

не обнаружили. Можно предполагать, что изменения легочных функций у этих пациенток носили стойкий характер и не могли подвергнуться регрессу. Клинический эффект, по-видимому, был обусловлен устранением присоединившихся воспалительных явлений.

Таким образом, наилучшие объективные результаты были получены при применении сочетанной магнитоаэрозольной терапии у больных с лучевым пульмонитом. Следовательно, у этой категории больных наиболее показан данный метод лечения. Субъективное улучшение состояния больных с лучевым бронхитом и лучевым фиброзом легких говорит о целесообразности назначения им указанных выше методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бардычев М. С., Гусева Л. М., Курпешева А. К. // Всесоюзный симпозиум «Совершенствование методов реабилитации онкологических больных»: Тезисы. — Л., 1978. — С. 11—12.
2. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. // Всероссийский съезд онкологов, 3-й. — Ростов-н/Д., 1986. — С. 574—575.
3. Гаркави Л. Х., Серебрякова Л. А. // Всесоюзный симпозиум «Магнитобиология и магнитотерапия в медицине»: Тезисы докладов. — Сочи, 1991. — С. 20—21.

© Е. И. Загрекова, С. Л. Гуторов, 2001
УДК 618.19-006.6-085.28

Е. И. Загрекова, С. Л. Гуторов

ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ ИФОСФАМИДОМ, НАВЕЛЬБИНОМ, 5-ФТОРУРАЦИЛОМ И ЛЕЙКОВОРИНОМ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РЕЗИСТЕНТНОМ К АНТРАЦИКЛИНСОДЕРЖАЩИМ КОМБИНАЦИЯМ

НИИ клинической онкологии

Несмотря на успех, достигнутый при лечении ранних операбельных стадий рака молочной железы, у значительного числа пациенток возникает рецидив опухоли, и около трети женщин, больных раком молочной железы, погибают от отдаленных метастазов [6]. Эффективность лечения метастатического рака молочной железы антрациклинсодержащими режимами полихимиотерапии при первой линии достигает 75%. Однако длительность ответа составляет всего от 6 до 12 мес при выживаемости 12—24 мес [13]. При второй линии при применении таксанов эффект достигается у 29—55% больных при относительно небольшой средней длительности ответа (6 мес) [1, 2, 7, 11, 12].

Лечебную активность при второй линии лечения диссеминированного рака молочной железы показали также нагельбин, ифосфамид и комбинация 5-фторурацил+лейковорин. Частота полной и частичной ремиссии при использовании

in these cases was stable and irreversible. The clinical response was seemingly due to amelioration of inflammatory events.

In conclusion, best objective response was achieved after combined magnetic and aerosol therapy in patients with radiation pneumonitis. This approach may therefore be recommended for this patient category. Subjective response of patients with radiation bronchitis and radiation fibrosis suggests that the method in question may also be recommended for this category.

4. Грушина Т. И. Консервативное восстановительное лечение онкологических больных: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993.
5. Кассиль В. Л., Шехонина Д. А., Суворов А. В. // Вестн. интенсивной терапии. — 1995. — №3. — С. 17—22.
6. Машин А. Д. Функция внешнего дыхания у больных раком молочной железы при комбинированном методе лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
7. Чистяков И. В. // Вопр. курортол. — 1987. — №2. — С. 11—13.
8. Bauer M., Fourmer D., Kubli F., Schmid H. // Strahlenther. Oncol. — 1988. — Vol. 164. — P. 309—318.
9. Rodger A., Montagne E. D., Fletcher G. // Cancer. — 1983. — Vol. 51, N 8. — P. 1388—1392.

Поступила 11.04.2000 / Submitted 11.04.2000

E.I. Zagrekova, S.L. Gutorov

POLYCHEMOTHERAPY WITH IFOSFAMIDE, NAVELBINE, 5-FLUOROURACIL AND LEUKOVORIN IN ANTHRACYCLINE-RESISTANT ADVANCED BREAST CANCER

Institute of Clinical Oncology

In spite of certain success in the treatment of early operable breast cancer a considerable percentage of the patients relapse and about one third of them die from distant metastases [6]. Response to first line anthracycline polychemotherapy is 75%, while duration of the response is only 6 to 12 months and the survival is 12 to 24 months [13]. Response to second line therapy with taxanes reaches 29% to 55% with a mean response duration 6 month [1, 2, 7, 11, 12].

Therapeutic activity of second line therapy with navelbine, ifosfamide and the 5-fluorouracil + leukovorin combination was also demonstrated for advanced breast cancer. Complete and partial response to navelbine as second line therapy was 16% to 38% [9]. Objective response to second line chemotherapy with ifosfamide reaches 32% and that to the 5-fluorouracil+leukovorine combination is 15% [8, 10]. A new drug capecitabine (xeloda) demonstrated a high therapeutic activity

навельбина при второй линии составила от 16 до 36% [9]. Ифосфамид при второй линии химиотерапии дает объективный эффект до 32%, комбинации 5-фторурацила и лейковорина — 15% [8, 10]. Высокую активность показал новый препарат — капецитабин (кселода). При второй линии химиотерапии объективный ответ при монотерапии капецитабином составил 36%, при 3—4 линиях — 20% [3—5].

Мы изучали новый режим для лечения больных диссеминированным раком молочной железы, у которых отмечалось прогрессирование болезни после химиотерапии антрациклинсодержащими режимами.

20 больных диссеминированным раком молочной железы, резистентных к антрациклинсодержащим комбинациям, получили лечение: 2 г/м² ифосфамида, 1-часовая инфузия, 1-й день; месна, 400 мг/м² внутривенно (в/в) непосредственно перед введением ифосфамида, через 4 и 8 ч после начала инфузии ифосфамида; 25 мг/м² навельбина в/в, 8—10-минутная инфузия, 1-й день; 20 мг/м² лейковорина в/в струйно с последующей 4-часовой инфузией 1 г/м² 5-фторурацила, 2-й день; интервал между курсами 2 нед.

Перед включением в исследование 4 больные получили 1 линию химиотерапии, 13 — 2 линии, 3 больных имели 3—4 линии предшествующей химиотерапии. У всех больных отмечалось прогрессирование болезни после антрациклинсодержащих режимов, 9 пациенток получили также лечение с включением таксанов и у них тоже наблюдалось прогрессирование заболевания.

В общей сложности проведено 82 курса лечения, 2 больные получили по 1 курсу, 2 больные — 2 курса, 5 больных — 3 курса, 4 больные — 4 курса, 7 больных — 5—9 курсов.

Сведения о побочных эффектах представлены в таблице. Нейтропения на 7—14-й день курса отмечена у 9 больных в 14 (17%) курсах: III степени — 7 (9%) курсов, II степени — 6 (7%) курсов, I степени — 1 (1%) курс. Тошнота I—II степени была в 10% (8 курсов), во всех случаях купирована введением церукала, в 1 случае отмечена рвота II степени. В 7 (9%) курсах на 2-й день лечения возник цистит I степени длительностью от 1 до 4 дней, при увеличении дозы месны при последующем лечении проявлений цистита не было. Инфекционные осложнения наблюдались в 5 (6%) курсах: у 1 больной дважды повышалась температура: после 1-го курса вследствие инфицирования центрального катетера, после 2-го курса — субфебрильная лихорадка, очаг инфекции не был выявлен; в 1 случае отмечалось рожистое воспаление, в 1 — герпетическая инфекция, в 1 — повышение температуры до 38°C неясной этиологии. При всех инфекционных осложнениях уровень гранулоцитов был нормальным. Дважды после введения навельбина отмечен флебит II степени, в 1 случае — стоматит II степени в течение 10 дней, в связи с чем в последующих курсах доза 5-фторурацила была снижена. У 1 больной на 7-й день после 3-го курса лечения развилась выраженная одышка с явлениями бронхоспазма, купированного введением бронхолитиков и антигистаминных препаратов (в анамнезе хронический бронхит с астматическим компонентом); при попытке проведения следующего курса химиотерапии в начале инфузии ифосфамида (1-й день) — вновь развился бронхоспазм. Последнее послужило основанием для отмены данного режима терапии.

Таблица

Table

Побочные эффекты режима химиотерапии по схеме: ифосфамид+навельбин+5-фторурацил+лейковорин
Adverse effects of chemotherapy with ifosfamide + navelbine + 5-fluorouracil + leukovorin

Вид осложнения	Количество курсов	% от общего количества курсов
Нейтропения: / Neutropenia		
I степень / grade I	1	1
II степень / grade II	6	7
III степень / grade III	7	9
Инфекционные осложнения Infectious complications	5	6
Тошнота / Nausea	8	10
Рвота / Vomiting	1	1
Цистит / Cystitis	7	9
Флебит / Phlebitis	2	2
Стоматит / Stomatitis	1	1
Аллергические реакции Allergic reactions	1	1
Adverse effects	No. of cycles	% of the total number of cycles

with a 36% objective response to line 2 monotherapy and a 20% response to lines 3 and 4 [3-5].

This paper describes our study of a new regimen of treatment for anthracycline-resistant advanced breast cancer.

20 patients with anthracycline-resistant advanced breast cancer received ifosfamide 2 g/m² by a 1-hour infusion on day 1; mesna 400 mg/m² intravenously (i.v.) immediately before and 4 and 8 hours after ifosfamide administration; navelbine 25 mg/m² i.v. by a 8-10-min infusion on day 1; leukovorin 20 mg/m² by i.v. bolus with a 4-hour infusion of 5-fluorouracil 1 g/m² to follow on day 2; with an intercycle interval 2 weeks (see the figure).

Before being entered into this study 4 patients received 1 chemotherapy line, 13 patients received 2 lines and 3 patients had 3-4 lines of previous chemotherapy. All the patients presented with disease progression after anthracycline therapy including 9 patients who also received taxanes.

The patients received a total of 82 therapy cycles: 2 patients had 1, 2 patients had 2, 5 patients had 3, 4 patients had 4 and 7 patients had 5 to 9 cycles.

The table summarizes adverse effects of the treatment. Neutropenia was detected on day 7-14 in 9 patients in 14 (17%) cycles including grade III in 7 (9%) cycles, grade II in 6 (7%) cycles, grade I in 1 (1%) cycle. Nausea grade I-II was reported in 10% (8 cycles) and was countered by cerucal administration in all cases, vomiting grade II was detected in 1 case. Cystitis grade I lasting 1 to 4 days was recorded in 7 (9%) cycles on day 2 of treatment, escalation of mesna dose resulted in cystitis control during further treatment.

В связи с осложнениями химиотерапии начало очередного курса было отложено на 1 нед в 16 (20%) случаях: в 12 — в связи с нейтропенией, сохранявшейся к 14-му дню лечения, в 1 — флебитом поверхностных вен, в 1 — рожистым воспалением, в 1 — инфицированием центрального катетера, в 1 — герпетической инфекцией.

3 больные исключены из исследования досрочно при отсутствии прогрессирования болезни: 1 больная в связи с бронхоспастической реакцией, 1 — в связи с отказом от лечения, в 1 случае при стабилизации болезни после 6 курсов химиотерапии прекращена по врачебному решению, в дальнейшем больная получила лучевую терапию.

Эффект лечения оценен у 20 больных, из них 1 больная в настоящее время продолжает лечение.

Частичная регрессия опухоли зафиксирована в 2 (10%) случаях: у больной Г. (метастазы в кожу, мягкие ткани, лимфоузлы; перед включением в программу получила 2 линии химиотерапии) — частичная регрессия после 3 курсов, после 6 курсов — прогрессирование заболевания; у больной В. (метастазы в лимфоузлы; перед лечением получила 1 линию химиотерапии) — после 3 курсов отмечена частичная регрессия лимфоузлов, лечение отменено в связи с выраженным бронхоспазмом (аллергическая реакция).

Стабилизация болезни на протяжении 5–7 курсов отмечена у 7 (35%) больных: у 4 (20%) — кратковременная стабилизация (>8 нед); 2 (10%) больные прекратили лечение на фоне стабилизации: больная Т. — после 6 курсов (назначена лучевая терапия, гормонотерапия, к настоящему времени — 11 мес без прогрессирования); больная С. — после 4 курсов — отказ от химиотерапии, начата гормонотерапия (11 мес без прогрессирования); 1 (5%) больная с метастазами рака молочной железы в легкие, печень, кости получила 9 курсов лечения, отмечена стабилизация заболевания. Лечение продолжается.

Прогрессирование заболевания отмечено у 11 (55%) больных: у 2 (10%) — после 1 курса, у 3 (15%) — после 2 курсов, у 3 (15%) — после 3 курсов, у 3 (15%) больных — после 4 курсов.

Заключение. Режим полихимиотерапии, включающий ифосфамид, навельбин, 5-фторурацил и лейковорин, имеет низкую токсичность и умеренную лечебную эффективность у больных, ранее получивших многократные курсы химиотерапии. Предполагается изучить данный режим на более ранних этапах лечения в качестве второй линии химиотерапии у больных с прогрессированием болезни после антрациклинсодержащих режимов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Горбунова В. А., Орел Н. Ф., Рошин Е. М. // Вестн. ОНЦ АМН Росии. — 1994. — №1. — С. 44–46.
2. Переводчикова Н. И. Противоопухолевая химиотерапия. — М., 1996. — С. 66–70.
3. Blum J. L., Jones S. E., Buzdar A. U. et al. // J. clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 485–493.
4. Brade W. P., Herdrich K., Varini M. // Cancer. Treat. Rev. — 1985. — Vol. 12. — P. 1–47.
5. Bunne C. A., Winer E. P. // Oncology. — 1998. — Vol. 12. — P. 39–43.
6. DeVita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A. // Cancer: Principles and Practice of Oncology / Ed. J. B. Lippincott. — Philadelphia, 1997. — P. 1541–1602.

Infectious complications were found in 5 (6%) cycles: 1 patient presented with fever two times: after cycle 1 due to infection of the central catheter and subfebrile fever due to infection of unknown origin after cycle 2, other infections were erysipelas (1), herpes (1), fever up to 38°C of unknown origin (1). Granulocyte levels remained normal in all cases with infection. Navelbine adverse effects included phlebitis grade II (2), stomatitis grade II (1) lasting for 10 days and requiring reduction in 5-fluorouracil dosage. 1 patient with a history of chronic bronchitis with asthmatic component developed marked dyspnea and bronchial spasm on day 7 after cycle 3 which was countered by administration of broncholytic and antihistaminic drugs. The next chemotherapy cycle resulted in another bronchospasm at the start of ifosfamide infusion (day 1) and required therapy withdrawal.

A 1 week delay in next cycle start due to adverse effects was made in 16 (20%) cases including 12 cases with neutropenia preserved by day 14, 1 case with surface vein phlebitis, 1 case with erysipelas, 1 case with infection of the central catheter, 1 case with herpes infection.

3 patients were excluded from the study with no evidence of disease progression for the following reasons: bronchospastic reaction (1), patient's refusal (1), doctor's decision after disease stabilization as a result of 6 chemotherapy cycles (this patient further received radiotherapy).

20 were evaluable including 1 patient who currently continues treatment.

Partial response was achieved in 2 (10%) cases including Patient G. (skin, soft tissue, lymph node metastases; 2 chemotherapy lines before inclusion) presenting with partial response after 3 cycles and disease progression after 6 cycles and Patient V. (lymph node metastases, 1 chemotherapy line before inclusion) had partial response after 3 cycles and discontinued treatment because of marked bronchospasm (allergic reaction).

Stable disease was achieved during cycles 5–7 in 7 (35%) patients. Of them 4 (20%) had a short-term stabilization (> 8 weeks), 2 discontinued treatment after 6 cycles (Patient T., further received radiotherapy and hormone therapy, is alive for 11 months without disease progression) and after 4 cycles (Patient S., refused to continue chemotherapy and received hormone therapy, is alive for 11 months without disease progression); 1 (5%) patient with lung, liver and bone metastases of breast cancer received 9 cycles to achieve stabilization and now continues treatment.

Disease progression was detected in 11 (55%) patients including 2 (10%) after cycle 1, 3 (15%) after cycle 2, 3 (15%) after cycle 3 and 3 (15%) after cycle 4.

Conclusion. Polychemotherapy with ifosfamide, navelbine, 5-fluorouracil and leukovorin demonstrated low toxicity and moderate therapeutic efficacy in patients previously receiving multiple chemotherapy cycles. We plan to study this schedule at an earlier treatment stage as a second line of chemotherapy for anthracycline-resistant advanced breast cancer.

7. Final Medical Report RP 56976 (docetaxel, taxotere). A phase II trial of RP 56976 in patients with anthracycline resistant metastatic breast cancer (Study number RP 56976—V—286) [Marty M. et al.] 25 October 1994 (Data on file, Rhone-Poulenc Rorer).
8. Hortobagyi G. N. // Breast Cancer Res. Treat. — 1992. — Vol. 21. — P. 3—13.
9. Jones S., Winer E., Vogel C. et al. // J. clin. Oncol. — 1995. — Vol. 13. — P. 2567—2574.
10. Mouridsen H. T. // Drugs. — 1992. — Vol. 44 (suppl. 4). — P. 17—28.

© Коллектив авторов, 2001

УДК 616.24-006.6-059

В. В. Жарков, П. И. Моисеев, В. П. Курчин, Ю. Е. Демидчик,
Б. Е. Полоцкий

РОЛЬ ХИРУРГИИ И АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Отделение торакальной онкологии НИИ онкологии и медицин-
ской радиологии им. Н. Н. Александрова,
кафедра онкологии Минского государственного медицинского
института,
НИИ клинической онкологии

В настоящее время проблема мелкоклеточного рака легкого (МКРЛ) представляется наиболее актуальной для Республики Беларусь. По данным литературы [2], 20—25% всех случаев РЛ имеют гистологическое строение мелкоклеточного. Отдаленные результаты лечения больных МКРЛ остаются неудовлетворительными. В настоящее время эта одна из немногих злокачественных опухолей, тактика лечения которой принципиально отличается в различных странах. В одних клиниках предпочтение отдается консервативным методам лечения — преимущественно полихимиотерапии (ПХТ), часто в сочетании с лучевым воздействием на первичную опухоль и регионарные лимфоузлы. В других — в схему комбинированного лечения включается хирургический компонент [1, 6], однако преимущественно при I—II стадиях заболевания. Практически повсеместно наблюдается отказ в хирургическом лечении при более распространенных формах заболевания — IIIA стадии и особенно IIIB, т.е. при N2 и при N3.

С появлением новых противоопухолевых препаратов операбельность данной карциномы с биологических позиций стала пересматриваться. На сегодняшний день существует достаточно обоснованное мнение о том, что удаление опухоли в сочетании с проведением современной адьювантной ПХТ способно существенно улучшить результаты лечения [1, 3, 4].

Материалы и методы. Материалом исследования послужили данные о 152 больных МКРЛ мужского пола, средний возраст $56,5 \pm 0,6$ года. У 114 (75%) больных гистологический диагноз был установлен как мелкоклеточный без вариантов, промежуточно-клеточный и овсяноклеточный варианты — у 6,5% и 11,2% соответственно. В 7,2% наблюдался комбинированный мелкоклеточный рак.

11. Ravdin P. M., Burris H. A. III, Cook G. et al. // J. clin. Oncol. — 1995. — Vol. 13. — P. 2879—2885.
12. Seidman A. D., Reichman B. S., Crown J. P. A. et al. // Ibid. — P. 1152—1159.
13. Sledge G. W. Jr., Antman K. H. // Sem. Oncol. — 1992. — Vol. 19. — P. 317—332.

Поступила 15.05.2000 / Submitted 15.05.2000

V.V.Zharkov, P.I.Moiseyev, V. P. Kurchin, Yu.E.Demidchik,
B.E.Polotsky

THE ROLE OF SURGERY AND ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN MULTIMODALITY TREATMENT FOR SMALL-CELL LUNG CARCINOMA

Thoracic Oncology Department, N.N.Alexandrov Institute of
Oncology and Medical Radiology;
Chair of Oncology, State Medical Institute of Minsk;
Institute of Clinical Oncology

Small-cell lung carcinoma (SCLC) is a serious medical problem for Belarus today. According to the published data [2] small-cell carcinoma accounts for 20–25% of all lung cancers. Follow-up results of treatment for SCLC are not satisfactory. This cancer form is peculiar because there are different approaches to its treatment in different countries. Some medical centers prefer conservative modalities mainly consisting of polychemotherapy (PCT) often in combination with radiotherapy for the primary and regional lymph nodes. While others undertake combination modality treatment including surgery [1,6], though mainly in stage I–II disease. It is common practice not to use surgery in advanced disease such as stage IIIA and IIIB, i.e. in N2 and N3.

The development of new anticancer drugs made possible revision of operability of SCLC. There is much evidence of improvement of treatment outcomes as a result of surgical removal of the tumor and performance of up-to-date adjuvant PCT [1,3,4].

Materials and Methods. The study was performed in 152 males with SCLC of mean age 56.5 ± 0.6 years. By histology the tumors were SCLC without type specification (114, 75%), intermediate-cell (6.5%) and oat-cell (11.2%) types, combined small-cell carcinoma (7.2%).

Distribution of cases with respect to disease stage was as follows: 12 T1N0, 27 T2N0 (stage I), 2 T1N1, 29 T2N1 (stage II), 1 T1N2, 50 T2N2, 4 T3N0, 9 T3N1, 11 T3N2 (stage IIIA), 2 T2N3, 1 T4N1, 4 T4N2 (stage IIIB). Table 1 demonstrates distribution of patients with respect to disease stage in each group. Note that stage IIIA and IIIB were encountered in 50.6% to 56.1%. These figures are a reflection of the state of the diagnosis and the rate of progression of this cancer form.

All the patients underwent radical surgery including lymph node dissection [5]. In most (68.4%) cases the surgery consisted of pulmonectomy which was