

Челябинский
областной клинический
онкологический диспансер

Возрастающая сложность схем лечения особенно подчеркивает значимость мультидисциплинарной команды специалистов на всех этапах ведения больного: от диагностики и противоопухолевого лечения до поддерживающей терапии и ухода за терминальными больными.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО: КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ

Е.Я. Мозерова

Введение

Рак легкого является основной причиной смерти среди онкологических больных во всем мире [1]. Тем не менее, в Российской Федерации за последнее десятилетие наблюдается снижение смертности от рака легкого на 16% – с 24,65 до 20,70 на 100 тыс. населения [2]. Возможными причинами этих положительных изменений, помимо улучшения технической оснащенности медицинских учреждений, появления новых диагностических методик, повышения доступности высокотехнологичной помощи, активного развития молекулярной биологии и создания новых химиотерапевтических препаратов, становятся организационно-тактические моменты, позволяющие наиболее эффективно использовать имеющиеся возможности современной медицины.

Одним из важнейших организационных моментов в ведении больных злокачественными новообразованиями явилось внедрение мультидисциплинарного подхода – комплексного оказания медицинской помощи, при котором медицинские специалисты совместно рассматривают все соответствующие варианты лечения и разрабатывают индивидуальный план лечения для каждого пациента. Возрастающая сложность схем лечения особенно подчеркивает значимость мультидисциплинарной команды специалистов на всех этапах ведения больного: от диагностики и противоопухолевого лечения до поддерживающей терапии и ухода за терминальными больными [3]. Персонализация современной онкологии с оценкой индивидуальных особенностей каждого пациента является одним из способов повышения эффективности лечения [4]. Ряд исследований позволил количественно оценить значимость интегрального подхода при ведении больных раком легкого. Так, британские исследователи продемонстрировали статистически значимое повышение медианы выживаемости (6,6 мес против 3,2 мес, $p < 0,001$) с внедрением в практику лечения больных неоперабельным раком легкого мультидисциплинарного подхода [5]. Osarogiagbon R.U. et al. показали, что отклонения от принятого коллегиально плана лечения могут приводить к значимому снижению общей ($p < 0,004$) и безрецидивной ($p < 0,02$) выживаемости [6]. Группа исследователей из Канады, сравнив показатели лечения рака легкого за 20 лет, отметили значимое повышение медианы выживаемости во всей когорте рассматриваемых больных – на 0,46 мес в год ($p = 0,004$), а также среди лиц с хирургическим лечением на первом этапе (на 2,85 мес в год, $p = 0,05$), получивших химиотерапию (на 0,49 мес в год, $p < 0,0001$), химиолучевое лечение (на 0,30 мес в год, $p = 0,03$). По мнению исследователей, внедрение мультидисциплинарного подхода способствовало данным положительным изменениям [7]. В одноцентровом исследовании Bydder S. et al. отметили более высокую выживаемость больных неоперабельным раком легкого, план лечения которых обсуждался на мультидисциплинарном консилиуме, – 280 дней против 205 дней у пациентов без такового обсуждения ($p = 0,048$) [8]. Freeman R.K. et al. [9] показали значимое повышение количества пациентов с полной оценкой стадии заболевания (с 79% до 93%, $p < 0,0001$), получивших лечение в соответствии с официальными рекомендациями (с 81% до 97%, $p < 0,0001$), а также значимое уменьшение продолжительности ожидания лечения с момента постановки диагноза (с 29 до 17 дней, $p < 0,0001$) при внедрении в практику обсуждения больных на мультидисциплинарных консилиумах.

Вышеприведенные данные указывают на высокую значимость взаимодействия между отдельными составляющими системы оказания помощи больным злокачественными новообразованиями. В настоящей статье рассматриваются ключевые аспекты ведения больных немелкоклеточным раком легкого с позиций доказательной медицины.

Роль диагностической службы в оказании помощи больным немелкоклеточным раком легкого

Важнейшие изменения в диагностике рака легкого были связаны уже с этапом скрининга: ряд масштабных исследований продемонстрировал впечатляющие результаты в изменении выживаемости. Наиболее крупное исследование было инициировано Национальным Институтом Рака США и включало в себя 53454 человек, из которых 26722 проводилась низкодозная компьютерная томография (КТ), 26732 – рентгенография грудной клетки. Было показано снижение на 20% опухоль-обусловленной смертности у больных раком легкого, диагностированного в группе КТ-скрининга, по сравнению с больными, которым выполнялась рентгенография (95% ДИ = 6,8-26,7; $p = 0,004$). Снижение общей смертности в группе КТ-скрининга составило 6,7% и также оказалось статистически значимым (95%ДИ = 1,2-13,6; $p = 0,02$). При исключении смертности от рака легкого из сравнительного анализа снижение смертности при КТ-скрининге составляло 3,2% и теряло свою значимость ($p = 0,28$) [10]. Согласно рекомендациям Национального института рака США [11], применение низкодозной компьютерной томографии в качестве метода скрининга показано пациентам со следующими характеристиками: лица с высоким риском развития рака легкого (возраст 55-74 года, индекс курильщика >30 пачка/лет, отказ от курения в течение менее чем 15 лет), а также лица в возрасте >50 лет с индексом курильщика >20 пачка/лет и наличием одного из факторов риска: воздействие радона; профессиональное воздействие кремнезема, кадмия, асбеста, мышьяка, бериллия, хрома, дизельных паров, никеля, угольного дыма, сажи; предшествующее онкологическое заболевание; наличие рака в семейном анамнезе; сопутствующая патология – ХОБЛ или легочный фиброз.

Продолжающееся в настоящее время Датско-Бельгийское исследование NELSON (The Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial), по предварительным данным [12], позволило выявить рак легкого у 3% прошедших скрининг пациентов. При 2-летнем наблюдении чувствительность низкодозной КТ для диагностики рака легкого составила 84,6% (95% ДИ = 79,6-89,2), специфичность – 98,6% (95% ДИ = 98,5-98,8), положительная прогностическая ценность – 40,4% (95% ДИ = 35,9-44,7), отрицательная прогностическая ценность – 99,8% (95% ДИ = 99,8-99,9). Результаты данного исследования могут быть использованы для улучшения существующих алгоритмов скрининга и снижения количества невыявленного рака легкого.

Планирование оптимального лечения невозможно без точного стадирования процесса. В последние годы мо-

лекулярная диагностика, а именно позитронно-эмиссионная томография с использованием 18-фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ-ПЭТ) стала важнейшим звеном в процессе установления стадии немелкоклеточного рака легкого. Одним из основных факторов, определяющих дальнейшую тактику лечения, является статус медиастинальных лимфоузлов. Применение компьютерной томографии необходимо в оценке первичной опухоли [13], однако для стадирования внутригрудных лимфоузлов ПЭТ имеет ряд преимуществ. При сравнении диагностической точности КТ и 18-ФДГ-ПЭТ для медиастинального стадирования НМРЛ в мета-анализе Gould M.K. et al. ПЭТ характеризуется большей точностью идентификации вовлеченности лимфоузлов ($p < 0,001$). Для КТ средняя чувствительность и специфичность составили 61% (межквартильный интервал от 50% до 71%) и 79% (межквартильный интервал от 66% до 89%), соответственно. Для 18-ФДГ-ПЭТ средняя чувствительность и специфичность составили 85% (межквартильный интервал от 67% до 91%) и 90% (межквартильный интервал от 82% до 96%), соответственно. При этом для оценки увеличенных лимфоузлов специфичность ПЭТ была несколько ниже – 78% (межквартильный интервал от 68% до 100%) при 100% чувствительности (межквартильный интервал от 90 до 100%). При оценке неувеличенных лимфоузлов чувствительность и специфичность составили 82% (межквартильный интервал от 65 до 100%) и 93% (межквартильный интервал от 92 до 100%). Таким образом, у 20% пациентов с неувеличенными, но пораженными лимфоузлами данные ПЭТ являлись ложно негативными [14]. Позитронно-эмиссионная томография полагается более точным методом, чем компьютерная томография для оценки внутригрудных лимфоузлов, однако при наличии увеличенных лимфоузлов менее эффективна, чем КТ.

Совмещенное ПЭТ-КТ позволяет повысить диагностические возможности при раке легкого. Использование данной технологии становится незаменимым в реализации мультидисциплинарного подхода в лечении рака легкого [15]. Тем не менее, точность ПЭТ-КТ не позволяет отказаться от инвазивных методов диагностики и демонстрирует эффективность лишь при комплексном подходе. В частности, применение ПЭТ-КТ не отменяет выполнение медиастиноскопии [16]. Применение инвазивных методик продолжает оставаться обязательным требованием к точной диагностике и стадированию рака легкого [17]. Трансбронхиальная пункционная биопсия под ультразвуковым контролем по сравнению с медиастиноскопией показала более высокую диагностическую ценность в стадировании медиастинальных лимфоузлов. Для трансбронхиальной пункционной биопсии и медиастиноскопии диагностическая чувствительность составила 88,0% и 81,3%, специфичность – 100,0% и 100,0%, точность – 92,9% и 89,0%, положительная прогностическая ценность – 100,0% и 100,0%, отрицательная прогностическая ценность – 100,0% и 78,8%, соответственно. Различия в чувствительности, точности и отрицательной прогностической ценности являлись статистически зна-

чимыми ($p < 0,005$). С учетом меньшей инвазивности трансбронхиальной пункционной биопсии и более высокими диагностическими возможностями по сравнению с медиастиноскопией данный метод является более предпочтительным [18]. Выявление асимптоматических отдаленных метастазов является важнейшим преимуществом ПЭТ. Внедрение в диагностическую практику 18-ФДГ-ПЭТ значительно повысило пропорцию больных IV стадией НМРЛ ($p < 0,001$), однако у больных IV стадией позволило несколько повысить выживаемость (5,8 мес против 4,5 мес) [19]. По данным многоцентрового рандомизированного исследования PLUS выполнение ПЭТ-КТ предотвращает проведение оперативного лечения у одного из пяти больных НМРЛ [20]. Darling G. et al., в свою очередь, указывают на возможный риск отказа в радикальном лечении пациентам с ложноположительными изменениями медиастинальных лимфоузлов при попытке исключения медиастиноскопии из диагностических процедур [21].

Роль диагностической службы не ограничивается определением распространенности процесса. Отдельное внимание привлекает возможность использования ПЭТ-КТ для оптимизации процедуры оконтуривания при планировании лучевой терапии [22], позволяя более точно указывать объемы облучения [23] и ограничивать дозу на здоровые ткани [24]. Mac Manus MP. et al. показано, что при планировании лучевой терапии без применения ПЭТ опухоль может распространяться за пределы планируемого объема облучения в 36% радикальных случаев, а в 25% менее 90% PTV получит более 95% предписанной дозы [25]. Кроме того, четкая визуализация опухоли по данным ПЭТ позволяет существенно снизить различия в оконтуривании между радиотерапевтами [26]. По результатам исследования II фазы RTOG 0515 выявлено следующее: объем опухоли, определяемый по данным ПЭТ-КТ, был значительно меньше, чем при КТ (86,2 мл против 98,7 мл; $p < 0,0001$). Наблюдалась тенденция к снижению средней дозы на легкие для ПЭТ-КТ планов (19 Гр против 17,8 Гр; $p = 0,06$). Изменения контуров лимфоузлов при использовании ПЭТ-КТ имели место в 51% случаев [27].

В настоящее время всевозрастающий интерес наблюдается к роли ПЭТ-КТ в оценке биологических характеристик опухоли и прогнозировании ответа на противоопухолевое лечение [28]. Так, предоперационный показатель SUVmax был ассоциирован с эффектом адьювантной химиотерапии после радикальной резекции для аденокарциномы легких T1b-2aN0M0 стадии [29]. Проведение ПЭТ-КТ после 2-го цикла химиотерапии у больных распространенным НМРЛ может быть ранним предиктором ответа на лечение [30].

Следующим компонентом в индивидуализации подхода к лечению НМРЛ является установление предиктивных биомаркеров, а схемы лечения в настоящее время в значительной мере зависят от гистологического подтипа опухоли. Соответствующее применение таргетных препаратов невозможно без молекулярного тестирования тканей. Спектр определяемых биомаркеров в настоящий момент достаточно широк, однако наибольшее

практическое применение получили лишь несколько. Так, мутации рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) определяются в 10-15% случаев НМРЛ [31]. Ингибиторы тирозинкиназы, таргетно воздействующие на тирозинкиназный домен EGFR, показали высокую эффективность при распространенном НМРЛ, а определение мутации EGFR стало обязательным звеном в выборе оптимальной терапии первой линии [32]. Перестановки в гене ALK имеют место у 5% больных НМРЛ [33-34]. Частота ответа опухоли на лечение таргетным препаратом кризотиниб, воздействующим на ALK, достигает 61% [35]. Согласно результатам исследования II фазы [36], частота ответа на кризотиниб при прогрессировании после терапии 1-й линии достигает 53%. Мутации гена KRAS наблюдаются в 30% аденокарцином и 5% плоскоклеточных карцином легких. Несмотря на то, что потенциал исследования KRAS полностью еще не раскрыт, установлена крайне низкая частота ответа на ингибиторы тирозинкиназы у лиц с позитивным тестом на мутации KRAS [37]. Амплификация гена MET (Mesenchymal epithelial transition factor) значимо коррелирует с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы [38-39]. Новейшие рекомендации NCCN [11] содержат указание на необходимость определения и других патологических изменений генома: мутации HER2 и BRAF V600E, перестановки RET и ROS1 с целью назначения соответствующей таргетной терапии. Процесс определения биомаркеров требует обязательного взаимодействия между клиническим патологом и лечащим врачом. Наличие информации о планируемой тактике лечения и уже полученном лечении, сведения о том, получен ли материал из первичного очага или метастатического, а также требования к процессу получения гистологического материала и качеству являются необходимыми элементами в адекватном определении биомаркеров при мультидисциплинарном подходе.

Лечение немелкоклеточного рака легкого

Согласно принятой стратегии ведения больных злокачественными новообразованиями, общий план лечения должен быть определен коллегиально до начала каких-либо вмешательств, учитывая индивидуальные особенности пациента и реализуя таким образом мультидисциплинарный подход.

Хирургическое лечение является основным и предпочтительным методом для резектабельного НМРЛ, а основные хирургические подходы имеют многолетнюю историю. Так, проведенное еще в 1995 г. проспективное многоцентровое рандомизированное исследование LCG-821 подтвердило приоритетную роль лобэктомии по сравнению с ограниченной резекцией: у пациентов с ограниченной резекцией наблюдалось повышение частоты прогрессирования на 75% ($p = 0,02$), трехкратное повышение частоты возникновения местных рецидивов ($p = 0,008$) по сравнению с лобэктомией, при отсутствии различий в общей выживаемости [40]. Warren W.H., Faber

Л.Р. в 1994 г. сравнили результаты лобэктомии и сегментэктомии у больных НМРЛ I стадии. Несмотря на отсутствие различий в выживаемости у пациентов обеих групп при размерах опухоли менее 3 см, преимущества в выживаемости для больных с опухолью более 3 см при лобэктомии были очевидны. Частота локорегионарных рецидивов после лобэктомии составила 4,9%, после сегментарной резекции – 22,7% [41]. Метаанализ 12 исследований [42], включавший 18720 пациентов, показал значимые различия в общей выживаемости для больных Ia стадии после лобэктомии и сублобэктомии (OR=1,38; 95%ДИ=1,19-1,61; $p < 0,0001$); при сравнении сегментэктомии и лобэктомии вновь получены значимые различия в общей выживаемости (OR=1,48; 95%ДИ=1,27-1,73; $p < 0,00001$). Таким образом, сублобэктомия, включая сегментэктомию и краевую резекцию, обеспечивает меньшую выживаемость, чем лобэктомия. По результатам анализа данных SEER, выполненного Wisnivesky J.P. et al., частичная резекция при размерах опухоли <2 см IA стадии НМРЛ у больных старше 65 лет может являться альтернативой лобэктомии без существенного влияния на выживаемость [43].

Помимо вопросов об уровнях резекции, объем удаляемых лимфоузлов также является предметом дискуссий. Анализ 11 рандомизированных исследований позволил сделать ряд выводов о хирургическом лечении НМРЛ I-III стадий: 4-летняя выживаемость пациентов с резектабельным процессом оказалась значимо выше при проведении резекции и полной ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекции по сравнению с селективной лимфодиссекцией (OR=0,78, 95%ДИ=0,65-0,93; $p=0,005$). В группе больных, перенесших полную ипсилатеральную медиастинальную лимфодиссекцию, частота как местных, так и отдаленных рецидивов была значимо ниже ($p=0,01$) при отсутствии различий в операционной летальности между группами [44]. Исследование ACOSOG Z0030 [45] подтвердило отсутствие различий в частоте интра/послеоперационных осложнений у больных с селективной или полной лимфодиссекцией. Объем удаляемых медиастинальных лимфоузлов несет важную прогностическую информацию. Так, Ludwig M.S. et al., проанализировав результаты хирургического лечения 16800 больных I ст. НМРЛ с 1990 по 2000 гг., показал следующее: по сравнению с больными, у которых было удалено от 1 до 4 лимфоузлов, увеличение количества удаленных лимфоузлов сопровождалось статистически значимым повышением общей выживаемости: для 5-8 удаленных лимфоузлов отношение рисков составило 0,90 (95% ДИ = 0,84–0,97), для 9-12 и 13-16 лимфоузлов отношение рисков составило 0,86 (95%ДИ=0,79–0,95) и 0,78 (95%ДИ=0,68–0,90), соответственно. Таким образом, сделан вывод о влиянии количества удаленных лимфоузлов на выживаемость больных. Рекомендуемое количество лимфоузлов для адекватной оценки объема поражения должно составлять от 11 до 16 [46].

До настоящего момента продолжают оставаться спорными вопросы о роли хирургического лечения при мес-

тно-распространенном НМРЛ. В исследовании Van Meerbeeck J.P. et al. [47] для больных НМРЛ IIIA2 с положительным ответом на индукционную химиотерапию показано отсутствие улучшения выживаемости при выполнении хирургического вмешательства. Рандомизированное исследование III фазы [48] позволило установить, что для больных T1-3pN2M0 выполнение лобэктомии после предшествующего курса химиолучевого лечения (цисплатин 50 мг/м² в 1, 8, 29 и 36 дни + этопозид 50 мг/м² в 1-5 и 29-33 дни – 2 цикла с одновременной лучевой терапией (ЛТ) до СОД = 45 Гр) по сравнению с продолжением лучевой терапии до СОД = 61 Гр не сопровождалось значимыми изменениями в медиане общей выживаемости – 23,6 мес против 22,2 мес ($p = 0,24$), однако приводило к улучшению безрецидивной выживаемости – 12,8 мес против 10,5 мес (OR = 0,77; 95% ДИ = 0,62-0,96, $p = 0,017$). В свою очередь, Seder CW. et al. [49] проанализировали результаты хирургического лечения больных IIIA (N2) стадии НМРЛ после предшествующей химиолучевой терапии с 1998 по 2011 гг. Обусловленная лечением смертность для лиц без последующей операции составила 2,3%, частота осложнений – 74%. Послеоперационная смертность имела место в 1,8% случаев, осложнения – в 48%, вне зависимости от дозы лучевой терапии. Авторы делают вывод об отсутствии значимого повышения послеоперационной смертности и частоты осложнений при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии и указывают на важную роль хирургии в лечении больных IIIA (N2) стадии НМРЛ.

Несмотря на то, что хирургическое лечение является важнейшим этапом для НМРЛ, лишь 20-25% опухолей потенциально радикально резектабельны [50]. Однако, даже после резекции у значительной части пациентов возникает местный рецидив, либо отдаленные метастазы. 5-летняя выживаемость после хирургического лечения остается удручающе низкой, составляя 58-73% при I стадии, 36-46% при II и лишь 19-24% при IIIA стадии [51]. Несмотря на совершенствование хирургической техники, как показало исследование Hancock JG et al. [52], позитивный край резекции наблюдается в 5,7% резекций, включая микроскопически позитивный (R1) в 3,1%, что создает предпосылки для проведения адъювантной терапии.

Адъювантная/неoadъювантная терапия при резектабельном НМРЛ

Для больных с резектабельным процессом внедрение как постоперационной, так и предоперационной лучевой и химиотерапии стало ключевым моментом в борьбе за улучшение выживаемости. Доказательная база для применения адъювантной химиотерапии (АПХТ) при II и III стадиях заболевания является достаточно обширной.

Первые оптимистичные результаты были получены в исследовании IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial), включавшем 1867 больных НМРЛ I-III стадий после радикальных резекций [53]. Пациенты основной группы получали три или четыре цикла химиотерапии на

основе цисплатина (цисплатин + этопозид – 56,5%, цисплатин + винорелбин – 26,8%, цисплатин + винбластин – 11,0%, цисплатин + виндезин – 5,8% пациентов). По сравнению с пациентами контрольной группы, не получавшими АПХТ, было установлено значимое увеличение 5-летней выживаемости (44,5% против 40,4%, ОР = 0,86; 95%ДИ = 0,76 – 0,98; $p < 0,03$) и 5-летней безрецидивной выживаемости (39,4% против 34,3%, ОР = 0,83; 95% ДИ = 0,74–0,94; $p < 0,003$) у лиц с АПХТ. Исследование JBR.10 [54] в группе больных НМРЛ IB-II степени после радикальной резекции, получавших адьювантную химиотерапию (винорелбин 25 мг/м² 1 раз в неделю в течение 16 недель + 4 курса цисплатин 50 мг/м² в 1 и 8 дни), показало значимое повышение общей (94 мес против 73 мес, ОР = 0,69; $p = 0,04$), безрецидивной (не дост. против 46,7 мес., ОР = 0,60; $P < 0,001$) и 5-летней (69% против 54%; $p = 0,03$) выживаемости. Токсичность оценена как приемлемая: нейтропения III степени наблюдалась у 7% пациентов, 0,8% пациентов умерли вследствие токсичности. Адьювантная химиотерапия (винорелбин 30 мг/м² 1 раз в неделю в течение 16 недель + 4 курса цисплатин 100 мг/м² в 1-й день каждые 4 недели) НМРЛ IB-IIIА стадий в следующем исследовании – ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association) [55] на 8,6% повысила 5-летнюю выживаемость по сравнению с группой наблюдения. Медиана выживаемости в группе АПХТ составила 65,7 мес, в группе наблюдения – 43,7 мес. Фебрильная нейтропения развилась у 9% пациентов, смерть вследствие токсичности произошла у 2% пациентов. Исследование CALGB 9633 включало в себя 344 больных только IB стадии после лобэктомии/пневмонэктомии, получавших 4 цикла химиотерапии (паклитаксел 200 мг/м² + карбоплатин АУС 6 мг/мл/мин), либо наблюдавшихся. Не отмечено значимого повышения выживаемость у лиц, получавших АПХТ (ОР=0,83; 95% ДИ=0,64-1,08; $p=0,12$). Тем не менее, при разведочном анализе данных установлено значимое влияние АПХТ на выживаемость больных с опухолью > 4 см в диаметре (ОР=0,69; 95%ДИ=0,48-0,99; $p=0,043$). Нейтропения III-IV степени наблюдалась у 35% больных; смертей, обусловленных токсичностью, не произошло [56].

С учетом гетерогенности полученных данных был выполнен ряд мета-анализов. Целью одного из важнейших – LACE (The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) – явилось определение вариантов лечения, обеспечивающих наилучший результат, либо выявление групп пациентов, для которых послеоперационная химиотерапия наиболее эффективна. Для рассмотренных исследований не было установлено гетерогенности в эффекте адьювантной химиотерапии. Следующий анализ данных 4584 пациентов показал повышение 5-летней выживаемости после адьювантной химиотерапии на 5,4%. Эффект АПХТ значимо ($p=0,04$) варьировал в зависимости от стадии (ОР для стадии IA = 1,40; 95%ДИ=0,95-2,06; ОР для стадии IB = 0,93; 95%ДИ=0,78-1,10; ОР для стадии II = 0,83; 95%ДИ=0,73-0,95; ОР для стадии III = 0,83; 95% ДИ=0,72-0,94). На эффективность химиотерапии не оказывал зна-

чимого влияния препарат, вводимый совместно с цисплатином ($p = 0,11$) [57].

Не до конца оставался решенным вопрос о наиболее эффективной последовательности химиотерапии и хирургического лечения. Lim E. et al. [58] при систематическом обзоре 32 рандомизированных исследований, включавших почти 10000 больных НМРЛ с резектабельным процессом, не установили различий в общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от времени проведения химиотерапии (предоперационная ХТ или послеоперационная ХТ). В 2014 г. представлен мета-анализ 15 рандомизированных контролируемых исследований с общим числом пациентов 2385 [59], показавший значимое влияние предоперационной химиотерапии на выживаемость (ОР = 0,87, 95%ДИ = 0,78-0,96; $p = 0,007$) и снижение относительного риска смерти на 13% ($p = 0,18$). Показано абсолютное повышение 5-летней выживаемости на 5% – с 40% до 45%. Не установлено различий в выживаемости в зависимости от режима и схемы химиотерапии, количества препаратов, используемого препарата платины и проведенной послеоперационной лучевой терапии. Показатели безрецидивной выживаемости (ОР = 0,85; 95%ДИ = 0,76-0,94; $p = 0,002$) и времени до метастазирования (ОР = 0,69, 95%ДИ = 0,58-0,82; $p < 0,0001$) значимо свидетельствовали в пользу предоперационной химиотерапии. Время до локорегионарного рецидива значимо не изменялось (ОР = 0,88, 95% ДИ 0,73-1,07; $p = 0,20$).

Выявляемые у 10-15% больных НМРЛ мутации EGFR обозначили новые перспективы в лекарственной терапии НМРЛ. Несмотря на успех таргетных препаратов при генерализованном процессе, данные по адьювантному/неoadьювантному применению неоднозначны и представлены небольшим числом исследований. Результаты одного из крупнейших исследований – NCIC CTG BR19, в котором больные НМРЛ IB-IIIА стадий после радикальной резекции в послеоперационном периоде получали gefitinib (250 мг/день) либо плацебо, не смогли пролить свет на роль ингибиторов тирозинкиназы в адьювантной терапии НМРЛ. Медиана наблюдения составила 4,7 лет, и за это время не было отмечено различий в общей (ОР = 1,24; 95%ДИ = 0,94-1,64; $p = 0,14$) и безрецидивной (ОР = 1,22; 95%ДИ = 0,93-1,61; $p = 0,15$) выживаемости между группами. Стоит отметить, что данное исследование было прекращено преждевременно и запланированное количество больных не было включено [60]. Другое заслуживающее внимание исследование [61] включало лишь 167 больных НМРЛ I-III стадий после радикальной резекции. У 93 пациентов (56%) имелась делеция 19 экзона, 74 (44%) имели мутацию в экзоне 21, 56 больных (33%) получили курс ингибиторов тирозинкиназы. При мультивариантном анализе 2-летняя безрецидивная выживаемость пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы, составила 89% против 72% в контрольной группе (ОР = 0,53; 95%ДИ = 0,28-1,03; $p = 0,06$). 2-летняя общая выживаемость в группе адьювантной ХТ ингибиторами тирозинкиназы была 96% и 90% – в конт-

рольной ($OR = 0,62$; $95\%ДИ = 0,26-1,51$; $p = 0,296$). Несмотря на положительный тренд в повышении выживаемости, представленные данные не имели статистической значимости. Продолжающиеся исследования SELECT и RADIANT, возможно, прольют свет на эффект таргетных препаратов в адьювантной химиотерапии НМРЛ.

Роль послеоперационной лучевой терапии (ПОЛТ) до настоящего момента остается спорной и требует тщательной оценки всех аспектов. Опубликованный в 2005 г. мета-анализ [62], включавший в себя 2232 больных НМРЛ после радикальной резекции, продемонстрировал значительную частоту осложнений, что на 18% повышало относительный риск смерти и было эквивалентно снижению общей 2-летней выживаемости при ПОЛТ с 58% до 52%. Негативный эффект ПОЛТ особенно был выражен у больных I/II стадий N0-N1, в то время как при III стадии и N2 свидетельства были не столь явными.

Machtau M. [63] на основании результатов лечения 202 больных преимущественно II и III ст. НМРЛ показал повышение риска смерти от интеркуррентных заболеваний (ИКЗ) у лиц, получавших послеоперационный курс лучевой терапии, 4-летний актириарный риск смерти от ИКЗ составил 13,5%. Обращает на себя внимание тот факт, что в мета-анализе 2005 г. не учитывались технические особенности радиотерапевтического оборудования, поэтому новые исследования с применением современных технологий демонстрируют другие результаты. Так, анализ данных 30552 больных НМРЛ II-III стадий после радикальной резекции (R0) в период с 1998 по 2006 гг., характеризующийся использованием линейных ускорителей для проведения ПОЛТ [64], показал значимое увеличение 5-летней общей выживаемости при проведении ПОЛТ у больных N2 (34,1% против 27,8%, $p < 0,001$). При этом вновь было продемонстрировано ухудшение 5-летней общей выживаемости у больных с N0 (48% против 37,7%, $p < 0,001$) и N1 (39,4 против 34,8%, $p < 0,001$) при ПОЛТ. В мета-анализе, проведенном Patel S.H. et al. [65], также указывается на значимое повышение общей выживаемости ($OR = 0,77$, $95\%ДИ = 0,62-0,96$; $p = 0,02$) и локо-регионарного контроля ($OR = 0,51$, $95\%ДИ = 0,41-0,65$; $p < 0,001$) при проведении ПОЛТ на линейных ускорителях больным с N2. Таким образом, современные методики проведения лучевой терапии позволяют существенно повысить выживаемость больных с поражением лимфоузлов средостения. Проведение ПОЛТ при N0 и N1 также является дискуссионным моментом. Вышеупомянутый мета-анализ Corso CD et al. [64] показал ухудшение 5-летней общей выживаемости у больных с N0 ($p < 0,001$) и N1 ($p < 0,001$) при ПОЛТ. При анализе данных SEER для больных II-III стадий НМРЛ проведение ПОЛТ значимо снижало выживаемость при N0 ($OR = 1,176$; $95\%ДИ = 1,005-1,376$; $p = 0,0435$) и N1 ($OR = 1,097$; $95\%ДИ = 1,015-1,186$; $p = 0,0196$) [66]. Для более точного определения показаний к ПОЛТ предлагается учитывать дополнительные факторы риска. В частности, согласно Matsuguma H. et al., эффективность ПОЛТ особенно повышается у больных IIIA-N2 со множественным поражением медиасти-

нальных лимфоузлов [67]. Urban D. et al. [68] предложили учитывать соотношение лимфоузлы с метастазами/удаленные лимфоузлы и показали, что преимущества в выживаемости при проведении ПОЛТ наблюдались у лиц с поражением 50% лимфоузлов и более.

В настоящий момент применение предоперационной лучевой/химиолучевой терапии носит рекомендательный характер при опухоли верхней борозды лёгкого (верхушечного сегмента лёгкого), для НМРЛ другой локализации неoadьювантная лучевая терапия является опциональным методом. Ряд исследований указывает на преимущества неoadьювантной терапии НМРЛ. Так, Koshy M. et al. на основании анализа результатов лечения 11242 больных НМРЛ IIIA (N2) стадии показали, что проведение неoadьювантной химиолучевой терапии с последующей лобэктомией является оптимальной тактикой, характеризующейся статистически значимо ($p < 0,0001$) наиболее высокой 5-летней общей выживаемостью (33,5%) [69]. Исследование II фазы RTOG 02-29 [70] включало 57 больных НМРЛ III ст. с доказанным N2 и N3, получавших предоперационный курс ХЛТ: ЛТ на средостение и первичную опухоль до СОД=50,4 Гр с последующим бустом 10,8 Гр до СОД=61,2 Гр с одновременным введением карбоплатина ($AUC = 2,0$) и паклитаксела (50 мг/м²). При последующем хирургическом лечении стерилизация медиастинальных лимфоузлов была отмечена у 63% больных. При медиане наблюдения 24 мес, 2-летняя общая и безрецидивная выживаемость составляла 54% и 33%, соответственно. В рандомизированном исследовании Thomas M. et al. 524 больных НМРЛ III стадии были разделены на 2 группы: пациентам исследуемой группы после трех циклов химиотерапии (цисплатин + этопозид) проводили курс лучевой терапии с одновременным введением карбоплатина и виндезина, а затем – хирургическое лечение. Пациенты контрольной группы получали 3 цикла химиотерапии (цисплатин + этопозид) с последующим хирургическим лечением и послеоперационным курсом лучевой терапии [71]. Не было установлено различий в безрецидивной выживаемости между группами – 9,5 мес в группе неoadьювантной ЛТ против 10,0 мес в контрольной группе. У лиц, которым была проведена радикальная резекция, в группе неoadьювантной терапии отмечены значимые изменения в медиастиальном стадировании ($p = 0,02$) и морфологическом ответе ($p < 0,0001$). Среди пациентов, перенесших пневмонэктомию (35% прооперированных пациентов в обеих группах), отмечено повышение смертности, обусловленной лечением в группе неoadьювантной терапии.

Самостоятельная ЛТ в настоящий момент рекомендована для больных НМРЛ I стадии при наличии противопоказаний для хирургического лечения. Внедрение в практику стереотаксической радиохирургии стало поворотным моментом в тактике лечения неоперабельных с учетом возраста и тяжести сопутствующей патологии больных IA стадии НМРЛ, позволив достичь 55,8% 3-летней выживаемости при высоком локальном контроле и

умеренной токсичности [72]. В частности, по результатам анализа канцер-регистра Нидерландов (Netherlands Cancer Registry), включавшего 4605 больных НМРЛ IA стадии старше 75 лет, отмечено уменьшение числа нелеченных пациентов на 7%, 8-месячное ($p < 0,001$) повышение медианы выживаемости по сравнению с нелеченными пациентами, а также повышение общей выживаемости ($p < 0,001$) в подгруппе пациентов, получавших ЛТ [73].

Стандартом для неоперабельных больных II-III стадией является проведение одновременного химиолучевого лечения. Последовательное проведение химиотерапии и лучевой терапии возможно для больных с высоким риском осложнений при одновременном лечении. В мета-анализе Aurélin A. et al., включавшем 1921 больного местно-распространенным НМРЛ, отношение рисков смерти для пациентов, получавших химиолучевое лечение либо самостоятельную лучевую терапию, составило 0,89 (95%ДИ = 0,81-0,98; $p = 0,02$), что свидетельствует о положительном влиянии на выживаемость одновременного химиолучевого лечения [74]. O'Rourke N. et al. в мета-анализе 19 рандомизированных исследований (2728 пациентов) показали преимущества химиолучевой терапии перед самостоятельной лучевой: ХЛТ значимо снижала риск смерти (ОР = 0,71, 95%ДИ = 0,64-0,80) и повышала общую безрецидивную выживаемость (ОР = 0,69, 95%ДИ = 0,58-0,81) [75]. В рандомизированном исследовании III фазы RTOG 9410 [76] оценена роль одновременной и последовательной химиолучевой терапии у 610 больных III стадии НМРЛ. Пациенты были разделены на три группы: в группе последовательной ХЛТ пациентам вводился цисплатин 100 мг/м² в 1 и 29 дни + винбластин 5 мг/м²/нед. в течение 5 недель, на 50 день начинался курс ЛТ до 63 Гр. В группе 2 аналогичный режим химиотерапии сопровождался курсом ЛТ до СОД = 63 Гр. В группе 3 больные получали цисплатин 50 мг/м² в 1, 8, 29 и 36 дни + эпопозид 50 мг/2 раза в день в 1, 2, 5 и 6 дни в течение 10 недель с одновременной ЛТ до ОД = 69,6 Гр с РОД = 1,2 Гр дважды в день. Медианы выживаемости составили 14,6, 17,0 и 15,6 мес для групп 1-3, соответственно. 5-летняя выживаемость была статистически значимо выше в группе 2. 5-летняя выживаемость в группе 1 составила 10% (95%ДИ = 7-15%), в группе 2 – 16% (95%ДИ = 11%-22%; $p = 0,046$), группе 3 – 13% (95%ДИ = 9%-18%). Токсичность лечения была выше в группе одновременной ХЛТ, однако поздние осложнения не различались. В уже упоминавшемся выше мета-анализе O'Rourke N. et al. [75] рассмотрена была, в том числе, роль последовательной и одновременной ХЛТ. Преимущества одновременного лечения были продемонстрированы значимым повышением общей выживаемости (ОР = 0,74, 95%ДИ = 0,62-0,89) и абсолютным повышением 2-летней выживаемости на 10%.

Таким образом, современное лечение НМРЛ требует четкой преемственности между хирургом, клиническим патологом, радиологом и химиотерапевтом для адекватного предоставления/получения диагностической, прогностической и клинической информации, что позволит персонифицировать план лечения и достичь наилучшего эффекта.

Дополнительная терапия и интегративная медицина в лечении НМРЛ

С учетом возможности реализации мультидисциплинарного подхода в лечении рака легкого лишь путем взаимодействия на всех этапах ведения больных отдельно стоит отметить важность ряда других специалистов и служб. Адекватная поддерживающая терапия в зависимости от индивидуальных особенностей должна включать специалистов различного профиля: диетолога, психолога, инструктора по лечебной физкультуре, социального работника и т.д.

Важным звеном в ведении больных раком легкого является оказание паллиативной помощи – совокупности методов и мероприятий по уменьшению негативных эффектов, обусловленных как самим опухолевым процессом, так и противоопухолевым лечением у больных злокачественными новообразованиями и их близких, и улучшению качества их жизни [77]. В рандомизированном исследовании Temel J.S. et al. [78] больные с недавно установленным метастатическим НМРЛ получали либо раннюю паллиативную помощь в интеграции со стандартным лечением, либо только стандартное лечение. В группе ранней паллиативной помощи у пациентов отмечались более высокое качество жизни ($p = 0,03$), меньшая частота симптомов депрессии (16% против 38%, $p = 0,01$) и повышение медианы выживаемости (11,6 мес против 8,9 мес, $p = 0,02$). В недавнем обзоре Irwin K.E. [79] также отмечаются преимущества ранней паллиативной терапии в повышении качества жизни больных метастатическим НМРЛ и потенциал в повышении выживаемости.

Роль среднего медицинского персонала в оказании паллиативной помощи больным распространенным раком гастроинтестинального тракта, легких, мочеполовой системы и молочной железы была показана в рандомизированном исследовании II фазы ENABLE [80]. Для больных всех локализаций был отмечен положительный эффект у лиц, получавших паллиативную помощь, осуществляемую специализированной медицинской сестрой: улучшение качества жизни ($p = 0,02$), снижение интенсивности симптомов заболевания ($p = 0,06$) и уменьшение выраженности депрессии ($p = 0,02$). Мета-анализ 15 исследований, посвященных психосоциальным методам при депрессии и тревожности у больных злокачественными новообразованиями [81], показал эффективность в улучшении качества жизни пациентов. Эффективность системы реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде для больных НМРЛ, перенесших резекцию легкого, была показана в исследовании Cesario A. et al. [82]: у лиц, участвовавших в предложенной программе реабилитации, большинство функциональных показателей легких значимо улучшились, в то время как в группе контроля отмечено снижение ОФВ₁ и ПСВ ($p < 0,01$) после операции.

Нутритивная поддержка является важной составляющей в поддерживающей терапии больных раком легкого, при проведении которой следует учитывать име-

ющиеся симптомы и режим питания [83]. В частности, при тяжелой тошноте и рвоте, сопровождающей проведение химиотерапии, может быть рекомендовано парентеральное питание. В то же время, при отсутствии нарушений питания, может быть показана регидратационная и дезинтоксикационная терапия [84]. В метаанализе Baldwin C. et al. [85] были проанализированы 13 исследований, включавших 1414 пациентов. Проведение нутритивной поддержки сопровождалось статистически значимым повышением массы тела и энергетической ценности питания по сравнению со стандартным ведением больных (средние различия по массе тела – 1,86 кг (95% ДИ = 0,25-3,47; $p = 0,02$) и средние различия в энергетической ценности пищи – 432 ккал/день (95%ДИ=172-693; $p = 0,001$). Нутритивная поддержка оказывала положительный эффект на некоторые аспекты качества жизни, однако значимо не влияла на смертность (ОР = 1,06, 95%ДИ = 0,92-1,22; $p = 0,43$).

В качестве примера важности роли коррекции сопутствующей патологии у больных НМРЛ приведены результаты недавнего исследования Деерак J. et al., показавших, что для больных НМРЛ с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких лечение у пульмонолога после установления диагноза позволило повысить частоту хирургического лечения (ОР = 1,26; 95%ДИ=1,11-1,45) для раннего НМРЛ и частоту проведения химиотерапии при местно-распространенном процессе. Кроме того, для раннего рака легкого лечение пульмонологом было связано со снижением риска смертности [86].

На основании приведенных данных следует заключить, что лечение больных немелкоклеточным раком легкого представляет собой комплексную проблему, решение которой требует интегрального подхода и взаимодействия врачей различных специальностей. Принятие во внимание индивидуальных особенностей пациента является неотъемлемой частью современной персонифицированной онкологической помощи.

Список литературы

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012 // *A Cancer Journal for Clinicians*. – 2015. – Vol. 65, №2. – P. 87-108.
2. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2013. – 289 с.
3. Ellis P.M. The importance of multidisciplinary team management of patients with non-small-cell lung cancer // *Curr Oncol*. – 2012. – Vol.19, Suppl.1. – P. S7-S15.
4. Rossi A, Torri V, Garassino M.C., Porcu L, Galetta D. The impact of personalized medicine on survival: comparisons of results in metastatic breast, colorectal and non-small-cell lung cancers // *Cancer Treat Rev*. – 2014. – Vol. 40, №4. – P. 485-94.
5. Forrest L.M. An evaluation of the impact of a multidisciplinary team, in a single centre, on treatment and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer // *Br J Cancer*. – 2005. – Vol. 93, №9. – P. 977-978.
6. Osarogiagbon R.U., Pbelps G., McFarlane J., Bankole O. Causes and consequences of deviation from multidisciplinary care in thoracic oncology // *J Thorac Oncol*. – 2011. – Vol. 6, №3. – P. 510-516.
7. Pitz M.W., Musto G., Demers A.A., Kliever E.V., Navaratnam S. Survival and treatment pattern of non-small cell lung cancer over 20 years // *J Thorac Oncol*. – 2009. – Vol.4, №4. – P. 492-498.
8. Bydder S., Novak A., Marion K., Phillips M., Atun R. The impact of case discussion at a multidisciplinary team meeting on the treatment and survival of patients with inoperable non-small cell lung cancer // *Intern Med J*. – 2009. – Vol. 39, №12. – P. 838-841.
9. Freeman R.K., Van Woerkom J.M., Vyverberg A., Ascioti A.J. The effect of a multidisciplinary thoracic malignancy conference on the treatment of patients with lung cancer // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2010. – Vol. 38, №1. – P.1-5.
10. Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D. et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening The National Lung Screening // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol.365. – P. 395-409.
11. Ettinger D.S., Wood D.E., Akerley W. et al. Non-small cell lung cancer, version 6.2015 // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2015. – Vol.13, №5. – P.515-524.
12. Horeweg N. et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers // *Lancet Oncol*. – 2014. – Vol.15, №12. – P.1342-1350.
13. Verschakelen J.A., De Wever W., Bogaert J. Role of computed tomography in lung cancer staging // *Curr Opin Pulm Med*. – 2004. – Vol. 10, №4. – P.248-255.
14. Gould M.K., Kuschner W.G., Rydzak C.E., Maclean C.C., Demas A.N., Sbigemitsu H., Chan J.K., Owens D.K. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis // *Ann Intern Med*. – 2003. – Vol. 139, №11. – P. 879-892.
15. Schmidt-Hansen M., Baldwin D.R., Hasler E., Zamora J., Abaira V., Roqu  I Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – Vol.11:CD009519.
16. Metin M., Citak N., Sayar A., Pekcolaklar A., Melek H., Kuyk A., Gurses A. The Role of Extended Cervical Mediastinoscopy in Staging of Non-small Cell Lung Cancer of the Left Lung and a Comparison with Integrated Positron Emission Tomography and Computed Tomography: Does Integrated Positron Emission Tomography and Computed Tomography Reduce the Need for Invasive Procedures? // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2011. – Vol.6, №10. – P. 1713-1719.

17. *Stamatis G.* Staging of lung cancer: the role of noninvasive, minimally invasive and invasive techniques // *Eur Respir J.* – 2015. – May 14. pii: ERJ-01267-2014. [Epub ahead of print]
18. *Um S.W., Kim H.K., Jung S.H. et al.* Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer // *J Thorac Oncol.* – 2015. – Vol.10, №2. – P.331-337.
19. *Morgensztern D., Goodgame B., Baggstrom M.Q., Gao F., Govindan R.* The Effect of FDG-PET on the Stage Distribution of Non-small Cell Lung Cancer // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2008. – Vol.3, №2. – P.135-139.
20. *van Tinteren H., Hoekstra O.S., Smit E.F. et al.* Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359, №9315. – P. 1388-1393.
21. *Darling G.E., Maziak D.E., Incelet R.I. et al.* Positron Emission Tomography-Computed Tomography Compared with Invasive Mediastinal Staging in Non-small Cell Lung Cancer: Results of Mediastinal Staging in the Early Lung Positron Emission Tomography Trial // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2011. – Vol. 6, Issue 8. – P. 1367-1372.
22. *Mac Manus M.P., Hicks R.J.* The role of positron emission tomography/computed tomography in radiation therapy planning for patients with lung cancer // *Semin Nucl Med.* – 2012. – Vol. 42, №5. – P. 308-319.
23. *Lee S.T., Scott A.M.* The Role of PET/CT in Radiotherapy Planning // *Curr Radiopharm.* – 2015. – Mar 16. – [Epub ahead of print].
24. *Chi A., Nguyen N.P.* The utility of positron emission tomography in the treatment planning of image-guided radiotherapy for non-small cell lung cancer // *Front Oncol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 273.
25. *Mac Manus M.P., Everitt S., Bayne M. et al.* The use of fused PET/CT images for patient selection and radical radiotherapy target volume definition in patients with non-small cell lung cancer: results of a prospective study with mature survival data // *Radiother Oncol.* – 2013. – Vol. 106, №3. – P. 292-298.
26. *Sbirai K., Nakagawa A., Abe T. et al.* Use of FDG-PET in Radiation Treatment Planning for Thoracic Cancers // *Int J Mollmaging.* – 2012. – №2012. – P. 609545.
27. *Bradley J.* A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515 // *J. Bradley, K. Bae, N. Choi [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – Vol. 82, №1. – P. 435-441.
28. *Skoura E., Datsis I.E., Platis I. et al.* Role of positron emission tomography in the early prediction of response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer // *Clin LungCancer.* – 2012. – Vol. 13, №3. – P. 181-187.
29. *Sasada S., Miyata Y., Tsubokawa N. et al.* Role of positron emission tomography/computed tomography findings for adjuvant chemotherapy indications in stage T1b-2aN0M0 lung adenocarcinoma // *Ann Thorac Surg.* – 2014. – Vol. 98, №2. – P. 417-422.
30. *Ordu C., Selcuk N.A., Erdogan E. et al.* Does early PET/CT assesment of response to chemotherapy predicts survival in patients with advanced stage non-small-cell lung cancer? // *Medicine (Baltimore).* – 2014. – Vol. 93, №28. – P. e299.
31. *Dacic S., Shuai Y., Yousem S. et al.* Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas // *Mod Pathol.* – 2010. – Vol. 23. – P.159-168.
32. *Langer C.J.* Individualized therapy for patients with non-small cell lung cancer: Emerging trends and challenges // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2012. – Vol. 83. – P.130-144.
33. *Wong D.W., Leung E.L., So K.K. et al.* The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS // *Cancer.* – 2009. – Vol.115. – P.1723-1733.
34. *Sasaki T., Rodig S.J., Chirieac L.R. et al.* The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer // *Eur J Cancer.* – 2010. – Vol.46. – P.1773-1780.
35. *Camidge D.R., Bang Y.J., Kwak E.L. et al.* Progression free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – a2501.
36. *Kim D.W., Ahn M., Shi Y. et al.* Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK positive non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – Abstract 7533.
37. *Suda K., Tomizawa K., Mitsudomi T.* Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation // *Cancer Metastasis Rev.* – 2010. – Vol.29, №1. – P.49-60.
38. *Engelman J.A., Zejnullahu K., Mitsudomi T. et al.* MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling // *Science.* – 2007. – Vol.316, №5827. – P.1039-1043.
39. *Aisner D.L., Marshall C.B.* Molecular Pathology of Non-Small Cell Lung Cancer: A Practical Guide // *Am J Clin Pathol.* – 2012. – Vol. 138. – P.332-346.
40. *Ginsberg R.J., Rubinstein L.V.* Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer // *Ann Thorac Surg.* – 1995. – Vol. 60, №3. – P. 615-622.
41. *Warren W.H., Faber L.P.* Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1994. – Vol.107, №4. – P. 1087-1093.
42. *Liu Y., Huang C., Liu H. et al.* Sublobectomy versus lobectomy for stage IA (T1a) non-small-cell lung cancer: a meta-analysis study // *World J Surg Oncol.* – 2014. – Vol.12. – P. 138.

43. *Wisnivesky J.P., Henschke C.I., Swanson S. et al.* Limited resection for the treatment of patients with stage IA lung cancer // *Ann Surg.* – 2010. – Vol. 251, №3. – P. 550-554.
44. *Manser R., Wright G., Hart D. et al.* Surgery for early stage non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – №1. – CD004699.
45. *Allen M.S., Darling G.E., Pechet T.T. et al.* Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial // *Ann Thorac Surg.* – 2006. – Vol. 81, №3. – P. 1013-1019.
46. *Ludwig M.S., Goodman M., Miller D.L., Johnstone P.A.* Postoperative survival and the number of lymph nodes sampled during resection of node-negative non-small cell lung cancer // *Chest.* – 2005. – Vol. 128, №3. – P.1545-1550.
47. *van Meerbeeck J.P., Kramer G.W., Van Schil P.E. et al.* Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer // *J Natl Cancer Inst.* – 2007. – Vol.99, №6. – P.442-450.
48. *Albain K.S., Swann R.S., Rusch V.W. 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. – Vol. 374, №9687. – P. 379-386.
49. *Seder C.W., Allen M.S., Cassivi S.D. et al.* Stage IIIA non-small cell lung cancer: morbidity and mortality of three distinct multimodality regimens // *Ann Thorac Surg.* – 2013. – Vol. 95, №5. – P. 1708-1716.
50. *Datta D., Labiri B.* Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery // *Chest.* – 2003. – Vol.123. – P. 2096-2103.
51. *Goldstraw P., Crowley J., Chansky K. et al.* 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. – P. 706-714.
52. *Hancock J.G., Rosen J.E., Antonicelli A. et al.* Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery // *Ann Thorac Surg.* – 2015. – Vol. 99, №2. – P. 406-413.
53. *Arriagada R., Bergman B., Dunant A. et al.* Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350, №4. – P. 351-360.
54. *Winton T., Livingston R., Johnson D. et al.* Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352, №25. – P. 2589-2597.
55. *Douillard J.Y., 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. – Vol.7, № 9. – P. 719-727.
56. *Strauss G.M., Herndon J.E. 2nd, Maddaus M.A. 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. – Vol. 26, №31. – P. 5043-5051.
57. *Pignon J.P., Tribodet H., Scagliotti G.V. et al.* Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26, №21. – P. 3552-3559.
58. *Lim E., Harris G., Patel A. et al.* 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. – Vol. 4, №11. – P. 1380-1388.
59. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383, №9928. – P. 1561-1571.
60. *Goss G.D., O'Callaghan C., Lorimer I. et al.* Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31, №27. – P. 3320-3326.
61. *Janjigian Y.Y., Park B.J., Zakowski M.F. et al.* Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations // *J Thorac Oncol.* – 2011. – Vol. 6, №3. – P. 569-575.
62. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer / PORT Meta-analysis Trialists Group // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – №2. – CD002142.
63. *Machtay M., Lee J.H., Shrago J.B., Kaiser L.R., Glatstein E.* Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high-risk resected non-small-cell lung carcinoma // *J Clin Oncol.* – 2001. – Vol. 19, №19. – P.3912-3917.
64. *Corso C.D., Rutter C.E., Wilson L.D. et al.* Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the National Cancer Database // *J Thorac Oncol.* – 2015. – Vol. 10, №1. – P. 148-155.
65. *Patel S.H., Ma Y., Wernicke A.G. et al.* Evidence supporting contemporary post-operative radiation therapy (PORT) using linear accelerators in N2 lung cancer // *Lung Cancer.* – 2014. – Vol. 84, №2. – P. 156-160.
66. *Lally B.E., Zelterman D., Colasanto J.M. 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. – Vol.24, №19. – P.2998-3006.

67. Matsuguma H, Nakabara R, Ishikawa Y. et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: focusing on an effect of the number of mediastinal lymph node stations involved // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2008. – Vol.7, №4. – P.573-577.
68. Urban D, Bar J, Solomon B, Ball D. Lymph node ratio may predict the benefit of postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *J Thorac Oncol.* – 2013. – Vol.8, №7. – P.940-946.
69. Kosby M, Fedewa SA, Malik R. et al. Improved survival associated with neoadjuvant chemoradiation in patients with clinical stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer // *J Thorac Oncol.* – 2013. – Vol. 8, №7. – P. 915-922.
70. Suntharalingam M, Paulus R, Edelman M.J. et al. Radiation therapy oncology group protocol 02–29: A phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – Vol. 84. – P. 456-463.
71. Thomas M, Rbbe C, Hoffknecht P. et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9, №7. – P. 636-648.
72. Timmerman R, Paulus R, Galvin J. et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer // *JAMA.* – 2010ю – Vol. 303, №11. – P.1070-1076.
73. Haasbeek C.J.A. et al. Early-stage lung cancer in elderly patients: A population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands // *Ann Oncol.* – 2012. – Vol. 23, № 10. – P.2743-2747.
74. Aupürin A, Le Püchoux C, Pignon J.P. et al. 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 1764 patients // *Ann Oncol.* – 2006. – Vol.17, №3. – P.473-483.
75. O'Rourke N, Roqui I Figuls M, Farrü Bernady N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Vol.6:CD002140.
76. Curran W.J. Jr, Paulus R, Langer C.J. et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410 // *J Natl Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103, №19. – P.1452-1460.
77. Ferris F.D., Bruera E, Cherny N. et al. Palliative cancer care a decade later: Accomplishments, the need, next steps - from the american society of clinical oncology // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P. 3052–3058.
78. Temel J.S., Greer J.A., Muzikansky A. et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363, №8. – P. 733-742.
79. Irwin K.E., Greer J.A., Khatib J., Temel J.S., Pirl W.F. Early palliative care and metastatic non-small cell lung cancer: potential mechanisms of prolonged survival // *Chron Respir Dis.* – 2013. – Vol.10, №1. – P.35-47.
80. Bakitas M, Lyons K.D., Hegel M.T. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial // *JAMA.* – 2009. – Vol.302, №7. – P.741-749.
81. Osborn R.L., Demoncada A.C., Feuerstein M. Psychosocial interventions for depression, anxiety, and quality of life in cancer survivors: meta-analyses // *Int J Psychiatry Med.* – 2006. – Vol.36, №1. – P.13-34.
82. Cesario A, Ferri L, Galetta D. et al. Post-operative respiratory rehabilitation after lung resection for non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* – 2007. – Vol.57, №2. – P.175-180.
83. Santarpia L, Contaldo F, Pisanisi F. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2011. – Vol.2, №1. – P. 27–35.
84. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K. et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology // *Clin Nutr.* – 2009. – Vol.28, №4. – P.445–454.
85. Baldwin C, Spiro A, Abern R, Emery P.W. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis // *J Natl Cancer Inst.* – 2012. – Vol.104, №5. – P.371-385.
86. Deepak J.A., Ng X., Feliciano J., Mao L., Davidoff A.J. Pulmonologist involvement, stage-specific treatment, and survival in adults with non-small cell lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease // *Ann Am Thorac Soc.* – 2015. – Vol.12, №5. – P.742-751.