

## Современное состояние проблемы неoadьювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)

ЛАЗУТИН Ю. Н., ПЫЛЬЦИН С. П., ХАРИТОНОВА А. П.

Роль неoadьювантной ХТ НМРЛ до настоящего времени остается неопределенной. Подобно другим солидным опухолям она может оказаться полезной, в лечении ограниченно операбельного НМРЛ, в результате воздействия которой поддающегося радикальному ХЛ, без положительных надежд в отношении улучшения выживаемости, сравнительно с адьювантной ХТ. Только проспективные исследования дадут ответ на этот вопрос. Тем не менее, определение оптимальных кандидатур для сравнительных исследований предоперационной и послеоперационной ХТ на практике является непростой задачей. Оптимальный подход заключается в том, чтобы пациентам с I и II ст. НМРЛ проводилось комбинированное лечение, включающее операцию и адьювантную ХТ, а больным с так называемым ограниченно операбельным опухолевым процессом IIB-IIIА ст., но минимальным или сомнительным вовлечением медиастинальных лимфатических узлов неoadьювантную ХТ. Следует признать очевидный факт, что на данный момент традиционные пути совершенствования ХТ НМРЛ в значительной мере исчерпаны, однако, в связи с разработкой доступных для фазы клинических испытаний рекомбинантных цитокинов, открылись реальные возможности для проведения клинических исследований по разработке и оценке эффективности методик неoadьювантной химиотерапии НМРЛ.

**Ключевые слова:** рак легкого, неoadьювантная химиотерапия

Контактная информация:

**Лазутин Юрий Николаевич** – ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ г. Ростов-на-Дону rnoi@list.ru, тел. 8 (863) 291–47–29.

**Пыльцин Сергей Петрович** – ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ г. Ростов-на-Дону pylserg@yandex.ru.

**Харитоновна Анна Павловна** – ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ г. Ростов-на-Дону doktor\_\_@bk.ru тел. 8–909–40–77–222

Lazutin Yuri Nikolaevich, Pylytsin Sergei Petrovich, Kharitonova Anna Pavlovna

Радикальное хирургическое вмешательство (ХЛ) остается методом выбора в лечении НМРЛ отдаленные результаты, которого зависят от стадии заболевания, размеров первичной опухоли в пределах одной стадии, гистологического типа, степени дифференцировки опухолевой ткани и объема операции [5,12]

Американскими учёными были выделены из SEER базы данных пациенты с диагнозом НМРЛ 1 и 2 ст. и сгруппированы в соответствии с тремя периодами: 1988–1992 гг., 1993–1997 гг., 1998–2005 гг. Общая выживаемость (ОВ) исследовалась методом Каплана-Мейера и её медиана после радикального ХЛ оказалась одинаковой во все три периода при 1 ст. заболевания: 6,33 г., 6,58 г., 6,75 г., и 2,67 г. при 2 ст. ( $p < 0.0001$ ). [23]. Таким образом, были представлены веские доказательства того, что с биологических позиций ХЛ уже достигло границ своих реальных возможностей при НМРЛ.

Роль химиотерапии (ХТ) в лечении НМРЛ широко изучается с 60-х годов 20 века. В течение длительного времени проведение адьювантной ХТ (АХТ) не оправдывало надежд. Наконец, представленный в 1995 г. мета-анализ 52 рандомизированных исследований по лечению операбельных стадий НМРЛ выявил тенденцию к улучшению 5-летней ОВ на 5% ( $p=0.08$ ) при проведении платиносодержащих режимов ХТ [Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, 1995].

Неoadьювантная или индукционная химиотерапия (НХТ) представляет несколько потенциальных преимуществ

по сравнению с АХТ, а именно: улучшение переносимости и выполнимости при сохранении планируемой дозовой интенсивности; максимально ранний контроль метастатической болезни; уменьшение размеров первичной опухоли, способствуя выполнению органосохраняющих оперативных вмешательств при более высокой вероятности радикального удаления опухоли [15,17,33]. Ряд клинических исследований во II фазе показали, что НХТ является достаточно безопасной и вполне выполнимой без значительного увеличения количества интра- и послеоперационных осложнений и с благоприятными изменениями показателей выживаемости у пациентов с операбельным НМРЛ [15,17,33]. Улучшение показателей выживаемости оказалось наиболее выраженным у больных достигших полного патологически подтвержденного ответа на лечение [32].

Первоначальный энтузиазм в отношении НХТ возник вследствие публикации результатов двух небольших рандомизированных клинических исследований, проведенных исключительно у больных с N2-позитивным НМРЛ IIIА ст., которые продемонстрировали преимущества неoadьювантной терапии в борьбе за выживаемость [35, 36].

Прошло десять лет до публикации первых результатов небольшого числа исследований посвященных объединенной оценке влияния НХТ НМРЛ на выживаемость [14, 30, 16]. Нельзя ни обратить внимание, что первые два мета-анализа поставили под сомнение саму возможность решения

Таблица 1. Характеристика исследований включенных в мета-анализ 2006 г. [16].

Авторы и год публикации, Годы исследования.	Количество пациентов. ХЛ/Хт+ХЛ	Режимы химиотерапии х количество циклов	Стадии и гистотипы	Послеоперационная терапия	Общая (OS) и бессобытийная (PFS) выживаемость. ХЛ vs Хт+ХЛ	MST мес.	P
Dautzenberg et al., 1990 1985–1987.	13 / 13	VCP x 2	1–3 ст. S-21, A-4, Oth-1	Хт в группе Хт+ХЛ	Исследование прекращено – высокая прогрессия-36%	-	-
Roth J.et al., 1994 1987–1993.	28 / 32	СЕР x 3	3Аст S-22, A-30 Oth-8	Хт СЕР x 3 в группе ответивших на лечение.	3-летняя (OS) 15% vs 25%	OS 11 vs 64	0.008
Rossel R.et al., 1994 1989–1991.	30 / 30	MIP x 3	3А ст. S-42, A-14, Oth-4	ЛТ в обеих группах	Нет данных	DFS 5vs20 OS 8vs26	0.001 0.001
Depierre A.et al., 2002 1991–1997.	179 / 176	MIP x 2	1–3 ст. S-263, A-60, Oth-32	Хт MIP x 2 в группе ответивших на лечение.+ ЛТ	4-летняя OS-15,8%vs24,4%	OS 26 vs37	0.15 0.044
Nagai K et al., 2003. 1993–1998. JCOG 9209	31 / 31	VP x 3	3А ст. S-15, A-41, Oth-6	ЛТ в обеих группах при сомнительной радикальности	5-летняя OS-22% vs 10%.	OS 16 vs17	0.52
Sorensen J.et al. 2005 1998–2004.	46 / 44	ТС x 3	1B-3Аст.	ЛТ в обеих группах при сомнительной радикальности	5-летняя OS-24% vs 36%	OS 22 vs 34	NSS
Pisters K et al. 2006 1999–2004. SWOG S9900	167 / 168	ТС x 3	1B-3Аст. S-127, A-107, Oth-102	Не проводилась	5-летняя PFS 32% vs 41%, OS-42%vs 48%	PFS 21 vs33 OS 47 vs50	0.01 0.29

**Примечания:** 1. комбинации химиотерапии: VCP-виндезин + циклофосфамид+цисплатин; СЕР-циклофосфамид+этопозид+цисплатин; VP-виндезин+циплатин; MIP-митомоцин+ифосфамид +цисплатин; ТС-таксаны+карбоплатин. 2. S-плоскоклеточная карцинома, А-аденокарцинома, Oth-другие гитологические варианты. 3. MTS-медиана общей выживаемости

Таблица 2. Характеристика новых исследований включенных в мета-анализ Song W-A. et al. 2010 г.

Авторы год публикации Годы исследования.	Колич. Больных ХЛ/Хт+ХЛ	Режимы ХТ Количество циклов.	Стадия. Гистотип.	Послеоперационная терапия	Общая (OS) и бессобытийная (PFS) выживаемость. ХЛ vs Хт+ХЛ	MST Мес.	P
Gilligan D et al. 2007. 1997–2005 MRC LU 22.	261/258	MVP-70 MIP-41 NP- 216 DC- 69 GP- 130 HC- 2 x3	1–3 S-256, A-138, Oth-125	Нет	NSS	-	0.86
Scagliotti G.V. et al. 2008. 2000–2004 Ch.E.S.T.	141/129	GP x 3	1B-3A S-111, A-85, Oth-74	Нет	3-х летняя PFS- 48% vs 53%. OS-60% vs 67%	-	0.11 0.053
Zhou Q. H.et al. 2001 1990–2001	310/314	MVP-68 CAP-36 EP-67 VIP-30 GP-30 NP-30 TN-30 TP-10 x 2	3 S-321, A-207, Oth-96	ЛТ при N1-N2+ в СОД=50–55 Гр.	5-летняя OS-34,4%vs24,2% 10-ти летняя OS-29,3% vs 21,6%		0.01 0.01
Liao M.L. et al. 2003. 1995–1997.	108/103	MVP или MAP x 2	1–3A	ХТ всем больным с 2 и 3А ст MVP или MAP x 2 или 4	5-летняя только 2 ст. OS-65,2%vs20%	48vs 24	0.042

**Примечания:** 1. комбинации химиопрепаратов: MVP-митомоцин+виндезин+цисплатин; MIP-митомоцин+ифосфамид+цисплатин; NP-навельбин+цисплатин; DC-доцетаксел+карбоплатин; GP-гемзар+цисплатин; CAP-циклофосфамид+адриабластин+цисплатин; EP-этопозид+цисплатин; VIP-виндезин+ифосфамид+цисплатин; TN-таксотер+навельбин; TP-таксотер+цисплатина; MAP-митомоцин+ адриабластин+цисплатин. 2. S-плоскоклеточная карцинома, А-аденокарцинома, Oth-другие гитологические варианты. 3. MTS-медиана общей выживаемости.

«стратегической», задачи НХТ – улучшения отдаленных результатов комбинированного лечения местно-распространенного операбельного НМРЛ. Возможно, с этим связано и изменение взглядов ученых на объекты исследований, которыми всё чаще становятся ранние стадии НМРЛ.

Современный взгляд на проблему сложился после публикации в 2006 г [16] систематического обзора с проведенной количественной оценкой эффективности НХТ, открывшего улучшение выживаемости больных с операбельным НМРЛ. Проведена огромная работа по выявлению источников информации, всего на MEDLINE и в Cochrane Library было идентифицировано 6551 потенциально релевантных публикаций, из них в соответствии со строгими критериями отбора в мета-анализ были включены лишь 7 рандомизированных исследований (988 больных НМРЛ) краткая характеристика которых представлена ниже в таблице табл. 1.

В итоге, мета-анализ показал существенное улучшение ОВ связанное с использованием НХТ (HR=0.82  $p=0.02$ ) с относительным снижением риска смерти на 18%, что эквивалентно абсолютному увеличению 5-ти летней ОВ на 6% для всех стадий НМРЛ. В зависимости от использовавшихся химиопрепаратов были выделены три группы: препараты платины + винка алкалоиды или этопозид, препараты платины + таксаны и другие платиносодержащие схемы; не имевшие существенной межгрупповой разницы по иным показателям. Тест на взаимодействие не выявил доказательств различий эффективности сравнимых схем ХТ ( $p=0.99$ ).

Далее шесть из семи публикаций демонстрируют, что больным проводилось и послеоперационное лечение. В связи с этим был предпринят анализ по выявлению любых влияний на результаты НХТ между группами больных дополнительно получивших радиотерапию или ХТ. Тест на взаимодействие не выявил существенного влияния послеоперационной ЛТ или АХТ на эффективность НХТ ( $p=0.58$ ).

Позднейшие критики мета-анализа, соглашаясь с мнением о целесообразности выбора стратегии НХТ, обращают внимание на неубедительность некоторых заключений вследствие «малой масштабности» большинства исследований [27,38]. В действительности, шесть из семи исследований были прекращены ранее, чем предполагалось.

Исследование К. Pisters и соавт. (2007) планировало выборку из 600 пациентов с ожидаемым увеличением ОВ на 33% к среднему сроку наблюдения 2,7 года и жесткими критериями отбора: PS ECOG 0–1, послеоперационным FEV1 = 1L, ХЛ в объеме лобэктомии. Выраженный ответ на лечение зарегистрирован в 41% наблюдений. По утверждению авторов, после набора 354 больных исследование S 9900 было прекращено в июле 2004 г. лишь потому, что АХТ стала признанным стандартом лечения [34].

Целью исследования предпринятого Sorensen J. В. с коллегами была оценка влияния НХТ на выживаемость больных с IB, IIA, IIB и IIIA/T3 ст. заболевания установленным посредством компьютерной томографии и медиастиноскопии. Общий ответ на лечение в виде частичной регрессии был достигнут у 46% пациентов. Медиана выживаемости увеличилась на 1 год, а 5-летняя ОВ на 12%, но из-за малого числа наблюдений разница полученных результатов оказалась статистически недостоверной [39].

Основываясь на этих рассуждениях можно констатировать, что рассматриваемый мета-анализ не лишен противоречий, которые не дают ответа на ряд немаловажных вопросов. Во-первых, не установлена эффективность НХТ при местно-распространенном НМРЛ. Во-вторых, не представлены данные о переносимости терапии, характере и тяжести токсических реакций. В-третьих, отсутствует информация о непосредственных результатах ХЛ.

В последующие годы были опубликованы несколько статей с различными мнениями о эффективности НХТ. Например, в 2007 г. D. Gilligan с соавт. представили многоцентровое клиническое исследование MRC LU22 включившее 519 (I ст.–61%, II ст.–31%, III ст.–7%) пациентов НМРЛ из 70 центров Великобритании, Нидерландов, Германии и Бельгии. НХТ оказалась вполне выполнимой – 75% больных получили все три запланированных цикла ХТ, с хорошими непосредственными результатами в виде ответа на лечение в 49% (CR-4%, PR-45%, SD-49%, PD-2%) наблюдений, и операбельностью-82%. Тем не менее, не получено доказательств о пользе такого подхода в отношении ОВ ( $p=0.86$ ). Результатом этого рандомизированного исследования стал вывод о том, что НХТ не улучшает отдаленные результаты комбинированного лечения [24,31].

Годом позже на ASCO представлено другое рандомизированное исследование, целью которого было испытание гипотезы о том, что НХТ гемцитабином и цисплатином приведет к редукции риска прогрессирования заболевания у пациентов с IB- IIIA ст. НМРЛ. С сентября 2000 по декабрь 2004 было включено 270 пациентов с клиническими стадиями T2 N0, T1–2N, T3N0–1:141 из них проведено ХЛ, а 129 получили 3 цикла НХТ цисплатин – 75 mg/m<sup>2</sup> в 1-й день и гемцитабин – 1,250 mg/m<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни, с интервалами между циклами 21 день. Все 3 цикла получили 86% пациентов. Общий ответ на ХТ был равен 35%, операбельность достигла 85%. По данным на ноябрь 2007 г. 3-летняя свободная от прогрессирования выживаемость составила 48% в группе ХЛ и 53% в группе НХТ ( $p=0.11$ ), 3-х летняя ОВ-60% и 67%, соответственно ( $p=0.053$ ). Это досрочно завершённое исследование, в свою очередь, выявило пользу применения НХТ дополнительно к ХЛ [37].

Не меньший интерес имеют подобные работы китайских учёных [41, 25,26]. Выводы этих сообщений, как оказалось, также противоречивы в отношении позитивного влияния НХТ на отдаленные результаты лечения. Поэтому, ученые во главе с Wei-An Song (табл. 2.) решили повторить мета-анализ, опираясь на методологию S. Burdett, L. A. Stewart и L. Ryzewska (2006.), обогатив его преимущественно китайскими источниками, использованными впервые, статистическое значение которых при изучении всей базы данных составило 32,3%, а при изучении III ст. заболевания достигло 77,9%.

Совместно с предыдущими исследованиями, авторы собрали данные о 3224 больных НМРЛ. НХТ была проведена 1637 пациентам, первичное ХЛ- 1587. Объединенный HR=0.84 (95% CI, 0.77–0.92) свидетельствуя о статистически значимом преимуществе НХТ ( $p=0.0001$ ).

Имеет ли преимущество НХТ перед АХТ, ставшей стандартом лечения операбельного НМРЛ? Ответить на этот вопрос в мета-анализе 32 рандомизированных исследований (АХТ-22, НХТ-10), собравшим более 10.000

больных НМРЛ, попытались учёные из Великобритании. По их данным, как АХТ ( $p=0.001$ ), так и НХТ ( $p=0.024$ ) имеют преимущества по влиянию на выживаемость по сравнению с только ХЛ. Однако, сравнительный анализ не выявил различий в ОВ ( $p=0.91$ ) и БВ ( $p=0.70$ ) между результатами АХТ или НХТ, поэтому авторы сделали вывод об отсутствии доказательств в пользу того или другого тактического подхода в лечении операбельного НМРЛ, зависящего от времени назначения системной терапии [27].

С целью прямого сравнения эффективности НХТ или АХТ, или только ХЛ по влиянию на БВ больных с операбельным НМРЛ, в исследование NATCN (Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy) было включено 624 пациента с IA, IB, IIA, IIB и T 3N1 ст., которые рандомизированы в 3 группы: 1-я – только ХЛ- 212 человек; 2-я – 3 цикла НХТ по схеме карбоплатина+паклитаксел с последующим ХЛ-201; 3-я – ХЛ с тремя циклами АХТ по аналогичной схеме – 211. Объём оперативного вмешательства и послеоперационная летальность были одинаковыми во всех трех группах. Запланированная НХТ проведена 97% пациентов, с общим ответом на лечение в 53,3% наблюдений. АХТ завершили 66,2% больных. Пациенты 2-й группы имели тенденцию к увеличению 5-летней БВ до 38,3% по сравнению с 1-й группой- 34,1% ( $p=0.176$ ). 5-летняя БВ в 3-й группе составила 36,6% и практически не отличалась от выживаемости в 1-й группе-34,1% ( $p=0.74$ ). Следовательно, не было выявлено статистически достоверных отличий в 5-летней БВ как в зависимости от времени проведения ХТ, так и в сравнении с только ХЛ. Хотя в каждой группе этого многогруппового исследования было относительно небольшое количество больных, большинство из которых имели I ст. заболевания. [22].

Изначальное впечатление об эффективности НХТ, в конце первой декады XXI века сменилось объективной переоценкой достигнутых результатов, сделавшей необходимым дальнейший поиск путей оптимизации данной лечебной тактики. На сегодняшний день научные исследования по этой проблеме развиваются в трех направлениях. Первое предусматривает разработку новых режимов НХТ с включением в их сигнатуру цитостатиков показавших свою эффективность в лечении диссеминированного НМРЛ. Второе стремится повысить интенсивность лечения, используя периперационную химио- и радиотерапию. В основе третьего направления лежит открытие предикторов эффективности лекарственной терапии.

Важным для раскрытия современных возможностей первого подхода стало недавнее исследование (528 больных), первой целью которого было сравнение эффективности двух режимов НХТ: GP (гемцитабин- 1250 mg/m<sup>2</sup> в 1-й день и 8-й дни, и цисплатин- 75 mg/m<sup>2</sup> в 1-й день с интервалом между циклами 3 нед.) и TC (паклитаксел- 200 mg/m<sup>2</sup> и карбоплатин AUC=6 в 1 день с интервалом между циклами 3 нед.). Пациенты с 1–2ст. НМРЛ рандомизированы на 4 группы: группа А-2 цикла GP+2 цикла GP для ответивших на лечение + операция; группа В-2 цикла GP + операция +2 цикла GP для ответивших на лечение; группа С-2 цикла TC+2 цикла TC для ответивших на лечение + операция; группа Д-2 цикла TC + операция +2 цикла TC для ответивших на лечение. Схему GP получили 266, а схему TC – 262 больных. Общий ответ на лечение после двух циклов НХТ составил 52,2% и 49,2%,

соответственно. Полные морфологические регрессии зарегистрированы в 8,2% в группах GP и в 5,6% в группах TC. Дальнейшее, более двух, увеличение числа курсов НХТ не привело к изменению размеров опухоли и увеличению количества полных гистологических регрессий. Послеоперационная летальность после схемы GP отмечалась в 2,3%, после схемы TC в 3,8%. Авторами сделаны важные выводы об одинаковой эффективности и переносимости обеих схем ХТ, подчеркнуто, что в отношении полноты морфологического ответа на лечение 2 цикла НХТ не менее эффективны, чем четыре, и выполнимость запланированного лечения была выше в группах где ХТ проводилась до операции- 90,4% по сравнению с периперационной ХТ- 75,2% [28].

Признавая, что всевозможные рекомбинации в формате платиносодержащих дуплетов НХТ не ведут к значимому улучшению непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения операбельного НМРЛ учёные снова вернулись к разработке и клиническому испытанию триплетов – трехкомпонентных схем ХТ, вопреки, казалось бы, уже прочно устоявшемуся мнению о нерациональности такого подхода из-за повышения токсичности терапии.

Первое из них было предпринято French Thoracic Cooperative Group. В этом исследовании, пациенты с I–IIIA ст. НМРЛ были рандомизированы на две группы: ХЛ или НХТ, состоявшая из 2 курсов МС (митомидин, ифосфамид и цисплатин) с последующей операцией [20]. Кроме того после операции 2 курса МС назначались больным ответившим на НХТ. Дополнительно пациентам с патологической стадией рТ3 или рN2 заболевания или радикальной операцией проводилась послеоперационная лучевая терапия. В результате получено не значимое улучшение одногодичной ОВ на 3,8% и повышение 4-х летней ОВ до 8,6%, в группе пациентов, получавших НХТ. Однако и это преимущество имели только больные с N0 и N1 статусом внутригрудных лимфатических узлов [20]. НХТ была связана с незначительным ростом послеоперационной летальности с 5% до 9%, вновь возникшей проблемой о которой ранее не сообщалось [35,36].

Через 8 лет коллеги А. G. Depierre представили результаты 10-летней выживаемости 355 больных включенных во Французское исследование. Медиана последующего наблюдения, содержанием которого стали ежегодная, в течение 7 последних лет, компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей и фибротрехеобронхоскопия, достигла 13,8 лет. 10-летняя БВ в группе НХТ равная 56,4% статистически значимо выше таковой-36,2% в группе ХЛ ( $p=0.001$ ). Частота смерти от других причин была идентичной в обеих группах, смертность от метастатического рака существенно не отличалась 6,9% и 5%, соответственно. 10-летняя ОВ составляет 29,4% в группе ХТ и 20,8% в группе ХЛ ( $p=0.12$ ). 10-летняя ОВ больных с I и II ст. НМРЛ составила 23,1% в группе ХЛ и 37,6% в группе ХТ ( $p=0.04$ ). Разница в общей выживаемости больных с IIIA ст. заболевания не была статистически значимой. НХТ существенно увеличила выживаемость в группе больных перенесших лобэктомию ( $p=0.04$ ), что не отмечено в случаях пневмонэктомии. Таким образом, НХТ статистически достоверно не увеличивает даже весьма отдаленную выживаемость при

местно-распространенном НМРЛ- N2, но тем не менее 8% улучшение ОВ для всех стадий НМРЛ остаются стабильными и после 10-летнего периода наблюдения [40].

Основываясь на результатах протоколов IFTC 0002 и GINEST [21] была выдвинута гипотеза о целесообразности добавления гемцитабина к дуплету карбоплатин и паклитаксел. В работах по определению дозопонижающей токсичности был идентифицирован относительно безопасный режим GEMCAP: гемцитабин-800 mg/m (2) в 1-й и 8-й дни, карбоплатин AUC=5 и паклитаксел 175 mg /m (2) в 1-й день, 3 курса с интервалом 3 недели. В исследование включено 53 пациента: IIIA стадия НМРЛ у 29 (55%), IIIB у 24 (45%). Токсичность 3–4 и 2 степени выглядела следующим образом: 3–4 ст. нейтропении – 19,8%; диарея – 6%; гипертрансаминаземия – 11,2%; 2 степени нейтропении – 34%; астения – 25%; диарея – 15%; периферические нейропатии – 13%; остеомалгии – 11% тошнота/рвота-9%; гипертрансаминаземия-6%. Уровень объективного ответа на лечение достиг 80%, уровень операбельности-44%. При медиане последующего наблюдения 20 месяцев, медиана БВ составила 10.5 месяца, а общей – 21 месяц [13].

Работы отечественных авторов посвященные НХТ немногочисленны и неоднозначны (см табл. 3.). В РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина с 1999 г. проводилось нерандомизированное исследование, в которое к 2006 г. удалось включить 46 пациентов с IA–IIIB ст. НМРЛ. Большинству больных было проведено три курса НХТ, однако, часть из них получили от 1 до 6 курсов ХТ. Наиболее часто лечение проводилось комбинацией гемзара с цисплатином, значительно реже везедином с цисплатином, навельбином с цисплатином и навельбином с гемзаром. Общий ответ на лечение составил 30,4% (CR-2,1%, PR-28,3%, SD-56,5%, PD-8,7%). Радикальные операции выполнены 63% пациентов: пневмонэктомии – 16 (34,7%) и лобэк-

томии – 13 (28,3%) больным. При медиане последующего наблюдения 45,6 мес. медиана ОВ составила 16,8 мес., а 3-летняя ОВ-12,6% [6].

Более значительный опыт терапии НМРЛ с применением НХТ представлен А.А. Полежаевым, С.В. Ступиной и О.Н. Булатовой (2008.), которыми изучены результаты лечения 195 больных с I–III В ст. заболевания. НХТ, включившая препараты платины, этопозид, метотрексат и антрациклиновые антибиотики состояла из 2–3 курсов проводимых с интервалом 3–4 недели. Запланированное лечение завершили 91,4% больных. Общий ответ на ХТ при плоскоклеточной карциноме составил 26,2%, при аденокарциноме-11,1%. Резектабельность достигла 79,5%. Количество послеоперационных осложнений в группе расширенной пневмонэктомии достигла 38,7%, с летальностью – 13,3%; в группе лобэктомии – 25,3%, с летальностью – 2,7%. Изучение отдаленных результатов выявило тенденцию к увеличению 3-х и 5-летней ОВ на 12 и 11% у больных плоскоклеточным раком [10].

В исследование, проведенное в ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, включено 205 больных местно-распространенным НМРЛ, распределенных на четыре группы: 1-я – 49 больных, которым проведено два, а в случае регрессии опухоли, три курса НХТ по схеме: гемцитабин-1250 мг\м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни + цисплатин – 70 мг\м<sup>2</sup> во 2-й день; 2-ая- 52 больных, которым проведена НХТ по схеме: паклитаксел – 175 мг\м<sup>2</sup> в 1-й день + карбоплатин – АUC=6 в 1-й день; 3-я- 53 больных, которым проведена НХТ по схеме: доцетаксел- 75 мг\м<sup>2</sup> в 1-й день + цисплатин – 75 мг\м<sup>2</sup> в 1-й день; 4-я – 51больной, которым проведена радикальная операция и интраоперационное облучение в ОД=15 Гр. Курсы НХТ проводились с интервалом в 3–4 недели с последующей операцией и интраоперационной радиотерапией. Общий ответ на НХТ в 1-й группе составил 56,1% (CR-6,1%, PR-50,0%); во 2-й

Таблица 3. Отечественные исследования по неоадьювантной ХТ НМРЛ.

Авторы год публикации Годы исследования	Колич. Больных ХЛ/ХТ+ХЛ	Режимы ХТ Количество циклов.	Стадия. Гистотип	Общий ответ на лечение	Общая выживаемость (ОВ) ХЛ ХТ+ХЛ	MST Мес.	P
Усков Д.А. и соавт. 2001 [11]	80/50	NP 2 к.	2–3А ст.	62,9%	1годичная ОВ 57% vs 89%	-	P<0,05
Маренич А. Ф. и соавт. 2006 [6]	/46	GP 2 к.	1B-3B ст.	30,4% CR-2,1% PR28,3%	1г=72,3% 2г=31,4% 3г=12,7%	16,8 мес.	-
Полежаев А.В. и соавт. 2008 [10].	316/195	EP, EAP, CAP, CAMP	2–3B ст.	37,3% SCC-26% A-11,3%	3г37,5% vs47% 5л 25% vs35,3%	-	P>0,05
Миллер С.В. и соавт. 2008 [8].	59/49	GP 2–3 к	3ст	32,7%	3г51,7%vs79,4% 5л 31,7%vs47%	-	P<0,05 P<0,05
Давыдов М.И. и соавт. 2008 [4]	/52	GP 3 к	1B-3Аст.	44,9% CR12,2% PR37,7%	1г=74,4%	-	-
Барчук А.С. и соавт. 2012 [1].	X/166	EP, TP, GP 2–4 к	3ст.	36,1%	5л 23,2%vs15,4%	24 vs 16 мес.	P=0,01
Болотина Л.В. и соавт. 2013 [3].	/24	GP 2 к.	3ст.	52%	-	-	-

**Примечания:** 1. комбинации химиопрепаратов: NP-навельбин+цисплатин; GP-гемзар+цисплатин; EP-этопозид+цисплатин; TP-таксотер+цисплатин; EAP- этопозид+доксорубин+цисплатин; CAP-циклофосфамид+доксорубин+цисплатин; CAMP- циклофосфамид+доксорубин + метотрексат + цисплатин. 2. CR-полная регрессия; PR-частичная регрессия. 3. SCC-плоскоклеточная карцинома; А-аденокарцинома.

группе – 38,5% (CR-3,8%, PR-34,6%); в 3-й группе – 45,3% (CR-5,6%, PR-39,6%). Показатель 3-летней ОВ в 1-й группе достиг 74,5%, во 2-й группе – 66,7%, в 3-й группе – 71,2%; в 4-й группе – 52,1% [7]. Приходится констатировать, что данное исследование не является рандомизированным, а улучшение непосредственных результатов достигалось за счёт увеличением количества курсов ХТ у пациентов с химиочувствительными опухолями, что следует из дизайна работы [8,9].

Интерес представляет многоцентровое исследование по изучению эффективности и токсичности НХТ гемцитабином (1000 мг\м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни) и цисплатином (75 мг\м<sup>2</sup> в 1-й день) в количестве трёх курсов с интервалом 21 день. В исследование включено 52 пациента с I B-III A ст. НМРЛ, 50 (96,2%) из которых завершили запланированное лечение. Общий ответ на лечение составил 44,9%: полная клинико-рентгенологическая регрессия отмечена у 6 (12,2%), частичная – у 16 (32,7%) больных. Прогрессирование заболевания наблюдалось в 4 (8,2%) наблюдениях. Радикальное хирургическое лечение выполнено 38 (77,6%) пациентам, из них у 4 (9,8%) зарегистрирована полная морфологическая регрессия опухоли. Нейтропения 3–4 степени имела место у 28%-6% пациентов, тромбоцитопения 3–4 степени у 6%-2%, анемия 3 степени у 4% больных. Негематологическая была умеренно выраженной. Одногодичная ОВ составила 74,4% [4,19].

Одна из последних отечественных работ оценившая непосредственные и отдаленные результаты применения различных (EP n=133 (80,1%); GP n=16 (9,7%); TP n=10 (6%); TP n=7 (2,4%)) платиносодержащих режимов НХТ у 166 больных с III ст. НМРЛ при общем ответе на лечение 36,1% продемонстрировала достоверное улучшение медианы ОВ с 16 до 24 мес., а 5-летней ОВ до 23,3% против 15,4% в контроле (p=0.01) [1].

В заключение одного из недавних обзоров по данной тематике указывается, что в настоящее время НХТ не может рассматриваться как стандартный вариант лечения НМРЛ и требуется дальнейшее проведение четко спланированных исследований с применением новейших цитотоксиков [2]. На наш взгляд, подобно другим солидным опухолям НХТ НМРЛ может оказаться полезной, в конечном счете, в лечении ограниченно операбельных опухолевых поражений, в результате воздействия которой более поддающихся завершающему ХЛ, но без положительных надежд в отношении преимуществ выживания, сравнительно с АХТ. Только проспективные исследования дадут ответ на этот вопрос. Тем не менее, определение оптимальных кандидатур для сравнительных исследований предоперационной и послеоперационной ХТ на практике является непростой задачей. На наш взгляд, оптимальный подход заключается в том, чтобы отделить пациентов с I и II клиническими стадиями НМРЛ для комбинированного лечения, включающего операцию с АХТ, от больных с так называемым ограниченно операбельным опухолевым процессом, но с минимальным или сомнительным вовлечением медиастинальных лимфатических узлов для НХТ. Пациентов с множественным поражением N2 не следует рутинно рассматривать в качестве кандидатов для ХЛ, для них следует расширять показания к проведению качественной одновременной химиолучевой терапии.

Вместе с тем, следует признать очевидный факт, что на данный момент традиционные пути совершенствования НХТ НМРЛ в значительной мере исчерпаны. Однако теперь, в связи с разработкой доступных для фазы клинических испытаний рекомбинантных цитокинов, открылись реальные возможности для проведения клинических исследований по разработке и оценке эффективности методик лекарственной, в том числе неоадьювантной химиотерапии НМРЛ.

Литература:

1. Барчук А. С., Левченко Е. В., Арсеньев А. И. и др./ Актуальные вопросы комбинированного лечения рака легкого.// Вопр. Онкологии. Т.58 № 2 2012 с. 253–259.
2. Болотина Л. В., Королева Л. А., Дешкина Т. И./ Неоадьювантная химиотерапия при немелкоклеточным раке легкого.// Онкология. Журнал им. Герцена П. А. 2. 2012 с.84–87.
3. Болотина Л. В., Пикин О. В., Королева Л. А., Дешкина Т. И./Опыт комбинированного лечения больных местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого.// Онкология. Журнал им. Герцена П. А. 5. 2013 с.32–35.
4. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е., Маренич А. Ф. и др./ Гемцитабин в комбинации с цисплатином в неоадьювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого.// В кн.: Сборник X11 Российского онкологического конгресса. М: 2008: 88–93.
5. Лактионов К. К., Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е. и др./ Прогностические и предсказывающие факторы у больных немелкоклеточным раком легкого // Практ. онкол. 2006.– Т. 7, № 3.– С. 145–153.
6. Маренич А. Ф., Горбунова В. А., Полоцкий Б. Е. и др./ Неоадьювантная химиотерапия у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) IB–IIIB стадии. // Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии, № 4, 2006, С. 28–32.
7. Миллер С. В. Современные возможности комбинированного лечения местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого и коррекции послеоперационных осложнений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2009. 204 с.
8. Миллер С. В., Тузиков С. А., Гольдберг В. Е. и др./ Неоадьювантная химиотерапия в комбинированном лечении немелкоклеточным раком легкого.// Российский онкологический журнал № 2 2009 с.31–34.
9. Миллер С. В., Тузиков С. А., Полтшук Т. В. Юмов Е. Л., Родионов Е. О./ Химиотерапия в комплексном лечении местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого.// Высокие технологии в онкологии. Мат. конф. Барнаул 2012. С. 171–172.
10. Полежаев А. А., Ступина С. В., Булатова О. Н. / Опыт комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с применением неоадьювантной полихимиотерапии.//Российский онкологический журнал. 2008. № 4. С.31–35.
11. Усков Д. А., Макеев И. В., Помэ А. В. и др./ Неоадьювантная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого.//Российский онкологический журнал № 3 2001 с.4–9.
12. Трахтенберг А. Х., Чиссов В. И. Рак легкого: руководство, атлас.– М.: ГЭОТАР Медиа, 2009.– 656 с.
13. Banna G. L., Lipari H., Bascarina C., et al. /Induction chemotherapy with gemcitabine-carboplatine-paclitaxel (GEMCAP) in stage 3 non-small-cell lung cancer (NSCLC).// J.Clin.Oncol. 2011, ASCO Annual Meeting Proceedings.Vol.29., N.15 suppl. (May 20), 2011: 7063.
14. Berghmans T., Paesmans M., Meert A. P. et al. / Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo) adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. //Lung Cancer 2005; V.49: p.13–23.
15. Bunn Jr/. P. A./ Early-stage non-small-cell lung cancer: current perspectives in combined-modality therapy.// Clin/ Lung Cancer 2004;6 (2):85–98.
16. Burdett S, Stewart LA, Ryzdewska L./ 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; V.1., N.7: p.611–621.
17. Choong N. W., Vokes E. E. /Adjuvant and neoadjuvant therapy for early-stage non-small-cell lung cancer.// Clin. Lung Cancer 2005; 7 (Suppl 3): S98–S104.
18. 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.
19. Davidov M. I., Polotzky B. E., Marenich A. F. et al. / Gemcitabine combined with cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in stage 1B-3A non-small cell lung cancer.// Anti-Cancer Drugs. 2011.Jul: V.22, N.6 pp. 569–575.
20. Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D. et al. / Preoperative 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; V.20, (1): p.247–253.
21. Detterbeck F. C., Socinski M. A., Gralla, R. et al. / Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine-Containing Regimens in Patients with Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer. //J. Thorac. Oncol.: Jan. 2008 – V. 3 – Issue 1 – pp.: 37–45
22. Felip E., Rosell R., Maestre J. A. et al./Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage Non-Small-Cell Lung Cancer. // j.Clin.Oncol., July 1, 2010, V.28, N.19, p.:3138–3145.
23. Ganti A. K., Siedlik E., Marr A. S., Loberiza F.R Jr., Kessinger A. /Predictive ability of Charlson comorbidity index on outcomes from lung cancer. //Am J Clin Oncol. 2011 Dec; 34 (6):593–6.
24. Gilligan D, Nicholson M, Smith I. et al./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 sytematic review.// Lancet (2007) 369: 1929–37.
25. Li Q, Gao J. M., Liang P. Y., Xie F. Y., Liu G. Z./ Postoperative adjuvant therapy for 189 patients with completely resected non-small cell lung cancer of stage III (A). // Department of Radiation Oncology, Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong. Ai Zheng. 2004 Nov;23 (11 Suppl):1463–6.
26. Liao M. L., Zhou Y. Z., Ding J. A. et al./The study of peri-operative stage chemotherapy in I–IIIa NSCLC. // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2003 Jun 10; V. 83. (11): p.962–966.
27. 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 Randomized Trials. //J.Thorac. Oncol. 2009., V. 4, N.11: p.1380–1388.
28. Milleron B., Quoix E., Westeel V. et al. /IFTC 0002 phase 3 study comparing a preoperative (PRE) and perioperative

- (PERI) chemotherapy with two different CT regimens in resected non-small-cell lung cancer (NSCLC); Early results. // *J. Clin. Oncol.* 2007., ASCO Annual Meeting Proceedings V.25., N18S. (June 20 Suppl.) 2007.7519.
29. 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; V.125 (2) p.254–260.
  30. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, et al. / Role of preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. // *Lung Cancer* 2006; V.54: p.325–329.
  31. Nicolson M., Gilligan D., Smith I. et al. / Pre-operative chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): First results of the MRC/NVALT/EORTC 08012 multi-center randomized trial. // *J. Clin. Oncol.* 2007., ASCO Annual Meeting Proceedings V.25., N18S. (June 20 Suppl.) 2007.7518.
  32. Pisters K. M., Kris M. G., Gralla R. J. et al. / Pathologic complete response in advanced non-small-cell lung cancer following preoperative chemotherapy: implications for the design of future non-small-cell lung cancer combined modality trials. // *J Clin Oncol* 1993; 11 (9):1757–62.
  33. Pisters K. M. / Combined modality therapy of early stage nonsmall cell lung cancer. // *Respir Care Clin N Am* 2003; 9 (2):191–205.
  34. Pisters K., Vallieres E., Bunn P. A., Growley J. Jr., Chansky K., Ginsberg R., Gandara D. R. Southwest Oncology Group. / S 9900: Surgery alone or surgery plus induction (ind) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small-cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on phase trial. // *J. Clin. Oncol.* 2007., ASCO Annual Meeting Proceedings V.25., N18S. (June 20 Suppl.), 2007:7520.
  35. Roth J. A., 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. 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.
  37. Scagliotti G. V., Pastorino U., Vansteenkiste J. F. / A phase III randomized study of surgery alone or surgery plus preoperative gemcitabine-cisplatin in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up data of Ch.E.S. // *J. Clin. Oncol.*, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings. V. 26, No 15S (May 20 Supplement), 2008: 7508.
  38. Song Wei-An., Zhou Nai-Kang., Wang Wei. Et al. / Survival Benefit of Neoadjuvant Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Control Trials. // *J. Thorac. Oncol.* 2010.V.5, N.4: p.:510–516
  39. Sorensen J. B., Riska H., Ravn J. et al. / Scandinavian phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC stages IB-IIIa/T3. // *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: Abst.7146.
  40. Westeel V., Milleron B. J., Quoix E. A., M. Puyraveau, D. Moro-Sibilot, D. Braun, B. Lebeau, E. Lemarié, D. Debievre, A. G. Depierre on behalf of the Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. / Long-term results of the French randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in resectable non-small cell lung cancer. // *Journal of Clinical Oncology*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 28, No 15 suppl. (May 20 Supplement), 2010: Abst.7003.
  41. Zhou Q., Liu L., Li L. et al. / A randomized clinical trial of preoperative neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in the treatment of stage III non-small cell lung cancer. // *Chin. J. lung Cancer* 2001.V.4: p.:251–256.