

Дистанційну ПТ проводили на апараті РОКУС-М або АГАТ-Р1, РОД — 2 Гр, СОД — 40–50 Гр, 5 разів на тиждень. Від брахітерапії підводили дозу 20–30 Гр, найоптимальнішою вважали дозу 2,5–3,0 Гр, при підведенні якої спостерігалось повільне наростання місцевих променевої реакції та задовільна динаміка регресії пухлини. Критичною точкою вважали екзофітну частину пухлини та поверхню слизової оболонки. Для розрахунку глибинних доз і формування стандартного взаєморозташування стомастатів використовували «Атлас дозних розташувань» (Москва, 1999). Сеанси брахітерапії проводили 5 разів на тиждень: щоденно або через 1 день. Для проведення брахітерапії використовували апарат АГАТ-ВУ1 у стандартному виконанні, із застосуванням стандартних ендостатів при 1–2–3-канальному опромінюванні. Для кожного хворого виготовляли індивідуальний муляж-аплікатор з акрилових пластмас. Це дозволяло багаторазово повторювати вибрану лікувальну ситуацію, точно фіксувати стомастати в ротовій порожнині відносно пухлини, проводити лікування у важкодоступних місцях розташування пухлин: задня третина дна рота, корінь язика, м'яке піднебіння, бічна стінка ротоглотки. Для виготовлення муляжу-аплікатора перед початком променевої лікування робили індивідуальний відбиток пухлинного поля та прилеглих до нього структур за допомогою гіпсу, формували шаблон з воску з імітаторами стомастатів для створення внутрішніх каналів згідно з вибраною тактикою лікування. Муляж-аплікатор виготовляли з акрилових пластмас, використовуваних у зубопротезній практиці.

Після проведеного курсу поєднаної ПТ або паліативного курсу брахітерапії у всіх випадках сталося значне зменшення розмірів пухлин (до 50–75 %) , а в окремих випадках (всього 41) — повна регресія. В 163 хворих (77 %) при подальшому спостереженні виявлено значне поліпшення якості життя — зменшення больового синдрому, поліпшення харчування та подовження терміну життя на 1–3 роки.

Таким чином, при наявності технічних можливостей для виготовлення індивідуального муляжу-аплікатора, апарат АГАТ-ВУ1 зі стандартним набором ендостатів можна використовувати для брахітерапії злоякісних пухлин слизових оболонок ротової порожнини різних локалізацій. Виготовлення індивідуального муляжу-аплікатора дозволяє створити стандартні багаторазово відтворювані конфігурації донного поля, збільшити відносну глибинну дозу, точно фіксувати стомастати відносно пухлини. Отже, використання брахітерапії у випадках залишкових та рецидивних пухлин дозволяє поліпшити якість та подовжити тривалість життя цієї категорії хворих.

Література

1. Короткевич Є.О., Океанова М.І. Нові технології контактної променевої терапії у Республіці Беларусь // УРЖ. — 1999. — Т. VII, вип. 1. — С. 40–41.
2. Образцов І.Г., Бердова Т.Л., Кальбус І.О., Решетнікова Т.М. // Там же. — 2005. — Т. XIII, вип. 3. — С. 358–361.

3. Івчук В.П., Соколовська М.В. // Там же. — 2006. — Т. XIV, вип. 3. — С. 337–339.
4. Галай О.О., Білинський Б.Т., Дурач В.А. та ін. // Там же. — 2009. — Т. XVII, вип. 3. — С. 275–277.
5. Івчук В.П., Соколовська М.В., Синюшкіна Л.М. // Там же. — С. 293–296.

В.С. Іванкова, Л.М. Барановська, О.М. Іванкова, Н.П. Доценко

Національний інститут раку, Київ

Сучасні підходи до консервативного лікування місцево-поширених форм раку грудної залози

Contemporary approaches to conservative treatment for local breast cancer

Summary. Effective methods of conservative treatment for local breast cancer (BC) at application of a complex of cytostatic methods are shown. One hundred and three patients with BC were treated. The patients of group 1 (36 persons) were administered chemoradiation therapy (DRT and two sessions of PCT using modified FAC protocol). In the patients from group 2 (35 persons), DRT was administered against a background of cytostatic drug Ftorafur in a radiomodifying dose. The controls (32 patients) were administered only radiation therapy. Significant increase of the tumor regression in patients with local BC at CRT and radiation therapy against a background of Ftorafur administration was noted.

Key words: breast cancer, chemoradiation therapy, radiomodification.

Резюме. В статті показані ефективні способи консервативного лічення больних місцево-распространенными формами рака грудной железы (РГЖ) при условии использования комплекса цитостатических методов. Представлено достоверное увеличение регрессии опухоли у больных местно-распространенным РГЖ при использовании химио- и лучевой терапии на фоне применения радиомодификатора — фторафура.

Ключевые слова: рак грудной железы, химиолучевая терапия, радиомодификация.

Ключові слова: рак грудної залози, хемопроменева терапія, радіомодифікація.

Проблема лікування раку грудної залози (РГЗ) набуває все більшої актуальності — ця патологія займає перше місце у структурі онкологічної захворюваності жінок більшості економічно розвинених країн світу [1, 2]. За останнє десятиріччя в Україні рівні показників захворюваності й смертності від РГЗ залишаються високими: у 2007 р. зареєстровано 15 321 випадків злоякісних новоутворів грудної залози — 61,2 на 100 тис. жіночого населення, а смертність від РГЗ становила 30,2 [1]. На жаль, ці рівні показників гірші, ніж у розвинених країнах — навіть 20-річне виживання у загальній групі хворих США вище, ніж п'ятирічне в Україні. Одна з причин — це розподіл хворих за стадіями: дотепер у нашій країні приблизно третина з них при першому зверненні має III або IV стадії хвороби (у США — 8 %). Разом з тим і при аналогічних стадіях у США виживання хворих на РГЗ вище, ніж в Україні [2]. Тому такими важливими є пошук і розробка нових методів протипухлинного лікування, спрямованих на підвищення його ефективності.

Для забезпечення проведення лікування за радикальною програмою хворих на РГЗ важлива роль належить дистанційній променевої терапії (ДПТ) як одній з основних складових комбінованого і комплексного лікування [2, 3]. Проте її можливості обмежені толерантністю оточуючих пухлину нормальних тканин і зниженням радіочутливості (РЧ) клітин пухлини при збільшенні об'єму первинного вогнища. Для подолання цих причин перспективним вважається застосування різноманітних додаткових впливів (фізичних, хемічних), що дозволяють селективно підвищити РЧ клітин пухлини [4]. Дослідження, які широко розгорнулись у галузі вивчення різноманітних радіомодифікуючих засобів, показали, що серед хемічних радіомодифікаторів значний радіосенсибілізуючий ефект притаманний деяким цитостатикам, наприклад, препаратам фторпіримідинового ряду (флуоропіримідинам) [5].

На сьогодні все частіше застосовують комплексний підхід до лікування злоякісних новоутворів грудної залози. При місцевому-поширених, неоперабельних формах РГЗ перевагу надають застосуванню системної хемотерапії у поєднанні з променевою (ПТ) та гормональною терапією (ГТ) [2, 3]. При такому поєднанні досягається адитивність загального і місцевого ефектів, тобто вплив медикаментозного та променевого компонентів, спрямованих, як на первинне вогнище (пухлину), так і на мікрометастази [6, 7]. Разом з тим застосування поліхемотерапії (ПХТ) під час проведення ДПТ пов'язане з високим ризиком виникнення токсичних ускладнень III–IV ступенів з боку крові й шкіри [8].

Для проведення медикаментозної цитостатичної терапії місцевому-поширених форм РГЗ (МП РГЗ) найчастіше використовують такі препарати першої лінії, як метотрексат, доксорубіцину гідрохлорид, циклофосфамід і флуороурацил. Проте останнім часом більшість дослідників доводять переваги застосування схем ПХТ з використанням антрациклінів, так званих схем ФАС або ФЕС (флуороурацил, доксорубіцину гідрохлорид/епірубіцину гідрохлорид, циклофосфамід) як препаратів першої лінії цитостатичної терапії, що дозволяє дещо покращити безпосередні й віддалені результати лікування порівняно з використанням традиційної схеми CMF [3]. Але й дотепер залишається відкритим питання про оптимальне поєднання ДПТ і ПХТ, термін проведення повторних курсів ПХТ і доцільність застосування на першому етапі комплексної терапії хворих на МП РГЗ такого агресивного методу лікування [9, 10].

Метою роботи було оцінити ефективність і безпечність хемопроменевої терапії (ХПТ) із застосуванням антрациклінів, а також препарату фторпіримідинового ряду (фторафуру) як радіомодифікатора при консервативному лікуванні хворих на місцевому-поширених рак грудної залози.

За період з 2006 по 2009 рік у відділенні клінічної радіоонкології було проведено лікування 103 жінок з місцевому-поширеним РГЗ. В залежності від тактики

лікування хворі були розподілені на 3 групи: жінкам 1-ї основної групи з поширеністю процесу T1-4N1-3M0 проводили ДПТ та ПХТ за схемою «модифікованої» ФАС (36 пацієнток), 2-ї основної групи (T1-3N0-2M0) — ДПТ за радикальною програмою на фоні цитостатичного препарату «Фторафур» (800 мг зранку і 400 мг увечері) з метою радіомодифікації (35 хворих), жінкам 3-ї контрольної групи (T2-4N0-2M0) — тільки ДПТ (32 хворі), які проходили курс лікування у 1996–1998 рр. (архівний матеріал інституту). До 2-ї і 3-ї групи ввійшли хворі на РГЗ, у яких діагностовано супутню кардіоваскулярну та/або важку ендокринну чи ниркову патологію у стані субкомпенсації і були протипоказання для проведення курсу ПХТ.

Середній вік хворих 1-ї групи становив $56,4 \pm 2,3$ року (41–72 роки), хворих 2-ї — $57,6 \pm 2,3$ року (40–71 роки), хворих 3-ї — $62,0 \pm 3,1$ року (50–75 роки), $p > 0,05$.

Пацієнткам усіх груп ДПТ виконували за радикальною програмою за розщепленою методикою на апараті РОКУС — сумарну осередкову дозу (СОД) підводили за два етапи з перервою на 2 тижні. На першому етапі ДПТ опромінювали грудну залозу та шляхи регіонарного лімфовідтоку (аксіяльні, над-, підключичні та, за необхідності, парастернальні лімфатичні вузли) разовою осередковою дозою (РОД) 2,0 Гр 5 разів на тиждень, до СОД 40–44 Гр на кожне поле. Аксіяльні, над- і підключичні лімфатичні вузли опромінювали з одного поля на боці ураження. Променева лікування грудної залози здійснювали з двох полів (латерального і медіального) при тангенційному напрямку пучка іонізуючого випромінювання. На другому етапі ПТ СОД на грудну залозу доводили до 60 Гр, з урахуванням дози, підведеної на першому етапі ДПТ.

Хворі усіх груп отримували антиестрогенну ГТ. Пацієнтки у менопаузальному періоді приймали антиестрогени (тамоксифен у дозі 20 мг або тореміфен у дозі 60 мг на добу перорально). Жінкам у пременопаузі проведено медикаментозну кастрацію андрогенами (омнадрен 1,0 мл 2 рази на місяць внутрім'язово), з наступним призначенням їм антиестрогенів.

Хворим 1-ї основної групи перший курс ПХТ проводили до початку ДПТ за схемою «модифікованої» ФАС. Застосовували такий дозовий режим: доксорубіцину гідрохлорид/фармарубіцину в дозі 30 мг/м², циклофосфамід — 700 мг/м², флуороурацил — 500 мг/м², які послідовно вводили внутрішньоно крапельно в 1-шу та 8-му добу. Враховуючи можливість розвитку ускладнень і необхідність переривання курсу лікування при одночасному проведенні ДПТ і ПХТ, останню не проводили паралельно з опромінюванням; ДПТ розпочинали через 1–2 доби після виконання контрольних інструментальних і лабораторних досліджень (комплексне ультразвукове дослідження (УЗД), біохемічний та загальний аналіз крові та інше). Повторний курс «модифікованої» ФАС проводили після закінчення I етапу ДПТ та/або повно-

го курсу ДПТ (2 етапи). Наступні курси ПХТ за такою ж схемою проводили кожні 4 тижні. Загалом було виконано від 3 до 6 курсів ПХТ.

Безпеку і токсичність вибраних режимів ХПТ оцінювали згідно з рекомендаціями EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group) та загальними критеріями токсичності Національного інституту раку США (Common Toxicity Criteria NCI).

Ефективність ХПТ грудної залози визначали за ступенем її регресії. Регресію пухлини оцінювали згідно з критеріями ВООЗ, враховуючи динаміку розміру найбільшого діаметра утвору-мішені. Моніторинг ефективності лікування проводили за допомогою клінічних обстежень, сонографічних і мамографічних досліджень у динаміці (до лікування, після 1-го етапу ХПТ та після її завершення). У подальшому контрольні обстеження здійснювали через місяць після завершення лікування і кожні наступні 2 місяці протягом року. За отриманими рентгенологічними знімками (мамографія) оцінювали розміри, структуру пухлини і наявність кальцифікатів, а при комплексному УЗД — розміри, структуру і васкуляризацію пухлини та регіонарних лімфатичних вузлів.

Розроблені методи ХПТ усім хворим переносили задовільно. Прояви загальної токсичності (нудота, блювання, слабкість, підвищена стомлюваність) у хворих основних груп були більш вираженими порівняно з контрольною, проте не перевищували II ступеня. При проведенні тільки ДПТ не було жодного випадку блювання. Застосування антиеметиків, особливо специфічних блокаторів 5НЗ-серотонінових рецепторів (ондансетрон, тропісетрон) перед ПХТ, дозволяло ефективно запобігати розвитку нудоти і блювання в переважній більшості хворих. Протягом першого етапу ДПТ близько половини хворих усіх груп скаржилися на слабкість і підвищену стомлюваність. Загальнотоксичні прояви I і II ступеня у пацієнтів 1-ї основної групи були відзначені відповідно у 27 (75,0 ± 7,2 %) і 9 (25,0 ± 7,2 %) з 36 хворих. Проведення ДПТ на фоні радіомодифікуючого впливу фторафуру у хворих 2-ї основної групи супроводжувалося загальнотоксичними проявами I і II ступеня відповідно у 19 (54,3 ± 8,4 %) та 16 (45,7 ± 8,4 %) з 35 хворих. У контрольній групі токсичність I і II ступеня мала місце у 17 (53,2 %) і 6 (18,8 %) з 32 хворих відповідно.

Гематотоксичність є одним з найбільш частих дозозлімітуючих факторів цитостатичної терапії. Впродовж усього терміну лікування спостерігали тенденцію до помірного зниження лейкоцитів у хворих усіх груп з мінімальними їх значеннями (1,0–1,9 · 10⁹/л) у 1-й і 2-й основних групах, при проведенні ХПТ (табл. 1). Разом з тим короткочасне зниження рівня лейкоцитів у хворих цих груп після другого курсу ПХТ не перевищувало III ступеня токсичності і не потребувало призначення колонієстимулюючих факторів. Після терапії невеликими дозами кортикостероїдів (4–8 мг дексаметазону) ці явища швидко минули.

Протягом лікування не спостерігали вираженої

тромбоцитопенії й значних проявів анемії (див. табл. 1). Тільки у 2 з 36 (5,6 ± 3,8 %) пацієнтів 1-ї групи після проведення II курсу ХПТ водночас із лейкопенією III ступеня, відзначено зниження гемоглобіну (Hb < 100 г/л), що відповідає I ступеню токсичності за критеріями СТС (Common Toxicity Criteria). Разом з тим ДПТ на фоні радіомодифікатора (фторафур) у хворих 2-ї групи сприяло розвитку анемії I і II ступеня токсичності відповідно в 11 (31,4 ± 7,8 %) та 3 (8,6 ± 4,7 %) з 35 пацієнтів. Крім того, у 5 (14,3 ± 5,9 %) жінок 2-ї групи наприкінці другого етапу ХПТ була зареєстрована тромбоцитопенія I ступеня токсичності (див. табл. 1).

Застосування адекватної дезінтоксикаційної і супутньої терапії, яка включала гепатотропні, кардіотропні препарати, системну ензимотерапію, дозволяла провести курс лікування без перерви. Про помірну токсичність ХПТ свідчить динаміка рівня біохімічних показників крові — лише у 6 з 36 (16,7 ± 6,2 %) пацієнтів 1-ї групи і в 8 з 35 (22,9 ± 7,1 %) хворих 2-ї після першого етапу ХПТ спостерігали тимчасове помірне (I ступінь токсичності за критеріями СТС) підвищення рівня креатиніну, білірубину сироватки крові, лужної фосфатази і активності печінкових ферментів (аланін- та аспартатамінотрансферази).

Слід зазначити, що, незважаючи на місцеву протизапальну терапію, проведення хемотерапії (ХТ)

Таблиця 1
Частота і вираженість мієлосупресії у хворих на МП РГЗ досліджуваних груп після II етапу цитостатичного лікування

Прояв токсичності, ступінь	Група хворих, кількість (M ± m, %)		
	1-ша (ДПТ + 2 курси ФАС), n = 36	2-га (ДПТ + фторафур), n = 35	3-тя (ДПТ), n = 32
Лейкопенія			
I	19 (52,8 ± 8,3)	18 (51,5 ± 8,4)	20 (62,5 ± 8,5)
II	14 (38,9 ± 8,1)	13 (37,1 ± 8,2)	7 (21,9 ± 7,3)
III	3 (8,3 ± 4,6)	4 (11,4 ± 5,3)	0
IV	0	0	0
Всього	36 (100)	35 (100)	27 (84,4 ± 6,4)
Анемія			
I	2 (5,6 ± 3,8)	11 (31,4 ± 7,8)	6 (18,7 ± 6,9)
II	0(0)	3 (8,6 ± 4,7)	0(0)
III	0(0)	0(0)	0(0)
IV	0(0)	0(0)	0(0)
Всього	2 (5,6 ± 3,8)	14 (40,0 ± 8,3)	6 (18,7 ± 6,9)
Тромбоцитопенія			
I	0(0)	5 (14,3 ± 5,9)	0(0)
II	0(0)	0(0)	0(0)
III	0(0)	0(0)	0(0)
IV	0(0)	0(0)	0(0)
Всього	0(0)	5 (14,3 ± 5,9)	0(0)

Реакція пухлини після II етапу цитостатичного лікування у хворих на МП РГЗ досліджуваних груп

Реакція пухлини	Група хворих, кількість (М ± m, %)		
	1-ша (ДПТ + 2 курси ФАС), n = 36	2-га (ДПТ + фторафур), n = 35	3-тя (ДПТ), n = 32
Повна регресія (90 %)	2 (5,5 ± 3,8)	1 (2,9 ± 2,8)	—
Часткова регресія (> 50 %)	24 (66,7 ± 7,8)	21 (60,0 ± 8,3)	11 (34,4 ± 8,4)
Стабілізація процесу (≤ 50%)	10 (27,8 ± 7,5)	13 (37,1 ± 8,2)	21 (65,6 ± 8,4)
Прогресування	—	—	—
Всього	36 (100)	35 (100)	32 (100)
Сумарний позитивний ефект (повна регресія + часткова регресія)	26 (72,2 ± 7,5)	22 (62,9 ± 8,2)	11 (34,4 ± 8,4)

суттєво збільшувало відсоток і ступінь променевої реакції, але ушкоджень четвертого ступеня (виразка, кровотеча або некроз тканин) ми не спостерігали в жодному випадку. Так, променеві епідерміти I і II ступеня токсичності реєстрували відповідно в 11 (30,5 ± 7,7 %) та 19 (52,8 ± 8,3 %) з 36 пацієнток 1-ї групи, а вологий дерматит III ступеня — у 6 (16,7 ± 6,2 %) хворих цієї групи. У пацієнток 2-ї групи переважали прояви токсичності II і III ступеня відповідно у 15 (42,9 ± 8,4 %) та 12 (34,3 ± 8,0 %) з 35 хворих, а I ступінь дерматиту мав місце лише у 8 (22,8 ± 7,1 %) жінок. У 3-й групі хворих частіше спостерігали прояви I і II ступеня токсичності — у 18 (56,2 ± 8,8 %) і 12 (37,5 ± 8,6 %) з 32 хворих відповідно. Явища вологого променевого епідерміту (III ступінь токсичності) відзначено лише у 2 (6,3 ± 4,3 %) жінок контрольної групи.

Результати лікування хворих 1-ї і 2-ї основних груп показали більшу ефективність поєднаного впливу ДПТ з ХТ на регресію і зменшення васкуляризації в пухлині й аксілярних лімфатичних вузлах порівняно з самостійним впливом ДПТ (контрольна група). Так, у хворих 1-ї і 2-ї груп, за даними комплексного УЗД, вже після I курсу цитостатичної терапії спостерігали зменшення кількості судинних сигналів у первинному вогнищі, але без змін розмірів пухлинного вузла, що свідчить про зменшення кровотоку. Після II етапу ХПТ у хворих 1-ї групи відзначали клінічно й інструментально підтверджений позитивний ефект лікування: часткова регресія пухлини й аксілярних лімфатичних вузлів на 50–70 % зареєстрована у 24 з 36 жінок (66,7 ± 7,8 %), а повна регресія пухлини й аксілярних лімфатичних вузлів (90 %) — у 2 жінок (5,5 ± 3,8 %). Таким чином, сумарний позитивний ефект лікування (повна та часткова регресія пухлини й аксілярних лімфатичних вузлів) у 1-ї групі зареєстрований у 26 хворих (72,2 ± 7,5 %) (табл. 2). Аналогічну картину спостерігали при проведенні контрольних досліджень у хворих 2-ї групи. Так, часткову регресію пухлини й аксілярних лімфатичних вузлів за даними клінічних та інструментальних досліджень після II етапу цитостатичного лікування було встановлено у 21 з 35 хворих (60,0 ± 8,3 %), а повна регресія пухлини й аксілярних лімфатичних вузлів (90 %) — у 1 хворої (2,9 ± 2,8 %). Сумарний пози-

тивний ефект лікування у другій групі встановлено в 22 з 35 хворих (62,9 ± 8,2 %) (див. табл. 2).

Слід зазначити, що у хворих 3-ї, контрольної, групи після закінчення I етапу ДПТ суттєвих змін кровотоку в пухлині за даними комплексного УЗД не спостерігали. Після повного курсу опромінення за даними клінічного й сонографічного обстеження відзначали незначне зниження ступеня васкуляризації пухлини і, в більшості випадків, стабілізацію процесу — у 21 (65,6 ± 8,4 %) з 32 пацієнток, а в 11 хворих (34,4 ± 8,4 %) зареєстровано часткову регресію пухлини й аксілярних лімфатичних вузлів (> 50 %). Сумарний позитивний ефект лікування мав місце у 21 (65,6 ± 8,4 %) з 32 пацієнток цієї групи (див. табл. 2).

Використання цитостатичної терапії (схема ПХТ на базі антрациклінів, а також радіомодифікація препаратом фторпіримідинового ряду — фторафур) у поєднанні з дистанційним опроміненням і гормонотерапією є ефективним лікувальним комплексом при МП РГЗ. Застосування подібних методів консервативної протипухлинної терапії МП РГЗ дозволяє суттєво покращити безпосередні результати лікування.

Література

1. Рак в Україні, 2006–2007. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Укл.: З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горох та ін. // Бюлетень Національного канцер-реєстру України. — К., 2008. — № 9. — 99 с.
2. Смоланка І.І., Скляр С.Ю. Шляхи підвищення ефективності комплексного лікування хворих на рак молочної залози. — К.: Сталь, 2007. — 192 с.
3. Летягин В.П. Первичные опухоли молочной железы: Практическое руководство по лечению. — М.: Миклош, 2004. — 332 с.
4. Мечев Д.С., Івчук В.П. // Пром. діагност., пром. терапія. — 2005. — № 4. — С. 58–61.
5. Іванкова В.С., Смоланка І.І., Орел В.Е. та ін. // Там же. — 2008. — № 1. — С. 72–75.
6. Божок А.А., Семглазов В.Ф., Клецьель А.Е. и др. // Вопр. онкол. — 2006. — Т. 52, № 1. — С. 7–14.
7. Портной С.М. Возможности лечения отечно-инфильтративной формы рака молочной железы // VIII Российский онкологический конгресс: матер. (г. Москва, 23–25 ноября 2004 г.). — М., 2004. — С. 31–35.
8. Іванов С.Д., Ямшанов В.А., Корытова Л.И. и др. // Вопр. онкол. — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 601–607.
9. Bonadonna G., Zambetti M., Vumta C. et al. // Ann. Oncology. — 2002. — Vol. 13, № 7. — P. 1049–1058.
10. Roche H., Viens P., Biron P. et al. // Cancer control. — 2003. — Vol. 10, № 1. — P. 42–47.