

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.24 — 006.6 — 085.28 — 085.849.1

ВЛИЯНИЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ИЛИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ IIIA (N2) СТАДИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

В. Д. Захарычев, Е. А. Малярчук

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

Введение. Выбор оптимального лечения IIIA(N2) стадии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является дискуссионным, поскольку пятилетняя выживаемость в этой группе больных остается довольно низкой даже после радикальной операции и агрессивной химиотерапии. Соответственно, постоянно продолжается поиск лучшей тактики и анализ имеющихся клинических данных с целью выбора наиболее эффективного варианта комплексного лечения.

Цель. Осуществление мета-анализа мировых данных относительно результатов двух различных тактик неоадъювантного лечения: неоадъювантной химиотерапии и неоадъювантной химиолучевой терапии с последующей хирургической операцией и сравнение их результатов.

Материалы и методы. Был выполнен научный поиск в базах медицинской информации Pubmed, CNKI, Embase, ESMO для сравнительного изучения пациентов с IIIA(N2) стадии НМРЛ после самостоятельной хирургической операции или операции после неоадъювантного лечения с химиотерапией или химиолучевой терапией.

Результаты. Два исследования показали преимущества химиолучевой терапии в неоадъювантном режиме по сравнению с изолированной химиотерапией, 7 — не показали преимущества ни одной стратегии в плане общей и безрецидивной выживаемости, и 3 не содержат достаточного количества данных, чтобы сделать определённый вывод. Можно сделать

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

заключение, что неоадьювантная химиолучевая терапия должна быть применена для нерезектабельных опухолей и что ее использование приводит к улучшению локальных результатов и в некоторых случаях полному патоморфологическому ответу лимфоузлов средостения, однако вопрос, эффективна ли неоадьювантная химиолучевая терапия по сравнению с изолированной химиотерапией, требует дальнейшего изучения. Неоадьювантная химиотерапия использовалась при IIIA стадии НМРЛ и показала хороший клинический эффект. Однако преимущества выживаемости больных с добавленной в неоадьювантном режиме лучевой терапией остаются спорными. Поэтому мы провели мета-анализ опубликованных клинических испытаний, чтобы количественно оценить возможные преимущества предоперационной химиолучевой терапии. После поиска в базе данных результатов клинических испытаний для мета-анализа были отобраны те исследования, которые предоставляли независимую оценку неоадьювантной химиолучевой терапии и неоадьювантной химиотерапии: вероятность регрессии опухоли, патоморфологический полный ответ лимфатических узлов средостения и местный контроль. Коэффициенты риска (КР) относительно пятилетней и безрецидивной выживаемости были включены в поиск версий программного обеспечения. Под указанные критерии подошли 12 исследований с участием 2724 пациентов, доверительные интервалы (ДИ) для сокращения размеров опухоли ($p = 0,01$), патологического полного ответа средостенных лимфатических узлов ($p = 0,028$) и локального контроля ($P = 0,002$) по сравнению с только неоадьювантной химиотерапией. Мета-анализ не продемонстрировал преимуществ общей пятилетней выживаемости, безрецидивной выживаемости ни в одной группе.

Выводы. Неоадьювантная химиотерапия или химиорadiотерапия, предшествующие хирургической резекции, не показывают клинического улучшения выживаемости ни в группах выживаемости неоадьювантной химиотерапии ни неоадьювантной радиотерапии по сравнению с радикальной операцией у пациентов с НМРЛ III A (N2) стадией. Неоадьювантная химиолучевая терапия не улучшает выживаемость по сравнению с изолированной химиотерапией, но она может повысить

частоту полной патоморфологической регрессии медиасти-нальных лимфоузлов, что коррелирует с лучшей безрецидивной и общей выживаемостью. Неоадьювантная химиотерапия или химиорадиотерапия не ассоциируются со значительными послеоперационными осложнениями и смертностью.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, неоадьювантная химиотерапия, неоадьювантная химиолучевая терапия, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость.

Введение. Рак легкого (РЛ) остается основной причиной смертности среди всех онкозаболеваний в мире, насчитывая ~1,4 млн случаев в год; НМРЛ составляет до 85 % от всех морфологических форм РЛ. Примерно одна треть случаев НМРЛ диагностируется при местно-распространенном (IIIA стадия) процессе [16]. Подавляющее большинство пациентов с метастатическими лимфатическими узлами средостения N2 (ипсилатеральные), некоторые пациенты с N3 (контралатеральные медиастинальные и верхнеклавикулярные лимфатические узлы) НМРЛ подвергаются лечению хирургическим путем [14], но выживаемость остается неутешительно низкой даже после полной резекции. Как часть мультимодального терапевтического подхода, предоперационная химиотерапия применяется для элиминации отдаленных микрометастазов на ранней стадии, что приводит к улучшению выживаемости по сравнению с самостоятельной операцией [3].

Данные исследований фазы II из вошедших в мета-анализ результатов показывают, что неоадьювантная химиолучевая терапия относительно хорошо переносится пациентами и позволяет им оставаться активными, а также существенно улучшить возможности для резектабельности [4]. Результаты клинических исследований фазы III были сопоставлены с неоадьювантной химиотерапией независимо от того, продемонстрировала ли она выгоду в плане выживаемости.

Ya-Ping Xu et al. [5] сообщили в мета-анализе, сравнивающем неоадьювантную химиолучевую терапию с неоадьювантной химиотерапией для потенциально резектабельной стадии IIIA(N2) НМРЛ. По результатам не было обнаружено

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

пользы от неоадьювантной химиолучевой терапии по сравнению с химиотерапией в отношении общей выживаемости. Ограниченные данные, включающие 1 рандомизированное исследование [6] и 1 исследование фазы II [8], статистически интегрированы и проанализированы в мета-анализе, однако, значительные отклонения, присущие 2 ретроспективным исследованиям, снизили эффективность анализа. Недавно были опубликованы новые рандомизированные исследования, в которых продемонстрирована другая тенденция к выживанию при использовании химиолучевой терапии в комплексном лечении. В новых клинических испытаниях была отмечена значительная доля пациентов со стадией IIIB с выраженным опухолевым ответом путем улучшения технологии лучевой терапии (ЛТ), которые позволили убедиться, что добавление предоперационной лучевой терапии к химиотерапии улучшает результаты выживаемости для пациентов с III стадией НМРЛ.

Цель. Осуществление мета-анализа мировых данных относительно результатов двух различных тактик неоадьювантного лечения: неоадьювантной химиотерапии и неоадьювантной химиолучевой терапии с последующей хирургической операцией и сравнение их результатов.

Материалы и методы. Рандомизированные, не рандомизированные и ретроспективные исследования, включающие потенциально резектабельных пациентов со стадией IIIA НМРЛ, получавших неоадьювантную химиотерапию и неоадьювантную химиолучевую терапию, были включены в обзор. Также были установлены критерии для включения в этот мета-анализ. Соотношение вероятностей и доверительные интервалы (ДИ) пациентов можно было вычислить через определенные промежутки времени после операции по уменьшению опухоли, полному патоморфологическому ответу средостенных лимфатических узлов и локальному контролю, а также коэффициентам риска и ДИ для пятилетней и безрецидивной выживаемости.

Статьи были опубликованы на английском языке в период с января 1990 года по октябрь 2015 года.

Ключевые слова: «немелкоклеточный рак легкого или карцинома, НМРЛ», «неоадьювантная терапия или химиотерапия

или химиолучевая терапия» и «резекция или хирургическое вмешательство». Статьи, посвященные исследованиям, не связанным с изучаемым вопросом, были исключены, и, наконец, было найдено только двенадцать исследований (два не в полном тексте) для выполнения статистического анализа. ДИ 95 % использовался для объединения данных. В случаях, когда эти статистические переменные не были предоставлены, они были рассчитаны из доступных числовых данных или кривой выживания Каплана-Майера [7]. Это предположение было проверено путем выполнения Q-тестов гетерогенности. Значение P, превышающее 0,05 для Q-теста, показало отсутствие гетерогенности среди исследований, поэтому для мета-анализа использовалась модель фиксированных эффектов. В противном случае, использовался метод случайного эффекта Дерсимоньяна-Лерда [9,10]. Было также количественно оценено влияние неоднородности с использованием статистики I², которая измеряла степень гетерогенности. Значение I² колеблется от 0 % до 100 %.

Результаты. В общей сложности было отобрано 12 исследований с участием 2724 пациентов [6, 7, 10, 3, 2, 4, 17,18, 14, 15, 16, 10, 1, 11], включая 8 рандомизированных контрольных испытаний, 4 ретроспективных исследования.

Два исследования продемонстрировали преимущество выживаемости пациентов при добавлении неоадьювантной лучевой терапии к неоадьювантной химиотерапии по сравнению с методом только неоадьювантной химиотерапии, 7 исследований не подтвердили этого, а 3 исследования не имели достаточно данных. По результатам безрецидивной выживаемости 3 исследования показали, что неоадьювантная химиолучевая терапия превосходит неоадьювантную химиотерапию, 5 исследований не позволяют сделать такой вывод, а 4 исследования не имеют соответствующих данных, а 2 ретроспективных обзора не были включены в метаанализ из-за отсутствия доступных данных.

Установлено 95 % ДИ существующих данных 6 рандомизированных контролируемых исследований из 12 исследований, в которых мета-анализ продемонстрировал преимущество неоадьювантной химиолучевой терапии в регрессии опухоли

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

($KP = 0,75$, $p = 0,001$) и полном морфологическом ответе средостенных лимфатических узлов ($KP = 0,72$, $p = 0,001$) по сравнению с неoadъювантной химиотерапией. KP и 95 % ДИ можно выставить на основании существующих данных в 5 рандомизированных контролируемых исследованиях из 12 исследований, неoadъювантная химиолучевая терапия также имеет преимущество в локальном контроле ($KP = 0,64$, $p = 0,002$).

Для оценки соотношения продолжительности 5-летней и безрецидивной выживаемости данные для расчета были получены непосредственно из оригинальных статей или экстраполировались с кривой выживаемости Каплана-Мейера. Два опубликованных реферата и два ретроспективных обзора не смогли быть включены в мета-анализ из-за отсутствия доступных данных. Мы провели мета-анализ 4 рандомизированных контролируемых исследований, в которых проводилась одновременная химиолучевая терапия с использованием модели случайного эффекта. В результате обработки данных не выявлены преимущества для неoadъювантной химиолучевой терапии по сравнению с неoadъювантной химиотерапией не только в отношении 5-летней выживаемости ($KP = 0,89$, $P = 0,44$), но и безрецидивной выживаемости ($KP = 0,74$, $P = 0,26$). Мета-анализ 2 ретроспективных обзоров не показал статистически значимого преимущества от добавления лучевой терапии к неoadъювантной химиотерапии по сравнению с неoadъювантной химиотерапией для продолжительности жизни ($KP = 0,77$, $P = 0,24$) и безрецидивной выживаемости ($KP = 0,73$, $P = 0,20$).

Выводы. Комплексное лечение предпочтительно для большинства подгрупп пациентов с раком легкого IIIA стадии. Эта гетерогенная группа пациентов может лечиться как хирургическим вмешательством, так и химиотерапией, лучевой терапией или несколькими методами одновременно. Лучшую стратегию лечения представляет неoadъювантная терапия с последующим хирургическим вмешательством. Неoadъювантная химиолучевая терапия является эффективной для увеличения резектабельности опухоли за счет уменьшения ее размера [21,22]. В некоторых исследованиях было показано, что добавление лучевой терапии к неoadъювантной химиотерапии улучшает общую выживаемость по сравнению с одной

только неоадьювантной химиотерапией у пациентов с НМРЛ IIIA стадией, другие исследования не показали улучшения выживаемости. Результаты недавнего мета-анализа не подтверждают результатов улучшения выживаемости при неоадьювантной химиолучевой терапии [5], что ограничивает достоверность рекомендаций. Мы попытались оценить и обобщить имеющиеся данные и предоставить объединенную информацию, основанную на фактических результатах, для того, чтобы разработать лучшую стратегию лечения пациентов с III стадией заболевания.

Неоадьювантная химиолучевая терапия хорошо переносилась пациентами с IIIA или IIIB стадиями с высокими показателями улучшения резектабельности после нее. Большинство исследований, включенных в мета-анализ, не обнаружили разницы в хирургических осложнениях в двух предоперационных режимах. Конечный результат нашего мета-анализа показывает преимущество неоадьювантной химиолучевой терапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого III стадии для локального контроля и полного патоморфологического ответа лимфатических узлов средостения. Однако добавление лучевой терапии к химиотерапии не превосходит неоадьювантную химиотерапию по результатам безрецидивной и 5-летней выживаемости. Вместе с тем, неоадьювантная химиолучевая терапия обладает несколькими потенциальными преимуществами по сравнению с химиотерапией. Опубликованные результаты показали, что добавление излучения к предоперационному режиму улучшает результаты по локальному контролю, что является важной целью неоадьювантной терапии [23].

Во многих исследованиях показано, что радикальная операция является основным прогностическим фактором выживания. Высокая частота снижения стадии, полный патоморфологический ответ, длительный безрецидивный период и отсутствие связанной с лечением смерти у пациентов с III стадией НМРЛ после радикальной операции более часто отмечались после использования неоадьювантной химиолучевой терапии по сравнению с неоадьювантной химиотерапией. Другие исследования не показали этих данных, так что опи-

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

санние рекомендации не являются однозначными. Несколько исследований были небольшими и явно недостаточными для выявления значимых различий в результатах. Испытания II фазы Higgins[14] и Pezzett [4] имели ограничения, как любые ретроспективные анализы. В некоторых рандомизированных исследованиях использовались различные режимы химиотерапии между двумя этапами лечения, химиотерапия формировалась немедленно по действию на предшествующие микрометастазы и вызывала высокую частоту ответа для потенциально резектабельного лечения. Осложненное лечение пациентов с послеоперационными рецидивами и метастазами также может повлиять на результат.

Добавление лучевой терапии может оказаться нецелесообразным для улучшения выживаемости. Доказательства доступные для мета-анализа были не в пользу этого. Для пациентов с хорошим перформенс статусом и локально распространенной формой рака, нуждающихся в максимальном уменьшении размера опухоли для облегчения выполнения радикальной резекции, мы рекомендуем рассматривать лучевую терапию в сочетании с химиотерапией на неoadъювантной стадии лечения. Однако оптимальный терапевтический план должен быть достигнут благодаря многодисциплинарному сотрудничеству команды, специализирующейся на лечении рака легкого.

Будущие исследования необходимы для изучения роли индивидуализированной химиотерапии и хирургии в конкретных когортах или группах [15], и было бы идеальным использование стандартного режима химиотерапии в лечении каждого пациента. Возрастающая доступность терапии антителами и ингибиторами тирозинкиназы для лечения рака легких может предложить новые варианты лечения [25]. Будущие исследования оценят роль таргетной терапии в описанной клинической ситуации для повышения системного контроля при одновременном снижении частоты гематологической токсичности комбинированного лечения.

Не раскрытые вопросы остаются в отношении химиолучевой терапии, включая оптимальные химиотерапевтические препараты; дозы, продолжительность, интенсивность химио-

терапії [26], фракціонування випромінювання і дози облучення [9,28,29,30]. Тем не менше, ми не впевнені, що опухолеві клітки будуть більш чутливі до променевої терапії або хіміотерапії, ці побоювання особливо виражені для пацієнтів з плоскоклітинною карциномою. Найкращий спосіб оцінки відповіді при розповсюдженій хворобі це використання ПЕТ / КТ, дослідження по приводу ідентифікації маркерів CRT слід продовжити. Більш ретельний вибір пацієнтів для найбільш підходящої терапії в відповідності з молекулярним профілем окремих опухолей можуть сприяти подальшому покращенню результатів лікування. Висновок, клініцисти повинні отримувати більш високу якість досліджень, якщо будуть одночасно вивчати гистопатологічний і генетичний типи раку легких при виборі лікування III стадії НМРЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Yang C. F. Adding radiation to induction chemotherapy does not improve survival of patients with operable clinical N2 non-small cell lung cancer. / Yang C. F. [et al] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 2015. — Vol. 150. — P. 1484–1493.
2. Katakami N. A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). / Katakami N. [et al] // *Cancer.* — 2012. — Vol. 118. — P. 6126–6135.
3. Fleck J. Chemoradiation therapy (CRT) versus chemotherapy (CT) alone as a neoadjuvant treatment for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary report of a phase III prospective randomized trial. / Fleck J., Carmargo J. & Godoy D. // *Proc Am Soc Clin Oncol.* — 1993. — Vol. 12 — P. 333.
4. Pezzetta E. Comparison of neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy versus radiochemotherapy followed by resection for stage III (N2) NSCLC. / Pezzetta E. / [et al] // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* — 2005. — Vol. 27. — P. 1092–1098.
5. Yang H. Clinical outcomes of surgery after induction treatment in patients with pathologically proven N2-positive stage III non-small cell lung cancer. / Yang H., Yao F., Zhao Y. & Zhao H. // *J Thorac Dis.* — 2015. — Vol. 7. — P. 1616–1623.
6. Thomas M. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. / Thomas M. [et al] // *Lancet Oncol.* — 2008. — Vol. 9. — P. 636–648.
7. Parmar M. K. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. / Parmar M. K., Torri V. & Stewart L. // *Stat Med* 17. — 1998. — P. 2815–2834.
8. Hotta K. Gefitinib Combined With Standard Chemoradiotherapy in EGFR-Mutant Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The LOGIK0902/OLCSG0905 Intergroup Study Protocol. / Hotta K. [et al] // *Clin Lung Cancer.* — 2016. — Vol. 17. — P. 75–79.
9. Bharadwaj S. C. Higher Versus Standard Preoperative Radiation in the Trimodality Treatment of Stage IIIa Lung Cancer. / Bharadwaj S. C. [et al] // *Ann Thorac Surg.* — 2015. — Vol. 100. — P. 207–213.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

10. Ya-Ping Xu. Is There a Survival Benefit in Patients with stage IIIA (N2) Non-small cell Lung Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy and/or Radiotherapy Prior to Surgical Resection. A Systematic Review and Meta-analysis./ Ya-Ping Xu, Bo Li, Xiao-Ling Xu, Wei-Min Mao. // *Vedicine* (Baltimor). — 2015. — Vol. 94(23). — P. 879-886.
11. Toyooka S. Induction chemoradiotherapy is superior to induction chemotherapy for the survival of non-small-cell lung cancer patients with pathological mediastinal lymph node metastasis./ Toyooka S. [et all] // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. — 2012. — Vol. 15. — P. 954–960.
12. Pless M. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. / Pless M. [et all] // *Lancet*. — 2015. — Vol. 386. — P. 1049–1056.
13. Girard N. Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial. / Girard N. [et all] // *Lung Cancer*. — 2010. — Vol. 69. — P. 86–93.
14. Riquet M. Long-term survival with surgery as part of a multimodality approach for N3 lung cancer. /Riquet M. [et all] // *Eur J Cardiothorac Surg*. — 2013. — Vol. 44. — P. 1117.
15. Shien K. Lower lobe origin is a poor prognostic factor in locally advanced non-small-cell lung cancer patients treated with induction chemoradiotherapy. / Shien K. [et all] // *Mol Clin Oncol*. — 2015. — Vol. 3. — P. 706–712.
16. Molina J. R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship./ Molina JR, Yang P, Cassivi SD, [et all] // *Mayo Clin Proc*. —2008. — Vol. 3 83 — P. 584–594.
17. Singhal N. Oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: an open-label phase II multicentre trial (COVeRT study). /Singhal N. [et all] // *Anticancer Drugs*. — 2015. — Vol. 26. — P. 1083–1088.
18. Sauvaget J. Phase III study of neo-adjuvant MVP versus MVP plus chemo radiation in stage III NSCLC. / Sauvaget J., Rebischung J. & Vannetzel J. [et all] // *Proc Am Soc Clin Oncol*. — 2000. — Vol. 19. — P. 495.
19. Higgins K. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. / Higgins K. [et all] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. — 2009. — Vol. 75 — P. 1462–1467.
20. Li J. Prognostic factors and long term results of neo adjuvant therapy followed by surgery in stage IIIA N2 non-small cell lung cancer patients. / Li J. [et all] // *Ann Thorac Med*. — 2009. — Vol. 4. — P. 201–207.
21. Pottgen C. Prognostic model for long-term survival of locally advanced non-small-cell lung cancer patients after neoadjuvant radiochemotherapy and resection integrating clinical and histopathologic factors. / Pottgen C. [et all] // *BMC Cancer*. — 2015. — Vol. 15. — P. 363.
22. Cheung P. Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer: NCIC CTG BR.25. / Cheung P. [et all] // *J Natl Cancer Inst*. — 2014. — Vol. 106. — P. 164.
23. Nakamura H. Role of preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis / Nakamura H., Kawasaki N., Taguchi M. & Kabasawa K. // *Lung Cancer*. — 2006. — Vol. 54. — P. 325–329.
24. Sher D. J. Relationship Between Radiation Therapy Dose and Outcome in Patients Treated With Neoadjuvant Chemoradiation Therapy and Surgery for Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer: A Population-Based, Comparative Effectiveness Analysis. / Sher D. J., Fidler M. J., Seder C. W., Liptay M. J. & Koshy M. *Int J // Radiat Oncol Biol Phys*. — 2015. — Vol. 92. — P. 307–316.
25. Seder C. W. Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer: Morbidity and Mortality of Three Distinct Multimodality Regimens. / Seder C. W. [et all] // *Ann Thorac Surg*. — 2013. — Vol. 95. — P. 1708–1716.

26. Bohning D. Some general points in estimating heterogeneity variance with the Der Simonian-Laird estimator. / Bohning D. [et all] // *Biostatistics*. — 2002. — Vol. 9. — P. 445–457.
27. Maguire J. SOCCAR: A randomised phase II trial comparing sequential versus concurrent chemotherapy and radical hypofractionated radiotherapy in patients with inoperable stage III Non-Small Cell Lung Cancer and good performance status./ Maguire J. [et all] // *Eur J Cancer*. — 2014. — Vol. 50. — P. 2939–2949.
28. Ramnath N. Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. / Ramnath N. [et all] // *Chest*. — 2013. — Vol. 143. — P. 14 — 140.
29. Uramoto H. The long-term outcomes of induction chemoradiotherapy followed by surgery for locally advanced non-small cell lung cancer. / Uramoto H. [et all] // *Case Rep Oncol*. — 2014. — Vol. 7. — P. 700–710.
30. Kawaguchi K. Trimodality therapy for lung cancer with chest wall invasion: initial results of a phase II study. / Kawaguchi K. [et all] // *Ann Thorac Surg*. — 2014. — Vol. 98. — P. 1184–1191.

Вплив неоад'ювантної хіміотерапії або хіміопроменевої терапії на результати лікування IIIA (N2) стадії недрібноклітинного раку легені

В. Д. Захаричев, К. А. Малярчук

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ

Вступ. Недрібноклітинний рак легені є важливим і актуальним медичним питанням, оскільки відсоток п'ятирічної виживаності залишається досить низьким навіть якщо пацієнти підлягали радикальній операції і агресивній хіміотерапії. Відповідно, постійний пошук кращої тактики і аналіз наявних клінічних даних з метою вибору найбільш ефективного варіанту лікування.

Мета. Метою даної роботи було здійснити мета-аналіз світових даних відносно результатів двох різних тактик неоад'ювантного лікування: ізольована неоад'ювантна терапія і неоад'ювантна хіміопроменева терапія та порівняння їх результатів.

Матеріали і методи: був здійснений науковий пошук у базах медичної інформації Pubmed, CNKI, EMBASE, ESMO за ключовими словами «не дрібноклітинний рак легені або карцинома, не дрібноклітинний легені або НМРЛ» і «неоад'ювантна терапія або хіміотерапія або хіміопроменева терапія» і «резекція або хірургічне втручання.»

Результати. Два дослідження показали переваги хіміопроменевої терапії в неоад'ювантному періоді в порівнянні з ізо-

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

льованою хіміотерапією, 7 не показали переваги жодної стратегії в плані загальної виживаності і безрецидивної виживаності, і 3 не містять достатньої кількості даних, щоб зробити певний висновок. Можна зробити однозначний висновок, що неоад'ювантна хіміопроменева терапія має бути застосована для нерезектабельних пухлин і що її використання приводить до поліпшення локальних результатів, і в деяких випадках повній патоморфологічній відповіді лімфовузлів середостіння, проте питання, чи ефективна хіміопроменева терапія у порівнянні із ізольованою хіміотерапією вимагає подальшого вивчення.

Висновки. Неоад'ювантна хіміотерапія або хіміорадіотерапія передуючі хірургічній резекції не показують клінічного покращення ні з боку неоад'ювантної хіміотерапії, ні з боку неоад'ювантної радіотерапії порівняно з резекцією плюс хіміотерапією у ад'ювантному режимі у пацієнтів с НМРЛ III A стадією (N2). Неоад'ювантна хіміопроменева терапія не покращує виживаність порівняно з ізольованою хіміотерапією, але вона може підвищити частоту повної патоморфологічної регресії медиастинальних л/в, що корелює із кращою безрецидивною та загальною виживаністю. Неоад'ювантна хіміотерапія або в комплексі із радіотерапією не асоціюється із значними післяопераційними ускладненнями та смертністю. В майбутніх дослідженнях мають бути встановлені підгрупи пацієнтів, для яких будуть більш ефективні різні варіанти мультимодальної терапії.

Ключові слова: неоад'ювантна хіміопроменева терапія, загальна виживаність, без рецидивної виживаності, не дрібноклітинний рак легені, неоад'ювантна хіміотерапія.

Neoadjuvant chemotherapy influence or chemoradiotherapy influence on the treatment results A(N2) stage nonsmall cell lung cancer

V. D. Zakharychev, E. A. Maliarchuk

**Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education, Kyiv**

Introduction. Non-small cell lung cancer is an important and relevant medical issue, as the percentage of five-year survival remains fairly low even if patients underwent radical surgery and ag-

gressive chemotherapy. Accordingly, the constant search for better tactics and analysis of available clinical data in order to choose the most effective treatment option are of high importance.

Aim. To conduct meta-analysis of the world data on two different tactics of neoadjuvant treatment: neoadjuvant chemotherapy and neoadjuvant chemoradiotherapy prior to surgical intervention and a comparison of their results.

Materials and methods. The scientific search for the data was carried out in medical information databases Pubmed, CNKI, EMBASE, ESMO by using such key words as “non-small cell lung cancer or carcinoma or NSCLC” and “neoadjuvant therapy or chemotherapy or chemoradiotherapy and resection or surgery”.

Results. Two studies showed advantages of chemoradiotherapy in a neoadjuvant period if compared to chemotherapy alone, seven studies showed no advantages of either strategy for overall survival and recurrence-free survival and three studies are not informative enough to make any conclusions. It is clear now that neoadjuvant chemoradiotherapy should be applied for non-resectable tumours and it can improve local treatment. However, the efficiency of neoadjuvant chemoradiotherapy if compared to chemotherapy alone requires further studying.

Conclusions. Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy prior to surgical resection do not show a clinical improvement if compared to the resection with adjuvant chemotherapy in patients with III A/N2 stage of NSCLC. Neoadjuvant chemoradiotherapy does not improve survival rate if compared to chemotherapy alone, but it can increase the incidence of complete pathomorphologic regression of mediastinal lymph nodes which is correlated with better recurrence-free survival and overall survival. Neoadjuvant chemotherapy alone or in combination with radiotherapy is not associated with significant postoperative complications and mortality. Future studies should be conducted to establish subgroups of patients who will benefit from a variety of multimodal treatment approaches.

Key words: non-small cell lung cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, neoadjuvant chemotherapy, overall survival, recurrence-free survival.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Відомості про авторів:

Захаричев Валерій Дмитрович — доктор медичних наук, професор, професор кафедри онкології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Малярчук Катерина Артурівна — курсант кафедри онкології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.