

ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Е.Л. Юмов¹, С.В. Миллер¹, Н.В. Литвяков^{1,2}, Т.В. Полищук¹, С.А. Тузиков^{1,3},
О.В. Черемисина¹, В.Е. Гольдберг¹, Е.О. Родионов^{1,3}

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск²

*ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск³
634028, г. Томск, ул. Савиных. 12/1, e-mail: miiler_sv@sibmail.com¹*

Проведен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения 68 больных немелкоклеточным раком легкого III стадии. Основную группу составили 36 пациентов, которым было проведено 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме винорельбин/карбоплатин с последующей оценкой объективного эффекта. В случаях полной и частичной регрессии и при стабилизации процесса проводилось радикальное хирургическое вмешательство с последующей адъювантной химиотерапией по той же схеме в количестве 3 циклов. Контрольную группу составили 32 пациента, которым выполнено только радикальное хирургическое лечение. Результаты исследования свидетельствуют о повышении эффективности проводимого комбинированного лечения за счет достоверного уменьшения количества местных рецидивов, отдаленных метастазов и улучшения показателей общей выживаемости по сравнению с группой хирургического лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, комбинированное лечение, неoadъювантная химиотерапия.

CHEMOTHERAPY IN COMBINED MODALITY TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

E.L. Yumov¹, S.V. Miller¹, N.V. Litvyakov^{1,2}, T.V. Polischuk¹, S.A. Tuzikov^{1,3}, O.V. Cheremisina¹, V.E. Goldberg¹, E.O. Rodionov^{1,3}

Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹

National Research Tomsk State University, Tomsk²

Siberian State Medical University, Tomsk³

12/1 Savinykh Street, 634028-Tomsk, e-mail: miiler_sv@sibmail.com¹

The comparative analysis of immediate and long-term clinical outcomes in 68 patients with stage III non-small cell lung cancer was carried out. The study group comprised 36 patients who received 2 cycles of neoadjuvant vinorelbine/carboplatin-containing chemotherapy with subsequent assessment of objective response. If complete and partial responses were achieved and in cases with stable disease, patients underwent radical surgery followed by 3 cycles of the same regimen of adjuvant chemotherapy. The control group consisted of 32 patients who underwent surgery alone. The results obtained showed efficacy of the combined modality treatment due to significant decrease in the rate of local recurrences, distant metastases and increase in the rate of overall survival as compared to the group with surgery alone.

Key words: non-small cell lung cancer, combined modality treatment, neoadjuvant chemotherapy.

Рак легкого (РЛ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью и ведущей причиной смертности как в мире, так и в нашей стране [7]. В РФ в 2011 г. выявлено 56030 случаев рака легкого (24,04 на 100 000 населения), из них мужчин – 45 442, женщин – 10 588. Зарегистрировано 50 440 случаев смерти (41 767 мужчин и 8 673 женщины). На долю смертельных исходов от рака легкого у мужчин приходится около 27,0 % (1/3 случаев от всех ЗНО) [4].

Хирургический метод лечения эффективен только при ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). При прединвазивном внутриэпителиальном и микроинвазивном раке легкого 5-летняя выживаемость достигает 92 % и 80 % соответственно. Близкие результаты у больных НМРЛ IA стадии – 70–80 %. Однако по мере нарастания распространенности опухолевого процесса показатели 5-летней выживаемости значительно снижаются, составляя при стадии IB – 50–60 %, при IIA и IIB

стадиях – 30–40 %, при IIIA стадии – 15–20 %, при IIIB стадии – 10–12 % [1]. Таким образом, при местнораспространенном НМРЛ перед клиницистами возникает проблема выбора лечебного алгоритма. Одним из направлений комбинированного лечения рака легкого является комбинация хирургического лечения с системной химиотерапией. В ряде исследований было показано, что эффективность химиотерапии прямо коррелирует с лечебным патоморфозом опухоли, определяемым при гистологическом исследовании. Предоперационная системная противоопухолевая терапия позволяет значительно увеличить безрецидивную и общую выживаемость больных местнораспространенным НМРЛ [2, 8, 12]. Данные последнего метаанализа, в котором обобщены результаты лечения 1 507 пациентов, показывают, что использование предоперационной химиотерапии предполагает 12 % относительную пользу (HR=0,88; 95 % ДИ=0,76–1,01; p=0,07), что эквивалентно абсолютному улучшению в выживании на 5 % в течение 5 лет [5].

Сочетание неоадьювантной и адьювантной химиотерапии при НМРЛ IIIA стадии является одним из рациональных вариантов комбинированного лечения, однако исследования по поиску наиболее оптимальных сочетаний цитостатиков активно ведутся во всем мире [9, 11, 12]. Одной из перспективных комбинаций является схема карбоплатин + винорельбин или паклитаксел, их применение в качестве индукционной терапии показало приемлемую эффективность с хорошей переносимостью и низкой токсичностью. При использовании данных схем химиотерапии достигнуты удовлетворительные показатели выживаемости больных НМРЛ IIIA стадии, особенно при полной резекции опухоли [10].

Важной проблемой комбинированного лечения НМРЛ является токсичность применяемых препаратов, однако показано, что риск послеоперационных осложнений после неоадьювантной химиотерапии не увеличивается. В частности, Evans et al. [6] сообщают, что у 397 больных с НМРЛ III стадии, получавших хирургическое и комбинированное лечение с неоадьювантной химиотерапией, различий в подгруппах по частоте осложнений, продолжительности пребывания в стационаре и смертности после пневмонэктомий и лобэктомий не выявлено. Большое значение имеет токсический профиль используемой комбинации химиотерапевтических

препаратов. J. Giuliani et al. [9] показали безопасность применения карбоплатин-содержащих дублетов, в том числе и у пожилых пациентов с НМРЛ. В целом, использование комбинации карбоплатина с винорельбином или гемцитабином было связано с низким профилем токсичности без отрицательного влияния на эффективность. Тем не менее оценка целесообразности применения системной химиотерапии при комбинированном лечении местнораспространенного НМРЛ остается актуальной проблемой клинической онкологии.

Цель исследования – изучить непосредственную и отдаленную эффективность комбинированного лечения НМРЛ с использованием неоадьювантной химиотерапии по схеме винорельбин/карбоплатин, радикальной операции и адьювантной химиотерапии.

Материал и методы

Проанализированы результаты лечения 68 больных немелкоклеточным раком легкого, находившихся в торакоабдоминальном отделении ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН в 2004–2013 гг. До начала лечения во всех случаях была получена морфологическая верификация диагноза плоскоклеточный рак – в 41 (60,3 %), аденокарцинома – в 27 (39,7 %) наблюдениях. Пациенты ранее не получали какого-либо противоопухолевого лечения и не имели соматических противопоказаний для комбинированной терапии. Возраст больных – 18–70 лет, в среднем – $59,20 \pm 5,6$ года, наибольшее число пациентов было в возрастном интервале от 46 до 69 лет, что соответствует статистическим данным о заболеваемости раком легкого. Соотношение заболевших мужчин и женщин в группах составило 7,5:1.

Все пациенты имели III стадию заболевания в соответствии с классификацией TNM 7 пересмотра (2009 г.): IIIA стадия выявлена у 61 (89,7 %), IIIB стадия – у 7 (10,3 %) больных. Опухоль соответствовала T₂ у 5 (7,4 %), T₃ – у 53 (77,9 %), T₄ – у 10 (14,7 %) больных. Распределение по критерию N: N₁ – 35 (51,5 %), N₂ – у 29 (42,6 %), N₃ – у 4 (5,9 %) пациентов.

Центральный и периферический рак диагностирован в 36 (52,9 %) и 32 (47,1 %) наблюдениях соответственно. Левое и правое легкие были поражены с одинаковой частотой. При этом чаще всего опухоль локализовалась в верхних долях – в 41 (60,3 %), реже в нижних долях – в 15 (22,1 %), в

главных бронхах – в 7 (10,3 %) и в средней доле – в 5 (7,3 %) случаях.

Больные были распределены на две группы. Основную группу составили 36 пациентов, которым проведено комбинированное лечение. Контрольную группу составили 32 пациента, которым выполнено только радикальное хирургическое лечение.

Пациентам основной группы химиотерапия проводилась при удовлетворительном общем состоянии и лабораторных показателях без отклонений от нормы. Винорельбин вводили в дозе 25 мг/м² в виде внутривенной инфузии на 1-й и 8-й дни цикла. Во 2-й день, через 20 ч после инфузии винорельбина, внутривенно капельно вводили карбоплатин в дозе по AUC 6, в количестве 2–3 курсов, интервал между курсами составил 20 дней. Далее проводилась оценка эффективности проведенной химиотерапии. В случае клинического объективного эффекта (полные и частичные регрессии) и при стабилизации процесса проводилось радикальное хирургическое вмешательство с последующей адьювантной химиотерапией по той же схеме в количестве 3 циклов. На данный способ лечения получен патент РФ на изобретение № 2455986.

Оценка непосредственных результатов комбинированного лечения больных раком легкого предложенным способом проводилась с использованием шкалы RECIST. После операции удаленное легкое с опухолью и регионарными лимфатическими узлами подвергалось патоморфологическому исследованию, также оценивалась степень лекарственного патоморфоза согласно общепринятой классификации ВОЗ. Обязательному цитологическому и гистологическому исследованию подвергалась линия резекции бронха.

Статистическая обработка результатов проведена методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Количественная оценка исследуемых явлений в ряде случаев представлена в виде относительной величины (%). Оценка достоверности различия результатов по выживаемости исследуемых групп больных проводилась с использованием обобщенного показателя χ^2 .

Результаты исследования и обсуждение

При оценке непосредственной эффективности неoadьювантной химиотерапии частота клинического объективного эффекта составила 22,2 %,

включая полные регрессии (ПР) у 1/36 (2,8 %) пациента и частичные регрессии (ЧР) у 7/36 (19,4 %) больных. Стабилизация процесса наблюдалась у 28/36 (77,8 %) пациентов. Прогрессирования заболевания выявлено не было. В случаях с ПР и ЧР процесса гистологически у 7 пациентов диагностирован плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, у 1 пациента – аденокарцинома (эффект ЧР). В случаях стабилизации процесса у 15 больных был выявлен плоскоклеточный рак, аденокарцинома – у 13 пациентов.

Пациентам основной группы всего было проведено 180 курсов химиотерапии (ХТ), из них 72 курса в неoadьювантном режиме. Осложнения ХТ оценивались с помощью стандартных критериев ВОЗ. Применение неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме винорельбин/карбоплатин вызвало непосредственные побочные реакции в виде слабости, снижения аппетита, тошноты, рвоты, которые отмечались во время инфузии химиопрепаратов или в первые часы после ее окончания. Самым частым осложнением НАХТ являлась гематологическая токсичность (31,5 ± 7,9 %), в том числе лейкопения I–II степени – 11 %, нейтропения I–II степени – 9,8 %, анемия легкой степени – 5,5 %, тромбоцитопения I–II степени – 5,2 %. Инфекционных осложнений, связанных с уменьшением количества лейкоцитов, не отмечено. На втором месте по частоте были гастроинтестинальные осложнения: тошнота и рвота I–II степени наблюдалась в 10,3 ± 5,9 % случаев, гепатотоксичность, проявлявшаяся повышением уровня трансаминаз в периферической крови, – в 9,1 ± 4,3 %. Нефротоксичность выявлена в 9,4 ± 4,6 %, алоpecia – в 11,3 ± 5,5 %. Осложнения химиотерапии гастроинтестинального и гематологического характера были кратковременными и обратимыми.

На хирургическом этапе лечения в обеих группах пневмонэктомии выполнены 36 (52,9 %) больным (из них 9 комбинированных), лобэктомия – 31 (45,6 %), билобэктомия – 1 (1,5 %) пациенту. Операции выполнялись из переднебокового торакотомного доступа с обязательной системной ипсилатеральной лимфодиссекцией. Послеоперационные осложнения в основной группе развились у 5 (13,9 ± 5,8 %) больных, в контрольной группе – у 5 пациентов, что составило 15,6 ± 6,4 %. Различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Такие осложнения, как бронхиальный

свищ и эмпиема плевры, пневмония, гемоторакс, по частоте и степени тяжести отличий в сравниваемых группах не имели. Непосредственно после оперативного вмешательства в контрольной группе умерло 2 ($6,2 \pm 4,2$ %) пациента, в основной группе смертельных исходов не наблюдалось.

После операции всем пациентам основной группы назначалась адъювантная химиотерапия, было проведено 108 курсов. Наиболее частым видом гематологической токсичности ($40,7 \pm 8,1$ %) была лейкопения II–III степени – 13 %, затем нейтропения II–III степени – 11,6 %, анемия легкой и средней степени тяжести – 10,2 %, тромбоцитопения III степени – 3,9 %, тромбоцитопения IV степени – 2,0 %. Частота негематологической токсичности (преимущественно гастроинтестинальной) была низкой, ее тяжесть во всех случаях не превышала уровень II степени. В целом осложнения при послеоперационной ХТ встречались несколько чаще, чем при НАХТ, что, по-видимому, связано с истощением организма после обширного хирургического вмешательства.

Степень лекарственного патоморфоза (ЛП) была изучена у 36 пациентов. Чаще всего выявлялся ЛП II степени – у 18 (50 %), ЛП I степени наблюдался у 12 (33,3 %) больных. Лекарственный патоморфоз как III, так и IV степеней наблюдался с одинаковой частотой, в обоих случаях они были выявлены у 3 (8,3 %) больных. В целом эффективность лечения по критерию «лечебный патоморфоз III–IV степеней» составила 16,7 % (6 из 36 больных). У пациентов с лекарственным патоморфозом III–IV степеней гистологический тип опухоли был представлен плоскоклеточным раком в 3 случаях, аденокарциномой легкого – еще в 3 наблюдениях. При ЛП II степени в 13 случаях выявлен плоскоклеточный рак, в 5 – аденокарцинома. Лекарственный патоморфоз I степени наблюдался у 6 пациентов с плоскоклеточным раком и с той же частотой при аденокарциномах.

При сопоставлении частоты клинического объективного ответа опухоли на терапию и степени лекарственного патоморфоза было выявлено, что случаи с ЛП IV степени соответствовали частичной регрессии и полной регрессии (2 и 1 случай соответственно). Лекарственному патоморфозу III степени соответствовали 2 случая с ЧР и 1 – со стабилизацией опухолевого процесса. При ЛП II степени чаще всего наблюдалась стабилизация (у

16 из 18 пациентов) и лишь 2 случая с частичной регрессией. Интересно отметить, что в случаях с ЛП I степени у 2 пациентов была выявлена частичная регрессия, у остальных 10 больных наблюдалась стабилизация процесса.

Для анализа отдаленных результатов были прослежены исходы лечения больных в течение трех лет, поскольку, по данным литературы, свыше 60 % рецидивов и отдаленных метастазов НМЛР возникают в эти сроки [3]. В основной группе прогрессирование заболевания наблюдалось у 14 ($38,9 \pm 2,9$ %) больных. У 9 ($25,1 \pm 4,5$ %) пациентов зарегистрированы отдаленные метастазы (у 6 – в головной мозг, у 3 – в печень), у 3 пациентов – сочетание местного рецидива и отдаленных метастазов. В контрольной группе прогрессирование заболевания выявлено в 18 ($56,3 \pm 2,4$ %) случаях, причем за счет отдаленного метастазирования – в 11 ($34,4 \pm 2,5$ %) наблюдениях. В первый год мониторинга прогрессирование заболевания развилось у 9 больных, во 2-й год – у 6, в 3-й год – у 3 пациентов. Следует также отметить одновременное развитие местного рецидива и отдаленных метастазов после операции у двух больных на 6-й и 10-й мес наблюдения. В сравниваемых группах прогрессирование заболевания за счет отдаленного метастазирования в основном выявлено в первые 6–12 мес после лечения.

Проведение комбинированного лечения уменьшает количество местных рецидивов по сравнению с контрольной группой. За период трехлетнего наблюдения рецидивы наблюдались у 5 ($13,9 \pm 4,4$ %) и 7 ($25,0 \pm 4,8$ %) больных соответственно. За этот же срок в основной группе умерло от прогрессирования заболевания 7 больных, в контрольной группе – 14 пациентов. Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Для оценки отдаленной эффективности комбинированного лечения была изучена трехлетняя безрецидивная и общая выживаемость в обеих группах больных. В основной группе показатель 3-летней безрецидивной выживаемости равнялся $61,1 \pm 4,5$ %, в контрольной группе – $46,5 \pm 3,5$ %. Различия статистически значимы ($p < 0,05$). Общая 3-летняя выживаемость составила $80,5 \pm 3,5$ % и $50,1 \pm 3,9$ % соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, установлено, что предложенная схема неоадъювантной химиотерапии не вызывает тяжелых осложнений, удовлетворительно переносит

сится больными с НМРЛ III стадии. Полученные данные свидетельствуют о повышении эффективности проводимого комбинированного лечения за счет достоверного уменьшения количества местных рецидивов, отдаленных метастазов и улучшения показателей общей выживаемости по сравнению с группой хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лактионов К.К., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Зборовская И.Б., Богатырев В.Н., Никуличев Л.А., Степанова Е.В., Аллавердиев А.К., Ардзинба М.С. Прогностические и предсказывающие факторы у больных немелкоклеточным раком легкого // Практическая онкология. 2006. Т. 7, № 3. С. 145–153.
2. Миллер С.В., Тузиков С.А., Гольдберг В.Е., Завьялов А.А., Полищук Т.В., Добродеев А.Ю., Юмов Е.Л., Лобыкин А.Ф. Неoadъювантная химиотерапия таксанами в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Российский онкологический журнал. 2011. № 5. С. 4–8.
3. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: Медицина, 2000. 599 с.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М., 2013. 289 с.
5. D'Amato T.A., Landreneau R.J., McKenna R.J., Santos R.S., Parker R.J. Prevalence of in vitro extreme chemotherapy resistance in resected non small-cell lung cancer // Ann. Thorac. Surg. 2006. Vol. 81. P. 440–447.
6. Evans N.R., Li S., Wright C.D., Wright C.D., Allen M.S., Gaissert H.A. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010. Vol. 139 (4). P. 991–996. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.070.
7. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C.D., Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010.
8. Gilligan D., Nicolson M., Smith I., Groen H., Dalesio O., Goldstraw P., Hatton M., Hopwood P., Manegold C., Schramel F., Smit H., van Meerbeeck J., Nankivell M., Parmar M., Pugh C., Stephens R. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NValT2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 1929–1937.
9. Giuliani J., Piacentini P., Greco F., Mercanti A., Trolese A.R., Furini L., Durante E., Moratello G., Tognetto M., Bonetti A. Carboplatin-containing regimens as front-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer in two groups of elderly // J. Chemother. 2014. Vol. 26 (2). P. 111–116. doi: 10.1179/1973947813Y.0000000112.
10. Kolek V., Grygarkova I., Hajdich M., Klein J., Cwierka K., Neoral C., Langova K., Mihal V. Long term follow-up of neoadjuvant-adjuvant combination treatment of IIIA stage non-small-cell-lung cancer: results of neoadjuvant carboplatin/vinorelbine and carboplatin/paclitaxel regimens combined with selective adjuvant chemotherapy according to in-vitro chemoresistance test // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub. 2008. Vol. 152 (2). P. 259–266.
11. Sato Y., Yamamoto N., Kunitoh H., Ohe Y., Minami H., Laird N.M., Katori N., Saito Y., Ohnami S., Sakamoto H., Sawada J., Saijo N., Yoshida T., Tamura T. Genome-wide association study on overall survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel // J. Thorac. Oncol. 2011. Vol. 6 (1). P. 132–138. doi: 10.1097/JTO.0b013e318200f415.
12. Scagliotti G.V., Pastorino U., Vansteenkiste J.F., Spaggiari L., Facciolo F., Orlovski T.M., Maiorino L., Hetzel M., Leschinger M., Visseren-Grul C., Torri V. 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. Vol. 30. P. 172–178. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7089.

Visseren-Grul C., Torri V. 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. Vol. 30. P. 172–178. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7089.

Поступила 21.02.14

REFERENCES

1. Laktionov K.K., Davydov M.I., Polockij B.E., Zborovskaja I.B., Bogatyrev V.N., Nikulichev L.A., Stepanova E.V., Allahverdiev A.K., Ardzinba M.S. Prognostic and predicting factors in patients with non-small cell lung cancer // Prakticheskaja onkologija. 2006. Vol. 7 (3). P. 145–153. [in Russian]
2. Miller S.V., Tuzikov S.A., Gol'dberg V.E., Zav'jalov A.A., Polishhuk T.V., Dobrodeev A.Ju., Jumov E.L., Lobykin A.F. Neoadjuvant chemotherapy with taxanes in combined modality treatment of non-small cell lung cancer // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2011. № 5. P. 4–8. [in Russian]
3. Trahtenberg A.H., Chissov V.I. Clinical oncopolmonogy. M.: Medicina, 2000. 599 p. [in Russian]
4. Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V. Cancer incidence in Russia in 2011 (morbidity and mortality). M., 2013. 289 p. [in Russian]
5. D'Amato T.A., Landreneau R.J., McKenna R.J., Santos R.S., Parker R.J. Prevalence of in vitro extreme chemotherapy resistance in resected non small-cell lung cancer // Ann. Thorac. Surg. 2006. Vol. 81. P. 440–447. [in Russian]
6. Evans N.R., Li S., Wright C.D., Wright C.D., Allen M.S., Gaissert H.A. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010. Vol. 139 (4). P. 991–996. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.070.
7. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C.D., Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010.
8. Gilligan D., Nicolson M., Smith I., Groen H., Dalesio O., Goldstraw P., Hatton M., Hopwood P., Manegold C., Schramel F., Smit H., van Meerbeeck J., Nankivell M., Parmar M., Pugh C., Stephens R. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NValT2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 1929–1937.
9. Giuliani J., Piacentini P., Greco F., Mercanti A., Trolese A.R., Furini L., Durante E., Moratello G., Tognetto M., Bonetti A. Carboplatin-containing regimens as front-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer in two groups of elderly // J. Chemother. 2014. Vol. 26 (2). P. 111–116. doi: 10.1179/1973947813Y.0000000112.
10. Kolek V., Grygarkova I., Hajdich M., Klein J., Cwierka K., Neoral C., Langova K., Mihal V. Long term follow-up of neoadjuvant-adjuvant combination treatment of IIIA stage non-small-cell-lung cancer: results of neoadjuvant carboplatin/vinorelbine and carboplatin/paclitaxel regimens combined with selective adjuvant chemotherapy according to in-vitro chemoresistance test // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub. 2008. Vol. 152 (2). P. 259–266.
11. Sato Y., Yamamoto N., Kunitoh H., Ohe Y., Minami H., Laird N.M., Katori N., Saito Y., Ohnami S., Sakamoto H., Sawada J., Saijo N., Yoshida T., Tamura T. Genome-wide association study on overall survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel // J. Thorac. Oncol. 2011. Vol. 6 (1). P. 132–138. doi: 10.1097/JTO.0b013e318200f415.
12. Scagliotti G.V., Pastorino U., Vansteenkiste J.F., Spaggiari L., Facciolo F., Orlovski T.M., Maiorino L., Hetzel M., Leschinger M., Visseren-Grul C., Torri V. 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. Vol. 30. P. 172–178. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7089.