

## ПРИНЦИПИ ХІМІОТЕРАПІ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ПРИНЦИПИ ХІМІОТЕРАПІ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН – Викладено сучасні принципи хіміотерапії злоякісних пухлин: формування разових і сумарних доз цитостатиків, необхідність необґрунтованої редукції їх величини залежно від особливостей лімітованої токсичності медикаментозного лікування.

ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ – Изложены современные принципы химиотерапии злокачественных опухолей: формирование разовых и суммарных доз цитостатиков, необходимость обоснованной редукции их величин в зависимости от особенностей лимитированной токсичности медикаментозного лечения.

PRINCIPLES OF CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT TUMOURS – The modern principles of cancer chemotherapy are presented: formation of single and total doses of cytostatics the choice and correction of doses, the types of doses, adequate and necessary modifications of the doses respectively to their toxicity.

**Ключові слова:** злоякісні пухлини, хіміотерапія, принципи.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, химиотерапия, принципы.

**Key words:** malignant tumors, chemotherapy, principles.

Сучасна історія хіміотерапії (ХТ) злоякісних пухлин розпочалася після завершення Другої світової війни [6, 7]. У 50-60 роках минулого сторіччя було принципово встановлено, що за допомогою ХТ можливо вилікувати окремих хворих на деякі види пухлини у дорослих та дітей. А при порівнянні з симптоматичним лікуванням ХТ у ряді випадків збільшила тривалість та якість життя пацієнтів на дисеміновані (метастатичні) форми хвороби.

Сьогодні цитостатичні препарати стали невід'ємним компонентом у лікуванні при багатьох локалізаціях пухлинного процесу та гемобластозах. Хіміотерапію застосовують з різною метою: 1. Для самостійного лікування хворих на занедбані стадії хвороби (дисемінація), коли операція, променева терапія неефективні; 2. Як доповнення до радикальних операцій та променевої терапії (ад'ювантна терапія) [5, 10]; 3. Як показник індивідуальної чутливості пухлини *in vivo* до цитостатиків при лікуванні місцевопоширеного процесу (неoad'ювантна терапія) [2, 8].

Хіміотерапія злоякісних пухлин базується на певних експериментальних та клінічних засадах, які не залежать від мети лікування. Незнання принципів ХТ, нехтування ними є причиною відсутності або низької ефективності, погіршення якості життя пацієнтів та, навіть, їх смерті. Все це дискредитує ХТ як в очах лікарів, так і, особливо, пацієнтів.

Встановлено, що ефективність ХТ залежить від індивідуальної чутливості пухлини до даних ліків. Розрізняють високу, помірно чутливі пухлини до ХТ та резистентні до неї. Інформацію про спектр чутливості пухлини до конкретного препарату отримуємо на підставі результатів ретельно спланованих клінічних експериментів на онкологічних хворих (II та III фази досліджень). Це стосується як нових оригінальних препаратів, так і вже відомих, якщо вони виступають в новій комбінації, іншому способі їх застосування. Не кожна емпірично сформована комбінація, навіть з ефективних препаратів, виявиться корисною. Практично, у випадку наявності декількох препаратів проти конкретно пухлини, перевагу надають тому, якому притаманна найбільша ефективність, мінімальна токсичність та вигідніший для хворого спосіб його застосування. Лікування хворого завжди необхідно розпочинати з найбільш ефективних препаратів та їх комбінацій – так звана перша лінія ХТ.

Кожна злоякісна пухлина є гетерогенним утворенням. Це стосується різноманітних параметрів: морфологічно будови, ступеня злоякісності (категорія G), кінетичних, генетичних, молекулярних особливостей. При деяких пухлинах існують певні гістологічні варіанти, які мають альтернативну чутливість до одного і того ж препарату або схеми (протоколу) лікування.

Ефективність ХТ залежить від величини пухлинного навантаження на організм. Для остаточного вилікування онкологічного хворого необхідно зменшити його величину до нуля або настільки малого рівня (не вище  $10^5$ ), щоб власна система захисту змогла знищити залишок злоякісних клітин.

Результати лікування хворого цитостатиками обернено пропорційні кількості злоякісних клітин в його організмі. Це стосується як дисемінованих форм хвороби, так і початкових стадій. У великих за розмірами пухлинах величина проліферативного пулу зазвичай дуже мала, інколи менше 1%, а переважна більшість цитостатиків діють тільки на клітини, які діляться. Встановлено, що чим менша величина пухлини, тим більша в ній частка клітин, які знаходяться в мітотичному циклі і супроводжується зростанням чутливості пухлини до ХТ.

При ад'ювантній ХТ саме проліферуюча фракція клітин "залишкових мікрOMETASTAZIV" є об'єктом лікування. Тим не менше в доклінічних мікрOMETASTAZIV є певна частка клітин, які тимчасово вийшли з мітотичного циклу і які, як показує практика, можуть себе клінічно проявити через 10 і більше років після закінчення лікування і стати причиною смерті хворого. В склад пухлини входить також пул клітин, який назавжди вийшов з мітотичного циклу. Такі клітини також не чутливі до цитостатиків. Не кажучи про те, що в тій же пухлині можуть існувати клони клітин, резистентних до ХТ. Про це свідчать результати лікування хворих, у яких в короткі проміжки часу після закінчення ад'ювантної ХТ наступило прогресування хвороби. Як правило, це віддалені метастази, але вони вже не реагують на препарати та схему ХТ, яка була використана під час первинного лікування.

Серед практикуючих лікарів укорінилася думка про те, що злоякісні клітини (лейкемічні, ракові, саркомні) діляться швидше від їх нормальних попередників. Насправді, така думка є некоректною. Розробка методів визначення тривалості мітотичного циклу і їх адаптація до потреб клініки показала, що злоякісні клітини діляться повільніше за нормальні, мають відносно невелику фракцію росту [3] (див. табл. 1).

Ріст експериментальних пухлин зі 100% вмістом постійно проліферуючих клітин (лейкоз мишей L1210) описується експотенціальною кривою. Встановлено, що одна доза препарату знищує певну кількість клітин пухлини, а лише певну частку, наприклад, з  $10^{10}$  клітин до  $10^8$  і ця частка не залежить від величини утвору [13]. Кінетику росту злоякісних пухлин людини описує крива Гомперца: по мірі збільшення маси пухлини величина проліферуючої фракції зменшується, що призводить до сповільнення та навіть припинення росту [12]. У випадку перебування хворого у фазі спокою (G0) дія більшості цитостатиків на пухлину суттєво знижується або повністю припиняється.

Таблиця 1. Тривалість фаз мітотичного циклу нормальних та злоякісних клітин ( в годинах )\*

Фаза	Нормальна гемопоетична клітина	Лейкемічна клітина	Солідні пухлини	
			низькодиференційовані	виськодиференційовані
G 1	2	3-8	2-8	8-13
S	5-7	12-26	5-20	20-40
G 2	біля 2	3	2-3	4-7
M	до 1	до 4	0,4-0,7	1-2
T мц	9-13	20-60	14-70	70-240
T x 2	біля 7 діб	до 20 діб	20-40 діб	1 60-210 діб
IM	16-20 %	20-35 %	6-20 %	1-5 %

Примітки: 1. Тмц – тривалість мітотичного циклу. 2. Т x 2 – час подвоєння розмірів пухлини. 3. IM – індекс мітки <sup>3</sup>H-тимідином. (Наведено за А.І. Гнатишаком зі співавторами [3]).

На початку ери становлення ХТ злоякісних пухлин та лейкемії арсенал препаратів був представлений поодинокими препаратами. Їх інтенсивно вивчали на експериментальних моделях та в клініці. Лікування проводили одним препаратом (монотерапія) у вигляді одного або декількох послідовних курсів з перервою між ними, що тривала 1,3-3 місяці. Це дозволило визначити їх переносимість та спектр побічних дій, відпрацювати принципи формування разової та курсової дози, оцінити терапевтичний ефект. Зазвичай монохіміотерапія дозволяє отримати переважно часткову регресію пухлини та метастазів не більше ніж у 15-30 % хворих.

При монотерапії разові дози препаратів, оптимальний спосіб та ритм їх введення встановлені на підставі результатів попередньо проведених клінічних досліджень II-III фази. Ця доза вважається оптимальною і стандартною. У кожного конкретного хворого величина є індивідуальною, оскільки залежить від поверхні тіла пацієнта (рекомендована стандартна доза множить на квадратний метр поверхні тіла). Остання визначається за допомогою спеціальних таблиць на підставі кореляції зросту (см) та ваги (кг).

Довільне збільшення разової дози протипухлинних препаратів неможливе із-за появи гостро токсичності. Цитостатикам характерна обмежена вибіркова дія. Їх терапевтичний індекс низький і у кращому випадку не перевищує 5, в той час як при ХТ інфекційних захворювань він дорівнює 100 і навіть більше. Існує дуже мало цитостатиків, зокрема циклофосфан і метотрексат, для яких величина разової дози може коливатися у досить значних межах, але при цьому, як правило, змінюється ритм введення препарату, тривалість їх застосування. Спосіб введення препарату залежить від його розчинності, ритм – від токсичності та особливостей метаболізму, фармакокінетики.

Курсова доза протипухлинних цитостатиків не є чітко фіксованою і може знаходитися в достатньо широких межах. Це не означає, що у кожного хворого необхідно намагатися застосувати саме максимальну сумарну дозу препарату. Курсова доза протипухлинних препаратів визначається моментом появи лімітованої побічної дії конкретного препарату [4].

Досить часто зустрічаються випадки, коли лікар або пацієнт схильні зменшувати разові дози протипухлинних препаратів через переконання, що і малі дози ефективні, але при цьому не викликають або зменшують побічні ефекти. У разі ХТ злоякісних пухлин такий підхід є помилковим.

Суворе дотримання оптимальної дози цитостатиків в плані моно- та комбінованої ХТ є запорукою її ефективності при лікуванні дисемінованих (метастатичних), ранніх (ад'ювантна ХТ) та місцевопоширених форм хвороби (неоад'ювантна ХТ).

Ще одним важливим фактором, від якого залежить ефективність лікування, є інтенсивність дози протипухлинних препаратів [11]. Підставою даного підходу стали результати ад'ювантно ХТ раку молочної залози за схемою 6 циклів ЦМФ. Під інтенсивністю дози розуміють дозу протипухлин-

ного препарату, яка введена хворому за одиницю часу ( мг/м<sup>2</sup>/тиждень) незалежно від схеми лікування та способу введення. Для кожної схеми ХТ розраховують стандартну інтенсивність дози, яка вважається оптимальною і яку намагаються застосувати. Порівнюють з фактичною дозою, яка введена конкретному хворому. Фактична інтенсивність дози враховує редукацію стандартно разової дози по тій чи іншій причині, збільшення інтервалів між окремими циклами та їх кількість. Залежність результатів лікування від інтенсивності дози виявлена при цілому ряді злоякісних пухлин та гамобластозах – при збільшенні інтенсивності дози результати лікування покращуються. Поняття про інтенсивність дози не можна асоціювати з ескаляцією дози цитостатиків. Остання супроводжується суттєвим зростанням токсичності. Для отримання максимального терапевтичного ефекту необхідно застосовувати адекватні стандартні дози цитостатиків.

Лікувати хворих протипухлинними препаратами повинен лише лікар, який має відповідну підготовку і досвід їх застосування. Немає такого цитостатика, у якого була б відсутня побічна дія на нормальні органи та тканини. Більшість з них пригнічують гемопоєз і тому схеми ХТ пухлин розробляють виходячи з кінетики відновлення кровотворення. Тим не менше, кожен з цитостатиків може мати свою специфічну токсичну дію. Це вимагає від лікаря, який проводить ХТ, детально знати усі особливості побічної дії кожного препарату, оскільки ускладнення лікування, а не хвороба, можуть стати причиною смерті пацієнта.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ та Міжнародного протипухлинного союзу розрізняють наступні ступені побічної дії протипухлинних препаратів:

- ступінь 1 – мінімальні зміни у самопочутті, зі сторони тих чи інших органів та систем, які не впливають на загальний стан хворого;
- ступінь 2 – помірні зміни, які порушують нормальну активність та загальний стан хворого, викликають помітний вплив на лабораторні показники, що вимагає відповідної корекції дози цитостатиків;
- ступінь 3 – різкі порушення, які вимагають відповідного активного симптоматичного лікування та припинення ХТ;
- ступінь 4 – небезпечні для життя побічні прояви та ускладнення, які вимагають негайно припинити ХТ;
- ступінь 5 – смерть хворого від ускладнень, зумовлених ХТ.

До життєво небезпечних токсичних ефектів відносять наступні види побічних проявів протипухлинних препаратів: гастроентерологічні (зустрічаються у 92 % пацієнтів), мієлосупресія – у 88 % хворих, гепатотоксичність – 52 % спостережень, кардіотоксичність – 40 % хворих, нефротоксичність – 40 %, нейротоксичність – у 28 %, легенева токсичність – 20 % та інші (загальні, дерматологічні, алергічні).

У більшості хворих – другий ступінь токсичних проявів протипухлинного лікування, зокрема з боку гемопоєзу, є показанням до тимчасової в межах циклу редукації разової дози застосованих цитостатиків, а не до припинен-

ня лікування. Існують інші клінічні показання для редукції разової дози цитостатиків: жовтяниця, помірна печінкова та ниркова недостатність та інші.

Третій ступінь токсичних ефектів є сигналом до припинення ХТ та застосування інтенсивного симптоматичного лікування.

Поступово знання, отримані на підставі вивчення моноклімотерапі та експериментальних досліджень, дозволили перейти до розробки комбінованих схем ХТ (поліхіміотерапія). Метод передбачає одночасне або послідовне в межах одного курсу або циклу застосування кількох цитостатиків. Кожен з них повинен бути активним при даній локалізації пухлини в монорежимі. Бажано, щоб препарат мав здатність викликати повну регресію процесу. Цитостатики повинні мати різний механізм дії на молекулярному рівні, оскільки завдяки цьому зростає глибина пошкодження ракових клітин та одночасно вдається подолати природну стійкість окремих клітинних клонів пухлини до того чи іншого препарату. Вони також повинні мати різний спектр токсично дії, за рахунок чого зменшується ризик смертельних ускладнень з боку одного і того ж органа, хоча зростає  $x$  спектр. Ефективність такого лікування, як правило, вища за монотерапію.

Найбільшого поширення набув *цикловий інтермітуючий спосіб* хіміотерапії, тобто проведення відносно коротких циклів лікування з  $x$  обов'язковим повторенням через певні проміжки часу.

Разові дози цитостатиків в межах кожного циклу повинні бути оптимальними.  $x$  конкретні величини вже встановлено на підставі результатів II фази клінічних досліджень. Необхідно пам'ятати, що згідно з законами кінетики зниження дози препарату удвічі призводить до десятикратного збільшення клітин, які уціліють після ХТ. Самовільна редукція лікарем разової дози препаратів з метою зменшення токсичності лікування є хибною і призводить до втрати його ефективності.

До негативного результату лікування призводить збільшення інтервалів між циклами. Вони повинні бути однаковими і не перевищувати час, необхідний для відновлення пошкоджень в нормальних тканинах, перш за все гемопоезу. Відомо, що репарація пошкоджень в клітинах пухлини відстає в часі та інтенсивності від аналогічних процесів нормальних клітин. Тому кожен наступний цикл хіміотерапії поглиблює пошкодження в пухлині і ніби заново діє на нормальні структури. Як правило, тривалість перерви між окремими циклами ХТ становить від 2 до 3 тижнів і залежить від особливостей механізму дії окремих цитостатиків, які входять в конкретний терапевтичний протокол.

Повноцінний курс лікування складається з декількох циклів терапії, після проведення яких і визначають його ефективність. Оптимальна  $x$  кількість встановлена не емпірично, а ґрунтується на підставі попередньо отриманих результатів II та III фаз клінічних експериментів. *Довільне зменшення кількості циклів також призводить до втрати ефективності лікування.*

Лімітовані види токсичності можуть виникнути після проведення декількох або навіть одного циклу комбіновано ХТ. Передбачити заздалегідь це не можливо. В таких випадках *необхідно вдаватися до обґрунтованої, як правило тимчасової, корекції разової дози препарату, а не припиняти лікування або збільшувати тривалість перерви між циклами.* Необґрунтоване збільшення перерви між черговими циклами ХТ призводить до зменшення інтенсивності дози і ефективності лікування.

Природна резистентність пухлини до ХТ є важливою клінічною проблемою. В основі лежать нестабільність генному ракових клітин та відповідні цитогенетичні порушення. Математичні розрахунки показали, що мутації, які призводять до виникнення резистентності, вже виникають при

масі пухлини в межах  $10^3$ - $10^6$  клітин, а клінічній діагностичі доступні пухлини, які містять  $10^9$  і більше клітин [9]. Резистентні до ХТ злоякісні клітини існують навіть у невеликих за розмірами пухлинах.  $x$  наявність і є причиною виникнення рецидиву після того, як проведений курс ХТ викликав 100 % клінічну регресію пухлини.

Отримана інформація має наступні практичні наслідки. Для лікування необхідно застосовувати препарати, які повинні мати різні механізми протипухлинної дії і які не викликають перехресну резистентність. Практично це можна реалізувати декількома наступними підходами: а) одночасно застосовувати як можна більше препаратів, які мають різний механізм дії; але при цьому зростає токсичність лікування; б) вдаватися до почергового введення цитостатиків (альтернуючі схеми – ab/cd/ab/cd і так далі); в) вводити  $x$  послідовно – декілька повноцінних циклів препаратами з одним механізмом дії, а опісля – з іншим (наприклад – ab – ab – ab – ab/ cd – cd – cd – cd). В практичному відношенні найбільш корисним виявилось послідовне введення протипухлинних препаратів.

Важливим, і поки що остаточно не вирішеним питанням, залишається оптимальна тривалість паліативної ХТ. Що робити, коли у хворих на дисеміновані форми раку отримано повну регресію проявів хвороби? Один підхід передбачає припинення лікування і паузу до появи нових ознак прогресування або рецидиву і лише тоді застосувати ХТ, як правило на підставі схем резервної лінії (якщо вони є). Другий – продовжувати лікування. Яким воно повинно бути і яка його тривалість? За продовження лікування на підставі схеми, за допомогою якої вдалося добитися повної регресії, вказують дані кінетики (знищується певна частка, а не кількість злоякісних клітин). Очевидно, що у разі необґрунтованого припинення ХТ ми не доловимо хворих. А можлива інша ситуація – вдалося знищити усі 100 % чутливих до ХТ клітин. Тоді не має сенсу продовжувати лікування, тим більше що воно завжди має небезпеку виникнення серйозних побічних проявів.

Якщо допустити, що після проведеного ефективного лікування залишився лише клон резистентних до ХТ клітин, то необхідно переходити на інші схеми ХТ. В такій ситуації відразу постає запитання, чи існують інші високоефективні варіанти ХТ, яка  $x$  токсичність і якою повинна бути тривалість лікування. Сьогодні ми ще не маємо обґрунтованої відповіді на ці запитання. Очевидним є лише те, що у випадку прогресування хвороби на фоні ХТ, лікування на основі попередньої схеми необхідно припинити.

Що торкається ад'ювантно ХТ, то на моделі раку молочно залози доказано, що ефективність допоміжного лікування за схемою ЦМФ протягом 6 місяців (6-ЦМФ) відповідає результатам більш тривалого  $x$  застосування (протягом 12 місяців – 12-ЦМФ). Дані кінетики вимагають розпочинати ад'ювантну ХТ як можливо швидше після хірургічного втручання – не пізніше 4 тижнів [10]. Не з'ясовано доцільність повторного застосування АХТ на фоні вже існуючої клінічної ремісії після повноцінного закінчення первинного допоміжного лікування. Адже, як відомо з практики, прогресування хвороби після хірургічного втручання і АХТ може наступити через багато років. Результати ад'ювантно гормонотерапії раку молочно залози свідчать про доцільність більш тривалого проведення допоміжного лікування – хоча би п'ять років. Але так довго проводити ХТ не можливо з огляду на побічну дію цитостатиків.

На закінчення необхідно розглянути ще одне питання, яке має відношення до медикаментозного лікування в онкології. При дисемінованих (метастатичних) формах раку досягнення повної ремісії (так звана кл. гр. Ш) є першим кроком до збільшення тривалості життя. Ні один хворий не був вилікуваний без попереднього досягнення 100 % регресії. Певний відсоток пацієнтів (при раку молочно залози 5-10 %) буде знаходитися в ремісії достатньо тривалий

Таблиця 2. Значення сумарно дози цитостатиків на ефективність хіміотерапі дисемінованих форм раку молочно залози (наведено за S.E. Jones, 1982)

Терапевтичний протокол	1. Відсоток від загально сумарно заплановано дози цитостатиків
	2. Показник ефективності
CMF	1. <65 % 65-84 % >85 %
	2. 35 % 53 % 67 %
FAC ± IT*	1. < 80 % 81-99 % 100 %
	2. 53 % 60 % 69 %

Примітка. 1 – IT – \* імунотерапія.

час. Чи повна регресія у відповідь на проведене лікування рівнозначна вилікуванню пацієнта? Очевидно, що ні. Ознаки прогресування зазвичай виникають вже протягом найближчих 24 місяців. Якою повинна бути лікувальна тактика у випадку отримання повно ремісії? Немало дослідників рекомендують обмежити тривалість паліативно ХТ двома роками. А на підставі якої схеми? Попередньо або інше? На ці питання ми поки що не маємо однозначної відповіді.

Подібна ситуація виникає і при проведенні ад'ювантно ХТ. Згідно з результатами контрольованих рандомізованих досліджень ясне одне – запорукою ефективності є проведення ХТ на основі схем першо лінії з ретельним дотриманням протоколу лікування (дози, перерви між циклами, х кількість). Пропозиції вітчизняних дослідників про відстрочку початку ад'ювантно хіміотерапі або відкладення чергового циклу до 3, а пізніше 6 і більше місяців, не мають під собою обґрунтовано бази. Експериментально та клінічно доведено, що навіть під час перерви між циклами (курсами) лікування залишкові вогнища пухлини ростуть швидше. Тим більше х кількість зростає, якщо тривалість перерви між циклами (курсами) буде становити не 2-4 тижні, а декілька місяців. Роботами останніх років показано, що зменшення перерви між циклами до 2 тижнів замість 3 (рак молочно залози – доксорубіцин + циклофосфан + паклітаксел) супроводжується зростанням загального та безрецидивного виживання хворих, як в плані ад'ювантного, так і паліативного лікування.

Таким чином, необхідно старатися зберегти цільність конкретно схеми (протоколу), вдаватися до обґрунтовано тимчасово короткочасно корекції разових доз протипухлинних препаратів, оскільки самовільне відступлення від його оригінальних параметрів (разові дози, інтенсивність дози, ритм і спосіб введення в межах циклу, перерви між

ними, х кількість) будуть мати один і той же результат – зменшення або повна втрата ефективності лікування [1].

ЛІТЕРАТУРА

1. Айман Нехме. Влияние параметров терапевтического протокола на эффективность адъювантной химиотерапии рака молочной железы // Лікарська справа - Врачебное дело. – 1999. – 4. – С. 137-142.
2. Білінський Б.Т., Савран В.Р. Принципи неoad'ювантного лікування злоякісних пухлин // Тези доповідей IX з'їзду онкологів України. Вінниця, 13-15 вересня 1995 р. – Ки в, 1995. – С. 384.
3. Гнатышак А.И., Билынский Б.Т., Савран В.Р. Индивидуализация медикаментозного лечения онкологических больных. – Киев: Здоров'я, 1985. – 158 с.
4. Ларионов Л.Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей. – М: ГИМЛ, 1962. – 463 с.
5. Савран В. Р. Становлення, принципи та сучасний стан ад'ювантно хіміотерапі злоякісних пухлин // AML, 1996. – II, 1. – С. 76-78.
6. Farber S., Diamond K., Marker R.D., Sylvester R.F., Wolff J.A. Temporary remissions in the acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin) // New. Engl. J. Med. – 1948. – Vol. 238. – P. 787.
7. Gilman A., Philips F.S. The biological action and therapeutic applications of the b-chloroethylamines and sulfides // Science. – 1946. – Vol. 103, № 2675. – P. 409-415.
8. Goldie J.H. Scientific basis for adjuvant and primary (neoadjuvant) chemotherapy // Semin. Oncol. – 1987. – Vol. 14. – P. 1.
9. Goldie J.H., Coldman A.J. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to the spontaneous mutation rate // Cancer Treat. Rep. – 1979. – Vol. 63. – P. 1727.
10. Goldie J.H., Coldman A.J. Theoretical consideration regarding the early use of adjuvant chemotherapy // Recent Results Cancer Res. – 1986. – Vol. 103. – P. 30.
11. Hryniuk W.M. Average relative dose intensity and the impact on design of clinical trials // Sem. Oncol. – 1987. – Vol. 14. – P. 65.
12. Norton L.A. A Gompertzian model of human breast cancer growth // Cancer Res. – 1988. – Vol. 48. – P. 7067.
13. Skiper H.E. Kinetics of mammary tumor cell growth an implication for therapy // Cancer. – 1971. – Vol. 28. – P. 1479-1499.