

Периоперационная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого: проблемы и пути решения

Perioperative chemotherapy for non-small-cell lung carcinoma: problems and solutions

Цитирование: Sakaeva D.D. Perioperative chemotherapy for non-small-cell lung carcinoma: problems and solutions. *Malignant Tumours* 2015; 3:18-23

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-3-18-23

Рак легкого (РЛ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью и ведущей причиной смертности, обусловленной онкологическими заболеваниями по всему миру. Частота летальных исходов вследствие РЛ сопоставима с совокупной частотой случаев смерти от опухолей предстательной железы, толстой кишки и поджелудочной железы [10]. Около 85% этих опухолей являются немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Хотя операция рассматривается как оптимальное лечение, только в 25–30% случаев опухоли потенциально резектабельны. 5-летняя выживаемость после оперативного вмешательства для патологической Ia стадии НМРЛ составляет до 73%, и 25% для патологической IIIa стадии [3]. Только 31% — 40% пациентов, нуждающихся в проведении адъювантной химиотерапии (АХТ), получают это лечение [5].

Summary

Lung cancer (LC) is the most frequent malignant tumor and leading cause of death among oncological diseases worldwide. Mortality due to lung cancer is comparable with cumulative mortality due to prostate, colon and pancreatic cancer [10]. About 85% cases of LC are non-small-cell lung carcinoma (NSCLC). Although the operation is considered as the optimal treatment, only 25–30% cases of these tumors are potentially resectable. Five-year survival after surgical treatment for stage IA of NSCLC is 73% and for stage IIIA — is 25% [3]. Only 31–40% of patients who need adjuvant treatment receive it [5].

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

немелкоклеточный рак легкого, адъювантная химиотерапия, неоадъювантная химиотерапия

KEY WORDS

non-small cell lung cancer, adjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сакаева Дина Дамировна – д.м.н., заместитель главного врача по химиотерапии, ГУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа, e-mail: d_sakaeva@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Sakaeva Dina Damirovna – Doctor of Medical Sciences, Deputy Chief Physician in chemotherapy in Republican Clinical Oncological Health Center of Republic of Bashkortostan Ministry of Health, e-mail: d_sakaeva@mail.ru

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ НМРЛ

Результаты недавнего крупного рандомизированного исследования АХТ демонстрируют от 4 до 5% улучшения выживаемости в течение 5 лет [3]. LACE анализ и обновленный MRC-IGR мета-анализ подтвердили плюсы АХТ в случае резектабельного НМРЛ, за исключением больных с Ia стадией. Терапия проводится платиносодержащим дуплетом. Для решения вопроса, какой из препаратов платины более эффективен в лечении распространенных форм НМРЛ — цисплатин или карбоплатин, был выполнен метатанализ CISCA. Анализу было подвергнуто 2968 пациентов из 9 исследований [2]. В исследовании CISCA объективный ответ после проведения цисплатин базовой терапии составил 33% против 26% при использовании карбоплатина ($p < 0,001$), медиана выживаемости при этом составила 9,1 мес против 8,4 месяцев соответственно ($p = 0,101$). В этом исследовании не выявлено значимого увеличения выживаемости после использования цисплатина (HR 1,07; $p = 0,10$). Однако при проведении химиотерапии цисплатином больным с неплоскоклеточными формами РЛ (HR, 1.12; $p = 0,026$) и при его комбинации с химиопрепаратами «третьей генерации» (HR, 1,11; $p = 0,026$) выявлено достоверное преимущество в сравнении с карбоплатин базовой терапией. Таким образом, в АХТ НМРЛ предпочтительнее использовать цисплатин, при наличии противопоказаний у пациента — карбоплатин.

Адьювантная терапия НМРЛ в идеале должна начинаться в течение 2 месяцев после операции, поскольку более длительный интервал связан со снижением эффективности. На основании данных трех рандомизированных исследований показано, что винорельбин является наиболее надежным агентом в качестве адьюванта в сочетании с цисплатином [16]. Другие цитотоксические препараты третьего поколения, такие как таксаны, гемцитабин и пеметрексед, показали благоприятное влияние в сочетании с цисплатином в адьювантном режиме по результатам исследований II фазы [3]. К сожалению, эффективность этих адьювантных схем не сравнивалась в рандомизированных исследованиях с комбинацией винорельбина и цисплатина.

В рандомизированных программах показано, что проведение адьювантной платиносодержащей химиотерапии после операции улучшает результаты лечения Ib- IIIa стадий НМРЛ. Представленное в 2010 г. популяционное исследование [4] подтвердило эти данные: увеличение пропорции пациентов, получающих адьювантную ХТ, с 7%

в 2001–2003 гг. до 31% в 2004–2006 гг. привело к росту 4-летней выживаемости с 52,5% до 56,1% ($p = 0,007$).

АДЬЮВАНТНАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Понимание биологии РЛ может быть использовано для разработки новых подходов к адьювантной терапии. Так, препараты, одобренные при метастатическом процессе, ингибиторы тирозин-киназы (ИТК) EGFR, такие как эрлотиниб или gefitinib и моноклональные антитела (бевацизумаб), в настоящее время используются для проведения адьювантной терапии. Влияние 2-летнего лечения адьювантным gefitinibом (250 мг/сут) по сравнению с плацебо было изучено в исследовании BR.19, включавшем 503 пациента с Ib-IIIa стадиями НМРЛ [3]. Среди пациентов, включенных в исследование, 49% имели Ib стадию заболевания, 38% II стадию и 13% III стадию. Чаще встречалась аденокарцинома (59%), 17% больных получали АХТ. После периода наблюдения в течение 4,7 лет безрецидивная выживаемость составила 4,2 лет для gefitiniba, а в группе плацебо еще не достигнута, HR = 1,22 (95% ДИ: 0.93–1.61, $p = 0,15$). Наличие EGFR мутаций не предсказывало лучшей безрецидивной выживаемости с gefitinibом. Продолжается рандомизированное двойное слепое исследование Radiant по изучению влияния адьювантного эрлотиниба (150 мг/сут) у пациентов с иммуногистохимическими EGFR-позитивными опухолями.

Бевацизумаб (15 мг/кг каждые 3 недели в течение 1 года) при трех различных режимах ХТ с включением цисплатины в настоящее время проходит испытания в адьювантной терапии (ECOG 1505). Промежуточные результаты показали существенное увеличение проявлений 3/4 степени токсичности при назначении бевацизумаба (с 68,5% в контрольной группе до 83,4%, $P < 0,001$), которые в основном проявлялись гипертонзией, протеинурией и болями в животе [3]. Набор в исследование завершен в 2013 году.

Пероральный антиангиогенный препарат пазопаниб был оценен при неоадьювантном назначении [3]. Размер опухоли после средней длительности лечения 16 дней был уменьшен у 86% пациентов! Продолжаются рандомизированные исследования II/III фазы по изучению эффективности адьювантного пазопаниба по сравнению с плацебо у больных с I стадией НМРЛ (исследование IFCT 0703, NCT00775307).

В рандомизированных исследованиях (NCT00480025, NCT00475098) в адъювантных режимах изучаются нехимиотерапевтические подходы, включающие MAGE-A3, антиген-специфические агенты и низкомолекулярный тинзапарин.

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

Канадские онкологи доказали, что АХТ у возрастных пациентов с НМРЛ достоверно увеличивает выживаемость и хорошо переносится [1]. Ретроспективный анализ, проведённый в исследовании Группы по клиническим испытаниям Канадского национального онкологического института, и мета-анализ в исследовании «Оценка адъювантной химиотерапии рака лёгкого цисплатином» показали благоприятный эффект АХТ у пожилых больных. Однако в этих клинических исследованиях пожилые лица были представлены недостаточно полно, что вызывает сомнения в воспроизводимости результатов в клинической практике. Используя раковый регистр Онтарио, авторы выявили 6304 больных с НМРЛ, которым была выполнена его резекция в 2001–2006 гг. Данные регистра были перенесены в электронные карты лечения больных. Эффективность химиотерапии сравнивали по возрастным категориям: <70 лет, 70–74 лет, 75–79 лет и 80 лет. Результат лечения оценивали путём сравнения результатов лечения пациентов, которым диагноз был установлен в 2004–2006 гг., с результатами у пациентов, которым диагноз был поставлен в 2001–2003 гг. Частоту госпитализации в течение 6–24 нед после операции расценивали как критерий токсичности химиотерапии, 2763 из 6304 прооперированных больных (43,8%) были пожилыми (70 лет). Частота применения АХТ у этих больных возросла с 3,3% (2001–2003 гг.) до 16,2% (2004–2006 гг.). Среди наблюдавшихся пожилых больных 70% получали цисплатин и 28%-терапию, включающую цисплатин. Необходимость коррекции дозы или замены препарата в различных возрастных группах возникала одинаково часто. Частота госпитализации в период 6–24 нед после резекции лёгкого в возрастных группах была примерно одинаковой: 28,0% у больных в возрасте <70 лет; 27,8% у больных в возрасте 70 лет ($p=0,54$). 4-летняя выживаемость достоверно повысилась: 47,1% у пациентов, которым диагноз был постав-

лен в 2001–2003 гг., и 49,9% у больных, которым диагноз был поставлен в 2004–2006 гг. ($p=0,01$). Выживаемость возросла во всех подгруппах, за исключением больных 80 лет.

Частота проведения АХТ у пациентов с НМРЛ в возрасте 70 лет увеличилась после появления сообщения о результатах экспериментального применения данного метода лечения, но продолжала оставаться ниже, чем среди больных в возрасте <70 лет. Широкое применение АХТ вызвало достоверное увеличение выживаемости пожилых пациентов, при этом переносимость этой терапии аналогична таковой у более молодых лиц [1].

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

При анализе эффективности неoadъювантной терапии (НАХТ) используются мета-анализы исследований на основе отвлеченных или объединенных данных. В 2006 году Бардет и др. [6] включили 7 из 12 приемлемых рандомизированных исследований (пять других исследований были исключены из анализа в связи с недостаточностью данных). В общей сложности было включено 988 пациентов, и авторы обнаружили, что предоперационная ХТ улучшила выживаемость с коэффициентом в 0,82 (95% ДИ: 0.69–0.97, $p=0,02$). Этот мета-анализ был впоследствии обновлен с включением исследования MRC LU22/NVaLT 2/EORTC08012. При общем количестве 1507 пациентов, был получен коэффициент выживаемости 0,88 (95% ДИ: 0.76–1.01, $p=0,07$), что эквивалентно абсолютному повышению выживаемости на 5% в течение 5 лет [8]. Более поздний анализ на основе 13 рандомизированных исследований, включивших 3224 пациентов, обнаружил преимущество НАХТ на основе платины (HR=0,84, 95% ДИ: 0,77–0,92, $p=0,0001$) [13]. Не было выявлено различий, когда эффект НАХТ был проанализирован в подгруппе пациентов с III стадией болезни, но эти данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку четыре из этих исследований были опубликованы в Китае, и были использованы очень разнородные режимы ХТ.

Исследование III фазы, известное как CHEST, производило набор пациентов, ранее не получавших химиотерапию и лучевую терапию, со стадиями IB, II, и T3N1 стадии IIIA НМРЛ. Пациенты со стадией заболевания N2 в набор не включались [12]. Исследователи планировали включить 712 пациентов, но исследование было закрыто преждевременно, когда было набрано всего 270 пациентов, после

того, как три рандомизированных контролируемых исследования по постоперационной АХТ объявили об улучшении общей выживаемости для пациентов со стадиями заболевания IB, II и/или IIIA НМРЛ, и исследователи CHEST пришли к выводу, что было бы неэтично продолжать исследование с группой пациентов, подвергающихся только хирургическому лечению.

Исследование CHEST — с выполненным набором 38% от планируемого объема — показало ответ на химиотерапию 35,4%. Была продемонстрирована существенная польза от НАХТ в отношении БРВ. Общая выживаемость также была выше в группе химиотерапии. Исследователи задокументировали абсолютное трехлетнее улучшение в БРВ на 5,1% в группе «химиотерапия плюс операция» и улучшение на 7,8% в 3-летней ОВ[12].

Отдаленные результаты французского рандомизированного исследования по оценке роли НАХТ при первично операбельном НМРЛ представлены в 2010 г. [14]. 355 пациентов были рандомизированы на группу предоперационной ХТ (2 курса митомицин С 6 мг/м² день 1, ифосфамид 1,5 г/м² 1–3 дни и цисплатин 30 мг/м² 1–3 дни, больным с ответом дополнительно проводили 2 аналогичных послеоперационных курса) и группу только хирургического лечения. Медиана наблюдения составила 13,8 года, 10-летняя общая выживаемость (ОВ) достигла 29,4% и 20,8% соответственно ($p=0,12$ при однофакторном анализе). Многовариантный анализ показал, что ХТ являлась независимым фактором ($HR=0,78$; 95% ДИ=0,61–0,99; $p=0,038$), который наряду с возрастом, индексами Т и N коррелировал с ОВ. Авторы делают вывод о длительном выигрыше в общей выживаемости в результате проведения НАХТ.

Только одно многоцентровое открытое рандомизированное исследование (IFCT 0002) сравнило две стратегии химиотерапии (PRE против PERI), и два режима химиотерапии (гемцитабин-цисплатин [GP] по сравнению с паклитакселом карбоплатином [TC]). НАХТ группа получала два предоперационных цикла, а затем два дополнительных предоперационных цикла, в то время как группа PERI перенесла два предоперационных цикла и затем два послеоперационных цикла, 3-й и 4-й циклы были проведены только для пациентов с ответом в обоих случаях. В общей сложности 528 пациентов были рандомизированы, 267 из которых были назначены в PRE группу и 261 в группу PERI. Трехлетняя ОВ не отличалась между двумя группами (67,4% и 67,7% соответственно, отношение рисков (ОР)=1,01 [0,79–1,30], $p=0,92$), также

как и не отличались 3-летняя БРВ, частота ответа, токсичность или послеоперационная летальность. Патологический полный ответ наблюдался у 22 (8,2%) и 16 пациентов (6,1%), соответственно. Хотя качество жизни существенно не отличалось, соблюдение химиотерапии было значительно выше в PRE группе. Доля ответивших, получавших циклы 3 и 4, была значительно выше в PRE группе (90,4% против 75,2%, $p=0,001$). Не было никакой разницы между режимами GP и TS в показателях 3-летней выживаемости (ОВ=0,97 [95% доверительный интервал (ДИ):0,76–1,25], $p=0,80$) или ответа. Тем не менее профили токсичности схем различались. Данное исследование не смогло продемонстрировать каких-либо различий в выживаемости между пациентами, получающих предоперационную и периоперационную химиотерапию на ранней стадии НМРЛ. Увеличение от двух до четырех предоперационных циклов химиотерапии не повышало частоту патологического ответа[15].

Рандомизированное исследование третьей фазы сравнивало две различные стратегии, которые объединяли «периоперационную ХТ плюс хирургию» (группы НАХТ и АХТ) и группу «только операция». 624 пациента со стадиями Ia (размер опухоли > 2 см), IB, II или IIIA (T3N1M0) случайным образом разделили на три группы, в одной из которых выполнялась только операция (212 пациентов), другой назначали три цикла предоперационной химиотерапии с включением паклитаксела и карбоплатина и последующей операцией (201 пациент), третьей группе проводилась операция с последующими тремя циклами АХТ паклитаксел + карбоплатин (211 больных). Основным показателем эффективности лечения была безрецидивная выживаемость (БРВ). В группе НАХТ запланированные циклы начали проводить у 97% больных, частота ответа по данным КТ составила 53,3%. В группе АХТ запланированные циклы начали проводить у 66,2% пациентов. 94% больных были прооперированы; методика операции и послеоперационная летальность во всех трех группах не различались. В группе НАХТ наблюдалась незначительная тенденция к увеличению БРВ по сравнению с группой только хирургического лечения (5-летняя БРВ составила 38,3 против 34,1%, отношение рисков прогрессирования или смерти — 0,92; $p=0,176$). 5-летняя БРВ в группе АХТ составила 36,6 против 34,1% в группе только хирургического лечения (отношение рисков 0,96; $p=0,74$).

Таким образом, НАХТ или АХТ не приводили к статистически значимому увеличению БРВ

у больных с ранними стадиями НМРЛ. В данном исследовании, в котором решение о лечении принималось до операции, предоперационную химиотерапию по сравнению с адъювантной смогли получить большее количество больных.

Некоторые опасения высказывались относительно безопасности пневмонэктомии после НАХТ. В мета-анализе 27 исследований 30-дневные и 90-дневные показатели периоперационной смертности составляли 7% и 12% соответственно. Среди 15 исследований, приводящих данные по 30-дневной смертности, кумулятивная смертность была 11% и 5% при правой и левой пневмонэктомии соответственно. Следует подчеркнуть, что некоторые исследования оценивали стратегии предоперационной химиорадиотерапии, приводящие к очень высокой смертности. В многоцентровом ретроспективном исследовании среди 228 пациентов, получавших НАХТ, 90-дневная смертность составляла 10,3% (12 из 117) при правой пневмонэктомии и 8,2% (9 из 111) при левой пневмонэктомии ($P=0,65$). Это подчеркивает, что пневмонэктомия не является противопоказанием после ХТ, даже относительно оперативного вмешательства на правом легком.

ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

Термин «предиктивный» происходит от английского слова «predictive» (предсказывающий) и отражает, скорее, вероятность ответа опухоли на лечение. С целью выявления подгрупп пациентов, для которых адъювантная терапия была бы особенно благоприятна, изучается ряд биомаркеров. Пути репарации ДНК были широко проанализированы как механизмы резистентности к ХТ. В эпоху высокопроизводительных технологий в системной биологии, один маркер может представлять ограниченную ценность. Наибольшей воспроизводимостью отличаются работы, посвященные роли дефектов гена BRCA1 в детерминации ответа на терапию платиносодержащими соединениями. Ген BRCA1 кодирует фермент репарации ДНК. BRCA1-дефицитные клетки демонстрируют неспособность эффективно удалять сшивки ДНК, индуцированные препаратами платины. Избыток мишени для фторпиримидинов — фермента тимидилат-синтетазы (TS) — приводит к тому, что переносимые дозы препарата не могут «насытить» этот фермент и оказываются заведомо неэффективными. Высокая экспрессия DPD ассоциирована с повышенным внутриопухолевым распадом 5-фтору-

рацила, что также может негативно сказываться на результатах лечения [9].

Прогностическое и предиктивное значение мутации KRAS при раннем НМРЛ оценили по материалам рандомизированного исследования CALGB, целью которого было сравнение адъювантной терапии карбоплатином/паклитакселом (CP) и наблюдение у больных с IV стадией заболевания (основные результаты исследования представлены ранее). Дополнительно изучили образцы опухолей на наличие мутаций KRAS (12-й, 13-й и 61-й кодоны), которые были выявлены у 25% (35/139) больных группы CP и у 28% (36/128) больных группы наблюдения [7]. Показано, что мутантный тип KRAS был ассоциирован с аденокарциномами против неаденокарцином (41% против 11%, $p<0,0001$) и опухолями ≥ 4 см против < 4 см (32% и 18%, $p=0,0144$). В подгруппе АХТ у пациентов с опухолями ≥ 4 см 5-летняя общая выживаемость при «диком» типе KRAS была в 2 раза выше, чем при мутантном (73% и 38%, HR=2,3; $p=0,011$), тогда как в группе наблюдения эти показатели существенно не различались (66% и 61%, HR=1,4; $p=0,366$). Таким образом, мутантный KRAS позволяет идентифицировать субпопуляцию больных (особенно с опухолями ≥ 4 см), которые имеют худший прогноз и меньшую эффективность АХТ.

ВЫВОДЫ

1. Данные, подтверждающие применение адъювантной ХТ более окончательны и надежны, чем данные по неадъювантной ХТ, хотя эффективность может быть сопоставима.
2. ХТ на основе платины является стандартной для пациентов с радикально резецированной стадией II и IIIa.
3. ХТ на основе платины не является обязательной для пациентов с IV стадией (с опухолями, размеры которых превосходят 4 см) и не рекомендуется для пациентов со стадией Ia.
4. В настоящее время ни один из таргетных препаратов, утвержденных для терапии распространенного процесса, не может быть предложен для периоперационного периода вне клинических испытаний, даже для молекулярно отобранных пациентов.
5. Ни один из биомаркеров НМРЛ не подходит для массового использования, их применение должно быть ограничено клиническими испытаниями.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1813–21. Epub 2012 Apr 23.
2. Ardizzoni A., Tiseo M., Boni L. et al. CISCA (cisplatin vs. carboplatin) metaanalysis: An individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J. Clin. Oncol.*— 2006.— Vol.24.— P. 366s.
3. Besse B., Le Chevalier T. Developments in the treatment of early NSCLC: when to use chemotherapy//*Annals of Oncology.*—2012—23 –V 23(10).— p.52–59.
4. Booth C. M., Shepherd F. A., Peng Y. et al. Adoption of adjuvant chemotherapy for non'small cell lung cancer: a population based outcomes study // *J. Clin. Oncol.*— 2010.— Vol.28(15s): part I, abstract 7018.
5. Bray FI, Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970–2007 // *Int. J. Cancer.*— 2009.— Vol.126.— P. 1454–1466.
6. Burdett S, Stewart La, Ryzdewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1:611–621.
7. Capeletti M., Wang X. F., Gu L. et al. Impact of KRAS mutation on adjuvant carboplatin/paclitaxel in surgically resected stage IB NSCLC: CALGB9633 // *Proc. ASCO.*— 2010, *J. Clin. Oncol.*— 2010.— Vol.28(15s): part I, abstract 7008.
8. Gilligan D, Nicolson M, Smith I et al Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVaLT 2/ EORTC08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*2007;369:1929–1937.
9. Imyanitov E. N., Moiseyenko V. M. Molecular_based choice of cancer therapy: realities and expectations // *Clin. Chim.Acta.*— 2007 (Apr).— Vol.379(1–2).— P. 1–13.
10. Jemal A., Bray F., Center M. M. et al. Global cancer statistics // *J. CA Cancer Clin.*— 2011.— Vol.61.— P. 69–90.
11. Randomized Phase III Study of Surgery Alone or Surgery Plus Preoperative Cisplatin and Gemcitabine in Stages IB to IIIA Non–Small-Cell Lung Cancer *J Clin Oncol.* 2012;30(2):172–178.
12. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small cell lung cancer [published online ahead of print November 28, 2011]. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):172–178.
13. Song Wa, Zhou NK, Wang W, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol* 2010;5:510–516.
14. Westeel V., Milleron B. J., Quoix E. A. et al. Long-term results of the French randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in resectable non-small cell lung cancer // *Proc. ASCO.*— 2010, *J. Clin. Oncol.*— 2010.— Vol.28(15s): part I, abstract 7003.
15. Westeel V, Quoix E, Puyraveau M, Lavole A, Braun D, Laporte S, et al. A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial). *Eur J Cancer.* 2013;49(12):2654–2664.
16. 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.
17. Zojwalla N. J., Raftopoulos H., Gralla R. Are cisplatin and carboplatin equivalent in the treatment of non-small cell lung carcinoma (NSCLC)? Results of a comprehensive review of randomized studies in over 2300 patients // *J. Clin. Oncol.*— 2004.— Vol.22.— 633s.