

treatment of differentiated thyroid cancer // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, N 2. — P. 504-515.

12. *Canchola A.J., Horn-Ross P.L., Purdie D.M. et al.* Risk of second primary malignancies in women with papillary thyroid cancer // Am. J. Epidemiol. — 2006. — Vol. 163, N 6. — P. 521-527.

13. *Chen A.Y., Levy L., Goepfert H. et al.* The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma // Cancer. — 2001. — Vol. 92, N 2. — P. 225-231.

14. *Cluze C., Delafosse P., Seigneurin A. et al.* Incidence of second cancer within 5 years of diagnosis of a breast, prostate or colorectal cancer: a population-based study // Eur. J. Cancer Prev. — 2009. — Vol. 18, N 5. — P. 343-348.

15. *Lee K.D., Chen S.C., Chan C.H. et al.* Increased risk for second primary malignancies in women with breast cancer diagnosed at young age: a population-based study in Taiwan // Cancer Epid. Biomarkers Prev. — 2008. — Vol. 17, N 10. — P. 2647-2655.

16. *Mellemkjaer L., Friis S., Olsen J.H. et al.* Risk of second cancer among women with breast cancer // Int. J. Cancer. — 2006. — Vol. 118, N 9. — P. 2285-2292.

17. *Ronckers C.M., McCarron P., Ron E.* Thyroid cancer and multiple primary tumors in the SEER cancer registries // Int. J. Cancer. — 2005. — Vol. 117, N 2. — P. 281-288.

18. *Sandeep Th.C., Strachan M.W.J., Reynolds R.M. et al.* Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 5. — P. 1819-1825.

19. *Spanogle J.P., Clarke C.A., Aroner S., Swetter S.M.* Risk of second primary malignancies following cutaneous melanoma diagnosis: a population-based study // J. Am. Acad. Dermatol. — 2010. — Vol. 62, N 5. — P. 757-767.

20. *Subramanian S., Goldstein D.P., Parlea L. et al.* Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis // Thyroid. — 2007. — Vol. 17, N 12. — P. 1277-1288.

УДК 616.24-006.6-036.8: [615.277.3: 615.849]

T14

МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЁГКИХ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ, ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ПРОГНОЗ

Мадина Султановна Рамазанова, Анатолий Григорьевич Кисличко*

Кировская государственная медицинская академия

Реферат

Цель. Оценка эффективности и безопасности различных схем лечения больных мелкоклеточным раком лёгкого.

Методы. Обследованы 76 больных, 17 (22,4%) женщин и 59 (77,6%) мужчин, средний возраст $62 \pm 4,87$ лет, распределённых на две группы. Первую группу составили 46 (60,5%) человек с распространённой формой заболевания, вторую группу — 30 (39,5%) больных с локализованным раком.

Результаты. У больных с локализованной формой рака лёгкого наиболее эффективным методом была комбинация хирургического лечения в сочетании с химиотерапией. В данной группе в ближайшем периоде отмечен полный регресс заболевания, а в отдалённом периоде — статистически достоверная лучшая 2- и 3-летняя выживаемость по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. У больных распространённой формой мелкоклеточного рака лучшие непосредственные и отдалённые результаты отмечены после химиолучевой терапии, по сравнению с проведением только химиотерапии, что выразалось статистически достоверно лучшими показателями частичной ремиссии и стабилизации заболевания, а также 1- и 2-летней выживаемости.

Выводы. Использование химиотерапии в сочетании с хирургическим методом лечения при локализованной форме и химиолучевой терапии при распространённой форме мелкоклеточного рака лёгких характеризуется более высокими показателями эффективности лечения по сравнению с проведением только химиолучевой терапии и химиотерапии соответственно.

Ключевые слова: рак лёгкого, мелкоклеточный рак, распространённая форма, локализованная форма, химиолучевая терапия, хирургическое лечение.

SMALL CELL LUNG CANCER: EFFECTIVENESS OF DIFFERENT TREATMENT REGIMENS, LONG-TERM RESULTS AND PROGNOSIS

M.S. Ramazanova, A.G. Kislichko. Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia. **Aim.** To evaluate the efficacy and safety of different treatment regimens of patients with small cell lung cancer. **Methods.** Examined were 76 patients, 17 (22.4%) females and 59 (77.6%) males, mean age 62 ± 4.87 years, divided into two groups. The first group consisted of 46 (60.5%) individuals with a generalized form of the disease, the second group consisted of 30 (39.5%) patients with localized cancer. **Results.** In patients with a localized form of lung cancer the most effective treatment method was a combination of surgical treatment with chemotherapy. In this group in the near-term period noted was a complete regression of the disease, while in the long-term period — a statistically significant improvement of 2- and 3-year survival compared with patients receiving chemotherapy alone. In patients with a generalized form of small cell lung cancer the best immediate and long-term results were observed after chemoradiotherapy compared with chemotherapy alone, which was reflected in statistically significant improvement of parameters of partial remission and stabilization of the disease, as well as improved 1- and 2-year survival. **Conclusion.** The use of chemotherapy in combination with surgical treatment for localized forms and chemoradiotherapy for generalized forms of small cell lung cancer is characterized by higher indices of treatment efficacy compared to administration of just chemoradiotherapy or chemotherapy, respectively. **Keywords:** lung cancer, small cell carcinoma, generalized form, localized form, chemoradiotherapy, surgical treatment.

Химиотерапия мелкоклеточного рака лёгких (основные схемы)

Сокращённое название	Активные препараты	Режим введения	Интервал между курсами
EP	Цисплатин, эпопозид	80 мг/м ² внутривенно в 1-й день, 120 мг/м ² внутривенно в 1-3-й дни	1 раз в 3 нед
CDE	Циклофосфамид, доксорубин, эпопозид	1000 мг/м ² внутривенно в 1-й день, 45 мг/м ² внутривенно в 1-й день, 100 мг/м ² внутривенно в 1-3-й или 1-5-й дни	1 раз в 3 нед
CAV	Циклофосфамид, доксорубин, винкристин	1000 мг/м ² внутривенно в 1-й день, 50 мг/м ² внутривенно в 1-й день, 1,4 мг/м ² внутривенно в 1-й день	1 раз в 3 нед
AVP	Нимустин, эпопозид, цисплатин	2-3 мг/кг внутривенно в 1-й день, 100 мг/м ² внутривенно в 4-6-й дни, 40 мг/м ² внутривенно в 1-3-й дни	1 раз в 4-6 нед
CODE	Цисплатин, винкристин, доксорубин, эпопозид	25 мг/м ² внутривенно в 1-й день, 1 мг/м ² внутривенно в 1-й день, 40 мг/м ² внутривенно в 1-й день, 80 мг/м ² внутривенно в 1-3-й дни	1 раз в неделю в течение 8 нед
TC	Паклитаксел, карбоплатин	135 мг/м ² внутривенно в 1-й день, 5 мг/м ² * внутривенно в 1-й день	1 раз в 3-4 нед
TP	Доцетаксел, цисплатин	75 мг/м ² внутривенно в 1-й день, 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день	1 раз в 3 нед
IP	Иринотекан, цисплатин	60 мг/м ² внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни, 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день	1 раз в 3 нед
GP	Гемцитабин, цисплатин	1000 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни, 70 мг/м ² внутривенно в 1-й день	1 раз в 3 нед

Примечание: *суммарная концентрация лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения (AUC).

Современное состояние проблемы мелкоклеточного рака лёгких (МРЛ) можно охарактеризовать следующими положениями.

1. Доля МРЛ составляет около 15% всех бронхогенных карцином, характеризуясь склонностью к быстрому неконтролируемому росту и тенденцией к раннему метастазированию. При отсутствии лечения медиана выживаемости составляет 2-4 мес [5].

2. Несмотря на уменьшение частоты МРЛ за последние 20 лет, смертность от этого заболевания остаётся высокой. По данным Национального института рака, в 2012 г. в США ожидается 226 160 новых случаев заболевания и 160 340 смертельных исходов [2].

3. Локализованная форма МРЛ, ограниченная одной стороной грудной клетки с возможным вовлечением лимфатических узлов корня лёгкого и средостения, высокочувствительна к химио- и лучевой терапии. Неудовлетворительные результаты лечения связаны с тем, что на момент постановки диагноза данную форму рака регистрируют приблизительно в 30% случаев МРЛ, а у остальных 70% больных присутствует распространённая форма заболевания [7].

4. Стадия заболевания является и наиболее важным прогностическим фактором. Лечение локализованной формы МРЛ позволяет достичь медианы выживаемости 16-24 мес и 5-летней выживаемости 14% [4, 6-8]. У больных с распространённой формой МРЛ медиана выживаемости на фоне лечения составляет лишь 6-12 мес, при этом случаи долгосрочной выживаемости встречаются редко.

5. В связи с ранним метастазированием МРЛ локальные формы лечения, такие как хирургическая или лучевая терапия, редко способствуют достижению долгосрочной выживаемости. Включение химиотерапии в современные алгоритмы лечения МРЛ способствовало повышению отдалённой выживаемости в 4-5 раз (уровень доказательности Ia) [1, 3]. Наилучшие результаты достигнуты от применения нескольких (обычно двух-трёх, реже четырёх и более) активных препаратов одновременно (табл. 1).

Таким образом, несмотря на обнадеживающие результаты современных схем лечения, полного выздоровления удаётся достичь лишь у малой части больных, что определяет направленность будущих ис-

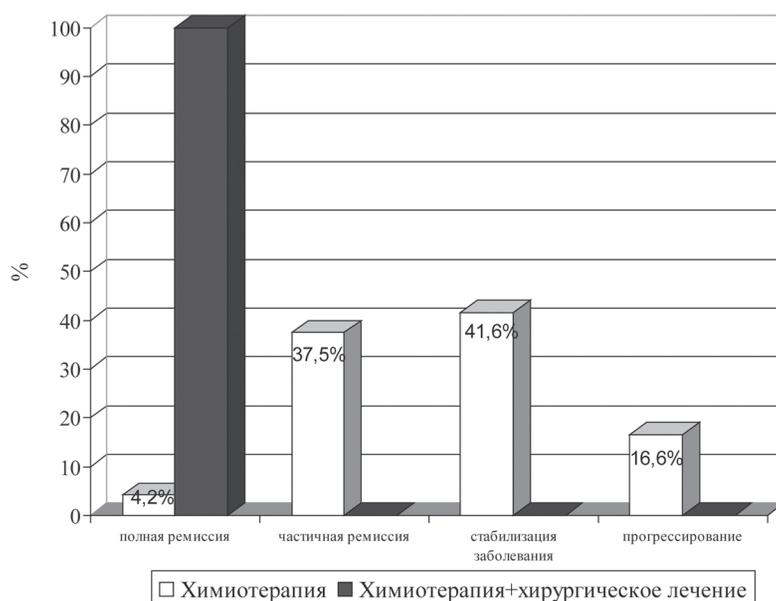


Рис. 1. Непосредственный эффект лечения больных локализованной формой мелкоклеточного рака лёгких (первая группа).

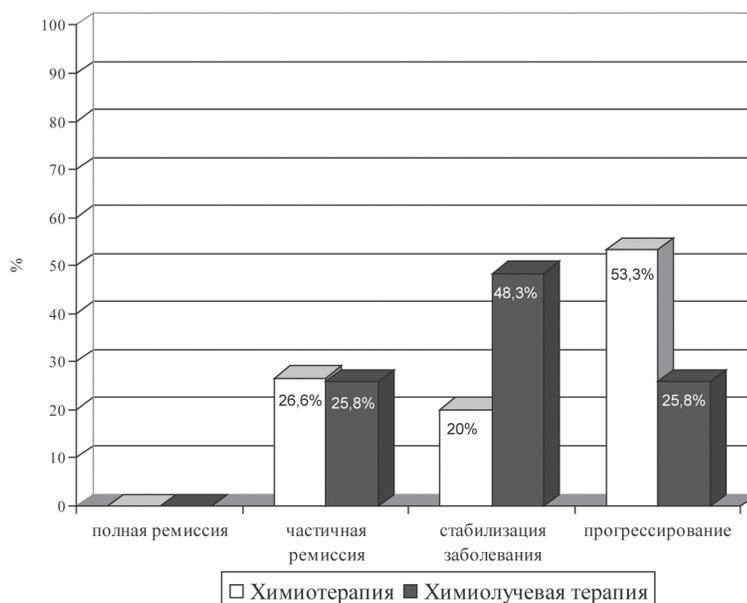


Рис. 2. Непосредственный эффект лечения больных распространённой формой мелкоклеточного рака лёгких (вторая группа).

следований, приоритетом которых должно быть определение наиболее эффективных лечебных стратегий при различных формах МРЛ с использованием принципов доказательной медицины.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности различных схем лечения у больных МРЛ.

Исследование проводилось на кафедре

онкологии Кировской государственной медицинской академии, на базе Кировского областного клинического онкологического диспансера с 2007 по 2010 гг.

В исследование включены 76 больных МРЛ, 17 (22,4%) женщин и 59 (77,6%) мужчин. Все больные в зависимости от степени распространённости процесса были распределены на две группы: первая груп-

Таблица 2

Выживаемость больных локализованной формой мелкоклеточного рака лёгких

Выживаемость	Химиотерапия (n=24)	Хирургическое лечение + химиотерапия (n=6)	p
1-летняя	24 (100%)	6 (100%)	—
2-летняя	19 (79,1%)	6 (100%)	0,03
3-летняя	15 (62,5%)	5 (83,3%)	0,04

па — 46 (60,5%) человек с распространённой формой МРЛ, вторая группа — 30 (39,5%) больных с локализованной формой МРЛ.

У 15 (32,6%) больных распространённой формой МРЛ проведено 4-6 курсов химиотерапии по схеме EP (цисплатин 75 мг/м² в 1-й день, эпопозид 100 мг/м² в 1-3-й дни) каждые 21-28 дней. Химиолучевую терапию получал 31 (67,4%) пациент. Она включала лучевую терапию в суммарной облучающей дозе 30 Гр на область первичного очага и головной мозг и химиотерапию по схеме EP.

У 6 (20%) пациентов с локализованной формой МРЛ применены хирургическое лечение и химиотерапия, у 24 (80%) больных — химиотерапия по схеме EP.

С целью предотвращения метастазирования в головной мозг всем больным локализованной формой МРЛ проводили лучевую терапию в суммарной облучающей дозе 30 Гр.

Обследование и лечение, а также оценку результатов проводили в соответствии с принятыми нормами и международными критериями, согласно стандартам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ).

Оценку эффективности лечения (непосредственных результатов и продолжительности жизни больных) и выраженности побочных эффектов лечения осуществляли каждые 6 нед лечения на основании лучевых методов исследования (рентгенографии или компьютерной томографии).

Использовали следующие критерии:

- полная ремиссия — исчезновение всех поражений на срок не менее 4 нед;
- частичная ремиссия — большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов;
- стабилизация — уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения;
- прогрессирование — увеличение разме-

Таблица 3

Выживаемость больных распространённой формой мелкоклеточного рака лёгких

Выживаемость	Химиотерапия (n=15)	Химиолучевая терапия (n=31)	p
1-летняя	10 (66,6%)	26 (83%)	0,04
2-летняя	5 (33,3%)	18 (58%)	0,008
3-летняя	0	2 (6,4%)	0,15

ров одной или нескольких опухолей более чем на 25% либо появление новых очагов поражения.

Оценку степени токсичности лекарственной терапии проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ и согласно критериям Национального онкологического института Канады CTC-NCIC (Clinical Trial Center, National Cancer Institute, Canada), в которых детально отражены основные виды побочного действия противоопухолевых препаратов (шкала токсичности).

Оценка отдалённых результатов лечения включала определение показателей общей выживаемости, которую рассчитывали от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного. Все пациенты после окончания лечения находились под динамическим наблюдением.

Частота побочных явлений в нашем исследовании составила 60,5%. Среди них у 16 (21,1%) пациентов отмечена нефротоксичность I степени по критериям CTC-NCIC, что обусловило необходимость снижения дозы цисплатина на 30%. Анемия I степени зарегистрирована у 28 (36,8%) больных, анемия II степени — у 2 (2,6%) пациентов, причём все они имели распространённую форму МРЛ. Токсических эффектов III степени у исследуемых больных во время лечения зарегистрировано не было.

При анализе лучших результатов в первой группе наилучшие результаты достигнуты у больных, которым проводили хирургическое лечение в сочетании с химиотерапией (p < 0,01) (рис. 1).

Во второй группе наилучшие результаты достигнуты у пациентов, которым проводили химиолучевую терапию (p < 0,01) (рис. 2).

Отдалённые результаты лечения исследуемых больных были прослежены в сроки от 1 до 5 лет. Оценивали 1-, 2- и 3-летнюю выживаемость.

Смертельные исходы в нашем исследовании среди всех больных в течение периода наблюдения зарегистрированы в 54 случаях, и у подавляющего большинства пациентов (42 человека, 77,8%) они наступили от метастатического поражения головного мозга.

В группе больных локализованной формой МРЛ, которым проведено хирургическое лечение в сочетании с химиотерапией, статистически достоверно лучшие отдалённые результаты достигнуты по показателю 2- и 3-летней выживаемости, прирост которых составил 20,9 и 20,8% соответственно (табл. 2).

У больных распространённой формой МРЛ, получавших химиолучевую терапию, 1- и 2-летняя выживаемость была статистически достоверно лучшей по сравнению с пациентами, которым проводили только химиотерапию (прирост составил 16,4 и 24,7% соответственно). По показателю 3-летней выживаемости разница была статистически недостоверной (табл. 3).

ВЫВОД

Использование химиотерапии в сочетании с хирургическим методом лечения при локализованной форме и химиолучевой терапии при распространённой форме МРЛ характеризуется высокими показате-

лями эффективности лечения по сравнению с проведением только химиолучевой терапии и химиотерапии соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agra Y., Pelayo M., Sacristan M. et al. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — Vol. 4. — CD001990. PMID: 19821287.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. — Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>.
3. Comis R.L., Friedland D.M., Good B.C. Small-cell lung cancer: a perspective on the past and a preview of the future // *Oncology.* — 1998. — Vol. 12, suppl. 2. — P. 44-50.
4. Fry W.A., Menck H.R., Winchester D.P. The National Cancer Data Base report on lung cancer // *Cancer.* — 1996. — Vol. 77, N 9. — P. 1947-1955.
5. Govindan R., Page N., Morgensztern D. et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, suppl. 28. — P. 4539-4544.
6. Jänne P.A., Freidlin B., Saxman S. et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America // *Cancer.* — 2002. — Vol. 95, N 7. — P. 1528-1538.
7. Murray N., Coy P., Pater J.L. et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *J. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 11, N 2. — P. 336-344.
8. Turrisi A.T.^{3rd}, Kim K., Blum R. et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340, N 4. — P. 265-271.

УДК 616.724+009.7-007.274+007.281: 616.742.7-009.24: [615.847+615.82]

T15

ДИАГНОСТИКА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НЕЙРОМУСКУЛЯРНЫМ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ СУСТАВОВ

*Александр Николаевич Сидоренко**

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Реферат

Цель. Совершенствование комплексного лечения больных с нейромускулярным дисфункциональным синдромом височно-нижнечелюстных суставов.

Методы. Клиническое исследование, электромиография жевательных мышц, компьютерная томография 24 больных (основная группа) с нейромускулярным дисфункциональным синдромом височно-нижнечелюстных суставов. Контрольную группу составили здоровые 10 человек в возрасте от 18 до 32 лет с интактными зубными рядами, ортогнатическим прикусом, без патологии височно-нижнечелюстных суставов. При девиации нижней челюсти в момент открывания рта у 7 (29,2%) больных в комплекс лечебных мероприятий входило миогимнастическое упражнение, которое заключалось в смещении нижней челюсти ладонью руки в сторону, противоположную её смещению. При зигзагообразных движениях нижней челюсти у 12 (50%) пациентов назначали миогимнастическое упражнение, направленное на удержание нижней челюсти ладонями обеих рук в сагиттальной плоскости при вертикальном открывании рта. У 5 (20,8%) пациентов с незначительным ограничением открывания рта и латеральным смещением нижней челюсти использовали миогимнастику, включающую упражнения, направленные на растяжение и рефлекторное расслабление жевательных мышц, а также смещение нижней челюсти ладонью руки в сторону, противоположную её смещению.