

А.В. Каджоян

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО IV СТАДИИ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, радиотерапия, таргетная терапия, хирургическое лечение.

Рак легкого является наиболее распространенной злокачественной опухолью в мире и остается ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний. Примерно у 27% пациентов в Украине при первичном обращении диагностируют IV стадию заболевания, выживаемость больных при метастатическом процессе, несмотря на значительный прогресс в лечении, остается низкой. Представлен научный обзор современных методов лечения больных с IV стадией немелкоклеточного рака легкого (химиотерапия, радиотерапия, таргетная терапия, хирургическое лечение, гормонотерапия, иммунотерапия).

Сучасні підходи до лікування хворих на недрібноклітинний рак легені IV стадії

А.В. Каджоян

Рак легені є найпоширенішою злоякісною пухлиною в світі та залишається провідною причиною смерті від онкологічних захворювань. Приблизно у 27% пацієнтів в Україні при первинному зверненні діагностують IV стадію захворювання, виживаність хворих при метастатичному процесі, незважаючи на значний прогрес у лікуванні, залишається низькою. Наведено науковий огляд сучасних методів лікування хворих з IV стадією недрібноклітинного раку легені (хіміотерапія, радіотерапія, таргетна терапія, хірургічне лікування, гормонотерапія, імунотерапія).

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, хіміотерапія, радіотерапія, таргетна терапія, хірургічне лікування.

Modern treatment approaches for patients with IV stage of non-small cell lung cancer

A.V. Kadzhoian

Lung cancer is the most common malignant tumor in the world and it is the leading cause of cancer-related death. In Ukraine IV stage of the disease is diagnosed approximately in 27% of patients on the stage of initial visit to the doctor, the survival rate of patients with metastatic disease, despite considerable progress in its treatment remains low. This article presents scientific review of current treatment methods for patients with IV stage of non-small cell lung cancer (chemotherapy, radiation therapy, targeted therapy, surgery, hormone therapy, immunotherapy).

Key words: non-small cell lung cancer, chemotherapy, radiation therapy, targeted therapy, surgery.

Согласно данным мировой статистики, рак легкого остается сегодня наиболее распространенным злокачественным новообразованием (1,6 млн новых случаев ежегодно) после немеланомного рака кожи и ведущей причиной онкологической смертности (1,4 млн случаев ежегодно) [1]. Показатель заболеваемости раком легкого в Украине в 2011 г. составил 36,0 случаев на 100 000 населения (мужчины – 63,3; женщины – 12,7), показатель смертности – 28,8 случаев на 100 000 населения (мужчины – 52,2; женщины – 8,7), годовичная выживаемость в среднем составляет 36,7%. В течение ряда последних лет рак легкого в Украине стабильно занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди мужчин. Среди впервые заболевших раком легкого в 2011 г. у 27,3% пациентов диагностирована IV стадия заболевания [2]. На долю немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) приходится 80–85% всех случаев рака легкого [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

В аспекте распространенности заболеваемости немелкоклеточным раком легких провести обзор специализированной литературы, в которой описаны современные методы лечения больных с IV стадией заболевания.

Несмотря на значительный прогресс в лечении НМКРЛ, выживаемость больных при метастатическом процессе остается низкой. Так, при наличии отдаленных метастазов

или опухолевого плеврита 5-летняя выживаемость не превышает 1–2% [4]. По зарубежным данным, частота полной ремиссии при использовании максимально активных лечебных программ не превышает 5%. В связи с этим, многие специалисты высказывают мнение, что весьма скромное увеличение выживаемости и лишь временный контроль над заболеванием не оправдывают экономических расходов и высокой токсичности применяемого лечения [5,32].

На сегодня в зависимости от клинических обстоятельств основными методами лечения пациентов с НМКРЛ IV стадии являются химиотерапевтический метод, таргетная, лучевая терапия, а также комбинация этих методов. Целью лечения таких больных являются увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества.

Аргументы в пользу активного лечения больных с запущенными стадиями НМКРЛ при помощи химиотерапии пополнились после получения результатов метаанализа, проведенного Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group, согласно которым химиотерапия на основе препаратов платины приводит к увеличению медианы выживаемости на 1,5 месяца по сравнению с наилучшим поддерживающим лечением [4], улучшает годовичную выживаемость на 10%, у 65% больных приводит к симптоматическому улучшению [6].

Основные критерии отбора пациентов с НМКРЛ IV ста-



дии для химиотерапевтического лечения: общее состояние больного (Performance Status – PS), возраст и потеря веса. Показано, что больные в хорошем общем состоянии (PS = 0–1) имеют больше шансов достичь объективного ответа на химиотерапию и добиться лучшей выживаемости, а также меньшую вероятность развития серьезных осложнений. Следует также учитывать размер и локализацию, гистологический вариант, иммуногистохимический профиль, степень дифференцировки первичной опухоли [6].

В качестве первой линии полихимиотерапии (ПХТ) рекомендовано использование двухкомпонентных платиносодержащих схем с включением новых препаратов, таких как паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, винорельбин, иринотекан. Сравнение в проспективном исследовании 4 наиболее часто используемых в настоящее время режимов (цисплатин + паклитаксел; цисплатин + гемцитабин; цисплатин + доцетаксел; карбоплатин + паклитаксел) не обнаружило достоверных различий в эффективности и выживаемости [6,20].

Вопрос о том, какой из препаратов платины более эффективен при НМКРЛ, также был предметом изучения. Показано, что цисплатин эффективнее карбоплатина (ответ опухоли на лечение составляет 30% против 24% соответственно, одногодичная выживаемость – 37% против 34%). Однако при применении цисплатина больше выражены такие негативные явления, как тошнота, нефро- и нейротоксичность. Выбор конкретного платиносодержащего препарата должен основываться на индивидуальном подходе к пациенту и в каждом конкретном случае учитывать профиль побочных эффектов [7].

Применение платиновых производных требует режима гипергидратации и учета их нефро- и нейротоксичности. Противопоказаниями для их назначения являются сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, хроническая почечная недостаточность, заболевания периферической нервной системы [6]. Для больных НМКРЛ IV стадии с непереносимостью препаратов платины в качестве монохимиотерапии рекомендовано применение доцетаксела, винорельбина, гемцитабина, иринотекана [6,34]. Также разработаны двухкомпонентные бесплатиновые схемы (гемцитабин + паклитаксел, гемцитабин + винорельбин) [4].

В исследованиях, где изучали эффективность трехкомпонентных схем с использованием стандартных химиотерапевтических препаратов, увеличение частоты ответов на лечение не обнаружено, а побочные эффекты развивались чаще. В настоящее время нет обоснованных доказательств того, что следует применять трехкомпонентную химиотерапию стандартными препаратами [8].

Оценка эффекта лечения проводится после каждых 2 курсов лечения. Согласно практическим рекомендациям ASCO (2011 г.), для лечения больных с IV стадией НМКРЛ в рамках первой линии возможно проведение от 2 до 6 циклов ХТ, однако не следует проводить более 6 курсов химиотерапии, которая должна быть начата как можно быстрее после установления диагноза. При стабилизации процесса проводится 4 курса ПХТ, дальше возможно динамическое

наблюдение за больными до первых признаков прогрессирования с переходом на вторую линию химиотерапии. При прогрессировании опухолевого процесса после первых 2 курсов ПХТ переходят на вторую линию полихимиотерапии. В качестве химиотерапевтических агентов во второй линии ХТ метастатического НМКРЛ доцетаксел, пеметрексед, gefitinib или erlotinib (у пациентов с наличием мутации EGFR) показали свою эффективность и в настоящее время являются стандартом (уровень А доказательности) [9,16]. Часть пациентов не смогут получить ПХТ второй линии вследствие быстрого прогрессирования симптомов и ухудшения общего состояния. У таких пациентов оправдано применение поддерживающей и/или симптоматической терапии [6].

В отличие от классических цитотоксических химиотерапевтических агентов, таргетные, или целевые препараты действуют на конкретные молекулы-мишени, экспрессия которых тем или иным образом влияет на опухолевый рост. Таргетные препараты имеют более выраженное нецитотоксическое, а цитостатическое действие, вызывая остановку опухолевого роста, приводя к стабилизации процесса, их применение особенно оправдано на поздних стадиях онкологических заболеваний [4,6].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет главную роль в неоангиогенезе и вырабатывается клетками злокачественной опухоли в ответ на тканевую гипоксию. Жизнеспособность уже сформированных кровеносных сосудов в опухоли не зависит от VEGF, однако блокада VEGF специфическими моноклональными антителами (препарат бевацизумаб) приостанавливает образование и подавляет рост недавно образовавшихся незрелых сосудов злокачественной опухоли. Более развитые сосуды могут оставаться неповрежденными, благодаря чему может обеспечиваться поступление химиотерапевтических агентов в опухоль [6]. Комбинация паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб в качестве первой линии химиотерапии при неплоскоклеточном НМКРЛ IV стадии показала достоверно значимое увеличение продолжительности жизни и частоты ответов по сравнению с классической химиотерапией [10].

Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) имеет место при злокачественных новообразованиях различных органов. Связывание экстрацеллюлярной части рецептора с лигандом (эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста β и др.) вызывает активацию тирозинкиназы внутриклеточной части рецептора, которая, в свою очередь, запускает каскад пролиферативного сигнала к ядру. Селективными ингибиторами тирозинкиназы EGFR являются gefitinib и erlotinib. Применение этих препаратов в первой линии ПХТ может быть рекомендовано только больным с наличием в опухоли мутации EGFR [9]. Так, erlotinib, который использовали в качестве монопрепарата первой линии пациентами с EGFR-мутантным НМКРЛ, обеспечил одногодичную выживаемость 82% [16]. В исследовании SATURN показано, что erlotinib (150 мг/сут) в качестве монопрепарата второй линии достоверно увеличивает общую выживаемость в группе



больных, достигших стабилизации заболевания в ответ на первую линию ПХТ, независимо от гистологического типа и рецепторного статуса опухоли [15,21]. В случае неэффективности второй линии ПХТ и прогрессировании заболевания эрлотиниб может быть рекомендован и в качестве третьей линии химиотерапии у пациентов с ECOG статусом 0–3 и не получавших ранее эрлотиниб или гефитиниб [9,20].

Mukohaga T. с соавт. отметили, что моноклональные антитела к EGFR (цетуксимаб) *in vitro* могут ингибировать клеточные линии, устойчивые к ингибиторам тирозинкиназы EGFR, что открывает определенные перспективы специфической блокады функции EGFR [17]. Совместное применение цетуксимаба с препаратами платины при НМКРЛ IV стадии показало частоту положительных ответов на лечение 26–29% и медиану выживаемости 10–11 месяцев [16].

Фермент фарнезилтрансфераза участвует в посттрансляционной ковалентной модификации *ras*-белков, после чего указанные белки проникают через клеточные мембраны, запуская процессы пролиферации и угнетая апоптоз. Среди ингибиторов фарнезилтрансферазы типифарниб ни в одном из исследуемых режимов применения не показал противоопухолевой активности в отношении НМКРЛ, тогда как лонафарниб в комбинации с химиотерапией продемонстрировал свойство восстанавливать чувствительность опухолевой ткани НМКРЛ к таксанам [16].

По данным Peters S. и Ramalingam S. с соавт., примерно в 5% случаев в опухолевой ткани НМКРЛ регистрируется мутация гена ALK (киназа анапластических лимфом) в виде слияния с другими близлежащими генами, что приводит к продукции аномальных протеинов, стимулирующих клеточный рост и пролиферацию. Специфическим ингибитором ALK-протеинов является кризотиниб, который показал свою эффективность при выявлении аберрантных форм ALK в ткани НМКРЛ [19,20,34].

Обнадеживающие результаты III фазы исследования получены Scagliotti G.V. с соавт. при изучении пеметрекседа – антагониста фолиевой кислоты – в качестве химиотерапии НМКРЛ первой линии. Анализ выживаемости продемонстрировал статистически значимое преимущество комбинации пеметрексед + цисплатин перед комбинацией гемцитабин + цисплатин при аденокарциноме и крупноклеточном раке, тогда как у больных плоскоклеточным раком более эффективной оказалась вторая комбинация. Учитывая полученные результаты и хорошую переносимость лечения, FDA одобрила комбинацию пеметрексед + цисплатин в качестве терапии первой линии метастатического неплококлеточного НМКРЛ [11].

Применение моноклональных антител к Her-2 (трастузумаб) не показало клинической эффективности при метастатических формах НМКРЛ как в режиме монотерапии, так и в комбинации с препаратами платины [16].

В настоящее время продолжают доклинические и клинические испытания новых таргетных препаратов, таких как ингибиторы mTOR (темсиролимус, эверолимус), ингибиторы В-протеинкиназы С, ингибиторы циклинзависимых

киназ, ингибиторы протеасом, агонисты рецепторов TNF, ингибиторы металлопротеиназ. Сегодня известно более 500 соединений, демонстрирующих таргетную противоопухолевую активность в лечении НМКРЛ [16].

Отметим, что таргетная терапия требует не только пересмотра подходов к оценке противоопухолевого эффекта, но и более тщательной методики клинических испытаний с правильным подбором контингента больных, подлежащих новому индивидуализированному методу лечения во избежание ложных результатов.

Лучевая терапия при метастатическом НМКРЛ играет ведущую роль для контроля симптомов при наличии метастазов в кости и/или в ЦНС. Она также эффективна в лечении болевого синдрома при опухолевом поражении грудной стенки, мягких тканей, нервной системы. Неврологические симптомы, обусловленные спинальной компрессией, могут быть уменьшены при раннем начале радиотерапии. Кроме того, лучевая терапия показана при кровохаркании, симптоматической обструкции или компрессии дыхательных путей, после хирургической резекции метастазов в ЦНС и кости [6].

Большинство пациентов с IV стадией НМКРЛ не подлежат хирургическому лечению. Вместе с тем, некоторые зарубежные авторы сообщают об успешном применении агрессивной хирургической стратегии, включающей как удаление первичной опухоли, так и резекцию отдаленных метастазов (в т.ч. методом стереотаксической радиохирургии при их церебральной локализации). Соответствующее исследование, проведенное Kawano D. et al. (Япония) на 46 пациентах, продемонстрировало общую 5-летнюю выживаемость 23,2% и медиану выживаемости 20,0 месяцев от даты легочной резекции; безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 15,8%. При использовании ингибиторов тирозинкиназы EGFR в адьювантном режиме время до прогрессирования заболевания составило 9,7–14 месяцев у больных с мутациями EGFR. При адьювантном назначении комбинаций препарата платины и бевацизумаба время до прогрессирования заболевания составляло 6,5–7,8 месяцев у больных с неплококлеточным НМКРЛ [12].

Сопоставимые результаты получены и Congedo M. с соавт. (Италия) в ходе исследования, проведенного на 53 пациентах с олигометастатическим НМКРЛ. В целом, 1- и 5-летняя выживаемость составила 73,1% и 24% соответственно, общая медиана выживаемости – 19 месяцев. У 29 больных авторы применили химиолучевое лечение как первичного, так и метастатического очага в неoadьювантном режиме [13].

В исследовании Hanagiri T. et al. (Япония) у 36 пациентов с одиночными отдаленными метастазами НМКРЛ 5-летняя выживаемость после хирургического лечения составила 30,1%. У 17 прооперированных пациентов с плевральной диссеминацией НМКРЛ 5-летняя выживаемость составила 25,3% [14].

Таким образом, получены первые обнадеживающие результаты агрессивного хирургического вмешательства при метастатических формах НМКРЛ. Вместе с тем, ввиду их немногочисленности и разрозненности, остается открытым



вопрос о критериях отбора пациентов для такого лечения, о предикторах его успешного исхода, о целесообразности химиолучевой поддержки в адьювантном и/или неoadьювантном режимах.

Гормональную чувствительность немелкоклеточного рака легкого и, соответственно, возможности его химиогормонального лечения сегодня активно изучают как отечественные, так и зарубежные исследователи. Так, первые сообщения об обнаружении в ткани опухоли легких рецепторов к стероидным гормонам опубликованы в 1982–1985 гг. [23–25]. В связи с этим, рассматривается целесообразность включения антиэстрогеновых препаратов (в частности, тамоксифена) в стандартные схемы химиотерапевтического или химиолучевого лечения НМКРЛ [33]. В ряде работ отмечено, что использование высокодозной тамоксифенотерапии (250–350 мг/сут) в комплексном лечении больных с метастатическим НМКРЛ приводит к достоверному увеличению одногодичной выживаемости и медианы выживаемости таких пациентов [26–28]. Следует отметить, что тамоксифен в высоких дозах эффективен у больных как с эстрогенположительным, так и с эстрогеннегативным рецепторным статусом клеток НМКРЛ, что, вероятно, обусловлено плейотропизмом эффектов данного препарата (ингибирование протеинкиназы С, белков MDR, циклинзависимых киназ, инициация митохондриального апоптоза и т.д.) [29].

В качестве иммунотерапии рака предложена терапевтическая вакцинация опухолевыми антигенами, которые после конъюгации со специальными адьювантами способны запускать каскад иммунных реакций, направленных против опухолевой ткани. На поздних стадиях НМКРЛ предложена генноинженерная модификация аутологических опухолевых клеток, активизирующая секрецию ими цитокина GM-CSF – мощного индуктора противоопухолевого иммунного ответа (платформа GVAX); парентеральное введение лизата таких клеток показало обнадеживающие результаты [30]. Продолжаются исследования вакцины против тумор-ассоциированного муцина-1 (Stimuvax), который экспрессируется на наружной поверхности клеток различных аденокарцином и участвует во взаимодействии между эндотелиальными и раковыми клетками, опосредуя процессы метастазирования [30]. Также для лечения поздних стадий НМКРЛ предложены вакцины на основе рекомбинантного эпидермального фактора роста (EGF), опухолевого протеина Вильмса (WT1), меланома-ассоциированного антигена E-3 (MAGE-3); основанием для их использования являются результаты иммуногистохимического исследования, подтверждающие экспрессию соответствующей молекулярной мишени [30,31].

ВЫВОДЫ

Лечение больных немелкоклеточным раком легкого IV стадии остается актуальной проблемой современной онкологии. Методом выбора для таких пациентов остается химиотерапия с применением платиносодержащих дуплетов, которая может быть по показаниям дополнена лучевой терапией, а для пациентов с одиночными отдален-

ными метастазами могут быть предложены агрессивные хирургические стратегии. Продолжаются исследования новых таргетных препаратов, гормонотерапии (в частности, высокодозной тамоксифенотерапии), иммунотерапии при поздних стадиях немелкоклеточного рака легкого.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ferlay J.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 / Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. // *GLOBOCAN 2008. Int J. Cancer.* – 2010. – Vol. 127. – P. 2893–2917.
2. Рак в Україні, 2010–2011. Бюлетень національного канцерреєстру України. Видання № 13 / [Гол. ред. Щепотін І.Б.] – К., 2012. – 38 с.
3. *Peters S.* Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / S. Peters, A. Adjiei, C. Grindelli et al. // *Annals of Oncology.* – 2012. – Vol. 23. – P. 56–59.
4. Рак легкого / [Пер. с англ.; под ред. П. Логригана]. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – 196 с.
5. *Earle C.C.* A comparison of the cost of paclitaxel versus best supportive care in stage IV non-small cell lung cancer / Earle C.C., Evans W.K. // *Cancer Prev Control.* – 1997. – Vol. 1 (4). – P. 282–288.
6. Консервативное лечение рака легкого / [Под ред. В.А. Горбуновой]. – М.: «Литтерра», 2005. – 128 с.
7. *Rosell R.* Phase III randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial / Rosell R., Gatzmeier U. et al. // *Ann. Oncology.* – 2002. – Vol. 13. – P. 1539–1549.
8. *Alberola V.* Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatinbased triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer / Alberola V., Camps C. et al. // *J.Clin. Oncology.* – 2003. – Vol. 21. – P. 3207–3213.
9. *Christopher G. Azzoli.* Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer / C.G. Azzoli, S. Temin, T. Aliff et al. // Режим доступа до статті: www.jco.org. – 2011. – September 6.
10. *Sandler A.B.* Randomized phase II/III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer / Sandler A.B., Gray R. et al. // *J. Clin. Oncology.* – 2005. – Vol. 23 (16S). – P. 4.
11. *Scagliotti G.V.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer / Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. et al. // *J.Clin.Oncology.* – 2008. – Vol. 26. – P. 30–32.
12. *Daigo Kawano.* Surgical treatment of stage IV non-small cell lung cancer / Daigo Kawano, Sadanori Takeo, Masakazu Katsura, et al. // *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 167–170.
13. *Congedo M.T.* Surgery for oligometastatic non-small cell lung cancer: long-term results from a single center experience / Congedo M.T., Cesario A., Lococo F., De Waure C., Apolone G., Meacci E., Cavuto S., Granone P. // *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 144(2). – P. 444–452.
14. *Hanagiri T.* Results of a surgical resection for patients with stage IV non-small-cell lung cancer / Hanagiri T., Takenaka M., Oka S., Shigematsu Y., Nagata Y., Shimokawa H., Uramoto H., Tanaka F. // *Clin Lung Cancer.* – 2012. – Vol. 13(3). – P. 220–224.
15. *Coudert B.* Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy / Coudert B., Ciuleanu T., Park K., Wu Y.L., Giaccone G., Brugger W., Gopalakrishna P., Cappuzzo F. SATURN Investigators // *Ann Oncol.* – 2012. – Vol. 23 (2). – P. 388–394.



16. Besse B. Targeted therapies in lung cancer / B. Besse, S. Ropert, J.C. Soria // *Annals of Oncology*. – 2007. – Vol. 18. – P. 135–142.
17. Mukohara T. Differential effects of gefitinib and cetuximab on non-small cell lung cancers bearing epidermal growth factor receptor mutations / Mukohara T., Engelman J.A., Hanna N.H. et al. // *J.Natl.Cancer Int* – 2005. – Vol. 97. – P. 1185–1194.
18. Rodrigo D. Therapy with Targeted Agents in Non-Small Cell Lung Cancer / Rodrigo Di., Pablo M., Enriqueta F. // *Oncotarget* – 2011. – Vol. 2 (3).
19. Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / S. Peters, A. Adjei, C. Grindelli et al. // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol.23. – P. 56–59.
20. Suresh S. Lung Cancer: New Biological Insights and Recent Therapeutic Advances / Suresh S., Ramalinga K., Taofeek K., Owonikoko S., Fadlo R. // *CANCER J. CLIN.* – 2011. – Vol. 61. – P. 91–112.
21. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer / (Review) Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group London. – UK Sarah Burdett, 2011. – 33 p.
22. Терапия рака легкого начала XXI века / [Под ред. проф. Н.И. Переводчиковой] // Новое в терапии рака легкого. – М., 2003. – 184 с.
23. Beattie C.W. Steroid receptors in human lung cancer / C.W. Beattie, N.W. Hansen, P.A. Thomas // *Cancer Res.* – 1985. – Vol.45. – P. 3206–4214.
24. Chandhuri P.K. Steroid receptors in human lung cancer / P.K. Chandhuri, P.A. Thomas, M.J. Walker et al. // *Cancer Lett.* – 1982. – Vol. 16. – P. 327–332.
25. Kobayashi S. Sex steroid receptors in diverse human tumors / Kobayashi S., Mizuno T., Tobioka N. et al. // *Gann.* – 1982. – Vol. 73. – P. 439–445.
26. Chen Y.M. Combination chemotherapy with tamoxifen, ifosfamide, epirubicin and cisplatin in extensive-disease small-cell lung cancer / Y.M. Chen, R.P. Perng, K.Y. Yang // *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*. – 2000. – Vol. 63. – P. 605–611.
27. Yang C.H. High dose tamoxifen plus cisplatin and etoposide in the treatment of patients with advanced, inoperable nonsmall cell lung carcinoma / C.H. Yang, A.L. Cheng, K.H. Yeh // *Cancer*. – 1999. – Vol. 86. – P. 415–420.
28. Perez E.A. Phase I trial of high-dose tamoxifen in combination with cisplatin in patients with lung cancer and other advanced malignancies / Perez E.A., Gandara D.R., Edelman M.J., O'Donnell R., Lauder I.J., DeGregorio M. // *Cancer Invest.* – 2003. – Vol. 21 (1). – P. 1–6.
29. Богуш Т.А. Перспективы применения тамоксифена в лечении солидных опухолей разной локализации, отличных от рака молочной железы: материалы XIII Российского онкологического конгресса / Т.А. Богуш – М., 2009. – 106 с.
30. Luis E. Lung Cancer Immunotherapy / Luis E. R., Steven F., Eckhard R. Podack // *Clin Med Res.* – 2005. – Vol. 3(4). – P. 221–228.
31. Rüttinger D. Treating Lung Cancer Immunotherapeutic strategies / Rüttinger D. // Режим доступа: http://www.asianhnm.com/medical_sciences/lung_cancer.htm.
32. Evans W.K. An estimate of the cost effectiveness of gemcitabine in stage IV non-small cell lung cancer / Evans W.K. // *Semin Oncol.* – 1996. – Vol. 23. – P. 82–89.
33. Шевченко А.И. Анализ эффективности высокодозной тамоксифенотерапии в комплексном лечении больных с III–IV стадиями немелкоклеточного рака легкого / Шевченко А.И., Каджоян А.В. // *Запорожский медицинский журнал*. – 2012. – №6 (75). – С. 49–51.
34. Pirker R. Targeted therapies in lung cancer / Pirker R., Filipits M. // *Curr Pharm Des.* – 2009. – Vol. 15 (2). – P. 188–206.

Сведения об авторе:

Каджоян А.В., очный аспирант каф. онкологии ЗГМУ.

Поступила в редакцию 05.04.2013 г.