

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

Распределение всех больных по стадиям заболевания было следующим: T1N0 — 12; T2N0 — 27 (I стадия); T1N1 — 2; T2N1 — 29 (II стадия); T1N2 — 1; T2N2 — 50; T3N0 — 4; T3N1 — 9; T3N2 — 11 (III стадия); T2N3 — 2; T4N1 — 1; T4N2 — 4 (IIIB стадия). В табл. 1 представлено распределение больных по стадиям в каждой группе. Обращает на себя внимание тот факт, что частота IIIA и IIIB стадий составляла от 50,6 до 56,1%. Эти цифры наглядно отражают состояние диагностики и темпы роста (прогрессирования) данного типа РЛ.

Всем больным выполнены радикальные операции с лимфодиссекцией с соответствующей маркировкой лимфоузлов [5]. Преобладали пульмонэктомии (68,4%), часто комбинированные, т. е. с резекцией экстрапульмональных анатомических структур и органов (ребра, перикард, миокард и др.). У 11 (7,2%) больных из-за распространения опухоли по главному бронху менее чем на 2 см от гребня бифуркации трахеи произведены ее клиновидные резекции. Послеоперационная летальность составила 1,6 %, осложнения в послеоперационном периоде были у 10,6% больных.

119 больным в послеоперационном периоде проведена адьювантная ПХТ, которая начиналась с 14-х суток после операции и состояла из 4 курсов с интервалом 3 нед (см. схему).

33 пациента от запланированной ХТ в послеоперационном периоде отказались и составили контрольную группу. 55 больных получали адьювантное лечение в последовательном режиме (с использованием комбинации В) и 64 — в альтернирующем (чередование комбинаций А и В).

Результаты. Хирургическое вмешательство у больных РЛ само по себе является существенным фактором в плане возможных осложнений со стороны многих органов и систем и прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы. При проведении адьювантной ПХТ организм испытывает дополнительные нагрузки. Однако вопреки ожиданиям только у одного больного, получавшего альтернирующую ПХТ, проявления кардиотоксичности в виде нарушения сердечной деятельности не позволили провести лечение в полном объеме. У всех больных, получавших ХТ, были отмечены алоpecia и тошнота (рвота). Тяжесть и частота токсических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта в значительной степени определялись применяемой комбинацией препаратов. Так, использование схемы А лишь у 34,7% больных вызывало тошноту или рвоту (степень выраженности составляла 1—2 балла), в то же время после использования схемы В у 100% больных были зафиксированы данные осложнения при степени выраженности 2—3 балла. Кроме того, при использовании схемы А даже на фоне введения уроротектора у 4 (6,3%) больных отмечены проявления уротоксичности (1 балл). Как правило, все побочные реакции легко купировались и не вызвали прекращения введения химиопрепаратов. Лишь в 7 (5,8%) случаях из-за выраженности желудочно-кишечных проявлений больные отказались от продолжения лечения.

Из 152 оперированных больных до декабря 1998 г. умерли 93 (61,1%) больных. Преимущественной причиной среди установленных причин смерти явились отдаленные метастазы (77,9%). Преобладало поражение головного мозга — у 42,8% больных. Представленные данные подтверждают известные ранее факты: во-первых, используемые противоопухолевые препараты практически не проникают через гематоэнцефалический барьер; во-вторых, мелкоклочные карциномы гетерогенны по своему клеточному составу и чувствительности к различным консервативным воздействиям. Если определение чувствительности первичной опухоли и особенно ее субклинических метастазов к химиопрепаратам в настоящее время практически безнадежно, то факт значительного количества неудач комбинированного лечения, обусловленных изолированным метастатическим поражением головного мозга, требует в дальнейшем пересмотра изученных схем лечения.

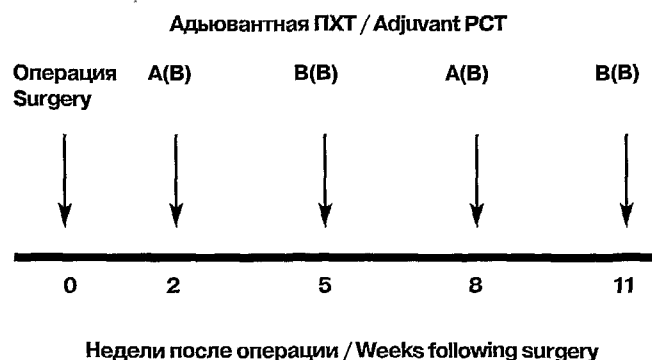
Таблица 1

Распределение больных по стадиям
Distribution of cases by disease stage

Table 1

Стадия	Операция (n=33)		Альтернирующая ХТ (n=64)		Последовательная ХТ (n=55)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	8	24,2	19	29,7	12	21,8
T1N0	4	12,1	6	9,4	2	3,6
T2N0	4	12,1	13	20,3	10	18,2
II	8	24,2	12	18,8	11	20,0
T1N1	0		1	1,6	1	1,8
T2N1	8	24,2	11	17,2	10	18,2
IIIA	16	48,5	30	46,9	29	52,7
T1N2	0		1	1,6	0	
T2N2	12	36,4	18	28,1	20	36,4
T3N0	1	3,0	3	4,7	0	
T3N1	1	3,0	4	6,2	4	7,2
T3N2	2	6,0	4	6,2	5	9,0
IIIB	1	3,0	3	4,7	3	5,4
T2N3	0		1	1,6	1	1,8
T4N1	1	3,0	0		0	
T4N2	0		2	3,1	2	3,6
Stage	No.	%	No.	%	No.	%
	Surgery (n=33)		Alternating CT (n=64)		Successive CT (n=55)	

Схема проведения адьювантной ПХТ / Scheme of adjuvant PCT



Комбинация А: адриамицин 50 мг/м² в 1-й день; ифосфамид 2 г/м² в 1, 2, 3 и 4-й дни; месна 400 мг в 0.00, 4.00, 8.00 (в дни применения ифосфамида); винкристин 2 мг в 1-й день.
Комбинация В: цисплатин 90 мг/м² в 1-й день; этопозид 150 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни лечения.

В скобках — схема последовательной ПХТ.

Combination A: adriamycin 50 mg/m² day 1; ifosfamide 2 g/m² days 1, 2, 3 and 4; mesna 400 mg at 0.00, 4.00, 8.00 (on the days of ifosfamide administration); vincristine 2 mg on day 1.

Combination B: cisplatin 90 mg/m² day 1; etoposide 150 mg/m² therapy days 1, 2 and 3

The letter in parentheses demonstrates successive PCT schedule.

Таблица 2

Общая 36-месячная выживаемость больных (в %)
Overall 36-month survival

Table 2

Группа больных	12 мес	36 мес
Хирургическая / Surgery	52,1	20,0
Альтернирующая ХТ Alternating CT	57,4	40,7*
Последовательная ХТ Successive CT	42,2	22,6
ХТ (объединённая) CT (combined)	51,0	33,3
Patient group	12 months	36 months

Примечание. Здесь и в табл. 4: * — различия достоверны по отношению к группе с последовательной ПХТ.
Note. Here and in table 4: * the difference with the successive PCT group is statistically significant.

Таблица 3

36-месячная выживаемость больных в группах при N0 (в %)
36-month survival in patients with N0 (%)

Table 3

Группа больных	12 мес	36 мес
Хирургическая / Surgery	75,0	50,0
Альтернирующая ХТ Alternating CT	66,8	43,9
Последовательная ХТ Successive CT	77,3	46,7
Patient group	12 months	36 months

Основным критерием эффективности предлагаемых методов лечения онкологических больных является выживаемость в отдаленные сроки. Как известно, для больных МКРЛ вероятность возврата заболевания через 2,5 года после полной ремиссии практически равна нулю и поэтому достаточно корректным представляется анализ 36-месячной выживаемости. В нашем случае момент полной клинической ремиссии точно определен и совпадает с моментом операции.

Продолжительность жизни больных в изучаемой выборке определялась в первую очередь состоянием регионарных внутригрудных лимфоузлов и схемой ХТ. Общая 36-месячная выживаемость оперированных больных составила 30,1%. Значения данного показателя после различных схем адъювантной терапии и без нее представлены в табл. 2.

Медиана выживаемости составила $14,8 \pm 4,0$ мес в хирургической группе, $21,5 \pm 7,5$ мес — в группе с альтернирующей ХТ, $11,4 \pm 1,8$ мес — с последовательной ХТ и в объединенной группе — $12,4 \pm 1,2$ мес.

Наиболее интересен анализ результатов лечения в зависимости от состояния регионарных лимфоузлов. При непораженных лимфоузлах проведение дополнительной химиотерапии не оказывает влияния на выживаемость больных (табл. 3).

Таблица 4

36-месячная выживаемость больных в группах при N2 — 3 (в %)
36-month survival in patients with N2—3 (%)

Table 4

Группа больных	12 мес	36 мес
Хирургическая / Surgery	42,8	0,0
Альтернирующая ХТ Alternating CT	52,1	39,1*
Последовательная ХТ Successive CT	34,7	18,4
Patient group	12 months	36 months

often combined with resection of extrapulmonary disease (ribs, pericardium, myocardium and others). 11 (7.2%) patients with disease spreading closer than at 2 cm to trachea bifurcation underwent wedge resection of the trachea. Postoperative lethality was 1.6%, postoperative morbidity was 10.6%.

119 patients underwent postoperative adjuvant PCT beginning from day 14 following surgery and consisting of 4 cycles with 3-week intervals (see the figure).

33 patients refused postoperative CT and made up a control group. 55 patients received successive adjuvant therapy (combination B) and 64 had alternating chemotherapy (alternation of combinations A and B).

Results. Surgical intervention in patients with lung cancer may itself induce complications for many organs and systems, first of all for cardiovascular system. PCT adds to the negative effects for the body. However, only one patient receiving alternating PCT presented with cardiotoxicity and failed to have the planned treatment in full. All patients receiving chemotherapy had alopecia and nausea (vomiting). Severity and frequency of gastrointestinal toxicity depended to a large extent upon drug combinations. For instance, nausea or vomiting (severity score 1-2) was detected in 34.7% of patients receiving schedule A versus 100% of cases receiving schedule B (severity score 2-3). Urotoxicity (severity score 1) was recorded in 4 (6.3%) patients receiving schedule A even against the background of uroprotector administration. As a rule all the adverse effects were easily countered and did not require chemotherapy withdrawal. Only 7 (5.8%) patients refused to continue chemotherapy due to gastrointestinal complications.

93 (61.1%) of 152 patients undergoing surgery died before December 1998, mainly from distant metastases (77.9%) with brain involvement in 42.8%. These findings confirm the known facts that (1) antitumor drugs can overcome the blood-brain barrier and (2) small-cell carcinomas contain different types of cells and can response to various conservative treatments. Although assessment of the primary tumor response to CT is a hopeless thing, the fact of a considerable percentage of treatment failure due to isolated brain metastases requires revision of the conventional therapy schedules in future.

Follow-up survival is a principal criterion for cancer treatment efficacy. As known the risk of recurrence of SCLC after a 2.5-year complete remission is practically zero, we therefore thought reasonable to analyze 36-month survival. In our study the time of complete remission start is the time of surgical operation.

Survival of patients in question depended first and foremost on status of regional intrathoracic nodes and CT schedule. Overall 36-month survival of patients undergoing surgery was

В случаях же их метастатического поражения ни один больной контрольной группы не пережил 36 мес (табл. 4). Медиана при N1—3 составила $9,8 \pm 2,1$ мес в хирургической группе, $13,1 \pm 8,7$ мес — в группе с альтернирующей ХТ и $10,4 \pm 1,2$ мес — с последовательной ХТ.

Таким образом, абсолютно очевидно, что перспективы лечения больных МКРЛ напрямую связаны с разработкой эффективных схем адъювантной ПХТ. При поражении регионарных внутригрудных лимфоузлов любого уровня операция возможна и в обязательном порядке должна дополняться ПХТ, так как без нее результаты лечения неудовлетворительны. В настоящее время преимущество имеет альтернирующая ХТ.

Выводы. 1. Хирургический метод лечения больных МКРЛ может рассматриваться только как компонент комбинированного с обязательной адъювантной ПХТ. Как самостоятельное лечение операция носит паллиативный характер.

2. Послеоперационная ПХТ удовлетворительно переносится больными и не оказывает существенного влияния на жизненно важные функции организма больного.

3. Трехлетняя выживаемость больных МКРЛ после комбинированного лечения определяется состоянием медиастинальных лимфоузлов.

4. Эффективность альтернирующей ПХТ достоверно выше по сравнению с последовательной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cook R. M., Miller Y. E., Bunn P. A. // *Curr. Prob. Cancer.* — 1993. — Vol. 17. — P. 69—144.
2. *Current Therapy for Small Cell Lung Cancer* / Paul A. Bunn // *Seminars Oncol.* — 1996. — Vol. 23, N 6. — Suppl. 16. — P. 1—4.
3. Karrer K. // *Second Central European Conf. Lung Cancer*, April 1994. — Ljubljana, 1994. — P. 48.
4. Karrer K., Ulsperger E. // *Acta Oncol.* — 1995. — Vol. 34, N 7. — P. 899—906.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.3-006.04-076.4-037

Н. Т. Райхлин, Е. А. Смирнова, Х. В. Бадалян, О. В. Чистякова,
Ю. И. Патютко

АПУДОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПЕЧЕНИ, ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ (ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ)

НИИ клинической онкологии

Точная морфологическая дифференциальная диагностика, определение степени зрелости и прогноза опухолей эндокринной части поджелудочной железы и других органов гепатодуоденальной (ГД) зоны, а также всей группы эндокринно-клеточных опухолей (апудом) имеют принципиальное значение, так как в зависимости от гистогенеза новообразований,

30.1%. Table 2 analyzes the survival with respect to adjuvant therapy schedule.

Median survival was 14.8 ± 4.0 months in the surgery group, 21.5 ± 7.5 months in the alternating CT and 11.4 ± 1.8 months in successive CT groups, 12.4 ± 1.2 in the combined group.

It is of most interest to analyze treatment results with respect to regional lymph node status. Adjuvant CT had no effect on patients' survival in node-negative cases (table 3). While none of the node-positive patients from the control group survived 36 months (table 4). Median survival in N1-3 was 9.8 ± 2.1 months in the surgery group, 13.1 ± 8.7 months in the alternating CT group and 10.4 ± 1.2 months in successive CT group.

These findings suggest that prospects of cure for patients with SCLC are directly related to development of new schedules of adjuvant PCT. Surgery can be performed at various levels of intrathoracic metastases and should be supplemented with PCT (alternating CT seems to be preferable today).

Conclusions. 1. Surgical approach should be considered a part of combined modality treatment with mandatory adjuvant PCT. Surgery alone is but a palliation.

2. Postoperative PCT is rather well tolerated by patients and has no serious effect on vital functions of the body.

3. 3-year survival in SCLC after combination modality treatment depends upon regional lymph node status.

4. Response to alternating PCT is significantly higher as compared to successive schedules.

5. Naruke T., Suemasu K., Ishikawa S. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1995. — Vol. 76. — P. 832—839.
6. Tanaka Y., Shikaura S. // *International Congress of Radiation Oncology*. June 21—25, 1993. — Kyoto, 1993. — P. 105.

Поступила 01.06.2000/ Submitted 01.06.2000

N.T.Raihlín, E.A.Smirnova, H.V.Badalyan, O.V.Chistyakova,
Yu.I.Patyutko

APUDOMAS OF THE PANCREAS, LIVER, DUODENUM (ELECTRON MICROSCOPY, DIAGNOSIS, PROGNOSIS)

Institute of Clinical Oncology

Accurate morphological differentiation, assessment of maturity and prognosis of endocrinal tumors of the pancreas and other hepatoduodenal (HD) sites as well as of all endocrine cell tumors (apudomas) are of principal importance because their clinical characteristics and prognosis, as well as choice of treatment strategy, surgery extension and postoperative management