



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва  
2010**

# Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при начальных и местнораспространенных стадиях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)

L. Crino<sup>1</sup>, W. Weder<sup>2</sup>, J. van Meerbeeck<sup>3</sup> & E. Felip<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dept of Medical Oncology, University Hospital, Perugia, Italy;

<sup>2</sup>Div of Thoracic Surgery, University Hospital, Zurich, Switzerland;

<sup>3</sup>Unit of Thoracic Oncology, Ghent University, Belgium;

<sup>4</sup>Medical Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

## Введение

- Рак легкого занимает лидирующее место в мире как причина онкологической смертности, вызывая 1,2 миллиона смертей ежегодно. Принимая во внимание то, что 5-летняя выживаемость больных раком легкого составляет <15%, а 10 лет проживают только 7% пациентов, основной задачей ведущих онкологов остается увеличение показателей выживаемости. Из-за невозможности значительного улучшения результатов лечения местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) теоретическое увеличение показателей безрецидивной и общей выживаемости возможно путем совершенствования диагностики и лечения ранних стадий болезни.

## Скрининг и стадирование заболевания

- У подавляющего большинства больных НМРЛ симптомы болезни появляются на поздних распространенных стадиях, в связи, с чем диагностика болезни осуществляется уже при местнораспространенном или метастатическом раке легкого, что в свою очередь приводит к плохим показателям лечения. Поэтому целью скрининга при раке легком является выявление ранних, потенциально операбельных, форм.
- Стандартная рентгенография легких и цитологическое исследование мокроты не показали преимуществ в выявлении ранних форм рака в сравнении с контрольной группой.
- Некоторыми исследователями было доказано превосходство низкодозовой компьютерной томографии (КТ), выявляемой в 3 раза более маленькие размеры опухолей, в сравнении с рентгенографией. Три независимых анализа шести проспективных исследований по применению КТ в скрининге позволили сделать предположение о потенциальном снижении смертности на 20%. В большом объединенном исследовании, организованном Международной Программой Исследователей по Изучению Ранних Форм Рака Легкого, включившем 31567 бессимптомных субъектов, находящихся в риске развития рака легкого, проводилась низкодозовая КТ с 1993 по 2005 год. Исследователи предположили, что показатель выявления I-й стадии (484 диагностированных случаев) и 10-летняя выживаемость могут превысить 80%. В то же время анализ трех проспективных исследований, включивших 3246 субъектов, привел к заключению, что использование низкодозовой КТ не может значительно снизить смертность от рака легкого.
- По-прежнему среди онкологов серьезное беспокойство вызывают вопросы о потенциальной гипердиагностике и наблюдению за выявленными узлами, а

также о стоимости и скрининге рака легких. Ожидаются результаты ряда проспективных рандомизированных исследований. Одно из таких исследований, разработанное Национальным институтом рака (США), сравнивает эффективность скрининговых программ с использованием спиральной КТ и рентгенографией грудной клетки для ранней диагностики рака легких. К настоящему времени уже известно, что рентгенография грудной клетки не может быть рекомендована для скрининга рака легких.

- Низкодозовые КТ пока еще не могут использоваться для скрининга рака легких, за исключением клинических исследований [I,A].
- Тщательное стадирование имеет решающее значение для определения прогноза заболевания и тактики оптимальной терапии при ранних стадиях НМРЛ [II,C].
- Недавно Международная ассоциация по изучению рака легких (IASLC) опубликовала новую систему стадирования рака легкого, основываясь на данных TNM классификации.
- Для определения статуса лимфатических узлов средостения в настоящее время широко применяются КТ и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Чувствительность и специфичность КТ в выявлении метастазов в лимфатических узлах средостения составляют 51% [доверительный интервал (ДИ) 47% -54%] и 85% (ДИ 84% -88%), в то время как чувствительность и специфичность ПЭТ составляет 74% (ДИ 69% -79%) и 85% (ДИ 82% -88%). Таким образом, ПЭТ является не только более точным методом выявления пораженных средостенных лимфатических узлов, но и более точным в поиске отдаленных метастазов. При обнаружении по данным КТ или ПЭТ патологических образований необходимо выполнить биопсию данных изменений. Выполнение ПЭТ рекомендуется для стадирования потенциально операбельных пациентов.
- Если по результатам ПЭТ обнаруживается патология в средостенных лимфатических узлах, рекомендуется выполнение расширенной биопсии медиастинальных узлов для подтверждения N2-N3 при помощи таких инвазивных методов, как медиастиноскопия TBNA, EBUS-NA [I,A].

## **Объем хирургического пособия при I и II стадиях**

- Несмотря на то, что 5-летняя выживаемость при rI достигает более 50% (73% при rIA и 58% при rIB), роль хирургии в лечении ранних стадий НМРЛ остается спорной.
- Лобэктомия с лимфодиссекцией является стандартом лечения больных I и II стадий НМРЛ, приводя к 69-89% 5-летней выживаемости при rIA, 52-75% при rIB, 45-52% при rIIA и 33% при rIIB. Пневмонэктомия при этих стадиях выполняется крайне редко. Послеоперационная летальность при таких операциях составляет 3,7% (1-7,6%). В специализированных центрах этот показатель не превышает 2%.
- Сублобарная резекция при небольших периферических опухолях включает анатомическую сегментэктомию и обширную клиновидную резекцию. По результатам единственного рандомизированного контролируемого исследования при опухолях I стадии в группе пациентов, которым проводилась сегментэктомию, было зафиксировано большее количество местных рецидивов в сравнении с группой пациентов, подвергшихся сегментэктомии. При этом выживаемость в группе лобэктомии оказалась выше, но статистически значимых различий получено не было. Дальнейшие исследования, в том числе мета-анализ подтвердили, что 5-летняя выживаемость пациентов I стадии при разных объемах операций схожа. Поэтому выполнение сегментэктомии возможно у тех пациентов, которым не подходит лобэктомия. При размерах опухолей 5 см в последнее время все чаще стали применять минимально инвазив-

ную лобэктомию с видеоассистенцией. В недавно проведенном мета-анализе сообщалось о схожих показателях развития местных рецидивов у пациентов, подвергшихся лобэктomie с видеоассистенцией в сравнении с открытой лобэктomie. Однако в первой группе было замечено снижение системных рецидивов ( $p=0.03$ ) и увеличение 5-летней выживаемости ( $p=0.04$ ). Такие результаты могут отчасти быть связаны с тщательной селекцией пациентов в группу лобэктomie с видеоассистенцией. Тем не менее, применение лобэктomie с видеоассистенцией приводит к снижению смертности, сокращению времени пребывания в стационаре и облегчению переносимости последующей адьювантной химиотерапии.

- Лучевая терапия может быть предложена пациентам с противопоказаниями к операции из-за сопутствующей патологии или при отказе больного от хирургического вмешательства. Местные рецидивы при данной лечебной опции развиваются приблизительно у 40% пациентов, а медиана выживаемости достигает 18-33 месяцев. В последнее время данные результаты улучшились за счет применения современных методов лучевой терапии, назначения больших доз за меньшее количество фракцией и использования меньших полей с 3-мерным конформным облучением. В итоге частота местных рецидивов сократилась до 14,5%.
- Лобэктomia является методом выбора для пациентов с удовлетворительным соматическим статусом при I-II стадии болезни [I, A]. Облучение крупными фракциями или конформную стереотаксическую лучевую терапию следует назначать пациентам, не операбельным по медицинским показаниям [I, B].

## **Адьювантная химиотерапия у пациентов с начальной стадией НМРЛ**

- Адьювантная химиотерапия давно являлась стандартом лечения пациентов после проведения операции по поводу рака молочной железы и колоректального рака, но только в последние 10 лет ее стали рекомендовать при лечении ранних стадий НМРЛ. Проведенный в 1995 году первый мета-анализ всех рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность адьювантной химиотерапии в сравнении поддерживающим лечением (или наблюдением), показал достоверное улучшение 5-летней выживаемости на 4%. По результатам данного мета-анализа применение платиносодержащих режимов химиотерапии улучшает выживаемость, использование же алкилирующих агентов, напротив, приводит к худшим результатам в сравнении с наблюдением. В 1995 году был проведен мета-анализ BMJ рандомизированных исследований, включивших более 7000 пациентов. Результаты данного анализа оказались довольно противоречивыми, ознакомиться с ними можно в таблице 1. По итогам двух исследований, ESOГ (с применением режима цисплатин — этопозид плюс лучевая терапия) и ALPI-EORTC (с использованием режима митомицин — ифосфамид — цисплатин), не было показано преимуществ адьювантной терапии в сравнении с наблюдением у пациентов со стадиями I-II-IIIa после радикальной резекции. В исследовании ESOГ сочетанное назначение химиолучевого лечения может потребовать редукции интенсивной дозы цисплатина ниже терапевтического уровня. В исследовании ALPI-EORTC выбранный режим MIP, считавшийся на момент начала работы стандартом, может негативно повлиять на интенсивность дозы и выживаемость.
- В Великобритании было проведено аналогичное исследование (BLT) по изучению эффективности цисплатинсодержащей химиотерапии в сравнении с наблюдением у радикально прооперированных пациентов с I-II-III стадиями.
- В 2004 году International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) опубликовал результаты крупнейшего исследования по изучению эффективности адьювантной

химиотерапии. 1867 радикально прооперированных пациентов с I-III стадиями НМРЛ были рандомизированы в группы, получающие 3 или 4 цикла химиотерапии по схеме цисплатин — винбластин, винорельбин — этопозид в сравнении с наблюдением; послеоперационная лучевая терапия назначалась на основании решения отдельных центров. Это исследование впервые показало достоверное преимущество адъювантной химиотерапии в увеличении как безрецидивной, так и общей выживаемости. В IALT 37% пациентов имели I стадию болезни, 24% — II стадию, 39% — III стадию, при этом польза от применения адъювантной химиотерапии наиболее активно наблюдалась в группе пациентов с III стадией. Более высокая кумулятивная доза цисплатина (240 мг/м<sup>2</sup>) и применение послеоперационной лучевой терапии у пациентов с III стадией в исследовании IALT объясняют лучший результат по сравнению с результатами ECOG, ALPIEORTC и BLT. В последних обновлениях исследователи IALT сообщили, что при медиане наблюдения, равной 90 месяцам, достоверных различий в пользу увеличения выживаемости в группе пациентов, получивших адъювантную химиотерапию, получено не было. В последствие результаты IALT были подтверждены в двух подобных работах, предназначенный для оценки эффективности комбинации цисплатина и еженедельного винорельбина на срок до 16 недель в качестве адъювантной терапии. Национальный Институт Рака в Канаде повторил тот же дизайн исследования в своей работе, включившей 482 радикально прооперированных пациентов с IV-II стадиями НМРЛ. При этом достоверное увеличение выживаемости наблюдалось только для больных II стадией. У 88% больных отмечалась нейтропения 3-4 степени, а у 7% развилась фебрильная нейтропения. В группе пациентов, получивших адъювантную химиотерапию, отмечалось достоверное увеличение выживаемости, равной 94 месяцам, в сравнении с 73 месяцами в группе наблюдения. Подгрупповой анализ не показал увеличения выживаемости в группе больных IV стадией.

- Тот же режим химиотерапии был оценен в проспективном рандомизированном исследовании, проведенным Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) на 840 радикально прооперированных пациентов с IV-III стадиями: послеоперационная лучевая терапия была проведена 232 пациентам с позитивными лимфатическими узлами (33% в группе наблюдения и 22% в группе адъювантной химиотерапии). Ретроспективный анализ показал важную роль адъювантной лучевой терапии у пациентов III стадией. Результаты ANITA подтвердили неудовлетворительную переносимость режима винорельбин — цисплатин с развитием нейтропии 3-4 степени у 86% пациентов и фебрильной нейтропии у 9% пациентов. После медианы наблюдения, равной 76 месяцам, медиана общей выживаемости была достоверно выше в группе пациентов, получивших химиотерапию, однако подгрупповой анализ ограничил это улучшение только для больных II-III стадиями.
- В 2005 году CALGB представило предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования применения адъювантной химиотерапии режимом карбоплатин-паклитаксел у пациентов IV стадии после радикальной операции, показывая значительное сокращение на 4 года. К сожалению, эти результаты не были подтверждены на момент 6-летнего периода наблюдения, за исключением подгруппового анализа среди пациентов с размером опухоли > 4 см. Этот факт затронул нерешенный вопрос о необходимости назначения адъювантной химиотерапии больным IV стадией. В связи с чем в новой UICC7 классификации T2N0 опухоли >5 см в диаметре будет классифицированы как стадия IIA стадия вместо IV.
- Недавно были опубликованы результаты испанского исследования NATCH, целью которого стало определение различий в эффективности между пред-

перационной химиотерапией, послеоперационной химиотерапией и только операцией. В работу было включено 624 пациента, которые были рандомизированы в группы операции с или без адъювантной или неоадъювантной химиотерапии тремя циклами карбоплатина и паклитаксела. Различий в результатах получено не было, что возможно связано с преобладанием I стадии среди пациентов.

- Последние пять крупных рандомизированных исследований были объединены в общую базу данных LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation), включившей 4584 пациента, показав увеличение выживаемости в группе адъювантной химиотерапии с 64% до 67% для IV стадии, с 39% до 49% для II стадии и с 26% до 39% для III стадии НМРЛ при медиане наблюдения, равной 5,1 году. Так же мета-анализ подтвердил потенциальный вред от применения химиотерапии при IA стадии.
- В 2007 году было проведено обновление результатов мета-анализа 1995 NSCLC collaborative group, включившей 8147 пациентов из 30 рандомизированных исследований, получив достоверное увеличение 5-летней выживаемости на 4% (с 60% до 64%) в группе адъювантной цисплатинсодержащей химиотерапии. На основании этих данных принято единогласное решение, что применение дуплетных режимов адъювантной химиотерапии с цисплатином у пациентов II-III стадиями НМРЛ после радикальной операции улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость. Тем не менее не всем больным ранними стадиями НМРЛ можно назначать адъювантную химиотерапию: значительная часть НМРЛ диагностируется у пациентов >70 лет, и большинство из них имеют сердечно-сосудистые и легочные сопутствующие заболевания, нарушение обмена веществ, которые могут потребовать редукции доз химиопрепаратов, а также привести к развитию нежелательных побочных эффектов.
- В настоящее время наилучшим кандидатом для назначения адъювантной химиотерапии является относительно молодой пациент, в хорошем состоянии и без значительных сопутствующих заболеваний, претерпевший радикальную операцию в объеме лобэктомии на ранней стадии НМРЛ и быстро восстанавливающийся после нее. В связи с увеличением 5-летней выживаемости на 4-5% при применении адъювантного лечения, химиотерапия после радикальной операции рекомендуется при раке молочной железы, толстой кишки, а сегодня также и НМРЛ. Однако даже в группах хорошо отобранных пациентов для химиотерапии в последних рандомизированных исследованиях отмечалось развитие умеренных побочных эффектов, а у значительного количества больных требовалось редуцировать дозы препаратов, задерживать или даже прекращать лечение. Эти данные вновь возвращают нас к вопросу об определении наиболее подходящего метода системного лечения больных начальными стадиями НМРЛ, неоадъювантной или адъювантной химиотерапии.
- Три крупных рандомизированных исследования со схожими дизайнами и режимами химиотерапии показали значительное увеличение выживаемости в группе пациентов, получивших адъювантную химиотерапию, при II и III стадиях после радикальных операций с HR, от 0.70 до 0.80 и 0.86. Во всех исследованиях использовались дуплеты с цисплатином в дозе >80 мг/м<sup>2</sup> (чаще всего применялся режим цисплатин-винорельбин), при этом отмечалось стойкое увеличение выживаемости среди больных II-III стадиями.
- Последующий мета-анализ, основанный на данных 4584 пациентов, был опубликован на 13 лет позже, чем первый мета-анализ VMJ. Он подтвердил, что цисплатинсодержащая адъювантная химиотерапия увеличивает выживаемость с 64% до 67% для IV стадии, с 39% до 49% для II стадии и с 26% до 39% для III стадии НМРЛ. Эти данные были подкреплены недавно опубликованными результатами трех разных мета-анализов, изучающих эффективность

цисплатинсодержащей адъювантной химиотерапии. Основываясь на данных мета-анализа LACE, обновленных данных мета-анализа 1995 BMJ и данных опубликованных рандомизированных исследований, было подтверждено преимущество адъювантной цисплатинсодержащей химиотерапии, что в настоящее время представляют рациональную основу для клинических рекомендаций ESMO в пользу назначения адъювантной химиотерапии пациентам II-III стадиями после радикальной операции (Рекомендации IA).

## **Неоадъювантная химиотерапии при I-IIA стадиях НМРЛ**

- Неоадъювантная или предоперационная химиотерапия до сих пор считается экспериментальным методом лечения, в основном потому, что ее активность была оценена лишь в небольшом числе рандомизированных исследований и в ряде небольших исследований II фазы по изучению безопасности и активности различных платиносодержащих схем. Теоретически неоадъювантный подход имеет ряд преимуществ: возможность уменьшить объем опухоли и облегчить контроль за распространением микрометастазов или даже предотвратить его; неоадъювантное лечение позволяет тщательно оценить ответ опухоли на химиотерапию, что дает важную информацию о биологии опухоли; эффективность химиотерапии у ранее не леченных больных выше, чем после операции, а интенсивность дозы выше. С другой стороны, токсичность и отсрочка в оперативном лечении могут стать недостатками данного подхода, однако эти вопросы до сих пор не изучались.
- Два небольших рандомизированных исследования, сравнивающих эффективность неоадъювантной химиотерапии и операции в сравнении с только хирургическим лечением при IIIA стадии, вызвали большой интерес и оказали глубокое воздействие на научное сообщество. Целью этих исследований стало сравнение активности платиносодержащей химиотерапии (с разными схемами) с последующей операцией против одного хирургического лечения. Roth et al. сравнили эффективность трех циклов цисплатин-этопозид и циклофосфамида и последующей операции с только хирургическим лечением у 60 больных IIIA стадией. В результате в группе пациентов, получивших комбинированное лечение, было отмечено впечатляющее достоверное увеличение медианы выживаемости до 64 месяцев в сравнении с 11 месяцами для групп, подвергшихся только оперативному лечению. Однако данные различия исчезли после 82 месяцев наблюдения, достигнув медианы выживаемости, равной 21 и 14 месяцев соответственно, с пограничными статистическими значениями.
- Аналогичные результаты были получены в работе Rosell et al., отчасти это объясняется тем, что неблагоприятные результаты в группе операции могут быть связаны с негативным преобладанием биологических прогностических факторов. Исследование было преждевременно прервано на основе промежуточного анализа, показавшего медиану выживаемости, равную 22 месяцам против 10 месяцев в пользу комбинированного лечения. В работе Pass et al., рандомизировавшей 27 пациента между хирургической резекции с предшествующей химиотерапией режимом цисплатин-этопозид или последующей лучевой терапией, наблюдалась медиана выживаемости, равная 29 месяцам против 16 месяцев, соответственно. Однако результаты этого исследования трудно интерпретировать из-за асимметрии в рандомизации. Другие небольшие рандомизированные исследования не выявили разницы в результатах между подходами с или без предоперационной химиотерапии. Эти ранние исследования имеют ряд недостатков в своих дизайнах: непостоянное использование адъювантной химио- и лучевой терапии; использование препаратов первого и второго поколения, некоторые из которых ассоциированы с негативным влиянием на выживаемость; использование классификации 1986, в которой III стадия

была более разнородной, чем в настоящее время, что привело к неравномерному распределению пациентов по рукам рандомизации.

- В 2001 году стали известны результаты французского рандомизированного исследования III фазы с назначением химиотерапии по схеме митомицин — ифосфамид — цисплатин пациентам с резектабельной опухолью IB, II и IIIA стадиями. 355 пациентов были рандомизированы на только оперативное лечение или комбинированное лечение, состоящее из двух курсов химиотерапии с последующей операцией. Ответившие на лечение пациенты получили еще два дополнительных цикла адьювантной химиотерапии. Группы были хорошо сбалансированы по характеристикам пациентов, за исключением меньшего количества клинического N2 в группе, подвергшихся только оперативному лечению (28% в сравнении с 40%). В группе комбинированного лечения было отмечено статически не значимое увеличение послеоперационных осложнений (24/167 в сравнении с 22/171). Послеоперационная летальность в группе комбинированного лечения составила 7% в сравнении с 5% в группе, получивших только оперативное лечение ( $p = 0.38$ ). Отмечалось улучшение медианы выживаемости на 11 месяцев (37 против 26 месяцев), а к 4 годам было зарегистрировано 9% увеличение выживаемости в группе химиотерапии, однако данные не достоверны. Не было получено данных в показателях местного рецидивирования. В пользу назначения химиотерапии свидетельствовал факт значительного снижения уровня возникновения отдаленных метастазов при ее применении. При медиане наблюдения, равной 60 месяцам, было показано стабильное увеличение выживаемости на 10% в 3- и 5-летней выживаемости. Статистически значимые преимущества в подгруппе пациентов с N0-1 были подтверждены на 5-летней выживаемости, равной 49% в сравнении с 34% в подгруппе N2.
- По меньшей мере, пять рандомизированных исследований дополнительно изучали роль неоадьювантной химиотерапии. Характерной особенностью данных исследований является то, что все они при появлении опубликованных результатов об эффективности адьювантной химиотерапии были вынуждены досрочно закрыться.
- Юго-западная Онкологическая Группа провела рандомизированное исследование III фазы S9900, сравнивающее назначение трех курсов химиотерапии по схеме паклитаксел — карбоплатин с последующей операцией с только хирургическим лечением у пациентов с IB, II и IIIA стадиями НМРЛ (за исключением верхней борозды и N2 заболевания) (табл. 3). При размере средостенных лимфатических узлов > 1 см выполнялась медиастиноскопия. ПЭТ не являлась обязательной. Было запланировано включить 600 пациентов для выявления 33% увеличения медианы выживаемости или 10%-ного увеличения 5-летней выживаемости. Однако включение пациентов было преждевременно остановлено на количестве 354. Среди пациентов, рандомизированных на химиотерапию, 79% завершили три цикла химиотерапии, у 41% был зарегистрирован радиографический ответ и у 94% выполнена радикальная резекция. В контрольной группе радикальная резекция была выполнена 89% пациентов. При медиане наблюдения, равной 53 месяцам, медиана выживаемости и 5-летняя выживаемость составили 75 против 46 месяцев, и 50% против 43% для химиотерапии-операции и только операции, соответственно. Хотя применение химиотерапии было связано с 19% снижением риска смерти, это различие оказались не достоверными. Безрецидивная выживаемость составила 33 месяца в группе химиотерапии в сравнении с 21 месяцами при одной операции.
- В Европейском межгрупповом исследовании MRC-LU 22 EORTC-08012 NVALT-2, 519 пациентов с резектабельными ранними стадиями НМРЛ были рандомизированы либо в группу с только хирургическим лечением, либо в группу с тремя циклами платиносодержащей химиотерапии с последующей



операцией. Химиотерапия назначалась на основании выбора самих исследователей в зависимости от интенсивности предоперационного обследования, в результате чего только четверти пациентам была выполнена медиастиноскопия и/или ПЭТ. Это исследование также было преждевременно закрыто из-за медленного набора пациентов. Среди пациентов, рандомизированных в группу химиотерапии, 75% завершили три цикла химиотерапии, у 49% был зарегистрирован радиографический ответ и у 81% выполнена радикальная резекция. В контрольной группе радикальная резекция была выполнена 79% пациентов. При медиане наблюдения, равной 41 месяцу, медиана выживаемости и 5-летняя выживаемость составили 54 против 55 месяцев, и 44% против 45% для химиотерапии-операции и только операции, соответственно. Своеобразной находкой явилась неточность клинического стадирования: в то время как 18% пациентов, прооперированных без неоадьювантной химиотерапии, на самом деле имели меньшую патологическую стадию, чем клиническую, у 41% пациентов стадия была занижена. При оценке качества жизни оказалось, что пациенты не испытывали неудобств из-за применения химиотерапии и отсрочки проведения операции.

- Скандинавское рандомизированное исследование II фазы сообщало в абстрактах о HR, равном 0,89 в пользу неоадьювантной химиотерапии. В исследовании Ch.E.S., преждевременно закрытом в августе 2004 года, 236 пациентов с начальными стадиями НМРЛ были рандомизированы либо в группу только хирургического лечения, либо в группу трех циклов химиотерапии по схеме цисплатин — гемцитабин с последующей операцией. Предварительные результаты по 3-летней выживаемости свидетельствуют в пользу химиотерапии, но необходимо подтвердить эти данные к 5 годам.
- В испанском исследовании NATCH, 624 пациента были случайным образом распределены на группы с немедленной операцией или тремя циклами неоадьювантной химиотерапии по схеме карбоплатин — паклитаксел с последующей операцией. В результате данной работы не было получено различий в обеих группах, за исключением достоверного улучшения безрецидивной выживаемости в группе пациентов, получивших неоадьювантную химиотерапию. При проведении подгруппового анализа данное увеличение стало достоверным у пациентов II стадии с T3N1 опухолями. Это исследование подтвердило преимущество назначения неоадьювантной химиотерапии (97%) в сравнении с адьювантной (61%), показав схожие показатели резектабельности, объемы оперативных вмешательств и показатели послеоперационной летальности в обеих группах.
- Все эти исследования имеют два недостатка: выживаемость в контрольной группе пациентов, подвергающихся только хирургическому лечению, оказывается выше, чем первоначально предполагалось, что связано с досрочным закрытием исследований; наибольшее количество включенных в исследование пациентов имеют I стадию болезни, что также связано с лучшими показателями выживаемости. Все еще нет достаточных достоверных данных для обязательного назначения адьювантной химиотерапии при I стадии болезни. В то время как очевидная польза применения неоадьювантной химиотерапии на более запущенных стадиях может привести к ее использованию и при начальных стадиях.
- Опубликованы данные двух обзоров на основе результатов рандомизированных исследований по назначению химиотерапии на ранних стадиях НМРЛ. Мета-анализ Verghmans et al. сообщил о шести рандомизированных исследованиях, включивших 590 пациентов, опубликованных в период между 1990 и 2003 гг. При этом HR по выживаемости составил 0.69 (95% CI 0.57 — 0.84) в пользу добавления неоадьювантной химиотерапии к операции. В мета-ана-

лизе Burdett et al. объединены данные 7 рандомизированных исследований, включивших 988 пациентов, опубликованных в период между 1990 и 2005 гг. Неоадьювантная химиотерапия улучшила выживаемость с HR, равным 0.82 (95% CI 0.69 – 0.97), что эквивалентно увеличению 5-летней выживаемости на 6%. Кроме того, это увеличение в выживаемости было разбито по стадиям: так для IA стадии оно составило +4%, для IB стадии +6%, для II-III стадий +7%. Однако взаимосвязи между различными видами платиносодержащих режимов химиотерапии или вида адьювантного лечения (химио- или лучевого) обнаружено не было. Gilligan et al. добавил Европейскому Межгрупповому Исследованию результаты своей работы, сдвинув HR к 0.87 с потерей статистической достоверности в улучшении результатов.

- Среди доступных результатов клинических исследований выявляется очевидная польза от назначения неоадьювантной химиотерапии, однако большинство этих работ не обнаружили статистически достоверного преимущества ее применения. Возможно, это связано с погрешностями в выполнении анализа. С другой стороны, результаты обоих системных обзоров свидетельствуют в пользу неоадьювантной химиотерапии. Надо иметь в виду, что обе популяции больных различны, так как только отдельным пациентам (после патологического стадирования) назначается адьювантная химиотерапия. Неудачная корреляция между клинико-патологическим стадированием, наблюдаемая в Европейском Межгрупповом Исследовании, иллюстрирует неоднородность больных, подвергающихся неоадьювантной химиотерапии. Неоадьювантная химиотерапия приводит к снижению клинической стадии у 40-60% пациентов, а к полному патологическому ответу у 5-10% больных. Как выяснилось, неоадьювантная химиотерапия лучше переносится, чем адьювантная: три полноценных курса химиотерапии способно перенести более >90% пациентов, в то время как адьювантная химиотерапия назначается только 45-60% пациентам. Полагаясь на современные знания, неоадьювантная химиотерапия должна быть представлена, по крайней мере, тремя циклами платиносодержащего режима. Как и при распространенном НМРЛ наиболее предпочтительным режимом химиотерапии является дуолет из цисплатина и препарата третьего поколения. Предоперационная химиотерапия должна рассматриваться у пациентов с IIIA – N2 стадией болезни.

### **Местнораспространенный НМРЛ (III стадия)**

- Местнораспространенная форма или III стадия болезни встречается у 30% пациентов с НМРЛ. Лечение III стадии НМРЛ остается сложной и противоречивой задачей, что большей частью связано с разными степенями распространенности первичной опухоли, объединенными в III стадию по классификации TNM. Традиционно местнораспространенный рак разделяют на IIIA стадию с 24%-й 5-летней выживаемостью и IIIB стадию с неблагоприятным прогнозом и 9%-й 5-летней выживаемостью. Стадия IIIA объединяет гетерогенную группу пациентов с опухолью, ограниченной пораженным легким (T3N1), но и группу пациентов с метастазами в ипсилатеральных средостенных лимфатических узлах (T1 – 3N2).
- Среди первично диагностированного НМРЛ около 10-15% случаев составляет IIIA- N2 стадия. Эта стадия рака может быть представлена как операбельная опухоль с микрометастазами в лимфатических узлах, так и неоперабельная опухоль с громадными конгломератами лимфатических узлов. Принимая во внимание столь выраженную неоднородность данной группы, III стадия НМРЛ классифицируется на шесть подгрупп (таблица №1).

**Таблица №1. Классификация III стадии.**

<b>IIIA-0</b>	T3 N1 или T4 N0-1 без вовлечения N2
<b>IIIA-1</b>	Метастазы в дополнительных лимфатических узлах, обнаруженных при патологоанатомическом исследовании резецированного материала
<b>IIIA-2</b>	Метастазы в лимфатических узлах (одной группы), выявленные интраоперационно
<b>IIIA-3</b>	Метастазы в лимфатических узлах (одной или нескольких групп), выявленные при стадировании (медиастиноскопия, ПЭТ)
<b>IIIA-4</b>	Объемная поражение N2 разных групп
<b>IIIB</b>	Поражение N3 лимфатических узлов

- Плохая выживаемость пациентов этой группы, подвергшихся только хирургическому лечению, вынуждает добавлять химио- и/или лучевую терапию к схеме лечения. Как уже отмечалось в вышеупомянутом мета-анализе, адьювантная химиотерапия снижает риск смерти у пациентов рIIIA стадии (0-2 подгруппы) на 17% -20%, улучшая их 5-летнюю выживаемость до 13% — 15%.
- Было проведено двенадцать рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность добавления неоадьювантной химиотерапии к хирургическому лечению с одной только операцией у пациентов с IIIAN2 стадией НМРЛ. Результаты некоторых этих исследований все еще не опубликованы как полные тексты статей. В Таблице 6 представлены имеющиеся данные этих работ. На основании которых можно сделать вывод, что назначение неоадьювантной химиотерапии увеличивает 5-летнюю выживаемость с 6% до 14%. В вышеупомянутом мета-анализе добавление неоадьювантной химиотерапии к схеме лечения у пациентов IIIA — N2 стадии с операбельным НМРЛ показало увеличение 5-летней выживаемости на 6-7%, улучшая ее показатель с 15-35% до 21-42%. Однако недостаточно данных по подгруппе пациентов IIIA — N2 стадии.
- В Европе и Северной Америке были проведены два рандомизированных исследования, направленные на оценку роли добавления хирургической резекции к индукционному лечению у пациентов с доказанной IIIA — N2 стадией НМРЛ (таблица №7). В исследовании EORTC пациенты с доказанной IIIA стадией при нерезектабельном N2 НМРЛ получили индукционную химиотерапию тремя циклами платиносодержащей химиотерапии. В последующем 332 ответивших пациента были рандомизированы на выполнение хирургического или лучевого лечения, состоящего, по меньшей мере, из 60 Гр на первичную опухоль и 40-46 Гр на область средостения; послеоперационная лучевая терапия позже была проведена 62-м пациентам (40%) в группе хирургического лечения. Медиана выживаемости и 5-летняя общая выживаемость составили 16,4 месяцев и 16% в группе, подвергшихся хирургическому лечению, и 17,5 месяцев и 14% в группе, получивших лучевую терапию. В первой группе только у 50% пациентов удалось выполнить радикальную резекцию. Авторы пришли к заключению, что в сравнении с лучевой терапией хирургическое лечение не улучшает общую и безрецидивную выживаемость у ответивших на индукционную химиотерапию пациентов с III A стадией нерезектабельного N2 НМРЛ.
- В III фазе рандомизированного Североамериканского Межгруппового Исследования 492 пациента с гистологически подтвержденной IIIA — N2 стадией НМРЛ были рандомизированы на проведение сочетанной химиолучевой терапии (два цикла цисплатин и эпозид плюс лучевая терапия в объеме 45 Гр) с последующей операцией (тримодальное лечение) или же на проведение химиолучевой терапии с суммарной дозой последней 61 Гр. С целью консоли-

дации в обеих группах дополнительно было проведено еще два курса химиотерапии цисплатин — этопозид. Добавление хирургического лечения не улучшило общую выживаемость, хотя безрецидивная выживаемость после операции была значительно выше, а частота местных рецидивов — ниже у пациентов, перенесших тримодальное лечение. Наиболее вероятной причиной наблюдаемого отсутствия улучшения результатов в группе пациентов, получивших тримодальное лечение, связано с чрезвычайно высокой частотой смертности после пневмонэктомии, в основном из-за развития острого респираторного дистресс-синдрома. Другой причиной может явиться необходимая редукция доз химиопрепаратов в адьювантном режиме у пациентов, перенесших операцию. Авторы провели сравнительный поисковый анализ между группами пациентов, подвергшихся операции и нет, который привел к гипотезе, что тримодальное лечение более эффективно при выполнении операции в объеме лобэктомии после индукционной химиотерапии, что может избежать столь высокого уровня послеоперационной летальности. Однако этот тип анализа склонен искажать результаты при неучитывании других возможных прогностических факторов, таких как пол, возраст, различные биомаркеры.

- При сравнении результатов исследований EORTC 08941 и InterGroup 0139 можно сделать следующие выводы.
- Оба исследования обнаруживают эквивалентные показатели общей выживаемости между хирургическим лечением и лучевой терапией. А также более высокие показатели послеоперационных осложнений и смертности. Поэтому предпочтение в выборе лечения должно быть уделено более безопасному подходу. Хотя это вовсе не означает, что операция должно уступать лучевой терапии. В отдельных подгруппах хирургическое лечение показывает высокую эффективность. В отсутствии качественных результатов сравнительных исследований выбор лечебного подхода должен определяться предпочтением лечебного учреждения.
- Низкий показатель рестадирирования с занижением стадии после проведенного лечения подтверждает недостаточную точность радиологической оценки ответа на лечение и низкую активность индукционных режимов. Величина полной патологической ремиссии после неоадьювантной химиотерапии остается ниже, чем после сочетанной химиотерапии, что подтверждают результаты других исследований. Интересно, что рестадирирование с занижением стадии после тримодального лечения в исследовании InterGroup было произведено у 48% пациентов, в то время, как только 15% из них имели полный патологический ответ после 45 Гр, что свидетельствует о недостаточной дозе лучевой терапии для стерилизации первичной опухоли.
- В обоих исследованиях местный контроль болезни лучше осуществлялся в группе пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, нежели лучевой терапии. Так в исследовании EORTC уровень локорегионарного рецидива был выше в группе лучевой терапии.
- Сравнительный поисковый анализ между группами показал лучшие результаты выживаемости у пациентов, которым в ходе лечения производилось рестадирирование с занижением стадии и/или которым выполнялась радикальная лобэктомия. Эта находка требует дальнейшего изучения в хорошо спланированном исследовании, в котором пациенты с рестадирированием после проведенной химиолучевой терапии будут рандомизированы на группы с консолидирующей резекцией и без.

### **Неоперабельная местнораспространенная III стадия НМРЛ**

- Ряд мета-анализов, проведенных в ходе исследований с пациентами IIIВ стадии или IIIА — N2 стадии подгруппа 4, позволяют сделать следующие выводы:

- Добавление платино-содержащей химиотерапии к лучевой терапии значительно улучшает результаты лечения в сравнении с проведением одной лучевой терапии в традиционном режиме (разовая очаговая доза — 1.8-2.0 Гр в день, суммарная очаговая доза — 60-70 Гр за 6-7 недель).
- Сочетанная химиолучевая терапия приводит к более лучшим результатам, чем последовательное назначение химиотерапии и лучевой терапии, за счет умеренного повышения токсичности [1,А].
- Во всех мета-анализах эффект оценивался не независимо от характеристик пациентов и опухоли, подстадий (IIA, IIIB) и периода времени, в котором проводились исследования.
- Суммарная доза облучения грудной клетки должны быть не меньше биологического эквивалента, равного 60 Гр, при разовой очаговой дозе 1.8-2.0 Гр. В идеале для этого требуется трехмерная (3D) конформная лучевая терапия.

## **Наблюдение после радикального лечения при начальных стадиях НМРЛ**

- Вопрос о тактике ведения пациентов после радикального лечения при начальных стадиях НМРЛ остается открытым: как часто и какими методами обследовать, до сих пор не известно в связи с отсутствием доказательств того, что раннее начало лечения рецидива приводит к лучшим результатам. Существующие рекомендации предлагают проводить физикальный осмотр каждые 3 месяца (ASCO) или выполнять компьютерную томографию раз в год (American College of Radiology, NCCN и ACCP). Тем не менее, остается ряд нерешенных вопросов, в частности, лечение осложнений, рецидивов заболевания и метастатических опухолей.
- Согласно опубликованным данным наблюдение пациентов в удовлетворительном состоянии после радикального лечения НМРЛ следует проводить каждые 6 месяцев в течение первых двух лет, а затем ежегодно с оценкой физикального состояния и выполнением компьютерной томографии.
- Несмотря на более высокую чувствительность и точность ПЭТ / КТ в ранней диагностике рецидива, эта методика пока не рекомендуется, главным образом, в связи с отсутствием доказательств того, что раннее выявление рецидива приводит к улучшению выживаемости. К тому же такая программа наблюдения намного дороже.
- Курящих пациентов после проведения радикального лечения следует отговорить о продолжении курения [1,А].

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics. CA Cancer J Clin* 2002; 2005(55): 74–108.
2. *Lag Ries, Eisner Kosary CL et al. SEER cancer statistics review, 1973–1977, tables and graphs. NIH Pub. No 00-2789. Bethesda MD: National Institutes of Health* 2000.
3. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB et al. *Lung cancer screening: the Mayo program. J Occup Med* 1986; 28: 746–750.
4. Kubik A, Parkin DM, Khlát M et al. *Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. Int J Cancer* 1990; 15(45): 26–33.
5. Jett JR, Midthun DE. *Screening for lung cancer: current status and future directions: Thomas A. Neff lecture. Chest* 2004; 125 (5 Suppl): 158S–162S.
6. Mulshine J. *Commentary: lung cancer screening. Progress or peril. Oncologist* 2008; 13: 435–438.
7. *International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med* 2006; 335(17): 1763–1771.
8. Bach PD, Jett JR, Pastorino U et al. *Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA* 2007; 297: 953–961.
9. Goldstraw P. *Staging Manual in Thoracic Oncology. An IASLC Publication. Orange Park, FL USA: Editorial Rx Press* 2009.

10. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using update data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311: 899–909.
11. Okada M, Nishio W, Sakamoto T et al. Evolution of surgical outcomes for non small cell lung cancer: time trends in 1,465 consecutive patients undergoing complete resection. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1926–1930.
12. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615–622.
13. Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J* 2009; 33: 426–435.
14. Yan TD, Black D, Bannon PG et al. Systematic review and meta-analysis of randomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2553–2562.
15. Villamizar NR, Darraibe MD, Burfeind WR et al. Thorascopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 419–425.
16. Flores RM, Park BJ, Dycoco J et al. Lobectomy by video-assited thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 11–18.
17. Peterson RP, Pham D, Burfeind WR et al. Thorascopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1245–1249.
18. Quiao X, Tullgren O, Lux I et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41: 1–11.
19. Nishi H, Araki T, Shirato H et al. Stereotactic hypofractionated high dose irradiation for stage I NSCLC: clinical outcomes in 245 pts in a Japanese ultinstitutional study. *Cancer* 2004; 101: 1623–1631.
20. Keller SM, Adak S, Wagner H et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217–1222.
21. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V et al. Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453–1461.
22. Waller D, Peake MD, Stephens RJ et al. Chemotherapy for patients with nonsmall cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 173–182.
23. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351–360.
24. Le Chevalier T, Dunant A, Arriagada R et al. for the International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15 Suppl): 398 (Abstr 7507).
25. Winton T, Livingston R, Johnson D et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589–2597.
26. Douillard JY, Rosell R, De Lena M et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719–727.
27. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5043–5051.
28. Felip E, Massutti B, Alonso G et al. Surgery alone, or surgery followed by adjuvant (adj) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy (CT) or preoperative (preop) PC followed by surgery, in early stage non-small cell lung cancer: results of the multicenter, randomized, phase III NATCH trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 Suppl): 382 (Abstr 7500).
29. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3552–3559.
30. Stewart LA et al. on behalf of the NSCLC Collaborative Group—Surgery and Adjuvant Chemotherapy compared to surgery alone in non-small cell lung cancer: meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomized clinical trial (RCT). *J Clin Oncol* 2007; 25 (18 Suppl): 397 (Abstr 7552).
31. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small cell lung cancer: Reappraisal with a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3860–3867.
32. Sedrakyan A, van Der Meulen J, OByrne K et al. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 414–419.

33. Bria E, Gralla RJ, Raftopoulos H et al. Does adjuvant chemotherapy improve survival in non-small cell lung cancer (NSCLC)? A pooled analysis of 6494 patients in 12 studies, examining survival and magnitude of benefit. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7140.
34. D'Addario G, Felip E. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl. 2): ii39–ii40.
35. Roth JA, Fosella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673–680.
36. Roth JA, Atkinson EN, Fossella T et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21: 1–6.
37. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153–158.
38. Rosell R, Gumez-Codina J, Camps C et al. Pre-resectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26: 7–14.
39. Felip E, Rosell R, Alberola V et al. Preoperative high-dose cisplatin versus moderate-dose cisplatin combined with ifosfamide and mitomycin in stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter trial. *Clin Lung Cancer* 2000; 1: 287–293.
40. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 992–8.
41. Nagai K, Tsuchiya R, Mori T et al. A randomised trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIa N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 254–260.
42. Dautzenberg B, Benichou J, Allard P et al. Failure of the perioperative PCV neoadjuvant polychemotherapy in resectable bronchogenic non-small cell carcinoma. Results from a randomized phase II trial. *Cancer* 1990; 65: 2435–2441.
43. Waller D, Peake MD, Stephens RJ et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: The surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 173–182.
44. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al. Pre-operative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247–253.
45. Depierre A, Westeel V, Milleron B et al. 5 year results of the French Randomized study comparing pre-operative chemotherapy followed by surgery and primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41 (Suppl 2): S62.
46. Pisters KMW, Vallieres E, Crowley JJ et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1843–1849.
47. Gilligan D, Nicolson M, Smith I et al. on behalf of the trial collaborators. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369: 1929–1937.
48. Sorensen JB, Riska H, Ravn J et al. Scandinavian phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC stages IB-IIIa/T3. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl): 7146.
49. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste J et al. A phase III randomized study of surgery alone plus preoperative gemcitabine-cisplatin in early stage NSCLC: follow up data of Ch.E.S.T. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15 Suppl): 399s (Abstr 7508).
50. Burdett S, Stewart L, Rydzewska et al. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 611–621.
51. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a metaanalysis of the literature. *Lung Cancer* 2005; 49: 13–23.
52. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706–714.
53. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2998–3006.
54. Radiation therapy in treating patients with non-small cell lung cancer that has been completely removed by surgery. (ClinicalTrials.gov no NCT 00410683.). Bethesda MD: National library of Medicine, 2008 at <http://www.clinicaltrials.gov/NCT00410683> (accessed 2 January 2008).

55. Van Meerbeeck Jan P, Kramer G, Van Schil P et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage III A-N2 non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 442–450.
56. Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379–386.
57. Rolland E, Le Chevalier T, Aupé rin A. Sequential radio-chemotherapy (RT-CT) versus radiotherapy alone (RT) and concomitant RT-CT versus RT alone in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *J Thorac Oncol* 2007; 2: S309–S310.
58. Aupé rin A, Le Pé choux C, Pignon JP. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data from 1,764 patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 473–483.
59. Aupé rin A, Le Pé choux C, Rolland E et al. on behalf of the NSCLC Collaborative Group. Concomitant versus sequential radiotherapy and chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis using individual patient data from randomized clinical trials. *In press*.
60. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW. treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2nd edition. 132. 2007; 243–265.
61. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomised trials. *J Thorac Oncol* 2008; 3: S56 (Abstr 150O).
62. Le Pé choux C, Tribodet H, Pignon JP. Surgery (S) and radiotherapy (RT) plus adjuvant chemotherapy (CT) versus surgery and radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *J Clin Oncol* 2007; 25: 392s (Abstr 7521).
63. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (issue 2) CD002142.
64. Rubins J, Unger M, Colice GL. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy. *Chest* 2007; 132: 355S–367S.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: март 2010 г.  
Перевод с английского: Е. А. Бурова



# Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при метастатическом немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ)

G. D'Addario<sup>1</sup>, M. Fruh<sup>2</sup>, M. Reck<sup>3</sup>, P. Baumann<sup>4</sup>, W. Klepetko<sup>5</sup> & E. Felip<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Onkologie Schaffhausen, Schaffhausen;

<sup>2</sup>Department of Oncology, Kantonsspital St Gallen, St Gallen, Switzerland;

<sup>3</sup>Department of Thoracic Oncology, Grosshansdorf Hospital, Grosshansdorf, Germany;

<sup>4</sup>Karolinska University Hospital and Karolinska Institute, Stockholm, Sweden;

<sup>5</sup>Department of Cardiothoracic Surgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria;

<sup>6</sup>Medical Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

## Заболееваемость

- Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) встречается у 80-85% больных раком легкого. Развитие рака легкого связано с курением у приблизительно у 90% заболевших мужчин и у 80% заболевших женщин. На момент диагностики у большинства пациентов определяется распространенная форма болезни.
- Заболееваемость в разных странах Европы значительно различается. Показатели варьируют: 22 — 63 случаев на 100 тыс. населения в год среди мужчин и 5 — 33 на 100 тыс. населения в год среди женщин. В большинстве Европейских стран отмечается увеличение показателей заболееваемости и смертности среди женщин и уменьшение их среди мужчин. Такая тенденция начала отмечаться сперва в Северной Европе, затем в Южной и Восточной частях. В Европе 5-летняя выживаемость больных раком легкого все еще остается низкой и составляет 11%. В центральной Европе этот показатель несколько выше по сравнению с другими регионами.
- Основными гистологическими типами НМРЛ являются: плоскоклеточный, аденокарцинома и крупноклеточный рак. Различия в проявлении той или иной гистологической формы рака легкого в разных регионах связана с частотой встречаемости такой вредной привычки, как курение. Увеличение встречаемости аденокарциномы связано с применением легких сигарет, содержащих небольшое количество смол, но большое количество нитрозаминов. При курении таких сигарет производится более глубокий вдох, достигающий до периферических отделов легкого. С другой стороны, наблюдается снижение частоты возникновения плоскоклеточного рака легкого.

## Диагностика

- Морфологический диагноз должен соответствовать классификации ВОЗ. Материал для морфологического исследования может быть получен из первичной опухоли, лимфатических узлов, отдаленных метастазов или плеврального выпота. Наименее инвазивная процедура является предпочтительной. Тем не менее, следует учитывать, что количество и качество полученного морфологического материала должны быть достаточными для определения гистологического подтипа и определения мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).
- Активация мутации EGFR (19, 21 экзоны) является предиктором для ответа на лечение ингибиторами тирозинкиназы — гефитинибом и эрлотинибом. Встречаемость мутации EGFR среди белокожей популяции составляет 10%. Более высокий уровень наблюдается среди никогда не куривших пациентов, пациентов из Восточной Азии, пациентов с аденокарциномой и у женщин. Описаны и другие прогностические и предсказывающие молекулярные маркеры, однако проспективно они не оценивались.

## Стадирование и оценка риска

- История настоящего заболевания, включая вредные привычки, такие как курение, анамнез с сопутствующими заболеваниями, потеря веса, общее состояние и физикальный осмотр.
- Общий и биохимический анализы крови, включая почечные функциональные тесты.
- КТ исследование грудной клетки и верхнего отдела брюшной полости (с внутривенным контрастированием для исследования печени и надпочечников).
- МРТ головного мозга при наличии неврологической симптоматики (МРТ предпочтительнее КТ в связи с более высокой чувствительностью).
- Сканирование костей скелета при наличии костных болей, повышенном уровне сывороточного кальция или щелочной фосфатазы.
- При наличии единственного метастаза по данным визуальных методов исследования, необходимо его верифицировать при помощи биопсии (исключением является метастаз в головном мозге).
- Плевральные и перикардальные выпоты следует цитологически верифицировать.
- При наличии солитарного метастаза в головной мозг, легкое или надпочечник: после выполнения медиастинального стадирования следует выполнить исследование головного мозга визуальными методами и ПЭТ.
- Система стадирования рака легкого была недавно исправлена Международной Ассоциацией по Изучению Рака Легкого (IASLC) и принята UICC. Стадирование пациентов с НМРЛ осуществляется в соответствии с классификацией UICC (7-е издание) с распределением больных в группы риска (см. таблицу 1 и 2).

Таблица №1. TNM классификация

<b>Tx</b>	Раковые клетки обнаруживаются только при цитологии
<b>T1</b> <b>T1a</b> <b>T1b</b>	$\leq 3$ см $\leq 2$ см $> 2-3$ см
<b>T2</b> <b>T2a</b> <b>T2b</b>	Вовлечение главного бронха $\geq 2$ см от карины, инвазия висцеральной плевры, неполный ателектаз. $> 3-5$ см $> 5-7$ см
<b>T3</b>	$> 7$ см. Инвазия грудной стенки, диафрагмы, париетального перикарда, медиастинальной плевры, главного бронха $< 2$ см от карины, ателектаз всего легкого. Сателлитная опухоль/опухоли в той же доле, где расположено первичное новообразование.
<b>T4</b>	Прорастание средостения, сердце, крупные сосуды, карину, трахею, пищевод, тела позвонков. Сателлитная опухоль/опухоли в других ипсилатеральных долях.
<b>N1</b>	Со стороны поражения перибронхиальные и прикорневые лимфатические узлы
<b>N2</b>	Субкаринные, медиастинальные со стороны поражения лимфатические узлы
<b>N3</b>	Контралатеральные медиастинальные или прикорневые, прескаленные или надключичные лимфатические узлы
<b>M1</b> <b>M1a</b> <b>M1b</b>	Отдаленные метастазы. Отдельные сателлитные опухоли в контралатеральной доле; узлы по плевре, канцероматоз плевры, перикардальный выпот. Отдаленные метастазы.

## Лечение больных IV стадией

- Решение о тактике лечения конкретного пациента принимается в соответствии с гистологическим типом, возрастом, общим состоянием больного, сопутствующими заболеваниями и личными предпочтениями больного. Тактика лечения должна быть обсуждена в консилиуме с участием клинического онколога, радиолога, пульмонолога, торакального хирурга и патологоанатома. Системную терапию должен проводить опытный клинический онколог. При выборе терапевтических препаратов необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента, поставленную цель и потенциальные побочные эффекты.
- При любой стадии НМРЛ следует отговорить больного от продолжения курения, так как прекращение курения может увеличить эффективность лечения и снизить риск развития осложнений.

## Первая линия терапии

- Платиносодержащие режимы в комбинации с винорельбином, гемцитабином, таксанами, иринотеканом или пеметрекседом при неплоскоклеточном варианте увеличивают продолжительность жизни, улучшают качество жизни и контролируют симптомы у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом [I, A].
- Комбинация пеметрекседа с гемцитабином у пациентов с неплоскоклеточным вариантом в рандомизированном исследовании продемонстрировала увеличение выживаемости [II, B].
- В соответствии с результатами проведенных мета-анализов при противопоказаниях к назначению платиносодержащей терапии назначаются безплатиновые комбинации с агентами третьего поколения. При этом большинство исследований показало более низкий уровень ответа, но схожие показатели выживаемости [I, A].
- Результаты некоторых мета-анализов показали более высокий уровень ответа для цисплатинсодержащих режимов в сравнении с карбоплатинсодержащими комбинациями. В одном из мета-анализов была продемонстрирована значительно более высокая общая выживаемость в группе пациентов с неплоскоклеточным раком, получавших цисплатин в комбинации с препаратами третьего поколения [I, A].
- Согласно двум рандомизированным исследованиям бевацизумаб может быть добавлен к комбинации паклитаксел — карбоплатин или гемцитабин — цисплатин у пациентов с неплоскоклеточным раком при соматическом статусе 0-1. Комбинация паклитаксел — карбоплатин показала увеличение продолжительности жизни. Назначать бевацизумаб следует крайне осторожно в связи с его специфической токсичностью [II, C].
- В рандомизированном исследовании добавление цетуксимаба к цисплатину и винорельбину способствовало увеличению общей выживаемости у больных с опухолевой экспрессией EGFR и соматическим статусом 2, независимо от гистологического варианта [II, B].
- Применение тирозинкиназных ингибиторов (эрлотиниб или гефитиниб) в первой линии является вариантом выбора у пациентов с определенной активной мутацией EGFR в 19 и/или 21 экзонах [III, B].
- В настоящее время другие молекулярные маркеры не следует учитывать при выборе лечения.
- Для пожилых пациентов с соматическим статусом 2 рекомендовано использование монотерапии каким-либо из препаратов [II, A]. Для пожилых пациентов в удовлетворительном состоянии или непожилым пациентам с соматическим статусом 2 может быть назначена комбинированная химиотерапия. Согласно подгрупповому анализу большого количества рандомизированных исследований пожилые пациенты в удовлетворительном состоянии имеют схожие

результаты лечения платиновыми дуплетами что и молодые пациенты за счет возросшей токсичности [II, B].

- Лечение рекомендовано начинать, пока больные находятся в хорошем общем состоянии. Не более 6 циклов химиотерапии рекомендовано у пациентов с достигнутой на фоне лечения регрессией [II, B].
- Роль поддерживающего лечения (доцетаксел, пеметрексед, эрлотиниб) окончательно не доказана. Принятие решения о нем должно основываться на индивидуальных особенностях пациента. В исследованиях III фазы для пеметрекседа и эрлотиниба в первой линии наблюдалось увеличение выживаемости среди пациентов с достигнутой регрессией и стабилизацией. Преимущество постоянной поддерживающей терапии по сравнению с отложенной до рецидива не доказана.
- Пациентам с тяжелым соматическим статусом 3-4 рекомендовано проведение паллиативной терапии [II, B]. Возможно назначение тирозинкиназных ингибиторов (эрлотиниб или гефитиниб) пациентам с соматическим статусом 3 при наличии EGFR мутации [V, D].

## Вторая линия терапии

- Терапии второй линии уменьшает проявление симптомов болезни и увеличивает продолжительность жизни у пациентов с соматическим статусом 0-2 (доцетаксел, пеметрексед для неплоскоклеточного рака, гефитиниб). При непереносимости химиотерапии возможно назначение эрлотиниба.
- В недавно проведенном мета-анализе комбинированные режимы второй линии показали более высокий уровень ответа и увеличение безрецидивной выживаемости, но без увеличения общей выживаемости в сравнении с монотерапией каким-либо препаратом [I, A].

## Оценка эффективности

- После 2-3 циклов химиотерапии в обязательном порядке проводится оценка эффекта путем повторного выполнения первоначальных радиографических исследований.

Таблица №2. Стадирование НМРЛ по системе TNM.

<b>Окультная карцинома</b>	Tx	N0	M0
<b>Стадия 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Стадия IA</b>	T1a,b	N0	M0
<b>Стадия IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Стадия IIA</b>	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
<b>Стадия IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Стадия IIIA</b>	T1a,b,T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
<b>Стадия IIIB</b>	любая T	N3	M0
	T4	N2	M0
<b>Стадия IV</b>	любая T	любая N	M1

## **Роль хирургии и эндоскопии**

Хирургическое и эндоскопическое вмешательство может назначаться с паллиативной целью в следующих ситуациях:

- Тальковый плевродез при повторяющемся плеврите является стандартным пособием. Другие склерозирующие агенты, такие как блеоцин или тетрациклин, менее эффективны [II, B].
- Неконтролируемая внутрилегочная инфекция, которая препятствует назначению системной противоопухолевой терапии.
- Серьезные осложнения, связанные как с самой опухолью, так и с метастазами (например, компрессия спинного мозга, патологический костный перелом).
- Выраженный стеноз дыхательных путей с диспноэ или вызванная обструкцией инфекция, требующие эндоскопическое бужирование лазером, криотерапию или стентирование.
- Резекция единственного метастаза у отобранных пациентов.

## **Роль радиотерапии**

Радиотерапия может быстро обеспечить контроль за симптомами болезни. Показаниями являются:

- Боль, обусловленная наличием обширной опухоли в грудной клетке, костными метастазами или компрессией нервных стволов.
- Кровохарканье.
- Кашель и одышка, связанные с локальной обструкцией дыхательных путей.
- Синдром сдавления верхней полой вены.
- Компрессия спинного мозга.
- Патологические костные переломы (или риск костного перелома).

## **Лечение солитарных метастазов**

### **Солитарный метастаз в головной мозг**

- Иссечение или стереотаксическая радиохирургия (СРХ) являются первостепенными вариантами выбора.
- Добавление к иссечению или СРХ облучение всего головного мозга улучшает местный контроль болезни, но не общую выживаемость. Поэтому назначение лучевой терапии принимается индивидуально.
- При резектабельной первичной опухоли (T1-3 N0-1): хирургия с/без химиотерапии является стандартной опцией у хорошо отобранных пациентов. В качестве альтернативы для пациентов с локализованной патологией в грудной клетке можно предложить лучевую терапию или химиотерапию. В других случаях рекомендуется проведение химиотерапии [III, C].

### **Солитарный метастаз в надпочечник**

- Рекомендуется проведение химиотерапии.
- При резектабельной первичной опухоли у хорошо отобранных пациентов возможно рассмотрение вопроса об адреналэктомии.

### **Солитарный метастаз в легкое**

- Солитарное поражение в контралатеральном легком следует рассматривать как проявление второй опухоли и прилагать соответствующее лечение, если обе опухоли потенциально операбельны.

## **Наблюдение**

- Сохраняются противоречия в отношении оптимального подхода, в том числе роли радиографического исследования, при наблюдении за больными НМРЛ

после завершения терапии. В связи с агрессивной природой рака легкого рекомендуется тщательное динамическое наблюдение. Методы исследования, например радиографического, должны выбираться индивидуально в зависимости от проведенного лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1345–1389.
2. Borra s JM, Fernandez E, Gonzalez JR et al. Lung cancer mortality in European regions. *Ann Oncol* 1955–1997; 2003(14): 159–161.
3. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. the EURO CARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784–796.
4. Bray FI, Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970–2007. *Int J Cancer* 2009; 126: 1454–1466.
5. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK et al. WHO Classification: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press 2004.
6. Sequist LV, Martins RG, Spigel D et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2442–2449.
7. Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T et al. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3340–3346.
8. Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958–967.
9. Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M et al. First-line gefitinib versus first-line chemotherapy by carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations: a phase III study (002) by North East Japan Gefitinib Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 Suppl): Abstr 8016.
10. Tsurutani J, Mitsudomi T, Mori S et al. A phase III, first-line trial of gefitinib versus cisplatin plus docetaxel for patients with advanced or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating mutation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene. *ESMO/ECCO 2009 Abstr O-9002*.
11. Mok TS, Wu Y, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
12. IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology Staging 2009.
13. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–3551.
14. Ciuleanu T, Brodowicz Z, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–1440.
15. D'Addario G, Pintilie M, Leigh NB et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2926–2936.
16. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B et al. Efficacy and side effects of cisplatin and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus nonplatinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008; 59: 1–11.
17. Hotta K, Fujiwara Y, Matsuo K et al. Recent improvement in the survival of patients with advanced non-small cell lung cancer enrolled in phase III trials of first-line, systemic chemotherapy. *Cancer* 2007; 109: 939–948.
18. Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57: 348–358.
19. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al. For the CISCA (CISplatin versus CARboplatin) Meta-analysis Group. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in firstline treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data metaanalysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847–857.
20. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550.
21. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227–1234.

22. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A et al. FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an openlabel randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525–1531.
23. Gridelli C, Perrone F, Gallo C et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 362–372.
24. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study (ELVIS) Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66–72.
25. Langer CJ, Manola J, Bernado P et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 173–181.
26. Fidias PM, Dakhir SR, Lyss AP et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 591–598.
27. Cappuzzo F, Coudert BP, Wierzbicki et al. Efficacy and safety of erlotinib as firstline maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: results from the phase III SATURN study; World Conference on Lung Cancer 2009 Abstr A2.1.
28. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095–2103.
29. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589–1597.
30. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated nonsmall-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 22(372): 1809–1818.
31. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–132.
32. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1836–1843.
33. Tan C, Serdaky A, Browne J et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 829–838.
34. Burt M, Wronski M, Arbit E et al. Resection of brain metastases from non-smallcell lung carcinoma. Results of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 399–410.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2002 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: Е. А. Бурова