохімічного профілю злоякісних епітеліальних пухлин легень ми встановили наявність ER у 34 хворих (рис. 1), EGFR – у 23, ER та EGFR – у 16. У 7 хворих вони не знайдені. Враховуючи отримані результати, ми провели 56 хворим з неоперабельним раком легень хіміотерапевтичне лікування на фоні високодозно тамоксифенотерапії.

Об'єктивний лікувальний ефект хіміотерапії з додаванням високих доз тамоксифену у хворих з місцеворозповсюдженим раком легень був оцінений після 3-4-х курсів лікування. Ми встановили, що в групі пацієнтів, які отримали хіміотерапію в комбінації з тамоксифеном, частковий регрес був майже у 2 рази більшим, і склав 50 % (у контрольній групі – 27,7 %). Крім того, стабілізація процесу в 1 групі була значно вищою і склала 35,7 % (у контрольній групі – 29,8 %). Прогресування захворювання спостерігалось у 14,3 % випадків серед пацієнтів, які отримували терапію тамоксифеном, тоді як у контрольній групі прогресування процесу констатоване у 42,5 % хворих.



а

б

Рисунок 1. Помірнодиференційований плоскоклітинний нервовоїючий рак легень.

Примітки: а – фарбування гематоксилином-еозином, зб.х400; б – рецептори естрогену, додаткове фарбування гематоксилином Майєра, зб.х1000

Ми спостерігали лише поодинокі побічні ефекти (підвищення рівня білірубіну крові і трансаміназ, шкірні алергічні реакції, пітливість, зниження потенції).

ВИСНОВКИ 1. Наявність рецепторів естрогену та епідермального фактора росту у клітинах раку легень є вагомим підґрунтям для проведення хіміогормонотерапії.

2. Використання високодозно тамоксифенотерапії поліпшує безпосередні і віддалені результати хіміотерапевтичного лікування хворих із недрібноклітинним раком легень.

3. Вивчення рецепторного статусу недрібноклітинного раку легень уявляється досить актуальним напрямком у зв'язку з раціоналізацією терапії з метою досягнення максимального ефекту, що дозволить підвищити якість життя пацієнтів і оптимізувати прогноз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Михина З.П. Консервативное лечение рака легкого. – М.: Литтерра, 2005. – 128 с.
2. Переводчикова Н.И. Место химиотерапии в системе лечения онкологических больных и выбор терапевтической тактики // Современная онкология. – 2001. – № 2. – С. 66-73.
3. Тюляндин С.А. Перспективные подходы лекарственной терапии не-мелкоклеточного рака легкого // Новое в терапии рака легкого. – М.: 2003.
4. Кушлинский Н.Е. Исследование механизмов передачи митогенных сигналов факторов роста – основа для создания новых противоопухолевых препаратов // Материалы третьей ежегодной Российской онкологической конференции. – 29 нояб.-1 дек. 1999 г., С-Пб. http://www/rosoncoveb.ru/library/3rd_conf/5.htm
5. Beattie C.W., Hansen N.W., Thomas P.A. Steroid receptors in human lung cancer // Cancer Res. – 1985. – Vol. 45. – P. 3206-4214.
6. Chandhuri P.K., Thomas P.A., Walker M.J. et al. Steroid receptors in human lung cancer // Cancer Lett. – 1982. – Vol. 16. – P. 327-332.
7. Chen Y.M., Perng R.P., Yang K.Y. Combination of chemotherapy with tamoxifen, ifosfamide, epirubicin and cisplatin in extensive-disease small-cell lung cancer // Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei). – 2000. – Vol. 63, № 8. – P. 605-611.
8. Kobayashi S., Mizuno T., Tobioka N. et al. Sex steroid receptors in diverse human tumors // Gann. – 1982. – Vol. 73, № 3. – P. 439-445.
9. Герштейн Е.С., Смирнова К.Д., Полоцкий Б.Е. Рецепторы стероидных гормонов в ткани рака лёгкого // Вопр. онкологии. – 1990. – № 12. – С. 1439-1442.
10. Yang C.H., Cheng A.L., Yeh K.H. High dose tamoxifen plus cisplatin and etoposide in the treatment of patients with advanced, inoperable nonsmall cell lung carcinoma // Cancer. – 1999. – Vol. 86, № 3. – P. 415-420.
11. Gu W.Z., Chen Z., Tahir S.K. Synergistic effect of paclitaxel and 4-hydroxytamoxifen on estrogen receptor-negative colon cancer and lung cancer cell lines // Anticancer Drugs. – 1999. – Vol. 10, № 10. – P. 895-901.
12. Гершанович М.Л., Борисов В.И., Сидоренко Ю.С. Современные возможности и перспективы лекарственной терапии в онкологии // В.о. – 1995. – № 2. – С. 116-124.