

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему «**Лекарственная терапия злокачественных опухолей**»

Выполнила:ординатор Гусейнова Замина Эйнулла кызы

Руководитель: д.м.н.,доцент заведующий
кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО Зуков Р.А.

Красноярск 2018

Содержание :

1. Вступление
2. История
3. Задачи
4. Тактика
5. Лечение НМКРЛ
6. Химиотерапия новообразований ЖКТ
7. Адъювантная химиотерапия
8. Неoadъювантная химиотерапия
9. Высокодозная химиотерапия

Вступление

Химиотерапия злокачественных опухолей – это использование с лечебной целью лекарственных средств, тормозящих пролиферацию или необратимо повреждающих опухолевые клетки.

Термин "химиотерапия опухолей" укоренился в экспериментальной и клинической онкологии не только у нас, но и во многих странах мира. В широком смысле этот термин отражает все виды лекарственного лечения злокачественных новообразований и лейкозов, связанного с влиянием фармакологических средств непосредственно на опухоль. Иногда лечение новообразований гормонами или их синтетическими аналогами обозначают термином "гормонотерапия". Однако наиболее полно все аспекты химиотерапии опухолей отражает термин "лекарственная терапия опухолей", подразумевающий применение синтетических препаратов, веществ природного происхождения, антибиотиков, гормонов и других противоопухолевых средств.

В данной работе будут освещены основные направления и возможности истинных противоопухолевых агентов. Вопросы гормонотерапии в рамках данного выпуска журнала демонстрируются на примере эндокринной терапии рака молочной железы.

История химиотерапии

Результаты первого опыта использования химиотерапии были опубликованы в 1946 г. (использование азот-иприта – эмбихина). Первый противоопухолевый агент эмбихин был создан на основе отравляющего газа иприта (минимальное изменение химической структуры иприта за счет введения атома азота). Привнесение в качестве радикала различных химических структур легло в основу создания первой группы цитостатиков – алкилирующих соединений. Позднее были синтезированы различные агенты, разделяемые в настоящее время на антиметаболиты, антибиотики, препараты растительного происхождения и т.д. За несколько последующих десятилетий сформировалось четко очерченное терапевтическое направление, ставшее неотъемлемой составной частью лечения 2/3 больных со злокачественными опухолями.

Задачи химиотерапии

Основными задачами химиотерапии считаются: достижение полной ремиссии, т.е. полной регрессии всех опухолевых поражений, увеличение частоты и длительности полных ремиссий, продолжительности жизни больных и улучшение качества жизни. Реализовать в полной мере возможности химиотерапии можно только при соблюдении понятия **"режима химиотерапии"**, под которым понимается адекватность дозы химиопрепарата и способа его введения, соблюдение сроков введения противоопухолевого вещества, интервалов между циклами, последовательности применения химиопрепаратов. Однако чувствительность опухолей различного гистогенеза к химиотерапии неодинакова. **Высокочувствительными опухолями, при которых возможно излечение при использовании только химиотерапии, являются хорионэпителиома матки, лимфогранулематоз, злокачественные опухоли яичка, острый лимфобластный лейкоз.** По данным 1940 г., 3, 5 и 10-летняя выживаемость при лимфогранулематозе равнялась 12, 2 и 0%, тогда как к 1970 г. рациональное использование лекарственной терапии увеличило эти показатели до 86, 77 и 61%. В рамках одной обобщающей статьи невозможно осветить детально все аспекты лекарственной терапии. В силу этих обстоятельств внимание будет сконцентрировано на установленных закономерностях и дана информация о перспективных направлениях и успехах метода.

Последовательность использования химиопрепаратов

В настоящее время при большинстве опухолей обсуждается не целесообразность и эффективность химиотерапии, а детали ее использования (показания к назначению конкретного противоопухолевого агента или их комбинаций, методика введения, дозы). **Четко сложилось представление о**

последовательности использования химиопрепаратов, так называемая I, II, III линии терапии. Отклонения от этих положений отрицательно сказываются на результатах лечения, затрудняют осуществление лечения при развитии рецидива болезни. Особое внимание в последние годы уделяется возможностям так называемой **терапии спасения** (Salvage-Therapy), которая нередко подразумевает использование лечения повышенной интенсивности. Не менее важным представляется определение интенсивности лечения в зависимости **от прогностических факторов**. Так, при неходжкинских лимфомах к факторам неблагоприятного прогноза относят возраст (старше 60 лет), повышение уровня лактатдегидрогеназы (2-кратное и более), 3 – 4-ю степени общего состояния (ECOG – Европейская клиническая онкологическая группа), III – IV стадии болезни, наличие более одного экстранодального поражения, вовлечение костного мозга. Присутствие одномоментно трех и более факторов позволяет констатировать высокий риск неблагоприятного прогноза. Это наглядно видно при сравнении эффективности терапии I линии (СНОР – циклофосфан, доксорубицин, онковин, преднизолон): снижение более чем в 2 раза частоты полных ремиссий в группе с неблагоприятным прогнозом.

Тактика лечения рецидивов

Достижением современной химиотерапии считается выработка тактики лечения рецидивов. Эффективность в этой клинической ситуации зависит от предшествующей терапии (достижение полной или частичной ремиссии), продолжительности безрецидивного периода (ранний или поздний рецидив), от того, какой по счету рецидив (первый, второй и т.д.), клинических проявлений рецидива (локальный, генерализованный, в зоне ранее определяемой опухоли). При безусловной сложности обобщений можно указать, что лечение рецидива будет более успешным, если он первый, возник после достигнутой ранее полной ремиссии спустя не менее 6 мес после ее констатации и носит локальный характер. Значительные сложности возникают у пациентов, не ответивших на адекватную терапию I линии. Анализ схемы DHAP (дексаметазон, высокие дозы арабинозида, преднизолон) при лимфосаркоме показал отчетливую разницу в эффективности лечения рецидивов (72%) и рефрактерных больных (40,0%), продемонстрировал влияние на результативность времени наступления рецидива: после завершения успешного лечения – 62%, а чувствительность рецидива, развившегося на фоне продолжающегося лечения, оказалась в 3 раза меньше (22%).

Особое значение имеют противоопухолевые агенты, эффективные на II, III линиях терапии и при выявленной резистентности к стандартной химиотерапии I линии.

Значительные успехи достигнуты при изучении новых противоопухолевых препаратов, используемых в качестве II линии терапии. Бесспорным доказательством более широких возможностей лечения больных с резистентными к I линии терапии опухолями является использование таксанов (паклитаксел, доцетаксел). Так, в случае возникновения прогрессирования рака МЖ на фоне проведения стандартной терапии с антрациклинами перспективным представляется использование доцетаксела: в 47% удастся добиться положительных результатов, причем в 43% – в клинических ситуациях с висцеральными метастазами. Следует подчеркнуть, что эффективность доцетаксела даже в монорежиме при метастазах рака МЖ в печень достигает 70%, а при сочетании его с антрациклинами – превышает 80%. Впервые онкологи располагают столь результативным в отношении печеночных метастазов рака МЖ противоопухолевым агентом.

Доказательством успешного развития современной лекарственной терапии является увеличение эффективности лечения так называемых малочувствительных к химиотерапии опухолей. Это демонстрирует использование нового агента – ингибитора топоизомеразы I иринотекана при колоректальном раке. Обладая отличным

от 5-фторурацила механизмом действия, располагая возможностью преодоления множественной лекарственной устойчивости, присущей этому виду опухоли. Иринотекан эффективен как в качестве I линии терапии (15 – 32%), так и у ранее леченных больных, в качестве II линии терапии (17 – 27%).

Присущие иринотекану побочные проявления удается полностью предотвратить или купировать (холинэргические симптомы могут быть предупреждены применением атропина, а при токсической диарее эффективно использование лоперамида каждые 2 ч с момента развития диареи и в течение 12 ч после ее прекращения).

Еще одна возможность оказания помощи при колоректальном раке появилась при использовании нового антиметаболита ралтитрекседа. Он оказывает прямое ингибирующее действие на тимидилатсинтеазу, что существенно отличает его от других антиметаболитов. Неспецифическая ингибция тимидилатсинтеазы, осуществляемая фторурацилом и метотрексатом, обуславливает присущую им более выраженную токсичность: данные трех сравнительных исследований демонстрируют достоверное снижение частоты мукозитов III – IV степени выраженности (ВОЗ) в 3 – 10 раз при лечении томудексом. Это сочетается с удобством его использования (одна короткая 15-минутная инфузия 1 раз в 3 нед), отсутствием необходимости госпитализации) и отчетливой эффективностью (20%) при распространенном колоректальном раке.

Лечение НМКРЛ

Большую проблему представляет лечение немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ). Он составляет 75% всех опухолей легкого и является прогностически наименее благоприятным (5 лет переживает менее 10% больных, а у 4 из 5 больных в момент первичной диагностики определяются метастазы). В режиме монотерапии выявлена чувствительность опухоли к паклитакселу, доцетакселу, винорельбину, цисплатине, этопозиду. Первые поистине положительные результаты были достигнуты при использовании комбинации этопозид и цисплатина. Однако недостаточная результативность требовала поиска более эффективных средств.

Одним из перспективных препаратов следует считать доцетаксел. Его эффективность в качестве I линии терапии составляет 27 – 38%. Эти данные сопоставимы с возможностями полихимиотерапии как по общей эффективности (этопозид+цисплатина – 27%, винорельбин + цисплатин – 30%), по длительности ремиссии (9 мес по сравнению с 7 – 9 мес на полихимиотерапии), так и по данным о выживаемости к концу первого года (34% по сравнению с 28 – 35%). Подкупают данные о реальной возможности повышения эффективности при проведении лечения доцетакселом с препаратами платины (общий эффект 39 – 53%). Еще более значимыми представляются сведения о его использовании при резистентности к препаратам платины: даже в этой ситуации доцетаксел проявляет эффективность в 22 – 27% (при длительности ремиссии 7 – 8 мес).

Интересны сведения об эффективности при НМКРЛ гемцитабина. Недостаточная результативность монорежима (18%) значительно повышается сочетанием с цисплатином (48%), а добавление к этой комбинации винорельбина демонстрирует реальный шанс увеличения терапевтической активности (до 60%).

Химиотерапия новообразований в ЖКТ

Современная химиотерапия располагает также возможностью продемонстрировать успехи в терапии диссеминированного рака желудка. Несколько лет назад было привлечено внимание к сочетаниям ЕАР (этопозид, адриамицин, цисплатина) и 5-фторурацилу с фолином кальция. Обнадеживающие результаты, полученные Vilke и соавт., не были воспроизведены во многих клиниках мира. Но

продолжающиеся поиски новых эффективных режимов позволили достичь 78% непосредственных положительных результатов при использовании цисплатины и этопозиды в сочетании с высокими дозами фторурацила (2600 мг/м²) и фолином кальция. Применением UFT (фторпиримидиновое производное) с фолином кальция и этопозидом обусловлено достижение 85% результативности ПР (полные ремиссии) – 20%, ЧР (частичные ремиссии) – 65%, продолжительность ремиссии составляет 10 мес). Кроме того, продемонстрирована возможность воздействия на метастазы в печень.

Нельзя не акцентировать внимание онкологов на открывшихся возможностях оказания реальной помощи больным раком поджелудочной железы. Известно, что 5 лет переживают лишь 3% заболевших. Выполнение хирургического вмешательства – удел всего 10 – 15% больных, а сроки жизни нерезектабельных больных – 3 – 6 мес.

Мучительные боли в области живота, нарастающее истощение, желтуха отравляют эти месяцы жизни. Некоторая чувствительность опухоли выявлена к фторурацилу, цисплатину, митомицину С. Однако принципиально иные возможности открылись при использовании нового антиметаболита – гемцитабина. Применение гемцитабина в режиме монотерапии вызывает у 25 – 40% больных клиническое улучшение, а у 10 – 15% больных регистрируются частичные ремиссии (продолжительность ремиссий 11 – 12 нед), 23% пациентов живут более года. Клиническое улучшение включает в себя уменьшение опухоли, прибавку массы тела, улучшение общего состояния, ослабление болей. В настоящее время показано, что результативность увеличивается до 69% при сочетании гемцитабина с цисплатиной. Сравнительная оценка возможностей гемцитабина и 5-фторурацила убедительно показала преимущества гемцитабина: эффективность (стабилизация и частичный эффект) выше (45 и 19%), клиническое улучшение регистрируется чаще (24 и 4,8%), выживаемость на 9 и 12 мес больше (24 и 18% по сравнению с 6 и 2%). Эти сведения позволяют считать гемцитабин препаратом I линии терапии рака поджелудочной железы.

Адьювантная химиотерапия

К сожалению, недостаточно широко в нашей стране *используется адьювантная химиотерапия* – вспомогательное, дополняющее хирургические и лучевые методы лекарственное лечение. Иногда такую терапию называют профилактической. Целью адьювантной терапии является эрадикация микрометастазов рака после удаления или лучевого излечения первичной опухоли. Невидимые метастазы служат причиной неудовлетворительных результатов хирургического или лучевого лечения первичного опухолевого очага.

Задачами адьювантной химиотерапии являются увеличение продолжительности безрецидивного периода, уменьшение частоты развития рецидивов болезни и как следствие этого – увеличение продолжительности жизни больных. Для осуществления адьювантной химиотерапии используют противоопухолевые агенты, высокоактивные при данном виде опухоли. Терапия должна быть длительной (месяцы), что обусловлено гетерогенностью популяции опухолевых клеток и прерывистой вследствие токсичности химиотерапии. Это направление содержит в себе такие опасности, как развитие резистентного рецидива болезни или вторых опухолей. Но правильное применение адьювантной химиотерапии позволяет продемонстрировать ее преимущества при целом ряде злокачественных новообразований человека (остеогенная саркома, рак молочной железы, рак яичников, саркома Юинга, мелкоклеточный рак легкого, семинома и несеминозные опухоли яичка, рак тела матки, колоректальный рак). Так использование адьювантной химиотерапии при остеогенной саркоме увеличивает частоту 5-летних полных ремиссий в 5 раз, а при несеминозных опухолях в 3

раза снижает риск развития рецидивов. Применение этого метода после радикальных операций при раке яичников в 2 раза увеличивает 5-летнюю продолжительность жизни пациенток, а при раке молочной железы 5-летняя выживаемость составляет 50% даже при наличии метастазов в аксиллярные лимфоузлы. Отчетливо уменьшается частота рецидивов рака молочной железы в ситуации поражения аксиллярных лимфатических узлов при проведении адьювантной химиотерапии; при этом их частота прямо коррелирует с рецепторным статусом опухоли (рецидивы развиваются более чем в 2 раза чаще при рецепторо-отрицательных опухолях – 59% по сравнению с 26%). На эффективность адьювантной химиотерапии при II – III стадиях рака молочной железы также оказывают влияние такие клинические факторы, как выраженный отек кожи, кожные изъязвления, фиксация опухоли к грудной клетке.

Адьювантная химиотерапия левамизолом в сочетании с фторурацилом увеличивает 5-летнюю выживаемость при колоректальном раке на 12 – 15%. Предварительные данные об оценке возможностей фторурацила с фолиатом кальция и митомицина С с фторурацилом в адьювантном режиме при колоректальном раке показывают снижает частоты рецидивов на 22%.

Неoadьювантная химиотерапия

Относительно новым направлением является *неoadьювантная химиотерапия*. Разработанное изначально для оценки лекарственного патоморфоза (степени повреждения опухолевой ткани, устанавливаемой при морфологическом исследовании удаленной опухоли) и определения дальнейшей лечебной тактики при остеогенных саркомах, это воздействие стало шире использоваться как предоперационное лечение. Задачами неoadьювантной химиотерапии являются:

- 1) снижение биологической активности опухоли;
- 2) уменьшение размеров опухоли;
- 3) увеличение резектабельности;
- 4) повышение абластики;
- 5) определение чувствительности опухоли к химиотерапии (лекарственный патоморфоз).

На примере опухолей, при которых хирургическое лечение является весьма ценным, удается отчетливо проследить возрастающую роль неoadьювантной химиотерапии за счет увеличения резектабельности. Это наглядно демонстрируют результаты при раке желудка. Так Ajani (MD Andersen hospital, США) сообщает о повышении резектабельности до 97% после 3 – 5 курсов цисплатина + 5-фторурацила и интерферона α-2b. При этом отчетливый эффект (23% полных ремиссий) зафиксирован у 40% больных. Обнадёживают и сведения о судьбе этих больных: 73 % пациентов живы 1,5 года без признаков болезни.

Неoadьювантное применение при раке желудка комбинации PEF (цисплатина, эпирубицин, фторурацил) в виде 3 циклов почти на 20% увеличивает резектабельность (79% по сравнению с 61% при хирургическом лечении).

Наглядно иллюстрируется полезность неoadьювантной химиотерапии и при раке пищевода, причем в разных вариантах: до операции, до лучевой терапии, вместе с облучением до операции. Никогда ранее не удавалось продемонстрировать такие результаты: применение 2 курсов цисплатины + фторурацила с лучевой терапией (45 Гр) обусловило полную регрессию опухоли в 27% случаев, а 53% больных пережили 3 года без проявлений болезни (Adelstein и соавт., Cleveland, USA). А в тех случаях, когда размеры опухоли были более 5 см, сравнение двух неoadьювантных режимов [лучевой терапии (64 Гр) и химиотерапии (фторурацил + цисплатин) с лучевой терапией (50 Гр)] позволяет еще раз убедиться в

ценности лекарственной терапии: 5-летняя выживаемость составила 0 и 30% соответственно. В последнее время в неоадьювантных программах стал шире использоваться паклитаксел.

Высокодозная химиотерапия

Принципиально новые возможности химиотерапии открываются при *использовании высокодозной химиотерапии*. Увеличение спектра химиопрепаратов (применение веществ, не используемых при стандартной терапии) и дозы противоопухолевых агентов позволяет преодолеть их фазовоспецифичность и множественную лекарственную устойчивость опухоли, что приводит к повышению результативности лечения. Следует подчеркнуть, что в настоящее время этот метод используется в наиболее сложных клинических ситуациях: при первично-неблагоприятных формах болезни, рецидивах и резистентных к стандартной химиотерапии опухолях. Мировой и отечественный опыт представлен использованием высоких доз химиотерапии при злокачественных лимфомах (болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы), раке молочной железы, мелкоклеточном раке легкого, раке яичников, герминогенных опухолях. Наглядными примерами успешного использования этого вида терапии являются злокачественные лимфомы. При болезни Ходжкина применение схемы Деха-ВЕАМ (дексаметазон, BCNU (бисхлорэтилнитрозомочевина) или CCNU (циклогексилнитрозомочевина), этопозид, цитарабин, алкеран) позволяет достичь полных ремиссий у 82% больных (с безрецидивной 10-месячной выживаемостью в 94%) (В.Птушкин, 1997). А при агрессивных рецидивных и рефрактерных неходжкинских лимфомах эффективность терапии ВЕАС (BCNU, этопозид, цитозинарабинозид, циклофосфан) в 2 раза превышает возможности стандартного лечения (частота ПР 84 и 44%, а 5-летние ПР составляют 46 и 12% соответственно, $p = 0,001$) (Т. Philip, 1995). Следует подчеркнуть, что помимо эффективности серьезно продумываются вопросы безопасности использования высоких доз химиотерапии. Разработанные адекватные способы поддерживающей терапии позволяют все шире обсуждать целесообразность применения высоких доз химиотерапии у пожилых (старше 60 лет) больных (Центр трансплантации костного мозга, Франция, 1996). Основой поддерживающей терапии является использование путей коррекции миелосупрессии. С этой целью ранее широко применялась аутологичная трансплантация костного мозга, а в последние годы используются периферические предшественники гемопоэза (ППГ). Возможность их получения стала реальной после использования гранулоцитарных (граноцит, нейпоген) и гранулоцитарно-макрофагальных (лейкомакс) колониестимулирующих факторов (КСФ). Преимущество использования ППГ доказано J. Armitage (1997): при отчетливом удобстве применения (отсутствие необходимости наркоза и т.д.) показано достоверное увеличение эффективности (сокращение сроков агранулоцитоза и выраженной тромбоцитопении).

Наглядным примером частного использования химиотерапии можно считать лечение плевритов. Опухолевый (метастатический) плеврит является частым осложнением, при раке легкого (25 – 40%), молочной железы (до 48%), яичников (до 10%), лимфомах. При других злокачественных опухолях плеврит выявляется реже – 1 – 6% (рак желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, меланомы и др.) Наиболее распространенными причинами экссудативных плевритов является метастазирование в плевру и лимфатические узлы средостения. Важным является цитологическое исследование плевральной жидкости для выявления в ней опухолевых клеток (частота их обнаружения достигает 80 – 70%). Накопление жидкости в плевральной полости приводит к сдавливанию легкого, смещению средостения, что вызывает нарастающую одышку, нарушение дыхательной и сердечной деятельности. Часто плеврит становится ведущим в клинической картине болезни и требует активной помощи. Обычный способ использования химиотерапии недостаточно результативен, хотя может оказать помощь у 30 – 50% больных. В тех случаях, когда системная химиотерапия не показана или оказалась

неэффективной, необходимо внутриплевральное введение лекарственных препаратов. Лечение больных с выпотом в плевральную полость заключается прежде всего в эвакуации жидкости с последующим введением в плевральную полость противоопухолевого агента. Клинический опыт основан на использовании алкилатов (эмбихин, тиофосфамид), фторурацила, блеомицина. Но последние годы позволили заметно улучшить результаты при использовании митоксантрона, этопозиды, цисплатина, доксорубина. Эффективность внутриплеврального введения этих цитостатиков при раке легкого и молочной железы колеблется от 40 до 60%, а при комбинированной химиотерапии – до 80%. Снижение темпа накопления жидкости, отказ от необходимости повторных эвакуаций экссудата, улучшение общего состояния больного на несколько недель рассматривают как успешное лечение. Среди методов неспецифической терапии плевритов можно выделить вещества, обладающие склерозирующим местным действием (тальк, акрихин, делагил, тетрациклин).

Преодоление лекарственной устойчивости

Немалые трудности в лекарственном лечении опухолей обусловлены *сложностью преодоления множественной лекарственной устойчивости* (ген-MDR – ген множественной лекарственной устойчивости – способствует выбросу противоопухолевого агента из интрацеллюлярного пространства). Она определяется в целом ряде опухолей человека: рак толстой кишки, нефробластома, гепатома, НМКРЛ, агрессивные рецидивные неходжкинские лимфомы, примитивные эктодермальные опухоли, глиомы, менингиомы, саркома Капоши, феохромоцитома, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз (ХМЛ, ХЛЛ). Модуляторами множественной лекарственной устойчивости являются такие вещества, как верапамил, гуанитудин, тамоксифен, даунорубин, циклоспорин А, идарубин и аналог циклоспорина А – PSC-833. Два последних агента являются новыми модуляторами, и действие их изучено преимущественно при первично-рефрактерных и рецидивных формах лимфосарком высокой степени злокачественности. Отработана доза PSC-833 (4 – 5 мг/кг массы тела, 8 – 12 доз) и установлена перспективность его использования одновременно с химиотерапией (доксорубин, паклитаксел).

Идарубин является активным ингибитором Р-гликопротеина, оказывая модулирующее действие на MDR. Опыт использования идарубина с цитарабином или этопозидом и ифосфамидом (в стандартных и высоких дозах) позволил продемонстрировать эффективность выше 50% (47 – 61%) при рефрактерных и рецидивных неходжкинских лимфомах; отсутствие зависимости эффекта от ответа на предшествующую терапию делает эти сведения особо значимыми.

Наиболее новым подходом в лекарственной терапии следует считать использование моноклональных антител (МКА). Факт их терапевтических возможностей достаточно давно не вызывает сомнения, клинический опыт пока ограничен, но обнадеживает. Ближайшими перспективами можно считать применение МКА к белку р185 (кодируется онкогеном C-eg в B-2) при раке яичников и анти-CD20 (Rituximab) при лимфосаркомах низкой степени злокачественности. Rituximab (372 мг/м²) в монорежиме обеспечивает наступление полных ремиссий у половины леченных больных, а сочетание его с комбинацией СНОР увеличивает эффект еще на 15%.

Лекарственная терапия в современной онкологии является высокоэффективным и перспективным методом. Расширение ее возможностей в последние годы происходит за счет совершенствования стандартных методик и создания принципиально новых по механизму действия противоопухолевых агентов. Правильное ее использование с другими традиционными методами (хирургическим, лучевым) создает реальную возможность помощи онкологическим больным.

Список литературы:

1. Справочник по онкологии. Под редакцией Н.Н. Трапезникова, И.В. Поддубной. Москва, КАППА. – 1996.
2. Противоопухолевая химиотерапия (справочник под ред. Н.И. Переводчиковой). Москва. – 1996.
3. Armand JP. CPT-11 (Irinotecan) in the Treatment of Colorectal Cancer. Eur J of Cancer 1995;31A(7/8):1283–7.
4. Ship MA. A Predictive model for aggressive non-Hodgkins lymphoma. The New England Journal of Medicine 1993;329(14):987–93.
5. Птушкин В., Усс А. и др. Сверхвысокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза у больных с прогностически неблагоприятным рецидивом и резистентным течением лимфогранулематоза. Тер. архив. – 1997. – Т. 69. – № 10. – С. 49–55.