

*И.Ю. Кубеков<sup>1</sup>, С.М. Ергян<sup>1</sup>, Е.В. Левченко<sup>1,2</sup>*

## **Индукционная терапия и методы профилактики развития бронхоплевральной фистулы при местнораспространенных формах немелкоклеточного рака легкого**

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

**Настоящий обзор посвящен актуальной проблеме современной онкологии — комбинированному лечению местнораспространенного рака легкого с применением неоадьювантной химиотерапии, химиолучевой, таргетной терапии. Подробно анализированы данные литературы о влиянии различных вариантов неоадьювантной терапии на развитие послеоперационных бронхоплевральных осложнений, факторы риска, методы их профилактики. Освещена роль первичной и вторичной пластики культи главного бронха, трахеобронхиальных анастомозов различными аутолоскутами. В статье анализированы данные крупных метаанализов и работ, исходящих из специализированных клиник, занимающихся данной проблемой.**

**Ключевые слова:** неоадьювантная химиотерапия, химиолучевая терапия, таргетная терапия, бронхоплевральная фистула

**Актуальность.** Стремительный рост заболеваемости раком легкого (РЛ) приобретает характер эпидемического явления, в связи с чем его профилактика, своевременная диагностика и лечение являются одной из приоритетных задач современной онкологической помощи. При этом соотношение «заболеваемость — смертность» при РЛ на протяжении последних десятилетий остается крайне неудовлетворительным показателем — умирают 91,4% за весь период наблюдения. Несмотря на некоторое улучшение диагностики и лечения в последние годы, в целом результаты остаются неудовлетворительными, составляя в среднем 5-летнюю выживаемость около 16% [6]. Удельный вес пациентов, выявленных со IIВ-III стадией заболевания, составляет около 40%, с IV ст. — 39,8% и лишь 20,2% — с I и IА стадией РЛ [9]. В диагностике и лечении РЛ до сих пор остается много нерешенных задач. Общеизвестно, что даже при местно-распространенном раке легкого (МРРЛ), единственным методом, дающим надежду на продление и улучшение качества жизни больных, является операция

[4]. Поэтому можно полностью разделить мнение тех исследователей, которые считают, что в определении показаний и противопоказаний к хирургическому лечению подразумевается не целесообразность операции, а возможность ее выполнения. Однако, при применении только хирургического метода в лечении больных III стадии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) 5-летняя выживаемость, по данным различных авторов, не превышает 20% [17]. Крайне высоким остается и количество эксплоративных торакотомий при МРРЛ, даже после проведенного неоадьювантного лечения. Так Jan P. van Meerbeek сообщает 22 (14%) пробных торакотомий из 154 оперированных больных [38]. Важнейшей задачей повышения эффективности лечения остается разработка методов комбинированного лечения [1, 11]. Применительно к РЛ в понятие «комбинированное лечение» как обязательный компонент обычно включают радикальную операцию, которую осуществляют в сочетании с лучевой терапией либо лекарственным противоопухолевым лечением.

### **Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) в комбинированном лечении рака легкого**

Учитывая неудовлетворительные результаты только хирургического лечения, в 90-х годах ушедшего столетия была предложена неоадьювантная терапия как разумная терапевтическая стратегия при резектабельных формах местнораспространенного НМРЛ [13, 49]. Теоретические предпосылки к использованию неоадьювантного подхода включают системное воздействие на местное и отдаленное микрометастазирование, повышение абластичности манипуляций за счет снижения жизнеспособности опухоли на время оперативного вмешательства, увеличение резектабельности опухоли и радикальности хирургического метода за счет уменьшения специфической инфильтрации по периферии опухоли [11]. После НАХТ также представляется возможной оценка химиочувствительности опухоли «in vivo», а также лучший эффект терапии за счет

доставки химиопрепаратов непосредственно к опухоли благодаря неповрежденному сосудистому руслу, а также лучшая переносимость пациентами вследствие отсутствия предшествующей операционной травмы [34]. К дополнительным преимуществам применения неоадьювантной терапии при получении эффекта *downstaging* следует отнести возможность выполнения хирургом бронхопластической операции. Это имеет особое значение у пациентов с низкими функциональными показателями, а также у больных с поражением бифуркации трахеи, для которых единственно возможным радикальным способом лечения является резекция бифуркации трахеи с последующей реконструкцией в сочетании с удалением легкого или доли [5, 41].

Эффективность неоадьювантной химиотерапии с N2 при IIIA стадии была доказана неоднократно исследованиями. Еще в 1994 г. R. Rosell et al. сообщили о рандомизированном исследовании, включившем 60 пациентов с IIIA стадией НМРЛ, показавшим достоверное улучшение медианы выживаемости (26 мес. против 8 мес.) и уменьшение числа рецидивов (56% против 76%) в группе пациентов с неоадьювантной химиотерапией. Улучшение результатов хирургического лечения после НАХТ было продемонстрировано в результате последнего метаанализа, в который было включено 2385 больных из 15 рандомизированных исследований. Авторы сообщили об увеличении общей 5-летней выживаемости с 40 до 45% ( $p=0.007$ ) у 1178 пациентов после НАХТ и операции в сравнении с только оперированными больными [26]. Работы последних лет показали, что неоадьювантная химиотерапия приводит к значимому увеличению выживаемости больных с N2 стадией у пациентов с поражением одного уровня медиастинальных л/узлов и R0 резекцией [40].

Дальнейший потенциал увеличения выживаемости больных с МРРЛ при системном воздействии стал возможен после разработки таргетной терапии с учетом молекулярных маркеров опухоли [27, 32, 33]. Проведение неоадьювантной таргетной терапии рака легкого с учетом молекулярно-генетических предикторов представляется перспективной с точки зрения более целенаправленной терапии и исключения токсичной цитостатической терапии у больных с заведомо малой чувствительностью к химиотерапии. В настоящее время имеются немногочисленные рандомизированные исследования по неоадьювантной терапии больных НМРЛ ингибиторами тирозинкиназного рецептора эпидермального фактора роста (ТК EGFR) [32, 35]. В указанных клинических исследованиях

II фазы неоадьювантная терапия гефитинибом (250 мг) и эрлотинибом (150 мг) проводилась в течение 4-8 недель. Результаты позволяют сделать вывод об удовлетворительной переносимости, минимальной токсичности, удобства применения в предоперационном режиме. Частота объективного ответа варьировала в зависимости от гистотипа опухоли, статуса курильщика и наличия мутации EGFR. Осложнения терапии отмечены в основном в виде диареи и кожной токсичности, которая стала причиной прекращения лечения у 7% пациентов в одном из исследований [32]. В работах, опубликованных по этой теме, практически отсутствуют данные об увеличении частоты послеоперационных осложнений и их характере. В частности — влияние таргетной терапии на заживление культи бронха и межбронхиальных анастомозов не нашло отражения в данных публикациях. К преимуществам таргетной терапии по сравнению с цитостатической терапией авторы относят отсутствие значимой цитотоксичности, минимальный интервал между терапией и хирургическим вмешательством, более высокую ожидаемую эффективность у больных с EGFR позитивным статусом. Немаловажным моментом применения таргетной терапии у операбельных больных является возможность продолжения адьювантного лечения ингибиторами ТК EGFR у пациентов с наблюдавшимся клиническим и патоморфологическим ответом на терапию, а также возможность повторного молекулярно-генетического анализа при развитии резистентности к лечению. В некоторых случаях эффективность продолжительной таргетной терапии позволяет выполнить полную резекцию у больных с EGFR позитивным раком легкого, исходно считавшихся неоперабельными [36, 39]. Подобный подход использования таргетной терапии при ALK позитивных аденокарциномах отражен в публикациях успешного лечения двух пациентов [30, 38]. Все это позволяет считать применение предоперационной таргетной терапии ингибиторами ТК EGFR многообещающим вкладом в улучшение результатов лечения НМРЛ различных стадий, особенно у больных с EGFR и ALK позитивной аденокарциномой. С учетом этого назревает необходимость проведения дальнейших клинических исследований в этом направлении.

### **Предоперационная лучевая и химиолучевая терапия**

НМРЛ характеризуется невысокой радиочувствительностью, особенно в поздних стадиях. На протяжении нескольких десятилетий стремление к повышению эффективности лучевой

терапии вообще и рака легкого в частности заключается в поиске методов и средств преодоления данной резистентности. В настоящее время ведется разработка аппаратов и применение новых радиосенсибилизаторов, режимов фракционирования дозы, обеспечивающих селективное усиление повреждения опухолевой ткани и снижение радиопоражаемости нормальных тканей. В последнее десятилетие классическое фракционирование во многих клиниках заменено методикой облучения укрупненными фракциями. Облучение производят ежедневно в течение 4-5 дней в разовой дозе 4-6 Гр, которые по степени биологического эффекта эквивалентны 32-40 Гр при классическом дроблении дозы [3, 8].

Неясным остается вопрос — добавляет ли индукционная лучевая терапия преимущество в лечении операбельных больных. Изменение в последние годы предоперационной терапевтической стратегии на двухмодальный подход с использованием лучевой и химиотерапии также оказалось неоднозначным. С одной стороны, рядом авторов отмечено увеличение безрецидивной и общей выживаемости, с другой отмечено значительное увеличение числа послеоперационных осложнений [42]. По мнению же других авторов добавление химиолучевой терапии к комбинированному лечению не имеет преимуществ перед только хирургическим [26, 52]. Проведенный мета-анализ исследований индукционной химиолучевой терапии против НАХТ продемонстрировал, что только в 2 из 12 исследований индукционная химиолучевая терапия имела преимущества по сравнению с только индукционной химиотерапией в значительном, а в некоторых случаях и полным регрессом опухоли (OR = 0,75, p = 0,001) и средостенных лимфатических узлов (OR = 0,72, p = 0,001), так называемый эффект — downstaging, являющийся показанием к выполнению оперативного вмешательства и сочетающийся с увеличением выживаемости [51]. Y. Chen et al. сообщают о рандомизированном клиническом исследовании по сравнению результатов индукционной химиотерапии и синхронной химиолучевой терапии с последующим оперативным вмешательством. Исследование выявило достоверное увеличение кол-ва R0 резекций и полного патоморфоза в медиастинальных лимфоузлах в группе пациентов, перенесших химиолучевую терапию, при этом частота летальных осложнений в послеоперационном периоде была одинаковой в обеих группах. Однако добавление лучевой терапии к лекарственной не увеличивало 1, 3, 5-летнюю безрецидивную и общую выживаемость [28]. Таким образом, неоднозначность

полученных результатов комбинированного лечения рака легкого с предоперационной лучевой и химиолучевой терапией требует дальнейшего изучения данного направления.

### **Хирургическое лечение и частота бронхоплевральных фистул (БПФ)**

Серьезным лимитирующим фактором в хирургическом лечении МРРЛ является риск послеоперационных осложнений, наиболее грозными из которых является несостоятельность шва бронха, межбронхиальных и трахеобронхиальных анастомозов, приводящих к развитию бронхоплевральных фистул и эмпиемы плевры [2, 10, 13]. В течение последних десятилетий частота возникновения бронхоплеврального свища после пневмонэктомии заметно снизилась — но это осложнение все еще является причиной высокой летальности — от 16 до 71 % [11, 19, 20]. Предпосылками к развитию бронхоплевральных осложнений являются — особенности и погрешности оперативной техники, правосторонняя пневмонэктомия, выраженная сопутствующая патология, особенно сахарный диабет, ранее перенесенная торакотомия, индукционная терапия, широкая лимфодиссекция, пролонгированная искусственная вентиляция легких, каринальная резекция [5, 14, 17, 18, 24, 41, 47, 51]. В зависимости от этих факторов, частота фистул и несостоятельств варьирует в широких пределах — от 1,5% до 26%. (см. таблицу). O. Samancilar et al. выявили достоверное трехкратное увеличение частоты постпневмонэктомических БПФ в группе больных с неоадьювантной химиотерапией по сравнению с только оперированными. [51]. Gudbjartsson T. et al. оценили влияние предоперационной химиолучевой терапии на развитие осложнений после пневмонэктомии — частота БПФ преобладала в группе с комбинированной терапией по сравнению с группой хирургического лечения, однако независимым и прогностическими признаками для развития БПФ оказались продолжительность симптомов болезни и правосторонняя пневмонэктомия [31]. В исследовании M. Thomas et al., включившем 558 пациентов с III стадией НМРЛ, выявлено достоверное увеличение послеоперационной летальности в группе с индукционной химиолучевой терапией по сравнению с группой хирургического лечения (9% vs 5%), при этом летальность после пневмонэктомии составила 14%. 40% летальности было обусловлено бронхоплевральными осложнениями. Резюме авторов — желательно избегать выполнения пневмонэктомии после индукционной химиолучевой терапии [56]. При возникновении этого осложнения также высока

вероятность формирования бронховаскулярной фистулы — осложнения в 90-100% случаев фатального, частота развития которого составляет от 0.9 до 7% [14, 57].

**Таблица. Частота БПФ после хирургического и комбинированного лечения НМРЛ**

Автор год	Кол-во б-х	Индукционная терапия	Частота БПФ	Летальность
Харченко В.П., 1994	261	да	14,2/8,4%	6%
Porhanov V., 2002	231 (carina)	-	25,1%	15%
Torre, 2002	255	да	10,5%	15,8%
Thomas M., 2008	558	да	-	9/5%
Jichen QV, 2009	6239	да	1%	11,6%
Gudbjartsson T, 2008	130	да	8,6/5,3%	3%
Thibout Y, 2009	225	да	6,6%	5,3%
Birdas TJ, 2012	145	-	7,6%	4,2%
Samancilar O, 2014	177	да	26,5/3,1%	8,2/5,6%

### Профилактика бронхоплевральных осложнений

Могут ли особенности хирургической техники повлиять на профилактику бронхоплевральных осложнений? Большинство торакальных хирургов придерживаются точки зрения, что определенная методика ушивания культи бронха, трахеобронхиальных анастомозов способствует минимизации риска этих осложнений. Бескультевая ручная обработка главного бронха, правильное сопоставление сшиваемых концов бронхов, адекватная санация трахеобронхиального дерева, отсутствие чрезмерного натяжения при формировании анастомозов — факторы, достоверно уменьшающие вероятность БПФ [2, 5, 11, 17, 18, 57]. Для профилактики несостоятельности бронхиальных швов в последние десятилетия применяется дополнительное интраоперационное укрытие линии бронхиальных швов. С этой целью в качестве пластического материала, способного улучшить кровоснабжение тканей области анастомоза, используют различные васкуляризированные лоскуты: париетальную плевру, сальник, мышечные лоскуты, перикард, диафрагму, культю непарной вены, тимус, перикардиальный лоскут и диафрагмальный лоскут [15, 19, 21, 23, 43, 54, 57]. Данный подход приобретает особую актуальность для разграничения трахеобронхиальных и сосудистых анастомозов при одномоментных ангиопластических вмешательствах во избежание аррозивных кровотечений. Несмотря на то, что для большинства торакальных хирургов не вызывает сомнения целесообразность укрепления зоны анастомоза, по-прежнему остаются нерешенные вопросы —

какой использовать пластический материал для этих целей и нужно ли рутинно выполнять укрепление зоны трахеобронхиальных и межбронхиальных анастомозов. При этом каждый из вариантов имеет свои преимущества и недостатки. Например, перикардиальный лоскут хорошо васкуляризован, удобно ротируется к проблемной зоне из-за мобильности и малой толщины, однако при этом требуется пластика дефекта перикарда во избежание вывиха сердца [25]. Диафрагмальный лоскут также способен успешно укреплять культю главного бронха, особенно справа, однако при его выделении всегда требуется пластика диафрагмы, в редких случаях могут возникнуть грыжи [19, 44].

Многочисленные исследования в эксперименте и в клинике указывают на высокие репаративные свойства лоскутов из мышц грудной стенки при укреплении анастомозов и бронхиальной культи. Благодаря наличию адекватно васкуляризованного мышечного лоскута в «проблемных зонах» происходит надежное прикрытие бронхиальных швов и профилактика гнойно-септических осложнений даже при наличии микрофистулы [12, 13, 48, 54]. Для первичной бронхомиопластики обычно предпочтительнее отдается лоскуту из межреберной мышцы, с учетом меньшей травматичности и объективной целесообразности использования скомпроментированной торакотомией мышечной структуры. Мышечные лоскуты проявляют высокую эффективность также при вторичной миопластике при развитии осложнений [12, 48]. В своей работе Н. Ris et al. [48] указали на возможность успешной пластики мышечными лоскутами (mm. latissimus dorsi, serratus anterior, pectoralis major) обширных дефектов дыхательных путей различной этиологии (бронхоплевральная фистула, трахеопищеводный свищ, нециркулярные дефекты после резекции карины трахеи и т.д.) размерами вплоть до 4x8 см у 45 пациентов.

Таким образом, в торакальной онкологии остается актуальной важнейшая проблема профилактики и лечения бронхоплевральных септических осложнений в сфере расширения возможностей хирургического и комбинированного лечения МРРЛ. Успехи в этом направлении лежат на путях дальнейшего совершенствования хирургической техники, анестезиологического пособия, персонализации комбинированной терапии НМРЛ.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №17-75-30027).*

*The work is supported by the Russian Scientific Fund [grant number 17-75-30027].*

ЛИТЕРАТУРА

1. Барчук А.С. Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2003. — Т. 14. — № 1. — С. 3–7.
2. Бирюков Ю.В., Жаворонков Н.А., Черняев А.Л. Микрохирургический шов трахеи и бронхов // Грудная хирургия. — 1989. — № 2. — С. 55–59.
3. Бойко А.В., Черниченко А.В., Мещерякова И.А., Соловьев Д.В. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого // Практическая онкология. — 2000. — № 3. — С. 24–28.
4. Гагуа Р.О., Давыдов М.И. и др. Местнораспространенный рак легкого: диагностика и результаты хирургического лечения // I съезд онкологов стран СНГ. Материалы съезда. — М., 1996.
5. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Матякин Е.Г. и др. Современные возможности трахео-бронхиальной хирургии // Вестник Московского Онкологического Общества. — 2006. — №2.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. — 2010. — Т. 21. — № 1.
7. Добровольский С.Р., Григорьева С.П., Иванов А.Н., Фишкова З.П. Хирургия рака легкого у больных с предоперационным облучением // Хирургия. — 1994. — № 6. — С. 13-17.
8. Канаев С.В. Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей // Практическая онкология. — 2008. — Т. 9. — № 1.
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. — С. 25-28.
10. Куницын А.Г. Опыт применения лобэктомии с резекцией и пластикой бронхов при раке легкого // Клиническая хирургия. — 1971. — № 8. — С. 19 -22.
11. Левченко Е.В. Совершенствование методов хирургического, комбинированного и комплексного лечения немелкоклеточного рака легкого / дисс. на соиск. уч. ст. докт. мед. Наук. — СПб, 2005. — 210 с.
12. Левченко Е.В., Арсеньев А.И., Тришин А.А. и др.// Прогнозирование развития послеоперационной бронхоплевральной фистулы, первичная и вторичная бронхомиопластика в хирургическом лечении рака легкого // Учебное пособие. — СПб, 2013. — 20 с.
13. Левченко Е.В., Ергнян С.М., Шутов В.А., Барчук А.С. // Хирургические вмешательства с циркулярной резекцией бифуркации трахеи при лечении больных со злокачественными новообразованиями бронхов / Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2016. — № 1. — С. 16-22.
14. Левченко Н.Е. Совершенствование бронхопластических вмешательств в хирургии злокачественных новообразований легкого / дисс. на соиск. уч.ст. канд. мед. наук. — СПб, 2016. — 165 с.
15. Пахомов Г.Л., Хаялиев Р.Я., Равшанов М.Х., Юсупов Ж.У. Тактика лечения осложнения после пневмонэктомии // Молодой ученый. — 2015. — № 7. — С. 307-311.
16. Петровский Б.В., Перельман М.И., Королева Н.С. Трахео-бронхиальная хирургия. — М.: Медицина, 1987. — 294 с.
17. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. — М., 2000. — С. 318.
18. Харченко В.П., Кузьмина И.В. Монография Рак легкого. Фундаментальные проблемы и клинические перспективы. Руководство для врачей. — Москва, «Медицина», 1994.
19. Чичеватов Д.А., Горшенев Е.Н., Синев Е.Н., Сергеев И.В. Современная статистика послеоперационных бронхиальных свищей//Казанский мед. журнал. — 2005. — Т. 86. — № 6. — С. 491-493.
20. Чичеватов Д.А. Прогноз, профилактика и лечение гнойных бронхоплевральных осложнений после пневмонэктомии // дисс. на соиск. уч. степени докт. мед. наук. — Саратов, 2007. — 212 с.
21. Anderson T.M., Miller J.I. Use of pleura, azygos vein, pericardium and muscle flaps in tracheobronchial surgery // Ann. Thorac. Surg. — 1995. — Vol. 60. — P. 729 — 733.
22. Arnold Cyjon «Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Induction Chemotherapy and Chemoradiation Before Operation Arnold Cyjon» // Ann. Thorac. Surg. — 2002. — Vol. 74(2). — P. 342-347.
23. Asamura H., Naruke T., Tsuchiya R. et al. Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations. Univariate and multivariate analysis of risk factors, management, and outcome // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1992. — Vol. 104. — № 5. — P. 1456–1464.
24. Birdas T.J., Morad M.H., Okereke I.C. Risk factors for bronchopleural fistula after right pneumonectomy: does eliminating the stump diverticulum provide protection? // Ann. Surg. Oncol. — 2012. — Vol. 19(4). — P. 1336-1342.
25. Brewer L.A., King E.L., Lilly L.J. Pericardial fat graft reinforcement // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1953. — Vol. 26. — P. 507–532.
26. Burdett S. Rydzewska The Lancet. — 2014. — Vol. 383(9928). — P. 1561-1571.
27. Byron E., Pinder-Schenck M. Systemic and targeted therapies for early-stage lung cancer // Cancer Control. — 2014. — Vol. 21(1). — P. 21-31.
28. Chen Y1, Peng X1, Zhou Y1, Xia K1, Zhuang W2. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2018 Jan 16;16(1):8.
29. Decaluwé H., De Leyn P, Vansteenkiste J. et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2009. — Vol. 36(3). — P. 433-439.
30. Dumont D., Dô P., Lerouge D., Planchard G. et al. Off-Label Use of Crizotinib as a Neoadjuvant Treatment for a Young Patient When Conventional Chemotherapy Gave No Benefits in Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer // Am. J. Case Rep. — 2017. — Vol. 18. — P. 890–893.
31. Gudbjartsson T., Gyllstedt E., Pikwer A., Jönsson P. Early surgical results after pneumonectomy for non-small cell lung cancer are not affected by preoperative radiotherapy and chemotherapy // Ann. Thorac. Surg. — 2008. — Vol. 86(2). — P. 376-382. — doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.04.013.
32. Han B. et al. Erlotinib as neoadjuvant treatment in endobronchial ultrasound confirmed stage IIIA-N2 NSCLC patients with EGFR mutation (exon 19 or 21) // Annals of Oncology. — 2015. — Vol. 26(1). — P. 24-28.

33. Zhai H., Zhong W., Yang X., Long Y. Wu. Neoadjuvant and adjuvant epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) therapy for lung cancer // *Transl. Lung Cancer Res.* — 2015. — Vol. 4(1). — P. 82–93.
34. Hellmann M.D., Chaft J.E., William W.N. Jr et al. University of Texas MD Anderson Lung Cancer Collaborative Group. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint // *Lancet Oncol.* — 2014. — Vol. 15(1). — P. e42-50.
35. Humberto Lara-Guerra et al. Phase II Study of Preoperative Gefitinib in Clinical Stage I NSCLC // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 6229-6236.
36. Kappers I., Houke M. Klomp Jacobus Neoadjuvant (Induction) Erlotinib Response in Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer // *Jur. of Clin. Oncology.* — 2008. — Vol. 26(25). — P. 34-36.
37. Jan P. Van Meerbeeck, Gijs W.P. *Journal of the National Cancer Institute.* — 2007. — Vol. 99. — P. 442–450.
38. Kaseda K., Watanabe K., Asakura K., Kazama A. Surgical resection of lung adenocarcinoma after crizotinib treatment: report of a case // *World J. Surg. Oncol.* — 2015. — Vol. 13. — P. 74
39. Levchenko E., Moiseyenko M., Imyanitov E. et al. Down-Staging of EGFR Mutation- Positive Advanced Lung Carcinoma with Gefitinib Followed by Surgical Intervention: Follow-Up of Two Cases / *Onkologie.* — 2009. — № 32. — P. 674-677.
40. Ma Q., Liu D., Guo Y. et al. 2010 Surgical therapeutic strategy for non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis (N2) / *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* — 2010. — Vol. 13(4). — P. 342-348. — doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2010.04.14.
41. Mathisen D.J., Grillo H.C. *Carinal resection // Thoracic Surgery / Ed. F.G.Pearson et al. — 2nd ed. — N.Y.: Churchill Livingstone, 2002. — P. 419.*
42. Meerbeeck J.P., Gijs W.P. *Journal of the National Cancer Institute.* — 2007. — Vol. 99. — P. 442–450.
43. Michael Thomas // *The Lancet Oncology.* — 2008. — Vol. 9. — P. 636–648.
44. Mineo T.C., Ambrogio V. Early closure of the postpneumectomy bronchopleural fistula by pedicled diaphragmatic flaps // *Ann. Thorac. Surg.* — 1995. — Vol. 60. — P. 714-715.
45. Monaco M., Spinelli F., Maccarone G. et al. La Limfadenectomia nel carcinoma polmonare // *Acta chir. Ital.* — 1996. — Vol. 52. — № 3. — P. 220-226.
46. Porhanov V.A., Poliakov I.S., Kononenko V. Surgical treatment of 'short stump' bronchial fistula // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2000. — Vol. 17. — № 1. — P. 2–7.
47. Porhanov V.A., Poliakov I.S., Selvaschuk A.P. et al. Indications and results of sleeve carinal resection // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2002. — Vol. 22(5). — P. 685-694.
48. Ris H., Krueger T., Cheng C. et al. Tracheo-carinal reconstructions using extrathoracic muscle flaps // *European Journal Cardio-Thoracic Surgery.* — 2007. — Vol. 33 (2). — P. 276-283.
49. Rosell R., Gómez-Codina J. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer // *The New England Journal of Medicine.* — 1994. — Vol. 330(3). — P. 153-158.
50. Roberts J.R., Eustis C. *he Annals of Thoracic Surgery.* — 2001. — Vol. 72(3). — P. 885-888.
51. Samancilar O., Kaya S.O., Usluer O., Ozturk T. Neoadjuvant chemotherapy is a risk factor for bronchopleural fistula after pneumonectomy for non-small cell lung cancer // *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* — 2014. — Vol. 11(1). — P. 40-43. — doi: 10.5114/kitp.2014.41929.
52. Shah A.A., Berry M.F., Tzao C. et al. *The Annals of Thoracic Surgery.* — 2012. — Vol. 93. — P. 1807–1812.
53. Li S., Fan J., Zhou J. et al. Residual disease at the bronchial stump is positively associated with the risk of bronchopleural fistula in patients undergoing lung cancer surgery: a meta-analysis // *Interact CardioVasc, Thorac, Surg.* — 2016. — Vol. 22. — P. 327–335.
54. Sfyridis P.G., Kapetanakis E.I., Baltayiannis N.E. Bronchial stump buttressing with an intercostal muscle flap in diabetic patients // *Ann. Thorac. Surg.* — 2007. — Vol. 84. — P. 967 — 972.
55. Tjeerd S. et al. Is 18F-FDG PET/CT Useful for the Early Prediction of Histopathologic Response to Neoadjuvant Erlotinib // *J. Nucl. Med.* — 2010. — Vol. 51. — P. 1344-1348.
56. Thibout Y., Guibert B., Bossard N. Is pneumonectomy after induction chemotherapy for non-small cell lung cancer a reasonable procedure? A multicenter retrospective study of 228 cases // *J. Thorac. Oncol.* — 2009. — Vol. 4(12). — P. 1496-1503.
57. Thomas M., Rube C., Hoffknecht, P. et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer // *J. Cardio-Thor. Surgery.* — 2008. — Vol. 9. — № 7. — P. 636–648.
58. Wright C.D. Sleeve lobectomy in lung cancer // *Semin Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2006. — Vol. 18. — P. 92–95.

Поступила в редакцию 15.02.2018 г.

*I.Yu. Kubekov<sup>1</sup>, S.M. Ergnyan<sup>1</sup>, E.V. Levchenko<sup>1,2</sup>*

**Induction therapy and methods of preventing the development of bronchopleural fistula in locally advanced forms of non-small cell lung cancer**

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-West State Medical University St. Petersburg

This review is devoted to the urgent problem of modern oncology — combined treatment of locally advanced lung cancer with neoadjuvant chemotherapy, chemoradiation, targeted therapy. Literature data on the influence of various variants of neoadjuvant therapy on the development of postoperative bronchopleural complications, risk factors, methods of their prevention are analyzed in detail. The role of primary and secondary plastics of the stump of the main bronchus, tracheobronchial anastomoses with various autoflaps is highlighted. The article analyzes the data of large meta-analyzes and works originating from specialized clinics dealing with this problem.

Key words: non-small cell lung cancer, neoadjuvant chemotherapy, chemoradiotherapy, targeted therapy, bronchopleural fistula