

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ С КУРСОМ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Химиотерапия рака легкого

Методические рекомендации

Е.А. Тузлукова, А.В. Луфт

Санкт-Петербург
2012 г

Содержание:

1. Введение.....	3
2. Основы химиотерапевтического лечения	5
3. Химиотерапевтическое лечение рака легкого.....	9
3.1. Химиотерапия немелкоклеточного рака легкого.....	11
3.2. Химиотерапия мелкоклеточного рака легкого.....	14
4. Оценка лечебного действия химиотерапевтических препаратов.....	16

1. Введение

Еще 100 лет назад рак легкого считался уникально редким заболеванием. В частности, к 1898 г. в медицинской литературе было описано всего 140 случаев рака легкого, а лечение рака легких не было таким злободневным вопросом. На сегодняшний день рак легкого - острейшая проблема современной онкологии. В структуре всех онкологических заболеваний рак легкого занимает 1-е место по заболеваемости среди других злокачественных опухолей у мужчин в России. Ежегодно в мире диагностируется около 1.2 млн новых случаев. В 2007 г. в США рак легкого оставался ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний у лиц обоих полов. В России в 2008 году раком легкого заболело 56 767 человек (24% всех злокачественных опухолей) и умерло 52 787 человек (35.1% среди других злокачественных опухолей). От рака легкого ежегодно умирает больше больных, чем от рака простаты, молочной железы и толстой кишки вместе взятых.

В этиологии рака легкого определенную роль играют химические соединения, связанные с индустриальными процессами и неблагоприятными экологическими условиями. Канцерогенное действие на лёгочную ткань оказывают многие химические вещества: полициклические ароматические углеводороды, входящие в состав продуктов термической обработки угля и нефти(смолы, коксы, газы и другие вещества), некоторые простые органические вещества (хлорметилловые эфиры, винилхлорид и другие), металлы и их соединения (мышьяк, хром, кадмий). Однако, несмотря на большой перечень канцерогенных воздействий, влияющих на превращение нормальных клеток в злокачественные, их вклад в развитие опухолей легкого не превышает 10-20%. Подавляющее большинство случаев рака легкого 80-90% обусловлено курением. Стоит отметить, что заболеваемость раком легкого у женщин сильно возросла во всем мире. Это наблюдение согласуется с нарастанием числа курящих женщин. С пассивным

курением связано примерно 2-5 % случаев рака легкого, и эта величина продолжает расти.

Предупредить возникновение рака легкого достаточно просто, а вылечить это заболевание крайне сложно. Обусловлено это в большей степени тем, что у большинства больных рак легкого выявляется на поздних стадиях- стадиях местного распространения или отдаленного метастазирования. В целом 5-летняя выживаемость составляем около 15%, однако этот показатель существенно зависит от стадии заболевания на момент постановки диагноза. В настоящее время нет методик эффективного скрининга рака легкого, что позволяет, к сожалению, выявлять заболевание на ранних стадиях у ограниченного контингента больных. Большинство же пациентов получает различные варианты лекарственного и лучевого лечения.

2. Основы химиотерапевтического лечения.

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лекарственной терапии ряда опухолей. В клиническую практику вошло более 100 противоопухолевых препаратов. Но к сожалению, не существует универсального химиотерапевтического препарата, дающего лечебный эффект при всех видах злокачественных опухолях.

К основным принципам химиотерапии можно отнести:

- подбор препарата соответственно спектру его противоопухолевого действия
- выбор оптимальной дозы, режима и способа применения препарата
- учет факторов, требующих коррекции доз и режимов во избежание тяжелых осложнений химиотерапии.

Вопрос о применении химиотерапевтического лечения решается с участием специалиста- онколога. Противоопухолевые препараты используются только после выставленного диагноза, основанного на гистологическом исследовании.

Следует уделять особое внимание следующим параметрам при назначении химиотерапевтического лечения:

1. Режим (схема) применения. Существует разница в чувствительности различных первичных опухолей, а так же необходимо учитывать гистологическое заключение, когда речь идет о конкретной злокачественной опухоли.
2. Дозировка противоопухолевых средств. Действие химиотерапии зависит от различия кривых « доза-эффект». Определяется зависимость между разовой и суммарной дозой препарата и терапевтическим эффектом. В большинстве случаев дозу рассчитывают на единицу поверхности тела. Иногда требуется коррекция вычисленной дозы, которая основывается на переносимости и побочных эффектах (влияние на гемопоэз, наличие кардио- и гепатотоксичности) того или иного препарата. Интенсивность химиотерапии определяется, как доза вводимая в единицу времени (в мг/м²/нед.) Интенсивность дозы рассчитывается для каждого препарата .

Интенсивность может быть увеличена за счет либо увеличения дозы препарата (высокодозная терапия), либо сокращения интервала между курсами (уплотненные режимы).

3. Предшествующее лечение и общее состояние больного. Предшествующая терапия может существенно изменить чувствительность опухоли.

Необходимо учитывать пол, возраст, состояние иммунитета, сопутствующую патологию и его состояние на момент начала химиотерапевтического лечения. Критериями оценки состояния пациента могут служить

А. Шкала Карновского (активность в %)

Состояние нормальное, жалоб нет	100 %
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90%
Нормальная активность с усилием	80%
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70%
Нуждается порой в помощи, не способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60%
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50%
Инвалид. Нуждается в специализированной помощи, в т. ч. медицинской	40%
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30%
Тяжелый больной. Госпитализация необходима. Необходимо активное лечение.	20%
Умиравший	10%

Б. Шкала ECOG- WHO (Восточная объединенная группа онкологов) оценка в баллах

Нормальная активность	0
Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Больше 50 % дневного времени проводит в постели, иногда нуждается в отдыхе лежа	2
Нуждается в пребывании в постели более 50 % дневного времени	3
Не способен обслуживать себя. Прикован к постели	4

4. Способы (пути введения) применения противоопухолевых препаратов. По этому принципу различают системную (введение препаратов внутрь, п/к, в/в, в/м и ректально), регионарную (введение препарата в сосуды питающие опухоль) и локальную (мази , растворы наносят на поверхностные опухолевые очаги, вводят в серозные полости при выпотах) химиотерапию.

Основные клинико-фармакологические группы химиотерапевтических препаратов:

1.Алкилирующие препараты – наиболее ранние противоопухолевые средства. Подавляют пролиферацию клеток ,так как связываются в них алкилирующей группой с ДНК , результатом чего, является гибель клетки – апоптоз. К этой группе относят: Мехлорэтамин, Хлорамбуцил, Цисплатин, Карбоплатин, Циклофосфамид, Ломустин, Дакарбазин, Темозоломид, Бусульфан и д.р.

2.Антиметаболиты –нарушают обмен нуклеиновых кислот. К этой группе относят: Метатрексат, Пеметрексед, Фторурацил, Капецитабин, Гемцитабин и д.р.

3.Противоопухолевые антибиотики- продукты жизнедеятельности грибов, подавляют синтез нуклеиновых кислот, действуя на уровне ДНК- матрицы. К этой группе относят: Доксорубин, Блеомицин, Оливомицин, Митоксатрон и д.р.

4. Препараты растительного и природного происхождения. По механизму действия они делятся на препараты, точкой приложения которых являются микротрубочки митотического аппарата клетки – это таксаны и винкаалкалоиды (Паклитаксел, Доцетаксел, Винбластин, Винкристин), и ингибиторы топоизомераз ДНК (Топотекан, Этопозид).
5. Ферментные препараты- Аспарагиназа.
6. Гормоны и антигормоны
7. Молекулярно-нацеленные (таргетные) препараты
8. Модификаторы биологических реакций.

Применение химиотерапевтического лечения может осуществляться в разных режимах. Выделяют монокимиотерапию (МХТ), когда используют один препарат и полихимиотерапию (ПХТ) или комбинированная терапия, когда применяют несколько цитотоксических препаратов. Подход к назначению ПХТ, объясняющий преимущества перед МХТ:

1. Каждый из химиопрепаратов, назначаемых больному, должен обладать достаточной активностью по отношению к опухоли данного типа.
2. При назначении нескольких химиопрепаратов они должны по возможности иметь разный механизм действия.
3. Предпочтительно назначать препараты, действующие на разные фазы клеточного цикла, т.к клетки, образующие опухоль, обычно делятся асинхронно.
4. Не следует назначать препараты, резистентность к которым развивается по одинаковому механизму.
5. При назначении нескольких препаратов важно, чтобы они по возможности отличались по токсическим эффектам, чтобы не пришлось прибегать к коррекции доз.

В последнее время активно изучается целесообразность использования комбинации традиционных цитотоксиков, работающих на уровне синтеза ДНК и митоза, и молекулярно –нацеленных (таргетных) препаратов.

3. Химиотерапевтическое лечение рака легкого

Методы лечения рака легкого варьируют от места расположения опухоли, ее гистологического типа, стадии развития и общего состояния больного.

Современная классификация опухолей легких, обобщенная экспертами ВОЗ, базирующаяся на основе многолетнего мирового опыта систематизаций и классификаций рака легкого, является общепринятой для всех онкологов, рентгенологов, торакальных хирургов и патоморфологов. Рациональные классификации рака легкого необходимы для планирования алгоритма методов исследования, диагностики рака легких, выбор наиболее эффективного метода лечения и прогнозирование отдаленных результатов. В клинической практике признанию получили следующие основные классификации: клиничко-анатомическая, гистологическая, по стадиям - согласно Международной системе TNM, которые постоянно совершенствуются.

Стадии рака легкого, классификация IASLS, 2009

IA	T1N0M0
IB	T2aN0M
IIA	T1aN1M0 T1bN1M0 T2aN1M0 T2bN0M0
IIB	T2bN1M0 T3N0M0
IIIA	T3N1M0 T1-3N2M0 T1-4N0-2M0
IIIB	T4N2M0 T1-4N3M0
IV	T1-4N0-3M1a-b

Международная гистологическая классификация рака легкого (ВОЗ, 1999)

1. Плоскоклеточный (эпидермоидный) рак:

- веретеноклеточный рак

2. Мелкоклеточный рак:

- овсяноклеточный рак;

- рак из клеток промежуточного типа;

- комбинированный овсяноклеточный рак.

3. Железистый рак (аденокарцинома):

- ацинарная аденокарцинома;
- папиллярная аденокарцинома;
- бронхоальвеолярный рак;
- солидный рак с образованием слизи.

4. Крупноклеточный рак:

- светлоклеточный рак;
- гигантоклеточный рак.

5. Железисто- плоскоклеточный (диморфный) рак.

6. Рак бронхиальных желез :

- аденокистозный рак;
- мукоэпидермоидный рак.

7. Другие.

Основным методом лечения рака легкого является хирургический. Однако, радикальную операцию удается выполнить только 15-20% всех заболевших. Лучевую терапию обычно проводят больным без отдаленных метастазов, которым не показано хирургическое лечение. Химиотерапию (ХТ) выполняют пациентам, не подлежащим операции (стадии IIIb – IV).

Химиотерапевтическое лечение рака легкого может назначаться, как в адьювантном режиме - это вспомогательное, дополняющее хирургические и лучевые методы лечения, так и в неoadьювантном- ХТ назначают до хирургического или лучевого лечения. Цель адьювантной терапии – подавление микрометастазов рака. В настоящее время наилучшим кандидатом для назначения адьювантной химиотерапии является относительно молодой пациент, в хорошем состоянии и без значительных сопутствующих заболеваний, претерпевший радикальную операцию в объеме лобэктомии на ранней стадии . Назначение ХТ в неoadьювантном режиме приводит к уменьшению размеров опухоли и

снижению клинической стадии у 40-60% пациентов, а к полному патологическому ответу у 5-10% больных. Как выяснилось, неоадьювантная химиотерапия лучше переносится, чем адьювантная: три полноценных курса химиотерапии способно перенести более >90% пациентов, в то время как адьювантная химиотерапия назначается только 45-60% пациентам. Полагаясь на современные знания, неоадьювантная химиотерапия должна быть представлена, по крайней мере, тремя циклами платиносодержащего режима.

По чувствительности к ХТ лечению, все морфологические формы рака легкого можно разделить на 2 группы :

1. Немелкоклеточный рак легкого (плоскоклеточный, аденокарцинома, крупноклеточный), обладающий меньшей чувствительностью к ХТ
2. Мелкоклеточный рак легкого- высокочувствительный к ХТ.

3.1. Химиотерапия немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)

К моменту установления диагноза более 75 % всех больных раком легкого имеют местнораспространенный или местатический процесс. По данным ВОЗ, на разных этапах лечения до 80 % больных раком легкого нуждаются в ХТ. Ранние исследования эффективности алкилирующих препаратов при НМРЛ показали, что выживаемость больных остается низкой, и до 1980-х годов не было химиопрепаратов, применение которых было эффективным более чем у 20% больных. За последние десятилетия достигнут значительный прогресс, и химиотерапия получает все большее применение в лечении рака легкого, особенно при далеко зашедших его формах.

Эффективность различных схем комбинированной химиотерапии НМРЛ колеблется от 30 до 60%. Наиболее активны комбинации, содержащие производные платины. Использование платиновых режимов улучшает эффективность ХТ диссеминированных и местнораспространенных форм НМРЛ до 30-40% , медиану выживаемости в среднем до 6.5 мес., а появление в 1990-е годы новых цитостатиков (Пеметрексед, таксаны,

Гемцитабин, Топотекан) увеличило эти показатели до 40-60% и 8-9 мес, соответственно.

Современными стандартами химиотерапии НМРЛ считаются режимы, которые включают комбинацию гемцитабина, паклитаксела, доцетаксела, винорелбина, этопозиды или гемцитабина с цисплатином или карбоплатином.

Наиболее распространенные режимы ХТ НМРЛ

Режим	Схема лечения	Интервал между курсами, дни
Этопозид Цисплатин	120 мг/м ² в/в в 1, 3 и 5-й дни 80 мг/м ² в/в в 1-й день	21
Паклитаксел Карбоплатин	175 мг/ м ² в/в в 1-й день за 3 ч AUC 6 в/в в 1-й день	21
Гемцитабин Цисплатин	1000-1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-ой дни 80 мг/м ² в/в в 1-й день	21
Паклитаксел Цисплатин	175 мг/ м ² в/в в 1-й день за 3 ч 80 мг/м ² в/в в 1-й день	21
Доцетаксел Цисплатин	75 мг/м ² в/в в 1-й день 75 мг/м ² в/в в 1-й день	21
Гемцитабин Карбоплатин	1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-ой дни AUC 5 в/в в 1-й день	21
Пеметрексед Цисплатин	500 мг/м ² в/в в 1-й день 75 мг/м ² в/в в 1-й день	21

Из таблицы видно, что преобладают платиносодержащие режимы ХТ, по своей эффективности они практически схожи с неплатиновыми схемами, такими как : Гемцитабин + Таксол, Гемцитабин + Пеметрексед, Таксотер + Гемцитабин, но являются более токсичными, при этом показывая более высокую 1-летнюю выживаемость. Неплатиновые схемы могут использоваться, в случаях, когда препараты платины противопоказаны.

Введение в схему третьего препарата может увеличить эффект лечения, но как правило не увеличивает продолжительность жизни.

В настоящее время все большее значение при выборе режима ХТ уделяют гистологическим подтипам НМРЛ. Так, при плоскоклеточном варианте преимущество имеет схема Цисплатин + Гемцитабин или Доцетаксел + Цисплатин, а при аденокарциноме чаще используют схемы Пеметрексед + Цисплатин или Паклитаксел + Карбоплатин с Бевацизумабом или без него.

При наступлении прогрессирования заболевания, неэффективности проводимой схемы ХТ показано назначение 2-ой линии ХТ. В настоящее время для второй линии ХТ НМРЛ Международной ассоциацией по изучению рака легкого и Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) рекомендованы Пеметрексед (Алимпта), Доцетаксел (Таксотер), Эрлотиниб (Тарцева). Конечно, могут использоваться также Этопозид, Винорелбин, Паклитаксел, Гемцитабин в монорежимах и в комбинации с платиновыми и другими производными, при условии, что они не использовались в первой линии ПХТ.

В качестве третьей линии ХТ может быть рекомендовано лечение Эрлотинибом или Гефитинибом, а так же использование других цитостатиков, не применявшихся ранее.

Таргетная терапия НМРЛ.

В настоящее время могут быть рекомендованы три препарата: ингибиторы EGFR – Эрлотиниб и Гефитиниб и ингибитор VEGF- Бевацизумаб.

Эрлотиниб (Тарцева)- применяют по 150 мг внутрь, длительно, до прогрессирования заболевания.

Гефитиниб (Иресса)- применяют по 250 мг внутрь длительно, также до прогрессирования заболевания.

Бевацизумаб (Авастин)- применяют по 5 мг/кг 1 раз в 2 недели. Может быть использован в комбинации в другими режимами ХТ.

3.2. Химиотерапия мелкоклеточного рака легких (МРЛ) .

Мелкоклеточный рак легкого составляет 15-20 % из всех гистологических форм рака легкого. Классификация и лечение МРЛ существенно отличается от лечения НМРЛ. Это обусловлено следующими факторами :

- МРЛ практически всегда характеризуется быстрым ростом и ранним метастазированием;
- более чем у 90% больных к моменту постановки диагноза выявляются системные проявления заболевания;
- хирургическое лечение у большинства больных не эффективно, так как операцию можно выполнить лишь менее 10% больных;
- основное место в лечении МРЛ занимает химиотерапия, существенно повышающая выживаемость таких больных.

При диагностике МРЛ особое значение имеет оценка распространенности процесса , определяющая выбор тактики лечения. При МРЛ, как и при других формах рака легкого используется стадирование по международной системе TNM, но так как большинство больных с МРЛ, на момент постановки диагноза уже имеют III – IV стадию заболевания, остается актуальной классификация, согласно которой различают больных с локализованным и распространенным МРЛ.

При локализованном МРЛ опухолевое поражение ограничено одним гемитораксом с вовлечением в процесс регионарных и контралатеральных лимфатических узлов корня средостения и ипсилатеральных надключичных лимфатических узлов. Распространенным МРЛ считается процесс, выходящий за пределы локализованного.

Основным методом лечения МРЛ является комбинированная химиотерапия с платиносодержащими схемами, в сочетании с лучевыми методами лечения. Золотым стандартом ХТ для первой линии является схема Этопозид + Цисплатин (EP)/ Этопозид + Карбоплатин (EC), сменившая ранее используемую схему САV. Эффективность современной терапии при

локализованном МРЛ колеблется от 65 до 90%, с полной регрессией опухоли у 45-75% больных и медианой выживаемости 18-24 мес.

Режимы комбинированной ХТ МРЛ.

Режим	Схема лечения	Интервал между курсами
Этопозид Цисплатин	120 мг/м ² в/в в 1, 3 и 5-й дни 80 мг/м ² в/в в 1-й день	1раз в 3 недели
Циклофосфамид Доксорубицин Винкристин	1000 мг/м ² в/в в 1-й день 50 мг/м ² в/в в 1-й день 1.4 мг/м ² в/в в 1-й день	1раз в 3 недели
Циклофосфамид Доксорубицин Этопозид	1000 мг/м ² в/в в 1-й день 45 мг/м ² в/в в 1-й день 100 мг/м ² в/в в 1,2,3-й или 1,3,5-й дни	1раз в 3 недели
Цисплатин Винкристин Доксорубицин Этопозид	25 мг/м ² в/в в 1-й день 1 мг/м ² в/в в 1-й день 40 мг/м ² в/в в 1-й день 100 мг/м ² в/в в 1- 3-й днь	1раз в 3 недели
Паклитаксел Карбоплатин	135 мг/м ² в/в в 1-й день AUC 5 в/в в 1-й день	1раз в 3- 4 недели
Доцетаксел Цисплатин	75 мг/м ² в/в в 1-й день 75 мг/м ² в/в в 1-й день	1раз в 3 недели
Гемцитабин Цисплатин	1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-ой дни 70 мг/м ² в/в в 1-й день	1раз в 3 недели
Иринотекан Циспллтин	60 мг/м ² в/в в 1,8 и 15-ый дни 60 мг/м ² в/в в 1-й день	1раз в 3 недели

У больных с распространенным МРЛ основным методом лечения остается комбинированная ХТ в тех же режимах. Общая эффективность ХТ составляет 70%, но полная регрессия достигается лишь в 3-10% случаев. Для многих больных МРЛ характерно не удовлетворительное общее состояние и/или наличие многих других факторов неблагоприятного прогноза. Клинические исходы в этих случаях неутешительны. Подходы к лечению включают в себя применение низких доз препаратов и уменьшение продолжительности цикла.

Несмотря на высокую чувствительность к химио- и лучевой терапии, МРЛ, как правила рецидивирует, и в таких случаях выбор терапевтической тактики зависит от ответа на первую линию ХТ, интервала времени, прошедшего после ее окончания, и от характера распространения опухоли (локализации метастазов). Принято различать больных с чувствительным рецидивом МРЛ, имевших полный или частичный ответ от первой линии ХТ и прогрессирующее не ранее чем, через 3 месяца после завершения первой линии, и больных с рефрактерным рецидивом, пациенты прогрессирующие в процессе первой линии или менее чем через 3 месяца после ее окончания.

При чувствительном рецидиве рекомендовано повторное применение той же схемы ХТ. При рефрактерном рецидиве целесообразно сменить схему ХТ.

4. Оценка лечебного действия химиотерапевтических препаратов.

Основным показателем эффективности лечения, считают улучшение качества жизни пациентов и увеличение медианы выживаемости больных со злокачественными опухолями.

В последнее время особое значение придается оценке качеству жизни больных в процессе химиотерапевтического лечения. Для оценки качества жизни используют специальные анкеты (EORTC- EORTC QLQ- 30). Анкета

состоит из 30 основных вопросов, которые характеризуют качество жизни. Пациенты заполняют данные анкеты на всем протяжении ХТ лечения.

Традиционно в течении длительного времени для оценки объективного эффекта ХТ использовались критерии комитета экспертов ВОЗ. При этом применялась оценка размера опухоли и метастазов как производное двух наибольших перпендикулярных диаметров. С 2000 г в международных клинических исследованиях стала использоваться новая методика оценки эффективности терапии солидных опухолей по шкале Recist 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) пересмотренная в 2009 г. Определяют наибольший размер 5 очагов поражения. Сумма диаметров до лечения является базовым показателем и сравнивается с ним после лечения.

Критерии эффективности по шкале Recist:

1. Полный эффект- исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 недель.
2. Частичный эффект- уменьшение измеряемых очагов на 30% или более.
3. Прогрессирование- увеличение на 20% наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированной за время наблюдения, или появление новых очагов.
4. Стабилизация- нет уменьшения, достаточного для оценки как частичный эффект, или увеличения, которое можно расценить как прогрессирование.

Оценка продолжительности эффекта.

1. Время до прогрессирования- это период от начала терапии до первых признаков прогрессирования заболевания.
2. Продолжительность полной или частичной ремиссии –отсчитывают от даты, когда она впервые зарегистрирована, до даты, когда установлено прогрессирование.
3. Длительность стабилизации- считается от первого дня начала лечения до даты, когда отмечено прогрессирование.

Список литературы.

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний/ Под ред. Н.И.Переводчиковой.-3-е изд., доп. и пер.-М.: Практическая медицина , 2011.-С.21-32,139-148
- 2.Справочник по онкологии/ Под ред. Д. Кессиди, Д. Биссета, Р.А. Дж. Спенса, М. Пейн; пер. с англ.В.Ю. Халатова; под ред. проф. В.А.Грбуновой.- М.:ГЭОТАР- Медиа, 2010.-С.124-139
- 3.А.Н. Струков, М.Л. Гершанович, М.А. Бланк, О.А. Бланк, Е.В. Махнова. Противоопухолевые лекарственные средства./Под ред. М.Л. Гершановича и М.А.Бланка. –Спб: НИКА. 2011.656 с.
- 4.Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при начальных и местнораспространенных стадиях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). / L. Crino, W. Weder, J. van Meerbeeck & E. Felip, 2010
5. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при мелкоклеточном раке легкого (МРЛ)./ M. Sørensen, M. Pijls-Johannesma, E. Felip, 2010
- 6.Сакаева Д.Д., Лазарева Д.Н. Клиническая фармакология в онкологии.- М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007.- 336 с.