©Коллектив авторов, 2017

УДК 616.-006.699

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-6-13

Мелкоклеточный рак лёгкого

Н.Г. Бахмутский, В.А. Порханов, В.Н. Бодня, Р.П. Ширяев

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Рак лёгкого – одно из самых распространённых злокачественных новообразований в мире. В настоящее время отечественных публикаций, рассматривающих вопросы классификации, клиники, диагностики, лечения мелкоклеточного рака, одной из форм рака лёгкого, крайне мало. Представленный обзор литературы посвящён мелкоклеточному раку лёгкого, опухоли, имеющей агрессивное клиническое течение и неблагоприятный прогноз. В обзоре рассмотрены вопросы эпидемиологии, клинической и морфологической классификации мелкоклеточного рака лёгкого, рекомендуется наиболее приемлемая клиническая классификация, которая подразделяет опухоль на две формы (локальную, или ограниченную, и распространённую). В работе уделяется внимание стандартным вариантам лечения локальной и распространённой форм мелкоклеточного рака лёгкого. В лечении локальной формы подтверждена основная роль химиотерапии с лучевой терапией, комбинированной химиотерапии, хирургического лечения с последующей химиотерапией или химиолучевым лечением. Для лечения распространённой формы указаны такие варианты лечения, как комбинированная химиотерапия и лучевая терапия. Отмечены успехи и недостатки в лечении этой опухоли полихимиотерапией, лучевой терапией и комбинированной терапией, а также указывается на разработку новых схем и комбинаций лечения с большей эффективностью и меньшей токсичностью для больных. Отдельно рассмотрены вопросы терапии рецидивов мелкоклеточного рака лёгкого, отмечена основная роль в лечении химиотерапии и паллиативного лечения. Показано значение облучения головного мозга в плане снижения рецидивирования и увеличения продолжительности жизни при этой патологии.

Ключевые слова: обзор, рак лёгкого, мелкоклеточный рак лёгкого, химиотерапия, лучевая терапия.

Для цитирования: Бахмутский Н.Г., Порханов В.А., Бодня В.Н., Ширяев Р.П. Мелкоклеточный рак лёгкого. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):6-13. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-6-13

Контактное лицо: Бахмутский Николай Георгиевич, bachnik@mail.ru.

Small-cell lung cancer

N.G. Bakhmutsky, V.A. Porkhanov, V.N. Bodnya, R.P. Schiryayev

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Lung cancer – one of the most common malignancies in the world. Currently, domestic publications addressing issues of classification, clinic, diagnosis, treatment, a form of lung cancer - non-small cell cancer, is extremely small. Therefore, our work makes up to some extent this gap. This review of literature devoted to small-cell lung cancer, the tumor has an aggressive clinical course and poor prognosis. The review considers the epidemiology, clinical and morphological classification of small cell lung cancer; it is recommended the most appropriate clinical classification, which classifies tumors into two forms — limited or local and extensive. The paper focuses on the standard options of treatment of limited form and extensive form of non-small cell lung cancer. In the treatment of limited form confirmed the primary role of chemotherapy with radiation therapy, combination chemotherapy, surgery followed by chemotherapy or chemoradiotherapy. For the treatment of extensive form shown in the use of such treatment options as combination chemotherapy and radiotherapy. It noted the successes and shortcomings in the treatment of this tumor chemotherapy, radiation therapy, and combination therapy, and also points to the development of new schemes and treatment combinations with greater efficiency and less toxicity for patients. Separately, the issues of treatment of small cell lung cancer recurrence and noted the major role in the treatment of chemotherapy and palliative care. The importance of brain irradiation in reducing recurrence and increase survival in this pathology.

Keywords: review, lung cancer, small-cell lung cancer, chemotherapy, radiotherapy.

For citation: Bakhmutsky NG, Porkhanov VA, Bodnya VN, Schiryayev RP. Small-cell lung cancer. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):6-13. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-6-13

Corresponding author: Nicolay G. Bakhmutsky, bachnik@mail.ru.

В России рак лёгкого (РЛ) в структуре злокачественных новообразований мужского населения составляет 17,6%, женского – 3,7% со средним возрастом больных 62,0 года. В 2014 г. в России зарегистрировано 57685 случаев РЛ, 49730 больных умерли от этого заболевания. В США в 2015 г. вновь выявлено 221200 случаев РЛ, 158040 человек умерли от этого заболевания [1,2].

РЛ делится на две основные гистологические формы – немелкоклеточный (НМРЛ) и мелкоклеточный (МРЛ). За последние несколько десятилетий среди подтипов РЛ превалировал МРЛ, составляя 20%, но в настоящее время этот процесс снизился, возможно, из-за уменьшения числа курильщиков и распространения сигарет с низким содержанием смол. В настоящее время эта доля составляет 10-15% [3].

Для МРЛ было предложено несколько систем стадирования [4]. Наиболее часто среди МРЛ выделяют локальную или ограниченную и распространённую формы. При локальной форме опухоль распространяется на один гемиторакс или ограничивается одним легким, регионарными медиастинальными лимфоузлами и ипсилатеральными надключичными лимфоузлами. Такое распространение и объём являются приемлемыми для проведения лучевой терапии. Пациенты с наличием гидроторакса, массивной лёгочной опухоли с поражением контрлатеральных надключичных лимфоузлов исключаются из локальных форм болезни. Распространённая форма МРЛ выходит за пределы надключичных областей и имеет широкое распространение. У пациентов с отдалёнными метастазами (M1) всегда выставляется распространённая форма заболевания. TNM-классификация определяет локальную форму как форму с T1-2, исключая T3-4 из-за множественных узлов в лёгких, что не вписывается в допустимый объём лечения при любом значении N и M0. Это соответствует I-III стадиям. Распространённая форма по TNM — это IV стадия с отдалёнными метастазами (M1), включая плевральный выпот [5]. Установление стадии для МРЛ является важным для выделения группы больных, у которых распространение опухоли ограничено только лёгкими, и группы пациентов, имеющих отдалённые метастазы. Также определение стадии позволяет оценить прогноз и определить тактику лечения, особенно когда облучение грудной клетки или хирургическое иссечение опухоли будет добавлено к химиотерапии для пациентов с локальной формой. Если подтверждается распространённая форма, дальнейшее обследование должно быть индивидуализировано в зависимости от признаков и симптомов, характеризующих каждого пациента.

Перед началом лечения пациента с МРЛ опытный патологоанатом должен пересмотреть для уточнения диагноза его биопсийный материал. Современная морфологическая классификация МРЛ включает следующие подтипы: мелкоклеточный рак, смешанный мелкоклеточный рак (то есть сочетание мелкоклеточного рака с плоскоклеточным и/или железистым). МРЛ, образующийся из нейроэндокринных клеточных форм, включает низкодифференцированный типичный карциноид, умереннодифференцированный атипичный карциноид и высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли,

включающие крупноклеточную нейроэндокринную карциному. МРЛ представляет пролиферацию мелких клеток со следующими морфологическими особенностями: скудной цитоплазмой, чёткими границами клеток, мелкогранулированным хроматином («соль и перец»), отсутствием или труднозаметными клеточными ядрышками, высокой митотической активностью. Смешанный мелкоклеточный рак включает смесь мелких, крупных клеток или любой другой немелкоклеточный компонент. Почти весь МРЛ является иммунореактивным по кератину, тиреотидному транскрипционному фактору I и эпидермальному мембранному антигену. Нейроэндокринная и нервная дифференцировка выражается в экспрессии допадекарбоксилазы, кальцитонина, нейронспецифической энolahзы, хромогранина A, CD 56, гастрин-рилизинг пептида и инсулиноподобного фактора роста I [6].

Процедуры, используемые для определения наличия МРЛ, включают анамнез заболевания, физикальные и лабораторные методы диагностики, обзорную рентгенограмму органов грудной клетки, компьютерную контрастную томограмму, биопсию [7].

Независимо от стадии, прогноз для пациентов с МРЛ является чаще неудовлетворительным. Без лечения МРЛ имеет агрессивное клиническое течение с медианой выживаемости от 2 до 4 месяцев. Несмотря на улучшение в диагностике и лечении МРЛ, достигнутое за последние 25 лет, только у 10% больных с этой патологией отмечается безрецидивный период в течение 2 лет с момента начала терапии. Общая 5-летняя выживаемость составляет от 5% до 10% [8].

Важным прогностическим фактором для МРЛ является стадия заболевания. Пациенты с локальной формой имеют лучший прогноз, чем пациенты с распространённой формой. При локальной форме МРЛ, если используются современные схемы лечения, медиана выживаемости составляет от 16 до 24 месяцев, а 5-летняя выживаемость — 14%, [9].

Долгосрочная выживаемость больных с локальной формой МРЛ выше при комбинированном лечении. Увеличение выживаемости было зарегистрировано среди пациентов после радикальной операции либо после полихимиотерапии. Но всё же химиотерапия в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) в настоящее время считается стандартом лечения для МРЛ. Добавление ЛТ увеличивает показатель абсолютного выживания на 5% по сравнению с применением только химиотерапии. Оптимальные сроки ЛТ по отношению к химиотерапии были оценены в нескольких исследованиях, доказывающих, что прогноз улучшается при раннем проведении ЛТ [10,11].

У пациентов с распространённой формой МРЛ медиана выживаемости составляет от 6 до 12 месяцев при использовании современных методов лечения, но долгосрочная выживаемость, без признаков заболевания, встречается при этой форме крайне редко [7,12].

Профилактическое облучение головного мозга предотвращает метастазирование в центральную нервную систему и может улучшить выживаемость у пациентов, которые хорошо реагировали на химиолучевое лечение [13]. Лучевая терапия, направленная непосредственно на первичный очаг и лимфоколлекторы грудной клетки, может также улучшить результаты лечения [14].

Обзор вариантов лечения МРЛ

Химиотерапия увеличивает выживаемость пациентов, как с локализованной формой, так и с распространённой формой МРЛ, но данная терапия возможна не у всех больных. Поскольку у пациентов с МРЛ имеется тенденция к развитию отдалённых метастазов, местные формы лечения, такие как хирургическое вмешательство или лучевая терапия, редко улучшают выживаемость. С введением современных режимов химиотерапии в лечебные программы, выживаемость у больных с МРЛ увеличивается в 4-5 раз, по сравнению с пациентами, которые не получали химиотерапию [12].

Сочетание платины и этопозид является наиболее широко используемым и эффективным стандартным режимом химиотерапии. Не привело к улучшению выживаемости ни применение неплатиновых комбинаций химиопрепаратов, ни увеличение интенсивности введения препарата или увеличение дозы или изменение способа введения [15, 16].

МРЛ является высоко радиочувствительным, и облучение первичной опухоли, корня лёгкого и средостения улучшает выживаемость пациентов с локальной и распространённой формами [14]. Профилактическое облучение головного мозга предотвращает возможное метастазирование в центральную нервную систему (ЦНС) и может улучшить долгосрочную выживаемость пациентов с хорошим ответом на химиолучевую терапию [13], а также может временно облегчить состояние больных с метастатическим поражением головного мозга.

Лечение локальной формы МРЛ

Стандартными вариантами лечения пациентов с локальной формой МРЛ являются химиотерапия с лучевой терапией, комбинированная химиотерапия, хирургическое лечение с последующей химиотерапией или химиолучевым лечением, профилактическое облучение головного мозга.

Сочетание химиотерапии (этопозид и цисплатин) с лучевой терапией является наиболее широко используемым вариантом для лечения пациентов с локальной формой МРЛ [7]. Результаты некоторых проспективных рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что комбинированная терапия увеличивает выживаемость на 5% за трёхлетний период, по сравнению с химиотерапией. Медиана выживаемости при этом увеличивается с 18 до 24 месяцев, а двухлетняя выживаемость — с 40% до 50%, с менее чем 3% смертностью, связанной с лечением [11].

Оптимальная продолжительность химиотерапии для пациентов с локальной формой МРЛ четко не определена, но выживаемость не улучшается после того, как продолжительность приема препаратов увеличивается от 3 до 6 месяцев. Имеющиеся доказательства рандомизированных исследований показывают, что поддерживающая химиотерапия не увеличивает выживаемость для пациентов с локальной формой МРЛ [17,18,19].

Нет доказательств и в улучшении результатов лечения при раннем выполнении облучения первичной опухоли, корня лёгкого и средостения, а нужно начинать

процедуры лучевой терапии после первого или второго цикла введения химиопрепаратов [20,21]. Продолжительность времени от начала до завершения облучения при локальной стадии МРЛ может также влиять на общую выживаемость. Завершение терапии менее, чем за 30 дней, ассоциируется с улучшением пятилетней выживаемости [22,23]. Не доказано преимущества двухразового ежедневного облучения перед одноразовым, а также одноразовых фракций в более высоких дозах для выживаемости больных [3,5,24,25].

Пациентов, имеющих противопоказания к проведению лучевой терапии, можно лечить только с применением химиотерапии. Лечение больных с синдромом верхней полой вены начинают с комбинированных схем химиотерапии, лучевой терапии или с помощью этих двух методов совместно, в зависимости от тяжести состояния пациентов.

Роль хирургии в лечении больных с МРЛ является недоказанной. Встречаются редкие случаи благоприятных результатов хирургического лечения у небольшого числа пациентов с локальной формой и незначительным распространением заболевания. Эти больные чаще всего имеют небольшие опухоли в лёгком с единичными метастатическими внутригрудными ипсилатеральными лимфатическими узлами. Поэтому для них имеется возможность в выполнении хирургической резекции лёгкого с последующей адъювантной химиотерапией [10, 26]. Пациенты, у которых после операции был установлен диагноз МРЛ, обычно получают адъювантную химиотерапию с проведением или без проведения лучевой терапии. Не отмечено увеличения выживаемости у пациентов, которые получали химиорадиотерапию с дальнейшим хирургическим иссечением опухоли. Учитывая отсутствие данных рандомизированных исследований, роль хирургии в лечении отдельных пациентов с МРЛ должна быть рассмотрена как с точки зрения улучшения результатов лечения, так и с рисками от хирургического вмешательства. Рандомизированное исследование, включающее наблюдение за 328 пациентами с МРЛ и оценивающее роль хирургии в дополнение к химиорадиотерапии, не выявило увеличения выживаемости от добавления резекции лёгкого [10].

Пациенты, у которых была отмечена полная ремиссия, могут быть рассмотрены как кандидаты для проведения облучения головного мозга. Больные с достигнутым контролем МРЛ после лечения в 60% случаев имеют риск метастатического поражения центральной нервной системы в пределах от 2 до 3 лет после начала терапии. Риск развития таких метастазов может быть уменьшен более, чем на 50%, при проведении облучения головного мозга. Ретроспективные исследования показали, что пациенты с хорошей выживаемостью (> 2 лет от начала лечения) имеют высокую вероятность поражения центральной нервной системы. Проспективные исследования выявили, что пациенты, проходившие облучение головного мозга, не имели значительных неврологических и психических нарушений, в отличие от пациентов, у которых облучение не проводилось. Достоверно доказано, что облучение головного мозга не способствует снижению интеллектуальной функции [13].

Лечение распространённой формы МРЛ

Стандартные варианты лечения у пациентов с распространённой формой МРЛ включают комбинированную химиотерапию и лучевую терапию.

Химиотерапия больным с распространённой формой МРЛ обычно выполняется двумя препаратами — препаратом платины и этопозидом в дозах с умеренным токсическим эффектом (как и при локальной форме МРЛ). Применение цисплатина связано со значительными токсическими проявлениями и требует инфузии электролитов, введение которых может быть проблематичным у пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями. Карбоплатин активен в отношении МРЛ, его доза регулируется в зависимости от функции почек и ассоциируется с меньшими негематологическими токсическими эффектами. Разные дозы и варианты введения этих препаратов у пациентов с распространённой формой МРЛ имеют общий уровень ответа от 50% до 80%, а полный ответ — от 0% до 30% [27]. Метастазы в головной мозг так же реагируют на химиотерапию, как и метастазы в другие органы.

Мета-анализ 19 исследований указал на существенное преимущество в выживаемости пациентов, получавших химиотерапию на основе препаратов платины, по сравнению с пациентами, не получавшими такие препараты [28,29]. Схемы использования иринотекана и цисплатина или иринотекана с этопозидом обеспечивали эквивалентную клиническую пользу с различной степенью токсичности [21, 30, 31, 32]. Не показано превосходства перорального применения топотекана в комбинации с цисплатином над схемой, включающей цисплатин и этопозид [33]. Применение паклитаксела в комбинации с этопозидом и цисплатином не привело к изменению выживаемости [34].

Оптимальная продолжительность химиотерапии чётко не определена, но явного улучшения в течении заболевания не происходит, если длительность приёма препаратов превышает 6 месяцев. Роль увеличения дозы у больных с МРЛ остаётся неясной. В некоторых клинических исследованиях изучали использование колониестимулирующих факторов для поддержки пациентов с увеличенной дозой химиопрепаратов при лечении МРЛ, [35, 36, 37]. Эти исследования дали противоречивые результаты.

Большинство пациентов с распространённой стадией МРЛ имеют низкий функциональный статус во время установления диагноза, в сравнении с пациентами с локальной стадией МРЛ. Такие больные имеют худший прогноз и переносят агрессивную химиотерапию или комбинированную терапию плохо. Для них предлагается использовать интравенозную и оральную монохимиотерапию, низкие дозы препаратов с режимом приёма один раз в две недели [8]. Проспективные рандомизированные исследования показали, что пациенты с плохим прогнозом, которые лечатся обычными режимами химиотерапии, живут дольше, чем те, которые получают монохимиотерапию, режимы со сниженными или сокращёнными дозами. Схемы стандартной химиотерапии для обычной популяции могут быть применены и к пожилым пациентам с хорошим общим состоянием (функциональный

статус 0-1, нормальное функционирование органов и отсутствие коморбидности). Нет доказательств в ответе, безрецидивной выживаемости или общей выживаемости у пожилых пациентов в сравнении с молодыми [8].

Пациенты с распространённой формой МРЛ, леченные химиотерапией с хорошим ответом на лечение, могут быть рекомендованы для проведения лучевой терапии. В рандомизированном исследовании 498 пациентов, у которых наблюдался хороший ответ после получения 4-6 циклов химиотерапии, сравнивали в группах с лучевой терапией в дозе 30 Gy за 10 фракций и без неё. Всем больным проводили облучение головного мозга. Общая выживаемость в двух группах статистически не отличалась. Однако двухлетняя выживаемость составила 13% в группе с облучением и только 3% в группе без облучения. Лучевая терапия привела к увеличению процента безрецидивной шестимесячной выживаемости в группе, где пациентам проводили облучение. Лучевая терапия переносилась больными хорошо [14].

Пациентов с распространённой формой МРЛ, получивших химиотерапию с достижением хорошего ответа, можно рассматривать в качестве претендентов на проведение облучения головного мозга. Рандомизированное исследование 286 пациентов, которым провели 4-6 циклов химиотерапии с эффектом с последующим облучением головного мозга, сравнивали с группой больных, которым облучение не проводилось. Кумулятивный риск метастазов в головной мозг в течение 1 года составил 14,6% в группе с облучением головного мозга, 40,4% — в группе без облучения [13, 38].

Лечение рецидивов МРЛ

Стандартные схемы лечения у пациентов с рецидивами МРЛ включают химиотерапию и паллиативную терапию. С выявлением рецидива многие пациенты с МРЛ являются потенциальными кандидатами для дальнейшей терапии.

Было показано, что химиотерапия второй линии приводит к регрессии опухоли, но ремиссия бывает кратковременной при медиане выживаемости, редко превышающей 12 месяцев, а обычно — меньше, чем 6 месяцев. Ответ на первую линию химиотерапии говорит о возможном ответе и на вторую линию химиотерапии [39].

Топотекан является стандартом химиотерапии при рецидиве МРЛ. Пациенты с чувствительными опухолями могут достигать ответа на ряд препаратов, включая топотекан, иринотекан, таксаны, винорельбин, паклитаксел и гемцитабин [40, 41]. Скорость откликов на комбинацию препаратов обычно выше, чем при использовании одного, однако во многих исследованиях не отмечено разницы в эффекте лечения у пациентов с чувствительными и резистентными к терапии опухолями [42, 43].

Пациенты с рецидивами в центральную нервную систему часто могут получить временное облегчение симптомов при дополнительном проведении химиотерапии и/или лучевой терапии. Ретроспективный анализ показал, что 43% больных, получавших дополнительную химиотерапию при метастазировании в головной мозг, ответили на вторую линию химиотерапии. Некоторые пациенты с внутренними эндобронхиальными пораже-

ниями или внешней компрессией, вызванной опухолью, достигли успешного паллиативного эффекта при помощи эндобронхиальной лазерной терапии (только для эндобронхиальных опухолей) и/или брахитерапии. Для облегчения симптомов и улучшения легочной функции у пациентов с обструкцией дыхательных путей опухолевыми массами могут быть безопасно использованы рас-

ширяемые металлические стенты, которые вводятся под местной анестезией при помощи бронхоскопа [13].

Работа была поддержана грантом РФФИ (договор №16-04-01146).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (Заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2016.
2. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61 (2). – P. 69-90. doi: 10.3322/caac.20107
3. Kelley M.J., Bogart J.A., Hodgson L.D., Ansari R.H., Atkins J.N., Pang H. et al. Phase II study of induction cisplatin and irinotecan followed by concurrent carboplatin, etoposide and thoracic radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer, CALGB 30206 // *J. Thorac. Oncol.* – 2013. – Vol. 8 (1). – P.102-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e31827628e1
4. Bradley J.D., Dehdashti F., Mintun M.A., Govindan R., Trinkaus K., Siegel B.A. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – V. 22 (16). – P. 3248-54. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.089
5. Salama J.K., Hodgson L., Pang H., Urbanic J.J., Blackstock A.W., Schild S.E., et al. A pooled analysis of limited-stage small-cell lung cancer patients treated with induction chemotherapy followed by concurrent platinum-based chemotherapy and 70 Gy daily radiotherapy CALGB 30904 // *J. Thorac. Oncol.* – 2013. – Vol. 8 (8). – P. 1043-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e318293d8a4
6. Lung. In: Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer. – 2010. – P. 253-70.
7. Aynaci O., Canyilmaz E., Serdar L., Kandaz M., Bahat Z.M., Yoney A. Survival and prognostic factors in limited stage small cell lung cancer: A retrospective study from northeast Turkey // *Cancer Res.* – 2016. – V. 12(1). – P. 238-243. doi: 10.4103/0973-1482.151446
8. Sekine I., Yamamoto N., Kunitoh H., Ohe Y., Tamura T., Kodama T., et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly based on a critical literature review of clinical trials // *Cancer Treat. Rev.* – 2004. – V. 30(4). – P. 359-68. doi: 10.1016/j.ctrv.2003.12.006
9. Videtic G.M., Stitt L.W., Dar A.R., Kocha W.I., Tomiak A.T., Truong P.T. et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – V. 21 (8). – P. 1544-9. doi: 10.1200/JCO.2003.10.089
10. Chandra V., Allen M.S., Nichols F.C., Deschamps C., Cassivi S.D., Pairolero P.C. The role of pulmonary resection in small cell lung cancer // *Mayo Clin. Proc.* – 2006. – V. 81 (5). – P. 619-24. doi: 10.4065/81.5.619
11. Takada M., Fukuoka M., Kawahara M. et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104 // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – V. 20 (14). – P. 3054-60.
12. Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак лёгкого // *Практическая онкология*. – 2005. – Том 6, №4. – С. 213-219.

REFERENCES

1. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (Zabolevaemost' i smertnost'). Moscow, 2016. (In Russ.)
2. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011;61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107
3. Kelley MJ, Bogart JA, Hodgson LD, Ansari RH, Atkins JN, Pang H, et al. Phase II study of induction cisplatin and irinotecan followed by concurrent carboplatin, etoposide and thoracic radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer, CALGB 30206. *J. Thorac. Oncol.* 2013;8(1):102-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e31827628e1
4. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, Govindan R, Trinkaus K, Siegel BA. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(16):3248-54. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.089
5. Salama JK, Hodgson L, Pang H, Urbanic JJ, Blackstock AW, Schild SE, et al. A pooled analysis of limited-stage small-cell lung cancer patients treated with induction chemotherapy followed by concurrent platinum-based chemotherapy and 70 Gy daily radiotherapy CALGB 30904. *J. Thorac. Oncol.* 2013;8(8):1043-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e318293d8a4
6. Lung. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
7. Aynaci O, Canyilmaz E, Serdar L, Kandaz M, Bahat ZM, Yoney A. Survival and prognostic factors in limited stage small cell lung cancer: A retrospective study from northeast Turkey. *Cancer Res.* 2016;12(1):238-243. doi: 10.4103/0973-1482.151446
8. Sekine I, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly based on a critical literature review of clinical trials. *Cancer Treat. Rev.* 2004;30(4):359-68. doi: 10.1016/j.ctrv.2003.12.006
9. Videtic GM, Stitt LW, Dar AR, Kocha WI, Tomiak AT, Truong PT, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J. Clin. Oncol.* 2003;21(8):1544-9. doi: 10.1200/JCO.2003.10.089
10. Chandra V, Allen MS, Nichols FC, Deschamps C, Cassivi SD, Pairolero PC. The role of pulmonary resection in small cell lung cancer. *Mayo Clin. Proc.* 2006;81(5):619-24. doi: 10.4065/81.5.619
11. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J. Clin. Oncol.* 2002;20(14):3054-60. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.071
12. Bychkov MB, Dgebuadze EN, Bol'shakova SA. Melkokletochnyi rak legkogoю *Prakticheskaya onkologiya*. 2005;6(4):213-219. (In Russ.)
13. Slotman BJ, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(7):664-72. DOI: 10.1056/NEJMoa071780
14. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneegens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for

13. Slotman B. J., Faivre-Finn C., Kramer G. et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – V. 357 (7). – P. 664-72.
14. Slotman B. J., van Tinteren H., Praag J.O. et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial // *Lancet.* – 2015. – V. 385 (9962). – P. 36-42.
15. Amarasekera I.U., Walters J.A., Wood-Baker R. et al.: Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* (4): CD006849, 2008.
16. Багрова С.Г., Бычков М.Б., Горбунова В.А. и др. Сравнительная оценка различных платиносодержащих режимов химиотерапии в лечении распространённого мелко-клеточного рака лёгкого (опыт отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) // *Рос. онкол. журнал.* – 2013. – №2. – С. 4-10.
17. Spiro S.G., James L.E., Rudd R.M. et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis // *J.Clin.Oncol.* – 2006. – Vol. 24 (24). – P. 3823-30.
18. De Ruysscher D., Pijls-Johannesma M., Vansteenkiste J. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited stage, small-lung cancer // *Ann. Oncol.* – 2006. – V. 17 (4). – P. 543-52.
19. Fried D.B., Morris D.E., Poole C. et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer // *J.Clin.Oncol.* – 2004. – Vol. 22 (23). – P. 4837-45.
20. Huncharek M., McGarry R. A meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer // *Oncologist.* – 2004. – Vol. 9 (6). – P. 665-72.
21. Pijls-Johannesma M., De Ruysscher D., Lambin P. et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* – (1).- CD004700 – 2005.
22. De Ruysscher D., Pijls-Johannesma M., Bentzen S.M. et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer // *J.Clin.Oncol.* – 2006. – P. 1057-63.
23. Гулидов И.А., Золотков А.Г., Мардынский Ю.С. и др. Сравнение традиционной лучевой терапии с методикой ускоренного гиперфракционирования в химиолучевом лечении локализованного мелкоклеточного рака лёгкого // *Сибирский онкологический журнал.* – 2013. – №1 (55). – С. 12-15.
24. Bogart J.A., Herndon J.T., Lyss A.P. et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer; analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808 // *Int.J.Radiat.Oncol.Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 59 (2). – P. 460-8.
25. Miller A.A., Wang X.F., Bogart J.A. et al. Phase II trial of paclitaxel-topotecan-etoposide followed by consolidation chemoradiotherapy for limited-stage small cell lung cancer: CALGB 30002 // *J.Thorac.Oncol.* – 2007. – Vol. 2 (7). – P. 645-51.
26. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В. Возможности хирургии при резектабельном мелкоклеточном раке лёгкого // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* – 2017. – Т.6, №3. – С. 67-75.
27. Okamoto H., Watanabe K., Kunikane H. et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9962):36-42. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61085-0
15. Amarasekera I.U., Chatterjee S., Walters J.A., Wood-Baker R., Fong K.M. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* (4):CD006849, 2008. doi: 10.1002/14651858.CD006849.pub3
16. Bagrova SG, Bychkov MB, Gorbunova VA, Kuzminov AE, Naskhletashvili DR. Comparative evaluation of different regimen of platinum-based chemotherapy in treatment of advanced small cell lung cancer (experience of chemotherapy department N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS). *Russian Journal of Oncology.* 2013;(2):4-10. (In Russ.)
17. Spiro SG, James LE, Rudd RM, Trask CW, Tobias JS, Snee M, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J.Clin.Oncol.* 2006;24(24):3823-30. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3181
18. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited stage, small-lung cancer. *Ann. Oncol.* 2006;17(4):543-52. DOI: 10.1093/annonc/mdj094
19. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.* 2004;22(23):4837-45. DOI: 10.1200/JCO.2004.01.178
20. Huncharek M, McGarry R. A meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. *Oncologist.* 2004;9(6):665-72. DOI: 10.1634/theoncologist.9-6-665
21. Pijls-Johannesma M, De Ruysscher D, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005;(1):CD004700. DOI: 10.1002/14651858.CD004700.pub2
22. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.* 2006;24(7):1057-63. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.9793
23. Gulidov IA, Zolotkov AG, Mardynsky YS, Ivanova IN, Kursova LV, et al. Comparison of conventional radiotherapy and accelerated hyperfractionated radiotherapy in chemoradiation treatment for small cell lung cancer. *Siberian journal of oncology.* 2013;(1):12-15. (In Russ.)
24. Bogart JA, Herndon JT, Lyss AP, Watson D, Miller AA, Lee ME, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer; analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2004;59(2):460-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.021
25. Miller AA, Wang XF, Bogart JA, Hodgson LD, Rocha Lima CM, Radford JE, et al. Phase II trial of paclitaxel-topotecan-etoposide followed by consolidation chemoradiotherapy for limited-stage small cell lung cancer: CALGB 30002. *J.Thorac.Oncol.* 2007;2(7):645-51. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318074bbf5
26. Kolbanov KI, Trakhtenberg AKh, Pikin OV. Vozmozhnosti khirurgii pri rezektabel'nom melkokletochnom rake legkogo. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2017;6(3):67-75. (in Russ.)
27. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, et al. Randomised phase III trial of carboplatin

- extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702 // *Br. J. Cancer*. – 2007. – Vol. 97 (2). – P. 162-9.
28. Hanna N., Bunn P.A., Langer C. et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24 (13). – P. 2038-43.
 29. Lara P.N., Natale R., Crowley J. et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124 // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27 (15). – P. 2530-5.
 30. Schmittl A., Sebastian M., Fischer von Weikersthal L. et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22 (8). – P. 1798-804.
 31. Zatloucal P., Cardenal F., Szczesna A. et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21 (9). – P. 1810-6.
 32. Jiang J., Liang X., Zhou X. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – Vol. 5 (6). – P. 867-73.
 33. Guo S., Liang Y., Zhou Q. Complement and correction for meta-analysis of patients with extensive-stage small cell lung cancer managed with irinotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as first-line chemotherapy // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Vol. 6 (2). – P. 406-8.
 34. Eckardt J.R., von Pawel J., Pujol J.L. et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25 (15). – P. 2086-92.
 35. Niell H.B., Herndon J.E., Miller A.A. et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732 // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23 (16). – P. 3752-9.
 36. Thatcher N., Girling D.J., Hopwood P. et al. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18 (2). – P. 395-404.
 37. Lorigan P., Woll P.J., O'Brien M.E. et al. Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 97 (9). – P. 666-74.
 38. Buchholz E., Manegold C., Pilz L. et al. Standard versus dose-intensified chemotherapy with sequential reinfusion of hematopoietic progenitor cells in small cell lung cancer patients with favorable prognosis // *J. Thorac. Oncol.* – 2007. – Vol. 2 (1). – P. 51-8.
 39. Shivnani A.T. Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357 (19). – P. 30-34. Shivnani A.T. Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 357 (19): 1977; author reply 1978, 2007.
 40. Davies A.M., Ewans W.K., Mackay J.A. et al. Treatment of recurrent small cell lung cancer // *Hematol. Oncol. Clin. Noth. Am.* – 2004. – Vol. 18 (2). – P. 387-416.
 - plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br. J. Cancer*. 2007;97(2):162-9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603810
 28. Hanna N, Bunn PA, Langer C, Einhorn L, Guthrie TJr, Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(13):2038-43. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.8595
 29. Lara PN, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(15):2530-5. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1061
 30. Schmittl A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, Martus P, Gauler TC, Kaufmann C, et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2011;22(8):1798-804. doi: 10.1093/annonc/mdq652
 31. Zatloucal P, Cardenal F, Szczesna A, Gorbunova V, Moiseyenko V, Zhang X, et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann. Oncol.* 2010;21(9):1810-6. doi: 10.1093/annonc/mdq036
 32. Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang L, Huang R, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2010;5(6):867-73.
 33. Guo S, Liang Y, Zhou Q. Complement and correction for meta-analysis of patients with extensive-stage small cell lung cancer managed with irinotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as first-line chemotherapy. *J. Thorac. Oncol.* 2011;6(2):406-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182061d8c
 34. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, Papai Z, Quoiq E, Ardizzone A, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(15):2086-92. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.3998
 35. Niell HB, Herndon JE, Miller AA, Watson DM, Sandler AB, Kelly K, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J. Clin. Oncol.* 2005;23(16):3752-9. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.071
 36. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, Sambrook RJ, Qian W, Stephens RJ. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J. Clin. Oncol.* 2000;18(2):395-404. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.2.395
 37. Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME, Ashcroft LE, Sampson MR, Thatcher N. Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005;97(9):666-74. DOI: 10.1093/jnci/dji114
 38. Buchholz E, Manegold C, Pilz L, Thatcher N, Drings P. Standard versus dose-intensified chemotherapy with sequential reinfusion of hematopoietic progenitor cells in small cell lung cancer patients with favorable prognosis. *J. Thorac. Oncol.* 2007;2(1):51-8. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31802baf9d

41. van der Lee I., Smit E.F., van Putten J.W. et al. Single-agent gemcitabine in patients with resistant small-cell lung cancer // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12 (4). – P. 557-61.
42. Eckardt J.R., von Pawel J., Papai Z. et al. Open-label, multicenter, randomized phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24 (13). – P. 2044-51.
43. Rocha-Lima C.M., Herndon J.E., Lee M.E. et al. Phase II trial of irinotecan/gemcitabine as second-line therapy for relapsed and refractory small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 39902 // *Ann. Oncol.* – 2007. – Vol. 18 (2). – P. 331-7.
39. Shivnani A.T. Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(19):30-34. DOI: 10.1056/NEJMc072691
40. Davies A.M., Ewans W.K., Mackay J.A., Shepherd F.A. Treatment of recurrent small cell lung cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2004;18(2):387-416. DOI: 10.1016/j.hoc.2003.12.010
41. van der Lee I., Smit E.F., van Putten J.W., Groen H.J., Schölter J.K., et al. Single-agent gemcitabine in patients with resistant small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2001;12(4):557-61.
42. Eckardt J.R., von Pawel J., Papai Z., Tomova A., Tzekova V., et al. Open-label, multicenter, randomized phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(13):2044-51. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.3332
43. Rocha-Lima C.M., Herndon J.E., Lee M.E., Atkins J.N., Mauer A., et al. Phase II trial of irinotecan/gemcitabine as second-line therapy for relapsed and refractory small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 39902. *Ann. Oncol.* 2007;18(2):331-7. DOI: 10.1093/annonc/mdl375

Информация об авторах

Бахмутский Николай Георгиевич – д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. e-mail: bachnik@mail.ru

Порханов Владимир Алексеевич – д.м.н., профессор, академик РАН; заведующий кафедрой, кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Бодня Вадим Николаевич – д.м.н., кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии, доцент кафедры; Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Ширяев Ростислав Павлович – ассистент, кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Information about the author

Nicolay G. Bakhmutsky – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. e-mail: bachnik@mail.ru

Vladimir A. Porkhanov – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Vadim N. Bodnya – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Rostislav P. Schiryayev – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Получено / Received 24.03.2017

Принято к печати / Accepted: 17.10.2017