

ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО III СТАДИИ

С.А. Тюляндин, Б.Е. Полоцкий

Распространенность процесса при III стадии является причиной частого сочетания хирургического лечения с предоперационной или адъювантной системной химиотерапией и/или локальной лучевой терапией.

Введение

Несмотря на множество нерешенных вопросов, выбор рациональной тактики лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) всех стадий, за исключением III, четко определен. При I и II стадиях основным методом лечения является хирургический, в то время как больным с IV стадией показано паллиативное лечение с назначением химиотерапии и, по показаниям, - локальной лучевой терапии. Полной противоположностью этому являются больные с III стадией, для которых оптимальное сочетание локальных и системных методов лечения не определено, что во многом объясняется гетерогенностью этой группы пациентов (см. классификацию TNM). Многих из них по распространенности опухолевого процесса можно считать условно операбельными, поэтому подчас бывает трудно определить показания и противопоказания к оперативному лечению у конкретного пациента. Кроме того, важным критерием операбельности является опыт и квалификация хирурга, возможности анестезиологического и послеоперационного обеспечения. Распространенность процесса при III стадии является причиной частого сочетания хирургического лечения с предоперационной или адъювантной системной химиотерапией и/или локальной лучевой терапией. Значение каждого из этих компонентов, так же как и оптимальная последовательность их применения остаются плохо изученными. В данном обзоре мы попытаемся сформулировать практические рекомендации по выбору тактики лечения больных с III стадией, а именно:

- каким больным показано проведение оперативного лечения?
- нужно ли его сочетать с другими методами и, если да, то в какой последовательности?
- что делать с больными, которым оперативное лечение не показано или невозможно?

В данной работе не будут рассматриваться технические аспекты выполнения оперативных вмешательств и проведения химиотерапии или лучевой терапии. Ответы на эти вопросы можно найти в цитируемых публикациях (табл. 1).

Диагностика III стадии

Больным с подозрением на III стадию заболевания кроме бронхоскопии, стандартной рентгенографии и компьютерной томографии грудной клетки показаны

Таблица 1
Классификация TNM: III стадия НМРЛ

IIIА	
T3N1M0	Опухоль любых размеров с прорастанием стенки грудной клетки, диафрагмы, медиастинальной плевры, перикарда; опухоль главного бронха дистальнее 2 см от карины; опухоль, сочетающаяся с ателектазом легкого. Имеются метастазы в корне легкого со стороны поражения.
T1-3N2M0	Первичная опухоль T1-3 с поражением ипсилатеральных медиастинальных или бифуркационных лимфоузлов.
IIIВ	
T4N0-3M0	Опухоль любых размеров с инвазией в средостение, сердечную мышцу, магистральные сосуды, трахею, пищевод, тела позвонков; опухоль, сочетающаяся с развитием злокачественного плеврита или перикардита; опухоль с наличием сателлитов в той же доле.
T1-3N3M0	Первичная опухоль T1-3 с наличием метастазов в контралатеральные лимфоузлы средостения или корня легкого, прескаленные или надключичные лимфоузлы.

исследования, уточняющие распространенность опухолевого процесса. К ним относится компьютерная томография с контрастированием органов брюшной полости (особенно печени и надпочечников), головного мозга. При отсутствии отдаленных метастазов важнейшим параметром, влияющим на выбор тактики лечения, является состояние медиастинальных лимфоузлов. Компьютерная томография позволяет определить подозрительные в отношении метастатического поражения лимфоузлы, но не обладает чувствительностью и специфичностью, достаточными для исключения реактивной лимфаденопатии [13]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с большой степенью вероятности способна указывать на метастатическую причину лимфаденопатии с одновременным указанием локализации метастатических очагов. Медиастиноскопия остается мощной диагностической процедурой, позволяющей уточнить состояние лимфоузлов и получить морфологическое подтверждение опухолевого поражения. Медиастиноскопия показана при центральном расположении первичной опухоли или подозрении на метастатическое поражение лимфоузлов по данным КТ или ПЭТ [13]. Во многих клиниках медиастиноскопия проводится непосредственно перед выполнением операции. Если при медиастиноскопии поражение медиастинальных лимфоузлов не подтверждается (т.е. у больного N0 или N1), хирурги немедленно приступают к удалению первичной опухоли. При наличии поражения лимфоузлов средостения по данным медиастиноскопии наркоз прекращается, и больного возвращают в отделение для проведения химио- или химиолучевого лечения.

Важно подчеркнуть, что правильное стадирование НМРЛ, в том числе и диагностика III стадии, невозможно без выполнения медиастинальной лимфодиссекции в ходе удаления первичной опухоли. Диагностическое значение этой процедуры не вызывает сомнения, так как у 25–30% больных с более ранними стадиями по данным предоперационной диагностики определяются метастазы в ипсилатеральные медиастинальные лимфоузлы (N2) по данным медиастинальной лимфодиссекции и тщательного морфологического изучения удаленного материала [12]. Назначение таким больным адьювантной терапии в сочетании с лучевой терапией дает надежды на улучшение результатов лечения. Лечебное значение медиастинальной лимфодиссекции остается поводом для дискуссий.

Кому показана операция?

IIIa стадия: T3N1M0. Для больных этой группы характерны инвазия опухоли в грудную стенку, поражение медиастинальной плевры, перикарда, диафрагмы или поражение главного бронха на расстоянии не дальше 2 см от бифуркации трахеи. В случае R0 резекции опухоли 5-летняя выживаемость больных составляет 25–30% [12]. Высокая частота прогрессирования, в том числе и за счет появления отдаленных метастазов, является весомым аргументом в пользу проведения адьювантной терапии у больных с T3N1. Нет сведений, что проведение предоперационной терапии улучшает результаты лечения этой группы больных.

IIIa стадия: T1–3N2. Всех больных этой группы можно условно разделить на 3 группы. Первую составляют больные, у которых поражение ипсилатеральных медиастинальных лимфоузлов не было обнаружено при предоперационном обследовании и диагностировано интраоперационно или послеоперационно при морфологическом исследовании удаленных лимфоузлов. В последнем случае речь идет, как правило, об ограниченном поражении, позволяющем выполнение радикальной операции. Во второй группе метастатическое поражение ипсилатеральных медиастинальных лимфоузлов (N2) обнаружено при постановке диагноза НМРЛ, и тактика лечения этих пациентов является полем для дискуссий. Сторонники хирургического лечения говорят о возможности выполнения медиастинальной лимфодиссекции, особенно при локализации опухоли в правой половине грудной клетки. При выполнении левосторонней торакотомии полноценное удаление медиастинальных лимфоузлов со стороны поражения требует высоких технических навыков. Противники приводят аргументы о высокой частоте развития отдаленных метастазов у больных с поражением N2. Наличие метастазов в медиастинальных лимфоузлах свидетельствует о высокой агрессивности опухоли и служит маркером диссеминации процесса. Показатель 5-летней выживаемости для больных с N2 после оперативного лечения в самостоятельном варианте составляет 13% [12]. Это послужило основанием назначения предоперационной химиотерапии (или химиолучевой терапии) с целью воздействия на микрометастазы (для уменьшения частоты последующего прогрессирования заболевания) и первичную опухоль (для повышения ее резектабельности) [9]. Третью группу составляют больные, у которых выявляется массивное поражение лимфоузлов средостения, что исключает возможность оперативного вмешательства.

IIIb стадия: T1-4N3. Наличие N3 является противопоказанием к выполнению оперативного вмешательства. Это подтверждается результатами исследования SWOG 8805, в котором 3-летняя выживаемость больных с N3 после проведения индукционной химиолучевой терапии и последующего оперативного вмешательства составила 0% [1]. С учетом того, что лимфатические узлы, относящиеся к N3, лежат вне зоны оперативного вмешательства на легком, этим больным показано проведение только химиолучевой терапии.

IIIb стадия: T4N2. При этой стадии заболевания целесообразность хирургического вмешательства представляется сомнительной. Если 5-летняя выживаемость всех больных с N2 составляет 13%, то добавление T4 (инвазия опухоли в сердечную мышцу) существенно ухудшает прогноз. Одновременно увеличивается техническая сложность выполнения операции, повышается частота послеоперационных осложнений и летальности, особенно у тех больных, которым была проведена химио- или химиолучевая терапия. Этим больным в подавляющем большинстве случаев показана только химиолучевая терапия.

III стадия: T4N0–1. Для определенных категорий больных с этой стадией заболевания возможно выполнение оперативного вмешательства. В частности при поражении карины возможно выполнение пневмонэктомии с ее резекцией и реконструкцией, что дает шанс 5-летней выживаемости 51% при N0 и 32% – при N1 [13]. Выполнение радикального оперативного вмешательства возможно, если T4 обусловлена наличием сателлита в той же доле, где располагается первичная опухоль. Выполнение стандартной лобэктомии в этом случае способно обеспечить 5-летнюю выживаемость, равную 20%.

Кому не показана операция?

Операция не показана подавляющему большинству больных с N3, N2 при массивном поражении лимфоузлов средостения, T4, особенно при сочетании с N2, наличии цитологически доказанного плеврита или перикардита. Этим больным изначально следует планировать проведение консервативных методов лечения.

Операция не может быть выполнена больным в неудовлетворительном общем состоянии, обусловленном распространенностью опухолевого процесса, даже если стадия болезни теоретически позволяет ее выполнение. В операции может быть отказано потенциально операбельным больным при наличии сопутствующих заболеваний, которые могут осложнить выполнение самой операции, течение послеоперационного периода и быть причиной смерти пациента.

Как нам улучшить результаты хирургического лечения больных с операбельной III стадией НМРЛ?

Предоперационная лучевая терапия. В настоящее время самостоятельно практически не используется. Ее проведение не способно повлиять на имеющиеся отдаленные микрометастазы – основную причину прогрессирования при этой стадии заболевания, и улучшить отдаленные результаты.

Адьювантная лучевая терапия. Примерно у 15–25% больных после оперативного лечения прогрессирование болезни происходит за счет рецидива в зоне операции или метастазирования в лимфоузлы средостения. Это объясняет теоретическую целесообразность назначения лучевой терапии адьювантно. Проведенные исследования и мета-анализ показали, что адьювантная лучевая терапия на культю бронха, корень легкого и средостение со стороны поражения в суммарной очаговой дозе 30–60 Гр уменьшает показатель 2-летней выживаемости на 7%. Наибольший негативный эффект адьювантной лучевой терапии проявлялся у больных с N0–1; у больных с N2 отдаленные результаты лечения были одинаковыми с контрольной группой (только оперативное лечение) [16]. Лишь в одном исследовании было показано, что лучевая терапия уменьшает риск развития местного рецидива, но не приводит к статистически значимому увеличению общей продолжительности жизни у больных с N2 [23]. На основании этого исследования лучевая терапия довольно

часто рекомендуется больным с N2 в удовлетворительном общем состоянии. Сможет ли современная техника и методика проведения лучевой терапии изменить наши представления о роли адьювантной лучевой терапии, покажут будущие исследования.

Адьювантная системная терапия. У подавляющего большинства больных с III стадией (35–50%) прогрессирование процесса происходит за счет развития отдаленных метастазов, и назначение адьювантной системной химиотерапии преследует цель предотвращения диссеминации процесса. В двух рандомизированных исследованиях (IALT и ANITA) было показано, что проведение адьювантной химиотерапии улучшает показатели общей выживаемости у больных с III стадией по сравнению с оперативным лечением в самостоятельном варианте [8, 22]. В исследовании ANITA в качестве схемы системной адьювантной химиотерапии использовалась комбинация цисплатина (75 мг/м²) и винорельбина (25 мг/м² 1 и 8 дни) каждые 3 недели 6 курсов, которую и следует рекомендовать для клинического использования у радикально оперированных больных с III стадией, не получавших химиотерапию предоперационно.

Предоперационная системная терапия. Мишенью для предоперационной химиотерапии у больных с III стадией НМРЛ являются существующие микрометастазы, подавление которых уменьшит риск последующего прогрессирования заболевания, и первичная опухоль, сокращение которой под влиянием лечения увеличит шанс выполнения R0 резекции. Следует отметить лучшую переносимость предоперационной химиотерапии по сравнению с адьювантной. Существуют три рандомизированных исследования, которые изучали целесообразность данного подхода у больных с III стадией (табл. 2). Во всех трех работах контрольные группы составили больные после оперативного лечения в самостоятельном варианте или после операции и адьювантной лучевой терапии.

Первые два исследования были прекращены досрочно, так как промежуточный анализ показал безоговорочное преимущество предоперационной химиотерапии (комбинации СЕР или РИМ) [18, 19]. В обоих исследованиях предоперационная химиотерапия не увеличивала послеоперационную летальность по сравнению с контрольной группой. Оба исследования вызывают противоречивые чувства: с одной стороны, они явно продемонстрировали преимущество комбинированного метода лечения, с другой стороны – выводы базируются на очень небольшом числе больных, что не позволяет исключить их ошибочность. Во французском исследовании приняли участие 355 больных, половина из которых получили предоперационную химиотерапию по схеме МРР [6]. Всем больным с N2 послеоперационно была назначена лучевая терапия. В этом исследовании проведение химиотерапии привело к статистически не значимому улучшению результатов лечения. Это было достигнуто за счет больных с N0–1, у больных с N2 проведение предоперационной химиотерапии не влияло на результаты хирургического лечения. Противоречивость полученных в рамках ран-

Таблица 2

Результаты рандомизированных исследований предоперационной химиотерапии у больных III стадией НМРЛ

Автор	Число больных	Схема лечения	Продолжительность жизни (медиана)	3-летняя выживаемость
Roth J.A. (1994)	60 IIIА (N2)	СЕРх3 → операция → СЕРх3	64 мес.*	56%*
		Операция	11 мес.	15%
Rosell R. (1994)	60 IIIА (N2)	PIMх3 → операция → ЛТ	26 мес.*	30%*
		Операция → ЛТ	8 мес.	0%
Depierre A. (2002)	355 IВ-IIIА	MIPх2 → операция → MIPх2	37 мес.	52%
		Операция	26 мес.	41%

Примечание: СЕР – циклофосфамид, этопозид, цисплатин; PIM (MIP) – цисплатин, ифосфамид, митомин-С; * p<0,05

доминированных исследований данных не позволяет считать предоперационную химиотерапию стандартным методом лечения у больных с III стадией. Однако принимая во внимание неудовлетворительные результаты хирургического лечения у больных с III стадией, особенно с N2, предоперационная системная терапия все чаще используется в повседневной практике.

Энтузиасты предоперационной химиотерапии считают, что появление новых противоопухолевых препаратов, таких как таксаны, гемцитабин, винорельбин, может существенно повысить эффективность лечения. Косвенным подтверждением этого служат результаты проведенных в рамках II фазы исследований (табл. 3) [3, 5, 15]. Однако прежде чем делать окончательные выводы следует дождаться результатов соответствующих рандомизированных исследований.

Предоперационная химиолучевая терапия (тримодальный подход). С учетом синергичности химиотерапии и лучевой терапии представляется целесообразным назначение химиолучевой терапии на предоперационном этапе у больных с III стадией (табл. 4).

Ruebe С с соавт. в качестве предоперационной химиотерапии использовали комбинацию цисплатина и этопозид (PE) [20]. В контрольной группе больным после этого выполняли оперативное удаление опухоли с последующей лучевой терапией. В экспериментальной группе после окончания PE назначали лучевую терапию

в режиме гиперфракционирования до суммарной очаговой дозы 45 Гр на фоне химиотерапии карбоплатином и виндезином. После окончания этапа химиолучевой лечения больным выполняли оперативное вмешательство. Проведение химиолучевой терапии предоперационно не увеличило частоту объективных эффектов, выполнения R0 резекции (45% в обеих группах) и 3-летнюю выживаемость. Проведение химиолучевой терапии сопровождалось развитием эзофагитов и постлучевых пневмонитов. Авторы сделали вывод, что проведение химиолучевой терапии на предоперационном этапе не улучшает условия выполнения оперативного вмешательства и показатели общей выживаемости.

В исследовании Intergroup 0139, опубликованном Albain K.S. с соавт., изучалась целесообразность выполнения оперативного вмешательства после проведения химиолучевой терапии у больных с IIIА (pN2) стадией [2]. Все больные на первом этапе получали цисплатин 50 мг/м² 1, 8, 29, 35 дни и этопозид 50 мг/м² 1–5 и 29–33 дни на фоне лучевой терапии до суммарной дозы 45 Гр. Затем больным контрольной группы выполняли оперативное вмешательство, в экспериментальной группе продолжали лучевую терапию до суммарной очаговой дозы 61 Гр. В контрольной группе у 88% больных удалось выполнить R0 резекцию, при этом частота морфологически полной регрессии первичной опухоли и метастазов в лимфоузлы средостения составила 18 и 46% соответственно. Леталь-

Таблица 3

Предоперационная химиотерапия у больных с III стадией НМРЛ: результаты исследований II фазы

Автор	Число больных	Схема лечения	Результаты
Pisters K.M. (2003)	134 IВ-IIIА	ТСх3 → операция → ТС х3	ОЭ-56%; RO резекция 86%; pCR – 6%; 3-летняя выживаемость – 63%
Bettiger D.C. (2003)	90 IIIА (pN2)	PDх3 → операция → ЛТ	ОЭ-66%; RO резекция 48%; pCR – 16%; 3-летняя выживаемость – 33%
De Marinis F. (2003)	49 IIIА (pN2)	GTPх3 → операция → Т Операция	ОЭ-74%; RO резекция 55%; pCR – 16%; 3-летняя выживаемость – 63%

Примечание: ТС – карбоплатин, паклитаксел, циклофосфамид; PD – цисплатин, доцетаксел; GTP – гемцитабин, паклитаксел, цисплатин; ЛТ – лучевая терапия; ОЭ – объективный эффект; RO – радикальная резекция опухоли; pCR – морфологически доказанная полная регрессия опухоли.

Таблица 4

Эффективность предоперационной химиолучевой терапии у больных III стадией НМРЛ

Автор	Число больных	Схема лечения	Результаты
Ruebe C. (2004)	588 IIIA-B	PEx3 → CV + ЛТ → операция PEx3 → операция → ЛТ	ОЭ-56%; RO резекция 86%; pCR – 6% 3-летняя выживаемость – 63%
Albain K.S. (2003)	429 IIIA (pN2)	PE + ЛТ (45 Гр) → операция PE + ЛТ (45 Гр) → ЛТ (до 61 Гр)	ОЭ - 66%; RO резекция - 48%; pCR – 16% 3-летняя выживаемость – 33%

Примечание: PE – цисплатин, этопозид; ЛТ – лучевая терапия; ОЭ – объективный эффект; RO – радикальная резекция опухоли; pCR – морфологически доказанная полная регрессия опухоли.

ность, связанная с лечением, была выше в контрольной группе по сравнению с группой химиолучевой терапии (8 и 2% соответственно). Большинство больных в контрольной группе погибли от развития респираторного дистресс-синдрома после выполнения пневмонэктомии. Показатели 5-летней выживаемости составили 27% для контрольной группы и 20% для больных, получивших химиолучевое лечение, разница статистически не значима. Выполнение лобэктомии увеличило продолжительность жизни по сравнению с контрольной группой, в то время как выполнение пневмонэктомии значительно ухудшало результаты лечения.

На основании полученных данных Albain K.S. с соавт. сделали вывод о том, что в целом оперативное лечение не улучшает результатов химиолучевой терапии у больных с IIIA стадией с поражением медиастинальных лимфоузлов. При этом было подчеркнуто, что наиболее низкие результаты лечения получены в подгруппе больных, которым выполнена пневмонэктомия, и связаны с высокой послеоперационной летальностью. Поэтому авторы считают, что операция после химиолучевой терапии может быть рекомендована только в том случае, когда планируемый объем хирургического вмешательства будет ограничен лобэктомией.

Как нам лечить больных с нерезектабельной III стадией НМРЛ?

В эту группу входят как больные, у которых в связи с распространенностью процесса невозможно осуществить удаление опухоли, так и те, кому в операции отказано в связи с общим неудовлетворительным состоянием или наличием серьезных сопутствующих заболеваний. Исторически в этих случаях назначалась лучевая терапия, результаты которой были неудовлетворительными: 5-летняя выживаемость составляла менее 5% [12]. С учетом синергичности противоопухолевого эффекта облучения и производных платины логичным выглядит использование в этом случае химиолучевой терапии. В исследованиях с последовательным назначением химиотерапии и лучевой терапии у больных с III стадией НМРЛ показано преимущество такого подхода в сравнении с облучением в самостоятельном варианте.

В исследовании CALGB 8433, опубликованном Dillman R.O. с соавт., больные контрольной группы получали луче-

вую терапию в суммарной дозе 60 Гр, в группе сравнения проводили химиотерапию цисплатином 100 мг/м² 1 и 29 дни и винбластин 5 мг/м² еженедельно 5 недель с последующей лучевой терапией [7]. Последовательное применение химиотерапии и лучевой терапии существенно улучшило показатели 3-летней выживаемости с 10 до 23%. Это преимущество сохраняется и при анализе 7-летней выживаемости, которая составила 13% в группе химиолучевой терапии и 6% – в группе лучевой терапии.

Данные предыдущего исследования были подтверждены работой Sause W. с соавт., которые использовали последовательное назначение химиотерапии и лучевой терапии, а в качестве контрольных групп использовали стандартную лучевую терапию или лучевую терапию в режиме гиперфракционирования [21]. Последовательная химиолучевая терапия позволила существенно улучшить показатели 3-летней выживаемости по сравнению со стандартной лучевой терапией (17 и 11% соответственно). Разница в результатах между химиолучевой терапией и лучевой терапией в режиме гиперфракционирования статистически не значима.

Французские исследователи использовали последовательное назначение 3 курсов химиотерапии, лучевой терапии и повторное назначение химиотерапии в сравнении с лучевой терапией в самостоятельном варианте [11]. Это позволило в группе химиолучевой терапии улучшить показатели 3-летней выживаемости в 3 раза по сравнению с контролем: 12 и 4% соответственно.

Таким образом, было показано, что последовательное назначение химиотерапии и лучевой терапии приводит к умеренному улучшению отдаленных результатов по сравнению с лучевой терапией. Однако истинный синергизм противоопухолевого действия следует ожидать при одновременном назначении противоопухолевых препаратов и облучения. Поэтому на следующем этапе было проведено несколько исследований, которые сравнивали эффективность последовательной и одновременной химиолучевой терапии у больных нерезектабельным НМРЛ III стадии (табл. 6).

В трех из четырех проведенных исследований одновременная химиолучевая терапия существенно улучшала отдаленные результаты по сравнению с последовательным использованием двух методов [4, 10, 24]. Попытка проведения одновременной химиотерапии и лучевой

Таблица 5

Сравнение эффективности лучевой и последовательной химиолучевой терапии у больных с нерезектабельным НМРЛ III стадии

Автор	Число больных	Схема лечения	3-летняя выживаемость
Dillman R.O. (1996)	159	PV → ЛТ (60 Гр)	23%*
		ЛТ (60 Гр)	10%
Sause W. (2000)	452	PV → ЛТ (60 Гр)	17%*
		ЛТ (60 Гр)	11%
		Гф-ЛТ (70 Гр)	14%
Le Chevalier T. (1994)	353	VLPCx3 → ЛТ (65 Гр) → VLPCx3	12%*
		ЛТ (60 Гр)	4%

Примечание: PV – цисплатин, винбластин; VLPC – винбластин, ломустин, цисплатин, циклофосфан; ЛТ – лучевая терапия; Гф-ЛТ – лучевая терапия в режиме гиперфракционирования; *p<0.05

Таблица 6

Эффективность последовательной и одновременной химиолучевой терапии у больных НМРЛ III стадии

Автор	Число больных	Схема лечения	Результаты
Furuse K. (1999)	320	PVdM + ЛТ (56 Гр)	2(5)-летняя выживаемость: 35(16)%*
		PVdM → ЛТ (60 Гр)	27(9)%
Pierre F. (2001)	212	PE + ЛТ (66 Гр) → PN	2-летняя выживаемость: 35%
		PN → ЛТ (66 Гр)	23%
Curran W.J. (2003)	610	PV + ЛТ (60 Гр)	4-летняя выживаемость: 21%*
		PE + Гф-ЛТ (70 Гр)	17%
		PV → ЛТ (60 Гр)	12%
Zatloukal P. (2004)	102	PN + ЛТ (60 Гр)	3-летняя выживаемость: 19%*
		PN → ЛТ (60 Гр)	10%

Примечание: PVdM – цисплатин, виндезин, митомицин-С; PE – цисплатин, этопозид; PN – цисплатин, винорельбин; PV – цисплатин, винбластин; ЛТ – лучевая терапия; Гф-ЛТ – лучевая терапия в режиме гиперфракционирования; *p<0,05.

терапии в режиме гиперфракционирования не улучшила результаты лечения по сравнению со стандартной химиолучевой терапией [14]. Следует отметить большую токсичность химиолучевой терапии за счет развития тяжелых эзофагитов и нейтропений.

В двух рандомизированных исследованиях была предпринята попытка улучшить результаты лечения за счет проведения на первом этапе химиотерапии, а затем – химиолучевого лечения. Начальная химиотерапия не улучшила результаты химиолучевого лечения.

Заключение

В этом разделе мы попытаемся суммировать изложенное ранее и сформулировать рациональный алгоритм тактики лечения у больных НМРЛ с III стадией (рис. 1, 2). При подозрении на III стадию заболевания первым шагом является определение функционального состояния паци-

ента и ответ на вопрос, может ли он являться кандидатом для выполнения оперативного вмешательства. Если общее состояние и наличие сопутствующих заболеваний не позволяют выполнить операцию, необходимо проведение консервативного лечения с использованием лучевой терапии, химиотерапии или комбинации этих методов в зависимости от конкретной клинической ситуации.

У больных с IIIA стадией тактика лечения зависит от состояния региональных лимфоузлов. При поражении лимфоузлов только корня легкого (N1) выполняется оперативное вмешательство в объеме лобэктомии или пневмонэктомии и медиастинальной лимфодиссекции с последующей адъювантной химиотерапией. При обнаружении в момент операции или после нее метастазов в ипсилатеральные средостенные лимфоузлы (N2) следует рекомендовать адъювантную химиотерапию и лучевую терапию. У больных с определяемым до операции по-

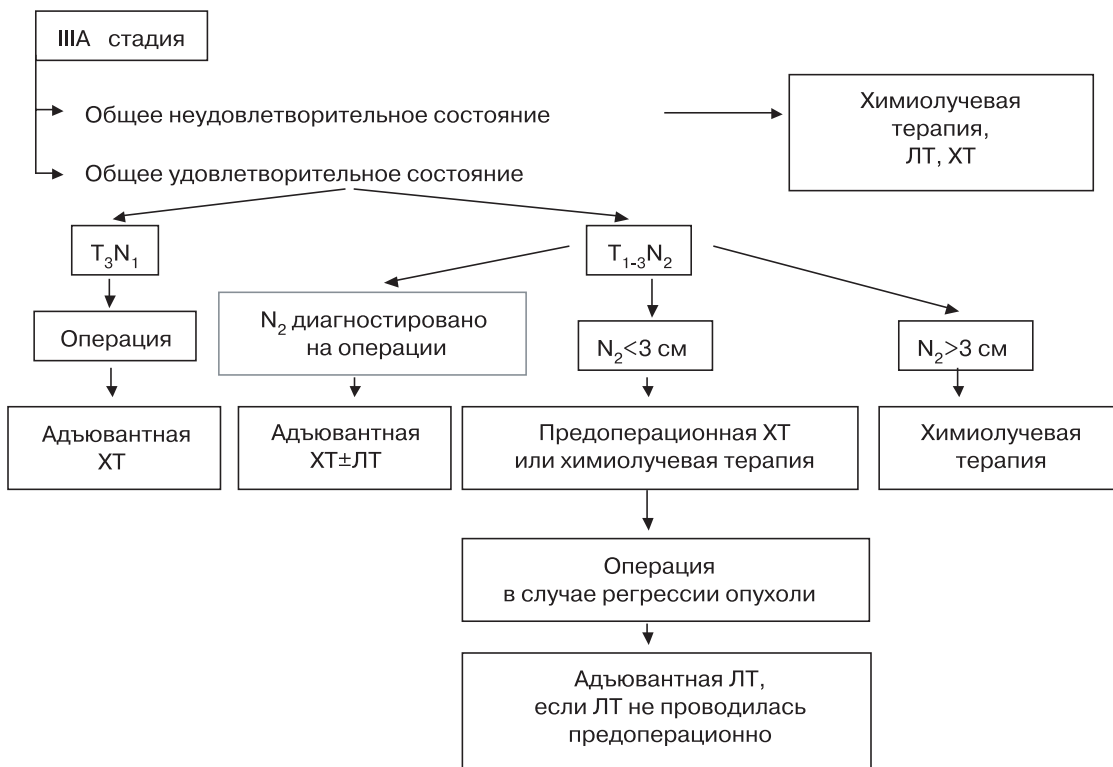


Рис. 1. Тактика лечения больных с IIIA стадией НМРЛ.

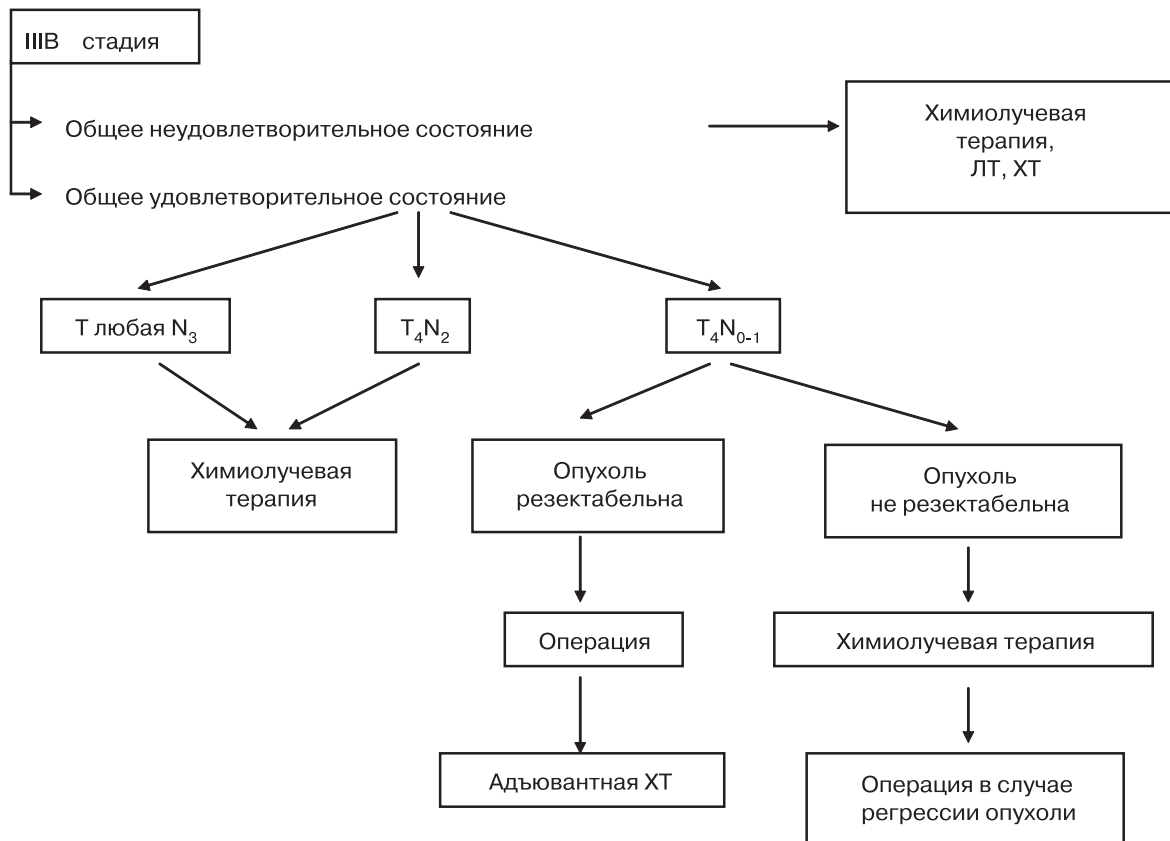


Рис. 2. Тактика лечения больных с IIIB стадией НМРЛ.

ражением медиастинальных лимфоузлов тактика зависит от объема их поражения. При массивном поражении (мы выбрали максимальные размеры пораженных лимфоузлов более 3 см как критерий распространенности, другие могут опираться на число пораженных групп лимфоузлов и т.д.) следует отказаться от оперативного лечения; такие больные являются кандидатами для проведения одномоментной химиолучевой терапии. При ограниченном поражении средостенных лимфоузлов больной может рассматриваться как кандидат на выполнение ему операции после успешного проведения предоперационной химиотерапии или одномоментной химиолучевой терапии.

Больным IIIВ стадии с наличием N3 или сочетанием N3 и T4 показано проведение одномоментной химиолу-

чевой терапии. Больным с T4N0–1, у которых технически возможно выполнение радикальной операции, показано оперативное лечение с последующей адьювантной химиотерапией. При сомнительной резектабельности на первом этапе проводится одномоментная химиолучевая терапия с последующим выполнением операции в случае достижения противоопухолевого эффекта.

Успешное лечение больных с III стадией НМРЛ требует рационального сочетания оперативного и консервативных методов лечения. А это, в свою очередь, возможно только при тесном взаимодействии хирургов-онкологов, химиотерапевтов и радиологов уже на этапе постановки диагноза. Только в этом случае мы можем надеяться на улучшение результаты лечения этой прогностически неблагоприятной группы больных.

Литература

1. *Albain K.S., Crowley J.J., Turrisi A.T. et al.* Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019 // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 3454-3460.
2. *Albain K.S., Scott C.B., Rusch V.R. et al.* Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/radiotherapy) and CT/radiotherapy followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from Intergroup trial 0139 (RTOG 93-09) // *Proc. ASCO.* – 2003. – Vol. 22 (Abstr 2497). – P. 621.
3. *Betticher D.C., Scmitz S.H., Totsch M. et al.* Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1752-1759.
4. *Curran W.J., Scott C.B., Langer C.J. et al.* Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential versus concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III nscl: RTOG 9410 // *Proc. ASCO.* – 2003. – Vol. 22 (Abstr 2499). – P. 621.
5. *De Marinis F., Nelli F., Migliorino M. et al.* Gemcitabine, paclitaxel, and cisplatin as induction chemotherapy for patients with biopsy-proven stage IIIA (N2) nonsmall cell lung carcinoma: a phase II multicenter study // *Cancer.* – 2003. – Vol. 98. – P. 1707-1715.
6. *Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D. et al.* Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIa non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 247-253.
7. *Dillman R.O., Herndon J., Seagren S.L. et al.* Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: Seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1996. – Vol. 88. – P. 1210-1215.
8. *Douillard J., Rosell R., Delena M. et al.* ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (Stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23(Suppl. 16). – P. 624.
9. *Ferray D., Mirkovich N., Albain K.* Multimodality therapy for stage III non-small cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 3257-3269.
10. *Furuse K., Fukuoka M., Kawahara M. et al.* Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 1999. – Vol. 17. – P. 2692-2699.
11. *Le Chevalier T., Arraigada R., Quoix E. et al.* Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma // *Lung. Cancer.* – 1994. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. 239-244.
12. *Mountain C.F.* Revisions in the international system for staging lung cancer // *Chest.* – 1997. – Vol. 111. – P. 1710-1717.
13. *Patel V., Shragar J.B.* Which patients with stage III non-small cell lung cancer should undergo surgical resection // *Oncol.* – 2005. – Vol. 10. – P. 335-344.
14. *Pierre F., Perol M., Gilles R. et al.* A randomized phase III trial of sequential chemo-radiotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced non small cell lung cancer (GLOT-GFPC NPC 95-01 study) // *Proc. ASCO.* – 2001. – Vol. 20 (Abstr. 1246). – P. 312a.
15. *Pisters K.M., Ginsberg R.J., Giroux D.J. et al.* Bimodality Lung Oncology Team (BLOT) trial of induction paclitaxel/carboplatin in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Long term follow-up of a phase II trial // *Proc. ASCO.* – 2003. – Vol. 22 (Abstr. 2544). – P. 633.

16. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 257-263.
17. *Robins L, Wagner H, Ruckdeschel J.C.* Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer // *Chest*. – 2003. – Vol. 123. – P. 202-220.
18. *Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C. et al.* A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 153-158.
19. *Roth JA, Fossella F, Komaki R. et al.* A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1994. – Vol. 86. – P. 673-680.
20. *Ruebe C, Riesenbeck D, Semik M. et al.* Neoadjuvant chemotherapy followed by preoperative radiochemotherapy (hfRTCT) plus surgery or surgery plus postoperative radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: Results of a randomized phase III trial of the German Lung Cancer Cooperative Group. *Int. // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 60 (Suppl. 1). – P. 130.
21. *Sause W, Kolesar P, Taylor S. et al.* Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group // *Chest*. – 2000. – Vol. 117. – P. 358-364.
22. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 351-360.
23. The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 315. – P. 1377-81.
24. *Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M. et al.* Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study // *Lung. Cancer*. – 2004. – Vol. 46. – P. 87-98.