



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

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при мелкоклеточном раке легкого (МРЛ)

M. Sørensen¹, M. Pijls-Johannesma², E. Felip³

¹*Department of Oncology, The Finsen Centre, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark;*

²*Department of Radiation Oncology, MAASTRO Clinic, GROW Research Institute, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands;*

³*Medical Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain*

Заболеваемость

- Наиболее распространенной причиной смерти от онкологических заболеваний в Европе в 2006 году являлся рак легких (по оценкам, 334 800 случаев летального исхода). После рака предстательной железы рак легких является наиболее частым заболеванием, встречающимся среди мужчин.
- Стандартизированные показатели заболеваемости и смертности в 2006 году составили 75,3 и 64,8 на 100 тыс. человек в год соответственно у мужчин и 18,3 и 15,1 на 100 тыс. человек в год у женщин. На мелкоклеточный рак легких (МРЛ) приходится 15% — 18% всех случаев заболеваемости раком легких. В последние годы заболеваемость МРЛ снизилась.
- МРЛ строго ассоциирован с курением табака.

Диагноз

- Морфологический диагноз определяется на основании данных, полученных в результате биопсии при помощи бронхоскопии, медиастиноскопии, торакоскопии или трансторакальной аспирационной пункционной биопсии и должен соответствовать классификации ВОЗ.

Стадирование и оценка распространенности процесса

- В дополнение к сбору анамнеза и физикальному осмотру больного процедура стадирования должна в себя включать: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, общий и биохимический анализы крови, показатели функции печени и почек, определение уровня ЛДГ и натрия в сыворотке крови, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости.
- У пациентов с симптомами, предполагающими наличие метастазов, дополнительными диагностическими тестами являются: сканирование костей скелета, МРТ или КТ исследование головного мозга, пункция костного мозга. Если данные одного из вышеперечисленных дополнительных диагностических тестов оказываются позитивными, проведение последующих дополнительных тестов считается нецелесообразным. При наличии плеврального или перикардального выпота необходимо выполнение, как минимум, двух аспираций для подтверждения отсутствия опухолевых клеток при цитологическом исследовании [V,D]. Выполнение КТ/МРТ исследования головного мозга целесообразно у пациентов с отсутствием отдаленных метастазов, которым возможно проведение химиолучевой терапии. Значение комбинированного ПЭТ-КТ-исследования до конца не определено.
- Распределение больных по стадиям, как правило, осуществляется в соответствии с 2-х стадийной классификацией, разработанной Veterans Administration Lung Cancer Study Group, которая предусматривает локализованный и распространенный характер опухолевого процесса. Ограниченная стадия болезни подразумевает наличие опухолевой ткани, которая может быть расположена в

области одного поля предполагаемого облучения, распространенная стадия болезни включает в себя опухоль, выходящую за пределы одного поля облучения.

- В 1989 году Международная Ассоциация по изучению рака легкого (МАИРЛ) пересмотрела классификацию, разработанную Veterans Administration Lung Cancer Study Group, которая определяет локализованный характер болезни, как опухоль, ограниченную одним гемитораксом с метастазами в регионарных лимфоузлах, включающих ипсилатеральные и контралатеральные прикорневые лимфоузлы, надключичные и медиастинальные лимфоузлы, также как ипсилатеральный плевральный выпот. В большинстве клинических исследований пациенты с ограниченной стадией болезни, наличием контралатеральной прикорневой лимфаденопатии или поражением надключичных лимфоузлов, так же как злокачественный плевральный и перикардальный выпот, исключаются из исследования. В настоящее время в виду актуальности и сложности данной патологии остается спорным вопрос в отношении планирования лечения.
- МАИРЛ предлагает применять седьмое издание классификации TNM в стадировании МРЛ. Это предложение основано на анализе, показывающем, что выживаемость с ограниченной стадией болезни с N2 и N3 существенно отличается от N0 и N1 стадии болезни. Пациенты с плевральным выпотом имеют промежуточный прогноз между ограниченной и распространенной стадиями болезни с гематогенным распространением. Кроме того, обследование методами конформного излучения и ЯМРТ требуют более точного стадирования по критерию N.

Лечение больных с локализованным опухолевым процессом

- При ограниченном характере опухолевого процесса используются комбинации этопозид/платиновые производные [I,C], более предпочтительна комбинация этопозид/цисплатин в сочетании с лучевой терапией [I,A].
- Пациенты с ограниченной стадией болезни являются потенциально курабельными, о чем свидетельствует показатель 5-летней выживаемости 20 — 25% по данным крупных мета-анализов и рандомизированных клинических исследований с ранним использованием химиолучевой терапии на основе платины.
- Основания в пользу использования химиотерапии рассматриваются в разделе, касающемся распространенной стадии болезни.
- Лучевая терапия увеличивает локальный контроль болезни и выживаемость больных с ограниченной стадией болезни. Мета-анализ 13 рандомизированных клинических исследований, в том числе индивидуальные данные 2140 пациентов показал, что лучевая терапия увеличивает 3-летнюю выживаемость с 8,9% до 14,3%.

Сроки лучевой терапии

- Сроки лучевой терапии были сведены к данным, по крайней мере, восьми отдельных клинических исследований и ряду мета-анализов. Анализ отличается определением ранней и поздней лучевой терапии. Тридцать дней или 9 недель после начала химиотерапии были наиболее распространенным вариантом для дифференцировки между ранней и поздней лучевой терапией.
- Fried с соавторами сообщили о значительном увеличении выживаемости в течение 2-х лет, которая исчезает к 3-му году. В мета-анализе Cochrane, когда были проанализированы данные всех исследований, было показано, что 2-х и 5-ти летняя выживаемость существенно не различались. Однако, при исключении одного исследования с использованием неплатиновой химиотерапии, соотношение показателей в 5-летней выживаемости значительно снижается: 20,2% — для ранней, по сравнению с 13,8% для поздней лучевой терапии.

- Один мета-анализ показал, что раннее начало лучевой терапии увеличивает выживаемость только в том случае, когда достигается достаточная кумулятивная доза химиопрепаратов. Наконец, в другом мета-анализе, завершение лучевой терапии в срок <30 дней после начала химиотерапии, ассоциировалось со значительным повышением 5-летней выживаемости (RR: 0.62, 95% CI 0.49 – 0.80, P = 0.0003).
- В заключение следует отметить, часть данных свидетельствует о том, что раннее начало лучевой терапии с сопутствующей химиотерапией на основе платины превосходит эффективность позднего начала лучевой терапии [II, V].

Фракционированная лучевая терапия

- В исследовании Северо-американской интергруппы изучалось общее время лечения лучевой терапией, в том числе и фракционированными дозами; сравнивалась лучевая терапия дважды в день и один раз в день. Это исследование показало наибольшую 5-летнюю выживаемость, о которой когда-либо сообщалось в больших рандомизированных исследованиях, т.е. 26% больных, у которых облучение проходило фракционированной дозой дважды в день, СОД 45 Гр, закончили лечение через 3 недели по сравнению с 16% больных, получивших однократную фракцию в день, СОД 45 Гр, в течение 5 недель. Однако, лучевая терапия с фракционированной дозой дважды в день не стала применяться в качестве стандартного лечения, по-видимому, из-за его неудобства.
- Номинальная доза 45 Гр при облучении 1 раз в день соответствует низкой биологической эффективной дозе и облучение 2 раза в день было не столь токсичным, как сообщалось: тяжелая степень эзофагита наблюдалась в 27% по сравнению с 11% при однократном облучении. Действительно, максимально допустимая доза при облучении дважды в день и однократное облучение с сопутствующей химиотерапией была определена как 45 Гр за 30 фракций в течение 3 недель и 70 Гр за 35 фракций в течение 7 недель, соответственно.
- Исследование, представленное Северной Центральной Группой по изучению рака, не показало никакого преимущества лучевой терапии с фракционированной дозой дважды в день СОД 48 Гр за 32 фракции по сравнению с лучевой терапией один раз в день СОД 50,4 Гр за 28 фракций с общей продолжительностью лечения 5,6 недель в обоих случаях. Однако, позднее начало лучевой терапии и введение на 2,5 недели с разделением на дважды в день может отрицательно сказаться на эффективности режима 2 раза в день. В заключение еще предстоит определить, является ли режим с дозой фракционирования два раза в день лучше режима один раз в день при использовании биологически эквивалентных доз.
- В настоящее время продолжают клинические исследования, в которых сравниваются фракционированная доза 2 раза в день в течение 3-х недель с режимом облучения один раз в день (66 Гр за 33 фракции в течение 6,6 недель). В исследовании Северо-американской интергруппы предполагалось, что продолжительность лучевой терапии может быть важна для отдаленной выживаемости.

Дозы лучевой терапии

- Оптимальная доза лучевой терапии все еще не установлена, как и нет прямого сравнения полученной дозы в рандомизированных исследованиях. Тем не менее, ретроспективные анализы показывают, что увеличение дозы повышает локальный контроль. Дозы облучения в диапазоне 60-70 Гр, полученные в течение 6-7 недель, были изучены в недавних исследованиях.
- В настоящее время в Европе и США продолжают клинические исследования третьей фазы по изучению полученной суммарной дозы и общей продолжи-

тельности лечения, однако, в настоящее время нет данных о пользе высокодозного облучения грудной клетки вне рамок клинических исследований.

Объем лучевой терапии

- Оптимальный объем еще предстоит определить, поскольку основные ретроспективные исследования, доступные для принятия определенных рекомендаций, являются несоответствующими.
- Отказ от избирательного облучения лимфоузлов, основанный на данных КТ, должен быть использован с осторожностью [III, C], поскольку эта стратегия привела к неудачам у 27 пациентов. В отличие от последних, недавние проспективные данные из одной группы показывают, что селективное облучение лимфоузлов, основанное на предварительном заключении ФДГ-ПЭТ, являлось следствием низкого уровня безуспешных попыток в облучении лимфоузлов, например, 2 неудачи среди 60 больных.

Хирургическое лечение

- У пациентов с ограниченной стадией болезни (T1–2, N0) хирургическая резекция может быть дополнена адъювантной химиотерапией и профилактическим облучением головного мозга. Предоперационная подготовка должна включать в себя медиастиноскопию [III, D].
- Ни одно рандомизированное исследование не сравнивало эту стратегию с конкурентной химиолучевой терапией.

Лечение больных с распространенным опухолевым процессом

- При распространенном опухолевом процессе используются комбинации этопозид/платиновые производные [I, C].
- Прогноз заболевания плохой с медианой выживаемости 10 месяцев и 2-летней выживаемости 10%. Отдаленная выживаемость крайне редка.
- Одно из крупнейших и самых последних рандомизированных исследований, включающее пациентов с ограниченной и распространенной стадией болезни, одобряет использование цисплатина и этопозид в отношении улучшения выживаемости. Однако, мета-анализ по пациентам с распространенной и ограниченной стадией болезни за последние 3 десятилетия показал противоречивые результаты. Мета-анализ 19 рандомизированных исследований с общим числом больных 4054 показал, что у пациентов, получавших лечение на основе платиносодержащих препаратов, объективный ответ и выживаемость была выше.
- Для сравнения, в последнем обзоре Cochrane 29 рандомизированных исследований сообщается об отсутствии статистически значимой разницы между 6-ти, 12-ти и 24 месячной выживаемостью при сравнении платинового и неплатинового режимов химиотерапии, хотя в соотношениях рисков преобладают платиносодержащие режимы. Полный ответ был значимо выше при платиносодержащих режимах. В мета-анализе 36 клинических исследований сравнивались этопозид и/или цисплатин содержащие режимы с режимами, не содержащими ни один из двух препаратов. Сообщалось об увеличении выживаемости при использовании этопозид в монорежиме или в комбинации с цисплатином. Таким образом, большинство данных подтверждает рекомендации использования этопозид/платина в качестве стандарта лечения, хотя существует несоответствие [I, C]. Карбоплатин является приемлимым вариантом при инкурабельных случаях распространенного процесса, в то время как цисплатин рекомендован для лечения ограниченной стадии болезни [II, C].
- Исследования, в которых сравниваются этопозид с топотеканом или иринотеканом в комбинации с платиной, показали противоречивые результаты.

Исследование, проведенное Японской Объединенной Онкологической Группой (JGOG), было преждевременно остановлено из-за результата запланированного внутреннего промежуточного анализа, который показал преимущество 3,4-месячной выживаемости в схеме иринотекан/цисплатин по сравнению с режимом этопозид/цисплатин. Однако, 2 аналогичных исследования потерпели неудачу при попытке воспроизвести японские данные. Hanna с соавторами использовали несколько модифицированную схему, в то время как исследование SWOG было истинной копией японского исследования JCOG с использованием точно таких же режимов. Оба этих исследования были существенно больше ($n = 331$ и $n = 651$), чем японское ($n = 152$). Не было выявлено существенных различий в общей выживаемости, времени до прогрессирования и ответе на лечение. Этопозид оказывал более выраженную миелотоксичность, а иринотекан — гастроинтестинальную токсичность. Данные норвежского исследования 210 пациентов с использованием перорального этопозид в комбинации с карбоплатином в качестве сравнения показали небольшое, но значимое увеличение выживаемости с 7,1 до 8,5 месяцев в пользу режима иринотекан/карбоплатин.

- Оральное и внутривенное введение топотекана сравнивалось с этопозидом и цисплатином в двух недавних больших рандомизированных исследованиях. Было показано, что выживаемость в обоих исследованиях не увеличивается, но предположительно пероральное и внутривенное использование топотекана не уступало этопозиду в отношении выживаемости, соответствуя установленным критериям. Время до прогрессирования с внутривенным использованием топотекана было больше, чем при использовании этопозид. Однако, в противоположность этому пероральное использование, где время до прогрессирования было меньше по сравнению с этопозидом. Ни иринотекан, ни топотекан не рекомендуются в качестве составляющей первой линии терапии [II, C].
- Добавление третьего препарата к стандартному режиму, состоящему из двух препаратов, один из которых — платина, не показало своего преимущества в лечении местно-распространенного или диссеминированного процесса. Два рандомизированных исследования с добавлением к терапии ифосфамида показали противоречивые результаты. Одно из исследований показало увеличение выживаемости, в то время как второе — наоборот. В обоих исследованиях ифосфамид повышал миелотоксичность. Добавление паклитаксела к схеме этопозид-цисплатин не увеличило выживаемость больных в большом рандомизированном исследовании ($n = 587$). Паклитаксел повышал негематологическую токсичность, также увеличивалась и смертность от токсичности. Другое аналогичное исследование после включения 133 пациентов было преждевременно завершено вследствие высокой смертности по причине развития тяжелой токсичности 13%.

Длительность и интенсивность химиотерапии

- Два исследования показали, что поддерживающая химиотерапия после 6 курсов индукционного лечения не увеличивает выживаемость у больных, ответивших на индукционную химиотерапию. Также, назначение 7 дополнительных циклов поддерживающей химиотерапии у пациентов без прогрессирования процесса после проведения 5 курсов, не увеличивает выживаемость. По данным некоторых исследований поддерживающая терапия увеличивает выживаемость без прогрессирования. Однако, клиническое значение данного увеличения все еще дискуссионно. Поддерживающая таргетная терапия с включением анти-GD3 иммунизации, антиангиогенное лечение талидомидом и ингибитором меллопротеиназа с маримастатом не увеличивало выживаемость.
- Рекомендуется проведение 4-6 циклов химиотерапии как при локализованной, так и при распространенной стадиях болезни [II, B]. Не рекомендуется проведение поддерживающего лечения [II, B].

- Роль повышения интенсивности доз лекарственных препаратов остается нерешенной. Существует ряд исследований с изучением дозоинтенсивных режимов с использованием ГКСФ и поддерживающей терапией. В большинстве исследованиях увеличение дозы препарата достигалось за счет увеличения интервала между курсами. Недавно два крупных рандомизированных исследования ($n = 300$, $n = 403$) показали увеличение выживаемости при применении дозоинтенсивных режимов. Однако, более поздние исследования ($n = 318$, $n = 244$) не смогли подтвердить эти результаты при сравнении дозоинтенсивного режима со стандартным лечением. Для сравнения, аналогичное по дизайну недавнее исследование показало значительное преимущество в выживаемости пациентов ~1 года. Но данное исследование было проведено только в 1 центре с включением 83 пациентов.
- Дозоинтенсивные режимы лечения не рекомендуются для лечения местно-распространенного или диссеминированного рака легких, за исключением лечения в рамках клинических исследований.

Профилактическое облучение головного мозга

- Пациенты с любым ответом на химиотерапию первой линии вне зависимости от стадии болезни должны получать профилактическое облучение головного мозга после завершения I линии терапии [I, A].
- Мета-анализ, основанный на обработке индивидуальных данных 987 пациентов с ограниченной стадией и полной ремиссией болезни, показал увеличение 3-летней выживаемости при профилактическом облучении головного мозга с 15,3% до 20,7%. Риск метастазирования в головной мозг снижался до 54%. Увеличение дозы облучения с 8 до 40 Гр ассоциировалось с уменьшением риска метастазирования в головной мозг.
- В недавнем исследовании было показано преимущество профилактического облучения головного мозга и при распространенных стадиях болезни. У таких пациентов с хорошим ответом на химиотерапию назначение профилактической лучевой терапии снижало риск метастазирования в головной мозг на 73% и увеличивало выживаемость.
- Наиболее часто используемые схемы в клинических исследованиях 20 Гр за 5 фракций или 30 Гр за 10 фракций. Было проведено рандомизированное исследование с включением 720 пациентов с полной ремиссией и локализованной стадией болезни, одной группе которых проводилось профилактическое облучение головного мозга в дозе 25 Гр за 10 фракций, а другой — 36 Гр за 18 или 24 фракции. Было отмечено, что в группе больных, получавших облучение менее 36 Гр, возрастала смертность, но риск метастазирования не снижался. Рекомендации по профилактическому облучению головного мозга с применением специфической программы не оправдались.
- Не существует информации по безопасности профилактического облучения головного мозга с одновременным применением химиотерапевтического лечения.

Терапия второй линии

- Больные с рецидивом заболевания после эффективной терапии первой линии должны рассматриваться в качестве кандидатов для проведения химиотерапии второй линии [III, B].
- Кандидаты для проведения II линии химиотерапии отбираются в зависимости от ответа на терапию I линии, интервала, прошедшего после окончания I линии, токсичности от проведения I линии и клинического состояния пациента, поскольку ответ на II линию химиотерапии зависит от этих факторов [III, C].
- Пациенты с низкой вероятностью ответа должны рассматриваться как кандидаты для проведения паллиативной лучевой терапии [III, C].

- В недавно проведенном небольшом (n = 141) рандомизированном клиническом исследовании было показано увеличение выживаемости пациентов, получавших вторую линию химиотерапии. Применение перорального топотекана увеличивало выживаемость с 14 до 26 недель по сравнению с лучшим паллиативным лечением. Значительное увеличение выживаемости оказалось в подгруппе пациентов с интервалом без лечения менее 60 дней. В группе больных, получавших химиотерапию, зафиксировано несколько меньше ранних случаев смерти (менее 30 дней от рандомизации), лучший симптоматический контроль и медленное ухудшение качества жизни.
- В двух рандомизированных исследованиях показано отсутствие разницы при применении перорального топотекана в сравнении с внутривенным его введением. Также в рандомизированном исследовании III фазы продемонстрирована одинаковая выживаемость при внутривенном применении топотекана в монорежиме в сравнении его комбинации с циклофосфамидом, адриамицином и винкристином.
- Ни одни доступные данные клинических исследований не оправдали применение специфического режима химиотерапии. Выбор препаратов второй линии зависит от предпочтений и удобств для пациента и ожидаемой токсичности.

Оценка эффективности лечения

- Оценка эффективности проводится в процессе и по завершении лечения и предусматривает повторное выполнение первоначальных радиографических исследований [V,D].

Наблюдение

- Не существует доказательств, указывающих на необходимость проведения контрольного обследования при отсутствии симптомов болезни. Обследование проводится по клиническим показаниям.
- Пациентам рекомендуется бросить курить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581–592.
2. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol* 2007; 18(2): 338–345.
3. Stahel R, Ginsberg R, Havemann K et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 1989; 5: 119–126.
4. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067–1077.
5. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618–1624.
6. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 543–552.
7. Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J et al. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 461–473.
8. Pijls-Johannesma MC, De Ruyscher D, Lambin P et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; issue 1: CD004700.
9. Fried DB, Morris DE, Poole C et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837–4845.
10. Spiro SG, James LE, Rudd RM 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 trials and metaanalysis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3823–3830.

11. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM 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: 1057–1063.
12. Turrisi AT, Kyungmann K, Blum R et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 17: 265–271.
13. Choi NC, Herndon JE 2nd, Rosenman J et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3528–3536.
14. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2681–9261.
15. Choi NC, Carey RW. Importance of radiation dose in achieving improved locoregional tumor control in limited stage small-cell lung carcinoma: an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 307–310.
16. Bogart JA, Herndon JE 2nd, Lyss AP et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 460–468.
17. Komaki R, Swann RS, Ettinger DS et al. Phase I study of thoracic radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 97-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 342–350.
18. De Ruyscher D, Bremer RH, Koppe F et al. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol* 2006; 80: 307–312.
19. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R et al. Selective nodal irradiation on basis of 18FDG-PET scan in limited disease small cell lung cancer: A prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Sep 24 [Epub ahead of print].
20. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasas S et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4665–4672.
21. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatincontaining regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83: 8–15.
22. Amarasena IU, Walters JA, Wood-Baker R, Fong K. Platinum versus nonplatinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; issue 8: CD006849.
23. Masciaux C, Paesmans M, Berghmans T et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *European Lung Cancer Working Party (ELCWP)*. *Lung Cancer* 2000; 30: 23–26.
24. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85–91.
25. Hanna N, Bunn PA Jr, 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; 24: 2038–2043.
26. Lara PN Jr, 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; 27: 2530–2535.
27. Hermes A, Bergman B, Bremnes R et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4261–4267.
28. Eckardt JR, 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-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2044–2051.
29. Heigener DF, Freitag L, Eschbach C et al. Topotecan/cisplatin (TP) compared to cisplatin/etoposide (PE) for patients with extensive disease-small cell lung cancer (ED-SCLC): Final results of a randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(20 Suppl): Abstr 7513.
30. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 577–580.
31. Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. *Medical Research Council Lung Cancer Working Party*. *Lancet* 1996; 348: 563–566.
32. Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2594–2599.
33. Miyamoto H, Nakabayashi T, Isobe H et al. A phase III comparison of etoposide/cisplatin with or without added ifosfamide in small-cell lung cancer. *Oncology* 1992; 49: 431–435.
34. Niell HB, Herndon JE, Miller AA 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: 3752–3759.

35. Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M et al. Greek Lung Cancer Cooperative Group. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatinetoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 463–470.
36. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G et al. Randomized trial comparing induction chemotherapy versus induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2337–2344.
37. Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small-cell lung cancer. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1989; 59: 584–590.
38. Giaccone G, Dalesio O, McVie GJ et al. Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1230–1240.
39. Bleehen NM, Girling DJ, Machin D et al. A randomised trial of three or six courses of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer (SCLC). I: survival and prognostic factors. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1993; 68: 1150–1156.
40. Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM et al. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 1989; 59: 578–583.
41. Schiller JH, Adak S, Cella D et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593—a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2114–2122.
42. Giaccone G, Debruyne C, Felip E et al. Phase III study of adjuvant vaccination with *Bec2/bacille Calmette Guerin* in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971–08971B; Silva Study). *J Clin Oncol* 2005; 23: 6854–6864.
43. Lee SM, Woll PJ, Rudd R et al. Anti-angiogenic therapy using thalidomide combined with chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized doubleblind placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1049–1057.
44. Shepherd FA, Giaccone G, Seymour L et al. Prospective, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4434–4439.
45. Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME et al. Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in betterprognosis small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 666–674.
46. 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; 2: 51–58.
47. Steward WP, von Pawel J, Gatzemeier U et al. Effects of granulocytemacrophage colony-stimulating factor and dose intensification of V-ICE chemotherapy in small-cell lung cancer: a prospective randomized study of 300 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 642–650.
48. Thatcher N, Girling DJ, 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; 18: 395–404.
49. Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE et al. Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3947–3955.
50. Pujol JL, Douillard JY, Riviere A et al. Dose-intensity of a four-drug chemotherapy regimen with or without recombinant human granulocytemacrophage colony-stimulating factor in extensive-stage small-cell lung cancer: a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2082–2089.
51. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476–484.
52. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664–672.
53. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S et al. Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) Collaborative Group. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99–01, EORTC 22003–08004, RTOG 0212, and IFCT 99–01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 467–474.
54. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5441–5447.

55. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *Clin Oncol* 2007; 25: 2086–2092.
56. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL et al. Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1743–1749.
57. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 658–667.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2002 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: Д. А. Чекини