

ГБУЗ
«Самарский областной
клинический
онкологический
диспансер», г. Самара

*С точки зрения
общественной пользы
именно адъювантная
химиотерапия является
наиболее значимой.*

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ НЕКОТОРЫХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ: РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ, МЕЛАНОМЫ КОЖИ, НМРЛ

М.В. Копп, И.А. Королева

Большая часть злокачественных опухолей может быть удалена хирургически, но, как показывают результаты последующего наблюдения, даже в этом случае не менее половины радикально прооперированных больных погибают через некоторое время от отдалённых метастазов. Это говорит о том, что в момент проведения радикальной операции у большого числа больных имеются не определяемые никакими методами микрометастазы, а, следовательно, болезнь носит системный характер. Адъювантная терапия – это лекарственная терапия после проведения радикальной операции, направленная на уничтожение отдалённых микрометастазов с целью увеличения безрецидивной и общей выживаемости больных. Убедительное начало триумфальному шествию адъювантной терапии было положено работами G. Bonadonna (1976), который достоверно показал значительное увеличение общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы. Пристальное внимание онкологов к адъювантной терапии продиктовано прежде всего желанием добиться увеличения безрецидивной выживаемости больных после проведения радикальной хирургической операции. Именно этот период жизни онкологического больного можно приравнять к периоду временного «выздоровления», когда больной в течение значительного отрезка времени не нуждается ни в каком специальном лечении, ведёт активный образ жизни и даже может вернуться к работе. С точки зрения общественной пользы именно адъювантная химиотерапия (ХТ) является наиболее значимой. Есть ряд опухолей, при лечении которых назначение адъювантной терапии признано необходимым – рак молочной железы, рак яичников, рак ободочной кишки, герминогенные опухоли, мелкоклеточный рак легкого и т.д. В данном обзоре мы преимущественно рассмотрим те опухоли, при которых назначение адъювантной ХТ остается дискуссионным.

Рак поджелудочной железы (РПЖ)

Ежегодно в мире выявляют до 200 тысяч случаев заболевания РПЖ, при этом почти 90% пациентов умирают в течение года после установления диагноза [1]. У подавляющего числа больных – до 85% – в момент постановки диагноза имеется распространенная или диссеминированная опухоль [2]. Выполнить радикальное хирургическое лечение возможно только 5-15% больных. Хирургическое лечение РПЖ, несомненно, одна из самых трудных операций в хирургической онкологии, при этом данное вмешательство оказывает выраженное влияние на состояние пациента. Пациенты после радикальной операции – это преимущественно ослабленные больные, требующие терапевтического сопровождения. Несмотря на выполнение расширенных хирургических вмешательств, прогноз у пациентов после них остается неблагоприятным, 3-летняя выживаемость составляет 27% (95% CI: 23-32%) и медиана выживаемости 15-19 месяцев [3-5]. Цель адъювантной терапии РПЖ – увеличить выживаемость больных после радикальных хирургических вмешательств. Эффективность адъювантной терапии РПЖ после радикальных операций была изучена в ряде рандомизированных клинических исследований [6-8]. Исследование ESPAC-1, проведенное Европейской группой по изучению РПЖ (The European Study Group for Pancreatic Cancer), продемонстрировало увеличение выживаемости при проведении адъювантной ХТ и отсутствие выигрыша в выживаемости при проведе-

нии химиолучевой терапии [6]. В исследовании CONKO-001 пациенты (n=368) после радикального хирургического лечения РПЖ рандомизировались на два рукава: адъювантная ХТ гемцитабином в течение 6 месяцев или наблюдение [7]. При проведении адъювантной ХТ была выявлена тенденция к увеличению общей выживаемости. Медиана безрецидивной выживаемости составила 13,4 месяцев в группе гемцитабина. В исследовании ESPAC-3 в качестве адъювантной терапии РПЖ сравнивались 5-фторурацил (ФУ) и гемцитабин [8]. Различий в выживаемости в группах не было выявлено, но профиль токсичности гемцитабина был более благоприятным. В группе гемцитабина был отмечен тренд увеличения выживаемости у больных с выявленными метастазами в лимфатических узлах и при выявлении клеток опухоли по линии резекции [8]. Проведенный в 2007 году мета-анализ продемонстрировал статистически значимое увеличение выживаемости при проведении адъювантной терапии РПЖ [9]. Что касается адъювантной химиолучевой терапии РПЖ, поскольку результаты нескольких исследований были противоречивы, данный метод применялся преимущественно в США, а в Европе обычно применялась адъювантная ХТ. Исследования, посвященные химиолучевой терапии РПЖ, включали относительно небольшое число пациентов [6, 10, 11]. Так в исследование GITSG (Gastrointestinal Study Group), продемонстрировавшее увеличение выживаемости при применении ФУ болюсно и лучевой терапии, было включено всего 43 пациента [10]. Исследование EORTC (The European Organization of Research and Treatment of Cancer) не показало преимущества адъювантной химиолучевой терапии по сравнению с только наблюдением, но суммарная очаговая доза в данном исследовании была неадекватна – 40 Гр [11]. В исследовании ESPAC-1 больные либо оставались под наблюдением, либо получали один из следующих вариантов адъювантной терапии: ФУ болюс + лучевая терапия, ФУ+лейковарин, последовательное проведение химиолучевой терапии и ХТ [6]. Было продемонстрировано статистически значимое увеличение медианы выживаемости в группе ХТ по сравнению с группой наблюдения, а медиана выживаемости в группе химиорадиотерапии оказалась хуже, чем в группе наблюдения. Данное исследование критиковалось за недостатки дизайна и особенности проведения лучевой терапии (расщепленный курс). Исследование RTOG-9704 показало выгоду от добавления гемцитабина к инфузии ФУ и лучевой терапии [12]. В исследовании, проведенное двумя институтами, The Johns Hopkins и Mayo Clinic, было включено 1092 пациента после панкреатодуоденальной резекции, в данном исследовании было показано преимущество химиолучевой терапии (ХТ на основе ФУ, лучевая терапия 50,4 Гр) по сравнению с наблюдением [13]. Проведенный в 2005 году мета-анализ продемонстрировал снижение риска смерти на 25% при проведении адъювантной ХТ и отсутствие снижения риска смерти при проведении химиолучевой терапии [14]. Позднее Butturini et al. прове-

ли мета-анализ, в котором показано преимущество адъювантной химиолучевой терапии при обнаружении опухолевых клеток по линии резекции [15].

Оптимальное время начала адъювантной ХТ после операции не определено. Обычно терапию начинают через 2-10 недель после операции, в рандомизированных исследованиях ХТ и химиолучевая терапия начиналась в течение 8 недель [3, 4, 7].

В 2011 году в мета-анализе всех рандомизированных исследований, проведенных с 1966 по 2010 гг. [16] была изучена роль адъювантной ХТ и химиолучевой терапии РПЖ. В анализ были включены результаты 12 рандомизированных исследований (n=2410), при этом 1337 больных получали адъювантное лечение (1008 химиотерапию и 329 химиолучевую терапию) и 1073 больных только наблюдались после радикального хирургического лечения РПЖ. Было продемонстрировано статистически значимое увеличение 5-летней выживаемости при проведении адъювантного лечения вообще (p=0,001) и адъювантной ХТ (p=0,021), но не было выявлено преимущество химиолучевой терапии (p=0,71), эти данные сходны с данными ранее проведенных мета-анализов [9, 14].

В 2011 году были опубликованы результаты многоцентрового исследования II фазы, в котором изучался цетуксимаб в адъювантной терапии РПЖ (n=76) [17]. Больные РПЖ после выполнения резекции R0 и R1 (22,4%) получали 6 циклов терапии гемцитабином и цетуксимаб еженедельно в течение 24 недель. Средний возраст больных был 64 года, у 69,1% была выявлена мутация гена K-ras. Медиана безрецидивной выживаемости составила 11,9 месяца. Медиана общей выживаемости была 21,5 месяца (95% CI: 16,9-28,2 месяца). Авторы констатировали, что комбинация цетуксимаба и гемцитабина не лучше, чем гемцитабин в качестве адъювантной терапии РПЖ. В исследовании II фазы (n=74) больные РПЖ IV-IVB стадии после хирургического лечения получали гемцитабин + цисплатин, затем химиолучевую терапию (50,4 Гр/28 фракций + гемцитабин), затем 4 цикла гемцитабина [18]. Средний возраст больных был 61 год. Медиана безрецидивной выживаемости составила 17,4 месяца, медиана общей выживаемости – 33,6 месяца. При прогрессировании заболевания у больных преимущественно развивались отдаленные метастазы (66,2%). У 71,6% (53 из 74) больных лечение осложнилось гематологической токсичностью 3-4 степени, фебрильная нейтропения развилась у 4 больных. Авторы оценили результаты данного исследования как обещающие, а профиль токсичности посчитали приемлемым [18].

В 2012 году произошел «выход в свет» японского фторпиримидина S1 в качестве адъювантной терапии РПЖ. Клиническое исследование JASPAC-01 (Japanese Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer) сравнивало гемцитабин и S1 в качестве адъювантной терапии РПЖ (n=385). Данное исследование проводилось в 33 центрах в Японии, оно показало лучшую переносимость S1 (по крайней мере, в японской популяции больных) [19]. Эффективность S1 также была высокой, 2-летняя выживаемость в

группе S1 была 70% (95% CI: 63-76%), а в группе гемцитабина – 53% (95% CI: 46-60%). В исследовании II фазы была изучена комбинация S1 и эрлотиниба в адьювантной терапии РПЖ (n=50) [20]. Больные получали лучевую терапию 50,4 Гр, а затем 4 цикла эрлотиниба и гемцитабина. Медиана безрецидивной выживаемости составила 15,6 месяца (95% CI: 14,1-17,1 месяца), медиана общей выживаемости – 24,4 месяца (95% CI: 17,1-25,1 месяца).

Ряд исследований были посвящены прогностическим маркерам. Влияние уровня экспрессии белка S100A2 на эффективность адьювантной химиотерапии РПЖ было изучено у 150 больных, включенных в клиническое исследование RTOG 9704 [21]. В группах с высоким уровнем экспрессии и низким уровнем экспрессии S100A2 не было выявлено клинически значимого различия 1-годовой (73% и 76%, соответственно) и 2-летней (29% и 46%) выживаемости (p=0,09). Изучение экспрессии белков hENT1, dCK, RRM1, ассоциирующей с эффективностью гемцитабина, было проведено у 434 больных, получивших адьювантную химиотерапию после радикального хирургического лечения [22]. Экспрессия hENT1, dCK, RRM1 не влияла на выживаемость больных, не получавших гемцитабин. При высоком уровне экспрессии hENT1 адьювантная терапия гемцитабином приводила к увеличению общей выживаемости (HR=0,44; 95% CI: 0,28-0,69; p<0,001). При высоком уровне экспрессии dCK адьювантная терапия гемцитабином приводила к увеличению общей выживаемости (HR=0,57; 95% CI: 0,41-0,78; p=0,001). При низком уровне экспрессии hENT1, dCK применение гемцитабина не повлияло на общую выживаемость. Был сделан вывод о возможности использования определения уровня экспрессии hENT1 и dCK для предсказания результата адьювантной терапии гемцитабином РПЖ.

Рак прямой кишки (РПК)

В 2012 году было опубликовано руководство ESMO (Consensus Guidelines) по лечению колоректального рака (КРР) [23]. Эта большая работа группы европейских экспертов крайне важна, так как в ней подробно отражены различные аспекты диагностики и лечения КРР, в том числе адьювантная терапия РПК.

Говоря об адьювантной терапии РПК, необходимо остановиться на химиолучевой терапии, которая в настоящее время является общепринятой при лечении РПК Т3-4b и/или N+ [23]. Предоперационная лучевая терапия при РПК обычно проводится в одном из двух режимов: 5 x 5 Гр и затем операция, не позднее чем через 2-3 дня после окончания лучевой терапии, или длительный курс лучевой терапии до суммарной очаговой дозы 50,4 Гр за 25-28 фракций и последующая операция через 4-8 недель после окончания лучевой терапии. Тотальная мезоректальная эксцизия (мезоректумэктомия) признана стандартом хирургического лечения РПК, для гистологического исследования должно быть удалено не менее 12 лимфатических узлов. Предоперационная лучевая терапия должна всегда комбинироваться с ХТ фторпиримидина-

ми [23]. Предпочтительны режимы введения ФУ в виде длительных инфузий (ФУ 225 мг/м² в/в длительная инфузия в 1-5 дни каждой недели лучевой терапии или ФУ 1000 мг/м² в/в длительная инфузия в дни 1-5, в 1-ю и 5-ю недели лучевой терапии) или пероральное введение фторпиримидинов (капецитабин 800-825 мг/м² внутрь 2 раза в день 1-5 день каждой недели лучевой терапии). Преимуществом капецитабина при этом является его пероральная форма и возможность избежать использования центрального венозного катетера. В большинство исследований, посвященных адьювантной терапии РПК, включались больные после предоперационной лучевой или химиолучевой терапии и мезоректумэктомии.

В качестве адьювантной ХТ при РПК рекомендованы режимы ФУ+лейковарин (ЛВ), длительные инфузии ФУ и капецитабин. Послеоперационная адьювантная химиолучевая терапия при РПК проводится пациентам, которым была показана, но не была проведена предоперационная химиолучевая терапия. Адьювантная ХТ проводится в следующих случаях: выявлении опухолевых клеток по линии резекции, при перфорации опухоли, pT3b и/или N+. ХТ проводится в течение 6 месяцев капецитабином или ФУ (струйно или в виде длительной инфузии). Оптимально время начала послеоперационной лучевой терапии – после 2 или 3 циклов ХТ, причем при химиолучевой терапии рекомендуется применять только капецитабин или длительные инфузии ФУ. Проведение послеоперационной лучевой терапии без одновременного введения фторпиримидинов считается устаревшим. В том случае, если больной получил предоперационную химиолучевую терапию, число циклов адьювантной ХТ уменьшается на 2 [23].

В отличие от данных исследований, посвященных адьювантной ХТ рака толстой кишки, где единодушно признается польза адьювантной ХТ, картина при изучении адьювантной ХТ после предоперационной химиолучевой терапии РПК выглядит иначе. В одни исследования включено небольшое число больных, другие исследования показали противоречивые результаты.

В рандомизированном исследовании QUASAR включались больные II-III стадией КРР, в качестве адьювантной терапии проводили 6 5-дневных циклов или 30 еженедельных введений ФУ+ЛВ, медиана наблюдения была 5,5 лет. В исследование было включено 3239 больных, из них у 2963 (91%) была II стадия заболевания (N0) и у 2291 (71%) был рак толстой кишки, таким образом, доля больных РПК в данном исследовании составляла лишь 29%. Было продемонстрировано снижение риска смерти в группе адьювантной ХТ по сравнению с группой наблюдения (HR=0,82; 95% CI: 0,70-0,95; p=0,008). Выявлено снижение риска прогрессирования в течение 2 лет после рандомизации при назначении адьювантной терапии ФУ при III стадии РПК (HR=0,44; 99% CI: 0,18-1,06), при II стадии РПК (HR=0,57; 99% CI: 0,34-0,97) [24].

В Германии в исследование III фазы CAO/ARO/AIO-04 было рандомизировано 1 236 пациентов с раком прямой кишки Т3-4 или N+12 см от ануса. В данном исследова-

нии больные получали стандартную предоперационную химиолучевую терапию: 50,4 Гр + инфузия ФУ (1000 мг/м² в дни 1-5 в 1-ю и 5-ю недели лучевой терапии) или экспериментальную химиолучевую терапию: 50,4 Гр + инфузия ФУ (250 мг/м² в дни 1-14 и 22-35) и оксалиплатин (50 мг/м² в дни 1, 8, 22, 29). В послеоперационном периоде больные получали в группе фторурацила 4 цикла ФУ болюс (500 мг/м² в дни 1-5), а в экспериментальной группе 8 циклов FOLFOX. В данном исследовании полный морфологический ответ был статистически значимо выше в группе, получавшей оксалиплатин (17% против 13%; 95% CI: 1,02-1,92; $p = 0,038$) [25]. Применение оксалиплатина в адъювантной терапии рака прямой кишки в настоящее время не является стандартом в Европе.

Был проведен анализ результатов клинических исследований, в которые были включены суммарно 2795 больных РПК, из которых 1572 получили адъювантную терапию ФУ. В результате проведенного анализа было показано значительное увеличение общей выживаемости в группе больных, получивших адъювантную терапию ФУ ($p=0,001$) [26]. Тем не менее, ряд ретроспективных исследований показали отсутствие пользы от проведения адъювантной ХТ у пациентов РПК со стадией pN0 и особенно со стадией pT0-2N0 [27, 28].

В феврале 2014 года опубликованы итоги клинического исследования EORTC 22921 ($n=1011$), при этом медиана времени наблюдения составила 10 лет [29]. В данное исследование включались больные РПК, у которых имелась резектабельная опухоль T3 или T4. Больные получали предоперационную лучевую терапию (45 Гр/25 фракций) в сопровождении ХТ или без нее, а после выполнения радикальной операции – адъювантную ХТ или наблюдение (таким образом, были сформированы 4 группы). Все циклы ХТ были одинаковыми: ФУ 350 мг/м² болюс ежедневно + ЛВ 20 мг/м² болюс ежедневно в дни 1-5. Больным проводились такие циклы во время 1-й и 5-й недели лучевой терапии, а в послеоперационном периоде 4 цикла каждые 3 недели. 10-летняя общая выживаемость составила 51,8% (95% CI: 47,0-56,4%) в группе адъювантной ХТ и 48,4% (95% CI: 43,6-53,0) в группе наблюдения (HR= 0,91; 95% CI: 0,77-1,09; $p=0,32$). 10-летняя безрецидивная выживаемость была 47,0% (95% CI: 42,2–51,6) в группе адъювантной ХТ и 43,7% (95% CI: 39,1–48,2) в группе наблюдения (HR= 0,91; 95% CI: 0,77-1,08, $p=0,29$). Различия были выявлены при анализе частоты локального рецидива: 22,4% (95% CI: 17,1-27,6%) в группе только лучевой терапии, 11,8% (95% CI: 7,8-5,8) в группе неoadъювантной химиолучевой терапии, 14,5% (95% CI: 10,1-18,9%) в группе лучевой терапии и адъювантной ХТ и 11,7% (95% CI: 7,7-15,6) в группе и неoadъювантной химиолучевой, и адъювантной ХТ ($p=0,0017$). Был сделан вывод о том, что адъювантная ХТ при РПК после предоперационной лучевой терапии (как в сочетании с ХТ, так и без нее) не влияет на безрецидивную и общую выживаемость.

Подводя итог, можно сказать, что адъювантная ХТ при РПК может быть назначена при III стадии после пред-

операционной химиолучевой терапии (с ФУ или капецитабином).

Меланома кожи (МК)

В настоящее время у онкологов нет единого ответа на вопрос о целесообразности адъювантной терапии МК с неблагоприятным прогнозом. Мнения варьируются от полного отрицания целесообразности проведения адъювантной терапии до явно необоснованного назначения адъювантной ХТ больным с низким риском прогрессирования заболевания.

По данным многочисленных международных исследований, адъювантная ХТ после радикального хирургического лечения МК IIВ–III стадий не приносит пользы [30-33]. Сегодня доказано, что эффективное адъювантное лечение МК существует. Для адъювантной иммунотерапии МК используют препараты рекомбинантного интерферона α -2a и α -2b (ИФН α). Препарат может быть назначен в одном из двух режимов: низкодозный режим ИФН α 3-5 млн ед п/к 3 раза в неделю в течение 12 месяцев или высокодозный режим ИФН α 20 млн ед/м² в/в в 1-5-й дни в течение 4 недель, далее 10 млн ед/м² п/к 3 раза в неделю в течение 11 мес. В большинстве клинических исследований адъювантную терапию начинали в течение 2 месяцев после хирургического лечения [34, 35].

Результаты нескольких крупных проспективных рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что использование рекомбинантного ИФН α приводит к статистически значимому увеличению медианы безрецидивной выживаемости у больных МК II–III стадий на 9-11 месяцев [34, 35]. Выигрыш в 5-летней безрецидивной выживаемости на фоне терапии ИФН α по сравнению с наблюдением составляет 9-11% [35, 36]. Адъювантная терапия МК рекомбинантным ИФН α приводит к увеличению общей выживаемости по данным двух исследований и одного мета-анализа [34, 37, 38]. В 2010 году были опубликованы результаты мета-анализа 14 международных рандомизированных исследований адъювантной иммунотерапии МК [39]. В этом мета-анализе было показано снижение относительного риска смерти на 11% (95% CI: 0,83-0,96; $p = 0,002$), а относительного риска прогрессирования заболевания – на 18% (95% CI: 0,77-0,87; $p < 0,001$) при применении препаратов ИФН α по сравнению с другими методами лечения и наблюдением [39]. Таким образом, единственный рекомендованный экспертами вариант адъювантной терапии МК – это терапия ИФН α .

Целью адъювантного лечения является снижение риска прогрессирования заболевания и смерти от него. Адъювантную иммунотерапию ИФН α назначают больным МК с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания (IIВ-III стадий, т.е. при толщине опухоли по Бреслоу 2,01-4,0 мм с изъязвлением поверхности (T3b), или при толщине опухоли по Бреслоу 4,01 мм и более независимо от наличия изъязвления (T4a–4b), или при поражении регионарных лимфоузлов).

Адъювантное лечение пациентов, радикально оперированных по поводу отдаленных метастазов МК, в насто-

ящее время не разработано и, в этом случае пациентам показано динамическое наблюдение.

Иммуноterapia ИФН α противопоказана при тяжелой депрессии, циррозе печени, аутоиммунных заболеваниях, беременности, псориазе [40, 41].

В настоящее время доказательства преимуществ высоких доз ИФН α перед низкими, полученные в результате их непосредственного сравнения, отсутствуют [35]. Тем не менее у больных МК высокого риска прогрессирования статистически значимое увеличение безрецидивной и общей выживаемости продемонстрировал только высокодозный режим [32, 35]. У больных МК промежуточного риска прогрессирования препараты ИФН α в низких дозах статистически значимо увеличивали безрецидивную выживаемость [42, 43]. В одном из исследований было продемонстрировано также увеличение общей выживаемости при применении ИФН α в низких дозах [44].

На основании этих данных у пациентов с высоким риском прогрессирования (IIC, IIIB и IIIC стадии) следует применять высокодозный режим, а у пациентов с промежуточным риском прогрессирования (IIIB и IIIA стадии) — низкодозный. По данным различных исследований, при использовании высокодозного режима адъювантной терапии необходимость снижения дозы возникла у 28-52% больных, 10-26% пациентов прекращали лечение в связи с токсичностью [34, 35]. При назначении низкодозного режима лечение прекращали приблизительно 15% больных [44].

Таким образом, вопрос о целесообразности адъювантной терапии МК остается, в значительной степени, открытым.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

Хирургическое лечение является основным методом лечения для НМРЛ, но, к сожалению, лишь у 20-25% больных в момент постановки диагноза опухоль является резектабельной [45]. После выполнения радикального хирургического вмешательства высока частота развития местных рецидивов и отдаленных метастазов. 5-летняя выживаемость после операции остается низкой, от 58% до 73% при стадии I, от 36% до 46% в стадии II и лишь от 19% до 24% у пациентов с опухолью IIIA стадии [46].

Адъювантная ХТ при ранних стадиях НМРЛ стала применяться относительно широко только в последние годы.

Ранние исследования по адъювантной ХТ алкилирующими агентами не показали какого-либо влияния на выживаемость. В 1995 году был сделан первый мета-анализ данных 14 рандомизированных исследований (n=4357 пациентов) в котором сравнивались хирургическое лечение НМРЛ и хирургическое лечение + адъювантная ХТ (платиновые и неплатиновые комбинации). Было выявлено снижение риска смерти на 13% (HR=0,87; 95% CI: 0,74-1,02; p=0,08), но различие не было статистически значимым [47].

Первое большое клиническое рандомизированное контролируемое проспективное исследование ALPI

(n=1209) было проведено в Италии [48]. В нем исследовался адъювантный режим MVP (митомидин, виндезин, цисплатин) у больных I-IIIА стадией НМРЛ после радикальной операции, при этом части больных назначалась лучевая терапия по предпочтению клиники. Всего 69% пациентов рукава ХТ завершили 3 запланированных цикла. Лучевая терапия была проведена 65% больных в рукаве ХТ и 82% больных в рукаве наблюдения. Медиана наблюдения составила 64,5 (52,1-79,6) месяцев, при этом не было выявлено существенного различия ни в общей выживаемости (HR=0,96; 95% CI: 0,81-1,13; p=0,589), ни в выживаемости без прогрессирования (HR=0,89; 95% CI: 0,76-1,03; p=0,128). Результаты ALPI поставили под сомнение пользу адъювантной терапии НМРЛ.

В Великобритании было проведено рандомизированное исследование BLT (Big Lung Trial), в котором изучалась цисплатин-содержащая адъювантная ХТ у больных после радикальной операции IIIA стадии НМРЛ (n=385) [49]. У 27% пациентов была I стадия заболевания, у 38% — II и у 25% — стадия IIIA, соответственно. 14% пациентов получили лучевую терапию. В рукаве ХТ больные получали 3 цикла на основе цисплатина, все 3 цикла по плану без редукции дозы, и откладывания цикла закончили лишь 64%. Медиана наблюдения составила 34,6 месяцев, медиана выживаемости составила 33,9 месяца в рукаве химиотерапии и 32,6 месяца в рукаве наблюдения (HR=1,02; 95% CI: 0,77-1,35, p=0,90).

Более поздние исследования показали преимущество адъювантной ХТ, привели к изменению стандарта медицинской помощи. Исследование IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial) было крупнейшим проспективным, рандомизированным исследованием адъювантной химиотерапии НМРЛ [50]. В исследование было включено 1867 больных (148 центров из 33 стран) с I-III стадиями НМРЛ после радикальной операции. Режимы адъювантной ХТ включали цисплатин, эпопозид, виндезин или винбластин, каждый центр выбирал дозу цисплатина и второй препарат, также по выбору клиники могла быть проведена лучевая терапия. В рукаве ХТ 73,8% пациентов получили, по меньшей мере, 240 мг/м² цисплатина. 27% пациентов получили послеоперационную лучевую терапию. Медиана наблюдения составила 56 месяцев. Безрецидивная выживаемость была значимо выше в рукаве ХТ (HR=0,83; 95% CI: 0,74-0,94, p<0,003). Общая выживаемость также была значимо выше в рукаве ХТ (HR=0,86; 95% CI: 0,76-0,98, p<0,03). Выигрыш 5-летней общей выживаемости составил 4,1% (44,5% против 40,4%) [50]. Опубликованные в 2009 году результаты с медианой наблюдения 7,5 лет подтвердили преимущество по безрецидивной выживаемости (HR=0,88; 95% CI: 0,78-0,98; p=0,02), но преимущество в общей выживаемости было потеряно (HR=0,91; 95% CI: 0,81-1,02; p=0,10). Хотя выигрыш 4% в 5-летней выживаемости является довольно скромным, но в глобальном масштабе использование цисплатин-содержащей адъювантной ХТ может потенциально продлить жизнь 10 000 больных НМРЛ до 5 лет.

Положительные результаты этого исследования стали основанием для стандартного применения адьювантной химиотерапии [51].

В исследование Канадского национального онкологического института JBR.10 включились больные после радикальной операции по поводу IB или II стадии НМРЛ. Пациенты получали адьювантную ХТ винорелбин + цисплатин [52]. В данное рандомизированное исследование III фазы было включено 482 пациента, больные не получали адьювантной лучевой терапии, рандомизация была в рукава наблюдения или ХТ (винорелбин+цисплатин). 58% пациентов получили 3 или более циклов терапии. У 73% больных была нейтропения 3-4 степени. 5-летняя выживаемость была 69% в группе винорелбин + цисплатин и 54% в рукаве наблюдения ($p = 0,03$). При анализе в подгруппах не было выявлено статистически значимого улучшения общей выживаемости у больных с IB стадией НМРЛ. В 2010 году был опубликован обновленный анализ выживаемости [53], медиана наблюдения 9,3 года. Пациенты в рукаве адьювантной ХТ продолжали демонстрировать преимущество в общей выживаемости по сравнению с наблюдением ($HR = 0,78$; 95% CI: 0,61-0,99; $p = 0,04$). Абсолютное преимущество для 5-летней выживаемости было 11% (67% в рукаве ХТ против 56% в рукаве наблюдения).

В рандомизированное исследование III фазы ANITA (The Adjuvant Navelbine International Trialist Association) включались пациенты после радикальной операции со стадией IB, II и IIIA НМРЛ [54]. Было включено 840 больных, которые рандомизировались в рукава ХТ (винорелбин + цисплатин) или наблюдение. Послеоперационная лучевая терапия назначалась по решению клиники. 37% пациентов была выполнена пульмонэктомия, у 39% больных была IIIA стадия НМРЛ. Только 50% пациентов завершили 4 запланированных цикла терапии. Нейтропения 3-4 степени развилась у 85% больных в рукаве химиотерапии. Медиана выживаемости составила 65,7 месяцев (95% CI: 47,9-88,5 месяца) в рукаве химиотерапии и 43,7 месяцев (95% CI: 35,7-52,3 месяца) в группе наблюдения ($HR = 0,80$; 95% CI: 0,66-0,96, $p = 0,017$). Абсолютный выигрыш 5-летней общей выживаемости составил 8,6%. Послеоперационную лучевую терапию получили 232 (28%) больных ($N > 0$), при этом был показан выигрыш в 5-летней выживаемости у больных cN2 стадией, получавших лучевую терапию в обоих рукавах. Исследование ANITA подтвердило выводы JBR.10 [53], также были получены новые данные о терапии больных с НМРЛ IIIA.

Режим паклитаксел + карбоплатин был изучен только в одном большом клиническом исследовании CALGB9633 ($n = 344$), в нем больные IB (T2N0) стадией НМРЛ после радикальной операции получали либо 4 цикла паклитаксел 200 мг/м² + карбоплатин AUC = 6 или только наблюдение. Нейтропения 3-4 степени развилась у 35% больных. 57% пациентов получили четыре цикла ХТ в полной дозе. На ASCO 2004 [55] данные исследования были представлены как позитивные ($HR = 0,62$; 95% CI: 0,44-0,89; $p = 0,014$) с медианой наблюде-

ния 34 месяца. Однако, при медиане наблюдения 74 месяца преимущество общей ($HR = 0,83$; 90% CI: 0,64-1,08; $p = 0,125$) и безрецидивной выживаемости ($HR = 0,80$; 90% CI: 0,62-1,02; $p = 0,065$) не было выявлено. В подгруппе при опухоли размером $\geq 4,0$ см в диаметре было выявлено значимое увеличение общей выживаемости ($HR = 0,69$; 90% CI: 0,48-0,99; $p = 0,043$) и безрецидивной выживаемости ($HR = 0,69$; 90% CI: 0,49-0,97; $p = 0,035$) в рукаве ХТ. Несмотря на обнадеживающие данные при опухолях $\geq 4,0$ см, рутинное применение режима карбоплатин + паклитаксел не рекомендовано.

Анализ LACE (The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) включает данные 4584 пациентов из 5 рандомизированных исследований адьювантной терапии НМРЛ на основе цисплатина: ALPI [48], IALT [50], ANITA [54], JBR.10 [53], BLT [49]. При медиане наблюдения 5,1 (3,1-5,9 лет) были показано статистически значимое преимущество общей выживаемости при проведении ХТ ($HR = 0,89$; 95% CI: 0,82-0,96; $p = 0,005$), снижение риска смерти на 11% и абсолютная прибавка общей выживаемости: 3-летней – на 3,9% и 5-летней – на 5,4% [56]. Токсичность 3-4 степени развивалась у 66% пациентов, нейтропения 3 степени была у 9% больных, 4 степени – у 28% больных. Этот анализ подтвердил пользу адьювантной ХТ на основе цисплатина и целесообразность использования ее в рутинной клинической практике.

В связи с токсичностью режима винорелбин+цисплатин ведется поиск новых схем терапии. Поскольку комбинация цисплатина и пеметрекседа (CPx) показала высокую эффективность и приемлемый профиль токсичности у больных распространенным неплоскоклеточным НМРЛ, была проведено рандомизированное исследование II фазы TREAT, в котором данный режим изучался как адьювантный [57]. Всего 132 пациента с IB, IIA, IIB или T3N1 НМРЛ после хирургического лечения были рандомизированы в рукава цисплатин + пеметрексед (CPx) или цисплатин + винорелбин (CVb). Послеоперационная лучевая терапия не разрешалась. Результаты были обнадеживающими, но в исследовании было много больных с IB стадией и плоскоклеточным раком. Помимо цисплатин + винорелбин и цисплатин + пеметрексед в исследовании E1505 [58] изучались режимы цисплатин + гемцитабин и цисплатин + доцетаксел, которые включены в качестве опции в рекомендации NCCN.

Несомненно, актуальным является проблема адьювантной терапии НМРЛ в пожилом возрасте. Несмотря на частоту развития НМРЛ в пожилом возрасте, пожилых больных редко включают в клинические исследования. В анализе подгрупп исследования JBR.10 [53] было всего 155 пациентов (1/3 от общего числа) в возрасте 65 лет и старше, в этой подгруппе адьювантная ХТ приводила к увеличению общей выживаемости ($HR = 0,61$; 95% CI: 0,38-0,98; $p = 0,04$). В мета-анализ LACE включено 414 пациентов (9% – 70 лет и старше). Было показано некоторое преимущество общей выживаемости в группе адьювантной ХТ у пожилых пациентов ($HR = 0,90$; 95% CI: 0,70-1,16; $p = 0,29$) [59]. Был сделан вывод, что в адьювантной тера-

пии НМРЛ не может быть отказано исключительно на основе возраста. В клинической практике следует рассматривать биологический возраст пациента.

В Японии активно исследуется фторпиримидин S1 как препарат для адъювантной терапии НМРЛ [60]. В исследовании WJOG4107 (n= 200) включены больные II и IIIA стадии НМРЛ, которые получали либо S-1 (40 мг/м² два раза в день внутрь, 2 недели, цикл повторяется каждые 2 недели, 1 год), либо цисплатин (60 мг/м² день 1) и S-1 (40 мг/м² два раза в день 2 недели, повторяется каждые 3 недели, всего 4 цикла). 2-летняя безрецидивная выживаемость была 65,6% (95% CI: 55,3-74,0) в рукаве S-1 и 58,1% (95% CI: 47,7-67,2) в рукаве цисплатин + S-1.

В целом роль адъювантной терапии НМРЛ на основе цисплатина определена для II и IIIA стадии НМРЛ, но остается спорной для стадии IB и не рекомендуется для стадии IA болезни. Наиболее изученный режим – цисплатин + винорелбин, но другие схемы на основе цисплатина используются и включены в текущих клинических испытаниях. Режим карбоплатин + паклитаксел рекомендуется только при противопоказаниях к цисплатину.

В заключение хотелось бы отметить, что на наших глазах адъювантная терапия постепенно входит в стандарты лечения тех опухолей, при которых она еще недавно считалась нецелесообразной.

Литература

1. Гарин АМ, Базин ИС. Рак поджелудочной железы. М.:1999. – 254 с.
2. Коханенко Н.Ю., Гершанович М.Л., Игнашов А.М. и др. Опыт химиотерапии распространенного рака поджелудочной железы // Вопросы онкологии. – 2000. – Т. 46, № 5. – С.607–611.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E. et al. Cancer statistics, 2009 // CA Cancer J. Clin.- 2009.- Vol.59. – P.225-249.
4. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer // Lancet. – 2004. – Vol.363. – P.1049-1057.
5. Saif M.W. Controversies in the adjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma // JOP. J Pancreas (Online). – 2007. – Vol.8.- P.545-552.
6. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H, Bassi C., Dunn J.A., Hickey H. et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer // N. Engl. J. Med.-2004.- Vol.350(12).- P.1200-1210.
7. Oettle H. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial // JAMA. – 2013.- Vol.310.- P.1473-1481.
8. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Bassi C., Ghaneh P., Cunningham D., Goldstein D. et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial // JAMA. – 2010.- Vol.304(10).- P.1073-1081.
9. Boeck S, Ankerst D.P., Heinemann V. The role of adjuvant chemotherapy for patients with resected pancreatic cancer: systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis // Oncology. – 2007. – Vol.72 (5-6). – P.314-321.
10. Kalsner M.H. et al. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection // Arch. Surg. – 1985. – Vol.120(8). – P.899-903.
11. Klinkenbijl J.H. et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group // Ann. Surg.- 1999. – Vol.230(6). – P.776-782.
12. Regine W.F., Winter K.A., Abrams R.A., Safran H., Hoffman J.P., Konski A. et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial // JAMA. – 2008. – Vol.299(9). – P.1019-1026.
13. Hsu C.C., Herman J.M., Corsini M.M., Winter J.M., Callister M.D. et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital – Mayo Clinic collaborative study // Ann. Surg. Oncol. – 2010. – Vol.17(4). – 981-990.
14. Stocken D.D., Borchler M.W., Dervenis C., Bassi C., Jeekel H., Klinkenbijl J.H. et al. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer // Br. J. Cancer. – 2005. – Vol.92(8). – P.1372-1381.
15. Butturini G., Stocken D.D., Wente M.N., Jeekel H., Klinkenbijl J.H., Bakkevold K.E. et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Surg. – 2008. – Vol.143(1). – P.75-83.
16. Drudi F. Adjuvant treatments in pancreatic cancer: Preliminary data of a pooled analysis // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29 (Suppl.). – P.4042.
17. Fensterer H. et al. Multicenter phase II trial to investigate safety and efficacy of an adjuvant therapy with gemcitabine and cetuximab in patients with R0 or R1 resected pancreatic cancer // J. Clin. Oncol. – 2011/ – Vol.29(Suppl.). – P.4039.
18. Kwon J.H. et al. Phase II trial of postoperative adjuvant gemcitabine and cisplatin chemotherapy followed by chemoradiation with gemcitabine in patients with resected pancreatic cancer // J. Clin. Oncol. – 2011.- Vol.29(Suppl.). – P.4094.
19. Uesaka K, Fukutomi A, Boku N, Kanamoto H. et al. Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer (JASPAC-01 study) // J. Clin. Oncol. – 2012/ – Vol.30 (Suppl. 34). – Abstract 145.
20. Fan K.Y., Wild A.T., Laberu D.A., Pawlik T.M. Phase II study of erlotinib combined with adjuvant chemoradiation and chemotherapy for resectable pancreatic cancer // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol.30 (Suppl 34). – Abstract 269.

21. *Tempero M.A. et al.* S100A2 as a prognostic marker in patients receiving adjuvant therapy for pancreatic cancer (PC): A secondary analysis of RTOG 9704 // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29 (Suppl.). – P.4118.
22. *Maréchal R. et al.* Prediction of gemcitabine benefit after curative-intent resection of pancreatic adenocarcinoma using HENT1 and dCK protein expression // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29(Suppl.). – P.4024.
23. *Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A. et al.* ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol.23(10). – P.2479-2516.
24. *Gray R., Barnwell J., McConkey C. et al.* Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study // *Lancet.* – 2007. – Vol.370. – P.2020-2029.
25. *Rödel C., Liersch T., Becker H. et al.* Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial // *The Lancet Oncol.* – 2012. – Vol.13 (7). – P. 679-687.
26. *Valentini V., van Stipbout R.G., Lammering G., Gambacorta M.A., Barba M.C. et al.* Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29. – P. 3163-3172.
27. *Kiran R.P., Kirat H.T., Burgess A.N. et al.* Is adjuvant chemotherapy really needed after curative surgery for rectal cancer patients who are node-negative after neoadjuvant chemoradiotherapy? // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol.19. – P.1206-1212.
28. *Govindarajan A., Reidy D., Weiser M.R. et al.* Recurrence rates and prognostic factors in ypN0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation and total mesorectal excision // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol.18. – P.3666-3672.
29. *Bosset J.F., Calais G., Mineur L. et al.* Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomized study // *The Lancet Oncol.* – 2014. – Vol.15. – P.184-190.
30. *Garbe C., Radny P., Linse R. et al.* Adjuvant low-dose interferon alpha2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol.19. – P.1195-1201.
31. *Stables G.I., Doherty V.R., MacKie R.M.* Nine years' experience of BELD combination chemotherapy (bleomycin, vindesine, CCNU and DTIC) for metastatic melanoma // *Br. J. Dermatol.* – 1992. – Vol.127. – P.505-508.
32. *Karakousis C., Blumenson L.* Adjuvant chemotherapy with a nitrosourea-based protocol in advanced malignant melanoma // *Eur. J. Cancer.* – 1993. – Vol.29A. – P.1831-1835.
33. *Pectasides D., Alevizakos N., Bafaloukos D. et al.* Adjuvant chemotherapy with dacarbazine, vindesine, and cisplatin in pathological stage II malignant melanoma // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol.17. – P.55-59.
34. *Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S. et al.* Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol.14. – P.7-17.
35. *Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondak V.K. et al.* High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190 // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol.18. – P.2444-2458.
36. *Kirkwood J.M., Manola J., Ibrahim J. et al.* A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol.10. – P.1670-1677.
37. *Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sosman J.A. et al.* High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801 // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.19/ – P.2370-2380.
38. *Wheatley K., Ives N., Eggermont A. et al.* Interferon-alpha as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomized trials on behalf of International Malignant Melanoma Collaborative Group // *ASCO Meeting Abstracts.* – 2007. -Vol.25 (suppl). – Abstract.8526.
39. *Mocellin S., Pasquali S., Rossi C. R., Nitti D.* Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010. Vol. 102, N 7.P. 493–501.
40. *Gogas H., Bafaloukos D., Ioannovich J. et al.* Tolerability of adjuvant high-dose interferon alfa-2b: 1 month versus 1 year – a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Anticancer Res.* 2004.Vol. 24, N 3.P. 1947–1952.
41. *Hauschild A., Gogas H., Tarhini A.* Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion // *Cancer.* – 2008. – Vol.112. – P. 982-994.
42. *Grob J.J., Dreno B., de la Salmoniere P. et al.* Randomized trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma // *Lancet.* – 1998. – Vol.351. – P.1905-1910.
43. *Pebamberger H., Soyer H.P., Steiner A. et al.* Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol.16. – P.1425-1429.
44. *Garbe C., Radny P., Linse R. et al.* Adjuvant low-dose interferon- 62a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol.19. – P.1195-1201.
45. *Datta D., Labiri B.* Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery // *Chest.* – 2003. – Vol.123. – P.2096-2103.

46. 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. – P.706-714.
47. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group // BMJ. – 1995 – Vol.311. – P.899-909.
48. Scagliotti G.V., Fossati R., Torri V. et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol.95. – P.1453-1461.
49. Waller D., Peake M.D., Stephens R.J. et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial // Europ. J. Cardiothorac. Surg. – 2004. – Vol.26. –P.173-182.
50. 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. – P.351-360.
51. Arriagada R., Dunant A., Pignon J.P. et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2010. –Vol.28. – P.35-42.
52. 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. – P.2589-2597.
53. Butts CA., Ding K., Seymour L. et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10 // J. Clin. Oncol. – 2010. –Vol.28. – P.29-34.
54. Douillard J.Y., Rosell R., Delena 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 // The Lancet Oncol. – 2006. – Vol.7. – P.719-727.
55. 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. – P.5043-5051.
56. 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. –P.3552-3559.
57. Kreuter M., Vansteenkiste J., Fischer J.R. et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study // Ann. Oncol. – 2013. – Vol.24. – P.986-992.
58. Wakelee HA., Dahlberg S.E., Keller S.M. et al. Interim report of on-study demographics and toxicity from E1505, a phase III randomized trial of adjuvant (adj) chemotherapy (chemo) with or without bevacizumab (B) for completely resected early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – Abstract 7013.
59. Früh M., Rolland E., Pignon J.P. et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26. –P.3573-3581.
60. Tsuchiya T., Nagayasu T., Yamasaki N. et al. A multicenter phase II study of adjuvant chemotherapy with oral fluoropyrimidine S-1 for non-small-cell lung cancer: high completion and survival rates // Clin. Lung Cancer. – 2012. -Vol.13/ -P.464-469.