

**На правах рукописи**

**Троценко Сергей Дмитриевич**

**ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ  
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО В РЕЖИМЕ  
СРЕДНЕГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ**

**14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2016**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор - член-корр. РАН, профессор Солодкий В.А.)

**Научные руководитель:**

Член–корреспондент РАН, профессор **Солодкий Владимир Алексеевич.**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор **Сотников Владимир Михайлович**

**Официальные оппоненты:**

- доктор медицинских наук, профессор **Ткачев Сергей Иванович**, ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», НИИ клинической и экспериментальной радиологии, радиологическое отделение, ведущий научный сотрудник

- доктор медицинских наук, профессор **Гулидов Игорь Александрович**, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением дистанционной лучевой терапии.

**Ведущее учреждение:** ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «25» апреля 2016г. в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения РФ по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения РФ по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

**Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» марта 2016г.**

**Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор**

Цаллагова З.С.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность проблемы.**

В течение десятилетий базовым методом лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является радикальная операция. Однако этот вариант лечения может быть выполнен приблизительно у 25-30 % пациентов с данным заболеванием, а резектабельность составляет от 60 до 90% (Миллер С.В. с соавт., 2007; Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., 2008; Вальков М.Ю. с соавт., 2014). Но даже в этой группе больных с относительно благоприятным прогнозом, риск развития рецидива составляет 20-40 % для локорегионарных рецидивов и 37-67% для отдаленных метастазов (Taylor В.Ф. et al., 2014; Колбанов К.И. с соавт., 2014). Для улучшения отдаленных результатов лечения НМРЛ используются послеоперационная лучевая терапия (ПОЛТ), а также химиотерапия, которая увеличивает выживаемость, но не влияет на частоту локорегионарных рецидивов (Shen W. et al., 2014). Таким образом, ПОЛТ остается практически единственным методом предупреждения локорегионарных рецидивов у оперированных больных НМРЛ. Длительное время послеоперационная лучевая терапия НМРЛ применялась как в нашей стране, так и за рубежом, однако ее изучение было практически свернуто после публикации в 1998 метаанализа (PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998), авторы которого заключили, что послеоперационная лучевая терапия неэффективна при раке легкого, поскольку ее токсические эффекты превышают лечебное действие. Интерес к ПОЛТ возобновился, когда в ряде публикаций было показано, что использование новых технологий лучевой терапии позволяют проводить ПОЛТ, без сколь-либо значимых повреждений жизненно важных органов грудной клетки (Billiet С. et al., 2014; Patela S.H. et al., 2014). С развитием клинической радиобиологии одним из наиболее значимых трендов в радиационной онкологии стало изучение гипофракционирования при лучевой терапии опухолей различных локализаций, в том числе и для послеоперационной лучевой терапии. В доступной литературе о гипофракционированной послеоперационной лучевой терапии НМРЛ мы выявили только две зарубежные публикации (Debevec M. Et al., 1996; Stephens R.J. et al., 1996) и две работы, вышедших из стен нашего института: диссертацию В.Д. Чхиквадзе (Чхиквадзе В.Д., 1990) и монографию «Рак легкого» (Харченко В.П., Кузьмин И.В., 1994), в которых использование среднего фракционирования при ПОЛТ описано, однако результаты ее представлены только в смешанной группе больных вместе с классическим фракционированием. Возникшие вопросы об эффективности проведения ПОЛТ при комбинированном лечении больных НМРЛ послужили основой для проведения данного исследования.

### **Цель исследования.**

Оценить эффективность комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с использованием послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования.

### **Задачи исследования.**

1. Сравнить отдаленные результаты лечения больных немелкоклеточным раком легкого после хирургического и комбинированного лечения с использованием послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования.
2. Сравнить отдаленные результаты комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого с использованием послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего и классического фракционирования.
3. Сравнить токсичность послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего и классического фракционирования при комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого.
4. Сравнить структуру рецидивов после хирургического и комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого с использованием послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования.

### **Научная новизна.**

Впервые проведено детальное сравнение отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого с использованием послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования, а также послеоперационной лучевой терапии в режиме классического фракционирования. Выявлено статистически значимое улучшение отдаленных результатов лечения и снижение частоты локорегионарных рецидивов при комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого с использованием послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования по сравнению с чисто хирургическим методом лечения. Оценена токсичность данной методики лечения. Дана подробная характеристика структуры рецидивов при проведении послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования.

### **Практическая значимость.**

Полученные результаты позволяют рекомендовать к широкому внедрению в практическое здравоохранение разработанную программу комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с послеоперационной лучевой терапией в

режиме среднего фракционирования как малотоксичную и клинически эффективную, позволяющую существенно улучшить отдаленные результаты лечения. Уточнены показания к проведению послеоперационной лучевой терапии у радикально прооперированных больных НМРЛ в зависимости от стадии заболевания. Внедрение представленной методики не требует сколь либо значимых материальных затрат, но позволяет почти в 2 раза сократить длительность курса лучевой терапии и 9 соответственно увеличить пропускную способность радиологических стационаров и кабинетов радиотерапии.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Послеоперационная лучевая терапия в режиме среднего фракционирования позволяет улучшить отдаленные результаты лечения больных немелкоклеточным раком легкого с поражением регионарных лимфатических узлов по сравнению с чисто хирургическим лечением.
2. Послеоперационная лучевая терапия в режиме среднего фракционирования равноэффективна послеоперационной лучевой терапии в режиме классического фракционирования при радиобиологически эквивалентных суммарных очаговых дозах и не сопровождается увеличением частоты и тяжести лучевых повреждений нормальных тканей.

### **Внедрение результатов исследования в клиническую практику.**

Предложенная методика внедрена в клиническую практику в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Апробация диссертации.**

Основные положения диссертации представлены на научно – практической конференции в рамках Конгресса Российской Ассоциации 10 Радиологов, Москва, 7-9 ноября 2013 года; на международной научной конференции «Радиобиологические основы лучевой терапии опухолей» памяти Александра Семеновича Саенко, Москва, 19-20 ноября 2013 года; на научно – практической конференции ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 9 декабря 2013 года; на первой мультидисциплинарной конференции «Актуальные научно-практические аспекты диагностики и лечения рака легкого» консорциума онкологических учреждений РФ, ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина, Москва, 27-28 февраля 2014 года. Апробация диссертации состоялась 2 ноября 2015 года на

совместном заседании научно-практической конференции и совета по обсуждению кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

### **Публикации.**

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 работы в ведущих научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 144 источника, из них 31 отечественных и 113 иностранных. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 24 рисунками.

## **Содержание работы**

### **Характеристика пациентов**

Нами проанализированы результаты лечения 528 первичных больных немелкоклеточным раком легкого IA-IIIВ стадией, которым в РНЦРР в период с 1995 по 2014 год было выполнено радикальное хирургическое лечение в самостоятельном плане или в сочетании с послеоперационной лучевой терапией. Хирургическое лечение выполнялось в объеме пульмонэктомии, билобэктомии, лобэктомии с билатеральной медиастинальной лимфодиссекцией, либо сегментэктомии.

Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от тактики проведенного лечения. Группу I составили 174 больных НМРЛ, которым проводилось только хирургическое лечение.

Группа ПОЛТ 2Гр (группа II) составили 174 больных (158 мужчины и 16 женщин) IA-IIIВ стадией НМРЛ, которым после хирургического лечения проводился курс послеоперационной лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования с РОД-2Гр, 5 раз в неделю, один раз в день, до СОД-44Гр. Продолжительность курса лучевой терапии составила 30 дней.

В группу ПОЛТ 3Гр (группа III) включено 180 больных, которым после хирургического лечения проводился курс послеоперационной лучевой терапии в режиме гипофракционирования с РОД-3Гр, 5 раз в неделю, один раз в день, до СОД- 36-39Гр (EQD2=43,2-46,8Гр,  $\alpha/\beta=3$ ). Клинико-демографическая характеристика пациентов по группам исследования представлена в табл. 1.

Табл.1. Сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов

Показатель		I группа (n=174)	ПОЛТ 3Гр (n=180)	ПОЛТ 2Гр (n=174)	Достоверность различий
Пол	Мужчины	136 (78%)*	151 (84%)*	158 (91%)	*p=0,15
	Женщины	38 (22%)*	29 (16%)*	16 (9%)	*p=0,15
Медиана возраста (годы)		59,0	60,0	55,0	
Инд.Карновского на момент начала лечения	100- 90	127 (73%)*	99 (55%)*	106 (60%)	*p=0,01
	80-70	47 (27%)*	81 (45%)*	68 (40%)	*p=0,01
pT1a		20 (11%)*	7 (4%)*	7 (4%)	*p=0,01
pT1b		31 (18%)*	23 (13%)*	18 (10%)	*p=0,19
pT2a		49 (28%)*	84 (47%)*	46 (27%)	*p=0,01
pT2b		36 (21%)*	35 (19%)*	51 (29%)	*p=0,64
pT3		34 (20%)*	23 (13%)*	51 (29%)	*p=0,08
p T4		4 (2%)*	8 (4%)*	1 (1%)	*p=0,27
pN0		102 (58%)*	69(39%)*	104 (60%)	*p=0,01
pN1		36 (21%)*	60 (33%)*	40 (23%)	*p=0,01
pN2		36 (21%)*	51 (28%)*	30 (17%)	*p=0,13
Стадия IA		48(27%)*	13 (7%)*	17 (10%)	*p=0,00
Стадия IB		29 (17%)*	36 (20%)*	29 (16%)	*p=0,47
Стадия IIA		25 (14%)*	44 (25%)*	43 (25%)	*p=0,01
Стадия IIB		24 (14%)*	24 (13%)*	43 (25%)	*p=0,78
Стадия IIIA		47 (27%)*	58 (32%)*	42 (24%)	*p=0,30
Стадия IIIB		1 (1%)*	5 (3%)*	0 (0%)	*p=0,18
Плоскоклеточный рак		80 (46%)*	95 (53%)*	114 (66%)	*p=0,19
Аденокарцинома		53 (30%)*	52 (29%)*	56 (32%)	*p=0,84
Другие		41 (24%)*	33 (18%)*	4 (2%)	*p=0,17
Пневмонэктомия		51 (29%)*	69 (38%)*	60 (35%)	*p=0,07
Билобэктомия		10 (6%)*	13 (7%)*	5 (3%)	*p=0,70
Лобэктомия		97 (56%)*	76 (43%)*	103 (59%)	*p=0,02
Сегментэктомия		16 (9%)*	22 (12%)*	6 (3%)	*p=0,36
Центральный рак		70 (40%)*	81 (45%)*	101 (58%)	*p=0,34
Периферический рак		104 (60%)*	99 (55%)*	73 (42%)	*p=0,34
Адьювантная ПХТ		63 (36%)*	71 (39%)*	58 (33%)	*p=0,56
Сроки наблюдения, Годы (медиана)		0,33-16,0 M - 2,17	0,42-17,0 M – 2,0	0,22-17,6 M - 2,79	

Облучение проводилось на гамма-аппарате «Рокус-АМ», ЛУЭ CLINAC 2100 C/D, ЛУЭ TrueBeam с применением статических полей облучения. В объем облучения после пульмонэктомии включались: культя бронха, бифуркационные, гомолатеральные и контралатеральные паратрахеальные лимфатические узлы. При лоб-, билобэктомии, сегментэктомии к облучаемому объему добавлялись лимфатические узлы ипсилатерального корня легкого. При локализации опухоли в верхней, либо средней доле легкого нижняя граница полей облучения проходила каудальнее бифуркации трахеи на 3см. При нижнедолевой локализации рака

легкого нижняя граница облучаемого объема обычно располагалась на 4,5 см каудальнее бифуркации трахеи, включая параэзофагиальные лимфатические узлы (8 зона) в облучаемый объем. Поэтому, основной массив функционально значимого миокарда находился вне облучаемого объема. Верхней границей полей облучения являлись 2R и 2L лимфатические зоны средостения по IASLC (Goldstraw P. et al., 2007). Таким образом, в клинический объем облучения (CTV) при органосохраняющей операции включалась культя бронха, ипсилатеральный корень легкого и лимфатические зоны средостения: верхняя и нижняя паратрахеальная зона справа и слева (2R, 2L, 4R, 4L), превазкулярная (3a), ретротрахеальная (3p), субаортальная (5), парааортальная (6), бифуркационная (7) группа лимфатических узлов по IASLC. В CTV после пневмонэктомии включалась культя бронха и 2R, 2L, 3a, 3b, 4R, 4L, 5, 6, 7 лимфатические зоны средостения. При локализации опухоли легкого в нижней доле во всех случаях в облучаемый объем включалась 8 лимфатическая зона средостения вне зависимости от объема хирургического лечения. Планируемый объем облучения (PTV) был больше CTV на 5 мм и определялся с учетом экскурсии грудной клетки при дыхании и возможной погрешности при укладке пациента на лечебном столе.

Формирование базы данных и статистическая обработка материала выполнялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v.8.0, StatSoft Inc (США). В качестве критериев значимости различий использовался t-критерий Стьюдента. Анализ выживаемости проводился актуариальным методом при помощи построения таблиц дожития и методом Каплана-Майера. При оценке статистической значимости различий выживаемости применялись лог-ранговый критерий. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При оценке отдаленных результатов лечения использовались следующие показатели выживаемости: а) общая выживаемость (ОВ) – время от начала лечения до смерти больного от любой причины; б) болезнь-специфичная выживаемость (БСВ) – время от начала лечения до смерти больного от рака легкого; в) безрецидивная выживаемость (БРВ) – промежуток времени от начала лечения до момента выявления как отдаленных, так и локорегионарных рецидивов; г) выживаемость без локорегионарного рецидива (ВБЛРР) – промежуток времени от начала лечения до момента развития рецидива в зоне оперативного вмешательства и/или в регионарных лимфатических узлах. Тяжесть ранних и поздних лучевых повреждений нормальных тканей классифицировалась по критериям RTOG/EORTC (Cox J.D. et al. 1995).

Также изучалась структура рецидивов, которые классифицировались как локальные (в зоне оперативного вмешательства), регионарные (в регионарных лимфатических узлах), отдаленные метастазы, а также сочетания этих типов рецидивов между собой.

### Результаты собственных исследований

При оценке токсичности лечения за время проведения лучевой терапии и при последующем наблюдении клинически значимая токсичность облучения III степени со стороны пищевода отмечалась лишь у 6 пациентов (1,7%). Ни в одном случае не было выявлено токсичности облучения IV степени. При сравнительном анализе ранней токсичности со стороны пищевода и легочной ткани, статистически значимых различий между исследуемыми группами найдено не было (табл. 2). В обеих группах ранней токсичности (до трех месяцев после завершения курса ПОЛТ) 4 степени и отдаленных постлучевых осложнений со стороны пищевода не отмечалось. Также, не отмечалось развитие клинически значимой токсичности 3-4 степени со стороны легочной ткани.

Табл. 2. Частота развития лучевого эзофагита 1-3 ст. у больных НМРЛ из группы ПОЛТ 2Гр и группы ПОЛТ 3Гр

	Группа ПОЛТ 2Гр	Группа ПОЛТ 3Гр	Достоверность различий
Эзофагит 1 ст.	144 (83%)	156 (87%)	p=0,332
Эзофагит 2 ст.	26 (15%)	22 (12%)	p=0,619
Эзофагит 3 ст.	4 (2%)	2 (1%)	p=0,933
Пневмонит 1ст.	48 (44%)	51 (46%)	p=0,842
Пневмонит 2ст.	3 (3%)	4 (4%)	p=0,947

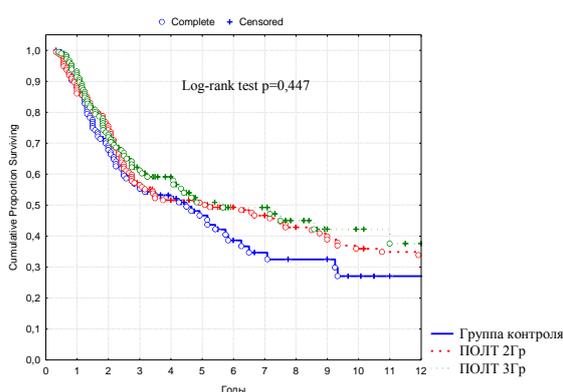
При последующем наблюдении локальный пневмофиброз в зоне облучения развился у 63% больных НМРЛ из группы ПОЛТ 3Гр и у 61% пациентов из группы ПОЛТ 2Гр. Ни у одного из пациентов, которым была проведена ПОЛТ после хирургического лечения в объеме пневмонэктомии, не было выявлено постлучевых осложнений со стороны оставшегося легкого вне зависимости от режима фракционирования. Ранних лучевых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в виде развития перикардита ни в одном случае в процессе лечения и в течение 90 дней от момента окончания лучевой терапии не отмечено. В процессе проведения ПОЛТ и при последующих наблюдениях лучевых осложнений со стороны спинного мозга так же не наблюдалось.

При сравнительном анализе отдаленных результатов лечения в целом по группам исследования отмечалась некоторая тенденция к увеличению общей и болезнью-

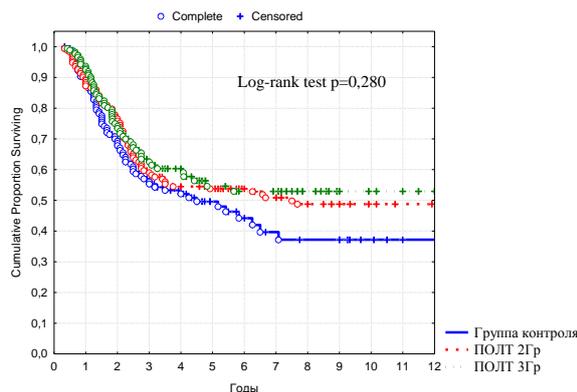
специфичной выживаемости в группе ПОЛТ 2Гр и ПОЛТ 3Гр по сравнению с группой I (табл. 3, рис. 1а, рис. 1б).

Табл. 3. Выживаемость больных НМРЛ по группам исследования (общая, болезнь-специфичная, безрецидивная выживаемость и выживаемость без локорегионарного рецидива).

Оцениваемый параметр		Группа I (хирургическое лечение)	Группа II ПОЛТ 2Гр	Группа ПОЛТ 3Гр	Достоверность
ОВ	5 лет	46,4 ± 4,6%*#	50,8 ± 4,0%*^	62,6 ± 4,1%#^	*0,245 #0,092 ^0,492
	10 лет	26,8 ± 5,6%*#	35,9 ± 4,2%*^	42,5 ± 5,8%#^	
БСВ	3 года	56,6 ± 4,2%*#	59,6 ± 3,9%*^	63,9 ± 4,1%#^	*0,185 #0,082 ^0,613
	5 лет	48,8 ± 4,5%*#	53,8 ± 4,1%*^	54,8 ± 4,8%#^	
БРВ	3 года	40,7 ± 4,0%*#	55,0 ± 3,9%*^	53,3 ± 4,1%#^	*0,001 #0,005 ^0,623
	5 лет	30,4 ± 4,1%*#	52,7 ± 4,0%*^	49,5 ± 4,3%#^	
ВБЛРР	3 года	66,1 ± 5,2%*#	92,0 ± 2,4%*^	92,3 ± 2,6%#^	*0,000 #0,005 ^0,931
	5 лет	54,8 ± 5,2%*#	90,7 ± 2,7%*^	87,9 ± 3,9%#^	



а



б

Рис. 1. Общая (а) и болезньспецифичная (б) выживаемость больных НМРЛ в целом по группам исследования

Безрецидивная выживаемость и выживаемость без локорегионарного рецидива были статистически значимо выше в группе ПОЛТ 2Гр и группе ПОЛТ 3Гр по сравнению с группой I (рис 2а, рис. 2б). Достоверных различий между группой ПОЛТ 2Гр и группой ПОЛТ 3Гр по всем четырем видам выживаемости выявлено не было – на графиках кривые практически совпадают, что, ожидаемо, учитывая одинаковые объемы облучения и биологически эквивалентный уровень суммарных очаговых доз в этих группах.

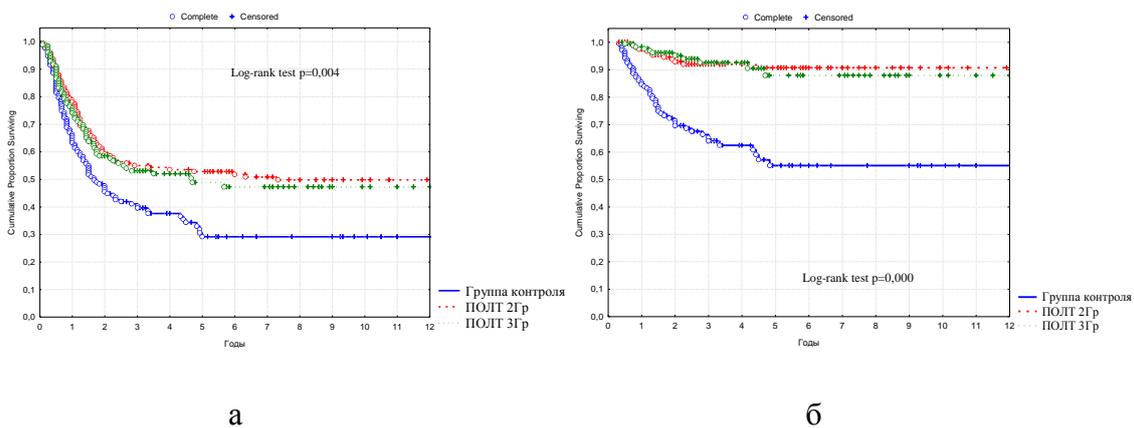


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость (а) и выживаемость без локорегионарного рецидива (б) больных НМРЛ в целом по группам исследования

При сравнительном анализе показателей 5-летней общей выживаемости по подгруппам пациентов в зависимости от демографических характеристик больных выявлено, что проведение ПОЛТ в режиме гипофракционирования статистически значимо повысило общую выживаемость только в подгруппе мужчин ( $50,5 \pm 5,4\%$  против  $41,8 \pm 5,2\%$ ,  $p=0,030$ ). Однако следует отметить гораздо меньшее число наблюдений в женских подгруппах, по сравнению с мужскими. Кроме того, в подгруппе женщин, которым проводилась ПОЛТ, метастазы в регионарные лимфатические узлы (pN1-N2) были обнаружены у 18 больных (62%), в то время как в группе хирургического лечения - только у 7 пациенток (18%) ( $p=0,03$ ). Следовательно, подгруппа женщин из группы ПОЛТ была прогностически хуже по сравнению с группой контроля. Обращает на себя внимание тот факт, что не наблюдается снижения общей выживаемости в группе ПОЛТ 3Гр у пожилых пациентов (возраст до 60 лет и более 60 лет) и у больных НМРЛ с низким исходным соматическим статусом (индекс Карновского 80-70) по сравнению как с группой хирургического лечения, так и с группой ПОЛТ 2Гр, что также свидетельствует об отсутствии значимой токсичности лечения. Проведение ПОЛТ не увеличивает общую выживаемость в подгруппах больных НМРЛ с опухолями до 5см (T1a-T2a). Однако при размере первичной опухоли легкого от 5 до 7см (T2b) прослеживается тенденция к увеличению общей выживаемости в подгруппе ПОЛТ 2Гр по сравнению с подгруппой хирургического лечения ( $31,3 \pm 8,0\%$  против  $10,8 \pm 6,9\%$ ,  $p=0,068$ ), а при T3-T4 проведение лучевой терапии в адьювантном режиме статистически значимо повышает общую выживаемость (10-летняя ОВ ПОЛТ 2Гр и ПОЛТ 3Гр -  $34,3 \pm 7,1\%$  и  $39,7 \pm 13,9\%$  против  $9,4 \pm 5,8\%$  в группе хирургического лечения,  $p=0,007$  и  $p=0,016$ , соответственно).

При сравнительном анализе показателей общей выживаемости по подгруппам пациентов в зависимости от параметров опухоли (табл. 4) установлено, что

проведение ПОЛТ позволяет статистически значимо повысить общую выживаемость в прогностически неблагоприятных группах (pN1-pN2, IA-IIIВ стадиях).

Табл. 4. Общая выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от уровня поражения регионарных лимфатических узлов и стадии заболевания.

Подгруппа Пациентов		ОБ		Достоверность
		5 лет	10 лет	
pN0	Группа I	69,5±6,0%	53,4±9,7%*^	*p=0,541
	Группа ПОЛТ 3Гр	65,1±6,7%	48,9±8,8%*#	^p=0,182
	Группа ПОЛТ 2Гр	57,2±5,2%	41,6±5,4%^#	#p=0,441
pN1	Группа I	33,7±9,1%	14,4±7,4%*^	*p=0,005
	Группа ПОЛТ 3Гр	50,9±9,1%	50,9±9,1%*#	^p=0,393
	Группа ПОЛТ 2Гр	48,1±8,4%	40,9±8,5%^#	#p=0,132
pN2	Группа I	11,1±5,2%	<sup>a</sup> 8,3±4,6%*^	*p=0,031
	Группа ПОЛТ 3Гр	27,9±10,3%	<sup>a</sup> 27,9±10,3%*#	^p=0,011
	Группа ПОЛТ 2Гр	34,1±9,1%	<sup>a</sup> 34,1±9,1%^#	#p=0,301
Стадия IA-IB	Группа I	78,7±6,2%	71,5±8,9%*^	*p=0,095
	Группа ПОЛТ 3Гр	67,1±7,7%	51,8±10,0%*#	^p=0,059
	Группа ПОЛТ 2Гр	62,8±7,7%	44,3±7,7%^#	#p=0,710
Стадия IIА-IIIВ	Группа I	43,6±8,8%	15,6±7,6%*^	*p=0,019
	Группа ПОЛТ 3Гр	51,6±8,5%	43,7±10,2%*#	^p=0,085
	Группа ПОЛТ 2Гр	51,9±5,6%	36,9±5,9%^#	#p=0,311
Стадия IIIА-IIIВ	Группа I	12,7±4,9%	6,8±4,1%*^	*p=0,009
	Группа ПОЛТ 3Гр	34,5±9,1%	34,5±9,1%*#	^p=0,005
	Группа ПОЛТ 2Гр	36,4±7,8%	31,2±8,3%^#	#p=0,809

Примечание: в табл. 4 для подгрупп пациентов pN2 представлены показатели 5-летней и 8-летней общей выживаемости

Токсичность ПОЛТ безусловно существует. Об этом свидетельствует снижение 5-летней общей выживаемости на 10%-15% у больных НМРЛ с I стадией заболевания после ПОЛТ. Однако этот токсический эффект многократно перекрывается лечебным эффектом ПОЛТ, нарастающим по мере увеличения стадии заболевания, что и находит свое выражение в таком интегральном показателе как общая выживаемость. Увеличение продолжительности жизни больных с более поздними стадиями заболевания, которым проводилась ПОЛТ, связано с улучшением локорегионарного контроля заболевания, и, возможно, как следствие этого, уменьшением частоты каскадного метастазирования из зон местного рецидива. Проведение ПОЛТ позволило статистически значимо улучшить показатели общей выживаемости на 23% при плоскоклеточном морфологическом типе опухоли, а при центральной локализации опухоли наблюдается тенденция к повышению общей выживаемости в подгруппах ПОЛТ (табл. 5).

Табл. 5. Общая выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от локализации и морфологического типа опухоли.

Подгруппа Пациентов		ОВ		Достоверность
		3 года	5 лет	
Центральный рак	Группа I	33,5±6,1%	19,2±6,7%*^	*p=0,104
	Группа ПОЛТ 3Гр	43,7±7,0%	37,0±8,5%*#	^p=0,132
	Группа ПОЛТ 2Гр	49,8±5,2%	34,4±5,3%^#	#p=0,965
Периферический рак	Группа I	57,8±6,5%	32,4±8,8%*^	*p=0,395
	Группа ПОЛТ 3Гр	57,3±6,7%	46,0±8,1%*#	^p=0,856
	Группа ПОЛТ 2Гр	52,3±6,2%	38,7±7,1%^#	#p=0,507
Плоскоклеточный рак	Группа I	36,9±6,3%	12,8±5,5%*^	<b>*p=0,003</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	54,0±6,6%	43,4±8,8%*#	<b>^p=0,004</b>
	Группа ПОЛТ 2Гр	55,1±5,0%	35,6±5,2%^#	#p=0,618
Аденокарцинома	Группа I	51,3±9,8%	36,6±14,2%*^	*p=0,982
	Группа ПОЛТ 3Гр	58,9±8,2%	35,3±18,9%*#	^p=0,560
	Группа ПОЛТ 2Гр	44,7±6,9%	40,4±7,5%^#	#p=0,618

Между подгруппами пациентов с адьювантной полихимиотерапией наблюдалась тенденция к повышению общей выживаемости у больных НМРЛ, которым проводилась ПОЛТ (табл. 6).

Табл. 6. Общая выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ с и без полихимиотерапии в адьювантном режиме.

Подгруппа Пациентов		ОВ		Достоверность
		5 лет	10 лет	
Без аПХТ	Группа I	55,9±6,1%	48,1±7,4%*^	*p=0,602
	Группа ПОЛТ 3Гр	60,0±6,0%	46,9±7,6%*#	^p=0,814
	Группа ПОЛТ 2Гр	57,3±4,9%	39,6±5,1%^#	#p=0,461
С аПХТ	Группа I	31,7±6,6%	15,2±5,7%*^	*p=0,096
	Группа ПОЛТ 3Гр	37,8±7,7%	37,8±7,7%*#	^p=0,122
	Группа ПОЛТ 2Гр	38,7±6,6%	35,4±6,9%^#	#p=0,912

Данные результаты могут быть связаны, с тем, что химиотерапия проводилась пациентам с более поздними стадиями заболевания (IIA-IIIВ, pN1-pN2), при которых ПОЛТ позволяет статистически значимо улучшить отдаленные результаты лечения и выявленная тенденция объясняется, в первую очередь, проведением лучевой терапии. Данное предположение так же подтверждается отсутствием различий общей выживаемости между подгруппами ПОЛТ 2Гр и ПОЛТ 3Гр, а также между подгруппами пациентов без проведения аПХТ, в которых при ранних стадиях заболевания (IB-IV, pN0) проведение ПОЛТ не улучшало отдаленные результаты лечения.

Проведение ПОЛТ позволило статистически значимо повысить болезнь-специфичную выживаемость в прогностически неблагоприятных подгруппах пациентов (pT3-pT4, pN1-pN2, IIa-IIIb стадия), что выявлено нами и при оценке общей выживаемости (табл. 7).

Табл. 7. Болезнь-специфичная выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Подгруппа Пациентов		БСВ		Достоверность
		3 года	5 лет	
T1a-T1b	Группа I	85,3±5,7%	85,3±5,7% *^	*p=0,941
	Группа ПОЛТ 3Гр	81,0±8,6%	81,0±8,6% *#	^p=0,111
	Группа ПОЛТ 2Гр	69,5±9,7%	64,7±10,1% ^#	#p=0,243
T2a-T2b	Группа I	54,4±6,0%	43,8±6,4% *^	*p=0,183
	Группа ПОЛТ 3Гр	61,0±5,2%	49,7±5,9% *#	^p=0,098
	Группа ПОЛТ 2Гр	62,4±5,2%	54,3±5,5% ^#	#p=0,853
T3-T4	Группа I	29,2±7,8%	22,5±7,3% *^	<b>*p=0,014</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	59,1±9,7%	52,9±10,5% *#	<b>^p=0,010</b>
	Группа ПОЛТ 2Гр	50,1±7,3%	47,7±7,3% ^#	#p=0,748
pN0	Группа I	77,1±4,7%	72,3±5,6% *^	*p=0,824
	Группа ПОЛТ 3Гр	76,2±5,9%	71,2±6,5% *#	^p=0,316
	Группа ПОЛТ 2Гр	69,7±4,8%	62,4±5,2% ^#	#p=0,223
pN1	Группа I	49,8±9,3%	33,7±9,1% *^	<b>*p=0,009</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	71,1±6,7%	54,7±8,9% *#	^p=0,204
	Группа ПОЛТ 2Гр	48,1±8,4%	48,1±8,4% ^#	#p=0,153
pN2	Группа I	16,7±6,2%	13,9±5,8% *^	<b>*p=0,048</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	37,3±8,4%	27,9±10,3% *#	<b>^p=0,002</b>
	Группа ПОЛТ 2Гр	34,1±9,1%	34,1±9,1% ^#	#p=0,301
Стадия IA-IB	Группа I	85,1±4,7%	82,5±4,7% *^	*p=0,299
	Группа ПОЛТ 3Гр	75,5±6,8%	72,4±7,2% *#	^p=0,078
	Группа ПОЛТ 2Гр	73,2±7,0%	64,9±7,7% ^#	#p=0,402
Стадия IIa-IIIb	Группа I	55,4±8,0%	43,6±8,8% *^	<b>*p=0,013</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	72,4±6,4%	57,1±8,5% *#	<b>^p=0,043</b>
	Группа ПОЛТ 2Гр	61,5±5,6%	57,0±5,7% ^#	#p=0,378
Стадия IIIa-IIIb	Группа I	21,7±6,0%	14,8±5,3% *^	<b>*p=0,020</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	46,0±7,3%	34,5±9,1% *#	<b>^p=0,011</b>
	Группа ПОЛТ 2Гр	42,6±7,9%	36,4±7,8% ^#	#p=0,725

При проведении химиотерапии в адъювантном режиме наблюдается тенденция к повышению болезнь-специфичной выживаемости в подгруппах пациентов с послеоперационной лучевой терапией, что, как и для общей выживаемости, объясняется терапевтическим эффектом ПОЛТ при большей местной распространенности заболевания (IIa-IIIb стадии, pN1-pN2).

При анализе безрецидивной выживаемости установлено, что проведение ПОЛТ статистически значимо повышает данный показатель в подгруппе пациентов старше 60 лет, при любом индексе Карновского, у пациентов мужского пола (табл. 8).

Табл. 8. Безрецидивная выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от демографических характеристик и соматического статуса пациентов.

Подгруппа пациентов		БРВ		Достоверность
		3 года	5 лет	
Возраст < 60 лет	Группа I	48,3±5,4%	39,5±5,7%*^	*p=0,245 ^p=0,085 #p=0,729
	Группа ПОЛТ 3Гр	54,0±5,7%	51,3±6,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	56,2±4,4 %	54,2±4,5 %^#	
Возраст ≥ 60 лет	Группа I	31,3±5,7%	18,5±5,6%*^	*p= <b>0,007</b> ^p=0,007 #p=0,937
	Группа ПОЛТ 3Гр	52,3±5,9%	46,9±6,4%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	50,9±8,4%	47,6±8,5%^#	
Индекс Карновского (100-90)	Группа I	46,9±7,4%	34,2±5,1%*^	*p= <b>0,026</b> ^p= <b>0,001</b> #p=0,461
	Группа ПОЛТ 3Гр	60,7±5,3%	56,4±5,7%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	63,8±4,8%	61,3±4,9%^#	
Индекс Карновского (80-70)	Группа I	24,4±6,6%	20,7±6,6%*^	*p= <b>0,004</b> ^p= <b>0,018</b> #p=0,600
	Группа ПОЛТ 3Гр	44,1±6,2%	41,1±6,4%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	40,3±6,3%	38,3±6,3%^#	
Мужчины	Группа I	37,4±4,4%	27,4±4,5%*^	*p= <b>0,001</b> ^p= <b>0,001</b> #p=0,876
	Группа ПОЛТ 3Гр	56,8±4,4%	52,1±4,8%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	55,7±4,1%	53,2±4,2%^#	
Женщины	Группа I	52,2±8,3%	40,6±9,8%*^	*p=0,614 ^p=0,798 #p=0,554
	Группа ПОЛТ 3Гр	37,4±9,5%	37,4±9,5%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	48,8±12,7%	48,8±12,7%^#	

Безрецидивная выживаемость была так же статистически значимо выше в подгруппах с послеоперационной лучевой терапией у больных НМРЛ с критерием T2a-T2b, T3-T4, при поражении регионарных лимфатических узлов (pN1-pN2), а также при ПА-ШВ стадии заболевания, периферической локализации и плоскоклеточном морфологическом типе опухоли (табл. 9). При плоскоклеточном раке легкого преобладают локорегионарные рецидивы, в то время, как отдаленное метастазирование чаще встречается при железистом раке. В свете этих данных представляется логичным то, что проведение ПОЛТ позволяет улучшить показатели ОВ, БСВ и БРВ при плоскоклеточном морфологическом типе опухоли вследствие снижения числа локорегионарных рецидивов и не оказывает выраженного положительного эффекта при аденокарциноме.

Табл. 9. Безрецидивная выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Подгруппа Пациентов		БРВ		Достоверность
		3 года	5 лет	
T1a-T1b	Группа I	66,8±7,2%	50,8±9,7%*^	*p=0,892
	Группа ПОЛТ 3Гр	62,4±9,6%	55,0±10,9%*#	^p=0,416
	Группа ПОЛТ 2Гр	66,2±9,8%	64,7±10,1%^#	#p=0,574
T2a-T2b	Группа I	35,3±5,5%	24,0±5,4%*^	<b>*p=0,005</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	55,0±5,0%	48,7±5,7%*#	<b>^p=0,003</b>
	Группа ПОЛТ 2Гр	58,4±5,2%	54,1±5,4%^#	#p=0,665
T3-T4	Группа I	21,1±6,8%	18,1±6,5%*^	<b>*p=0,037</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	39,5±9,1%	39,5±9,1%*#	<b>^p=0,001</b>
	Группа ПОЛТ 2Гр	43,5±7,1%	43,5±7,1%^#	#p=0,632
pN0	Группа I	55,5±5,4%	46,0±6,2%*^	*p=0,125
	Группа ПОЛТ 3Гр	65,5±6,2%	62,6±6,6%*#	^p=0,087
	Группа ПОЛТ 2Гр	64,7±4,9%	60,9±5,1%^#	#p=0,886
pN1	Группа I	27,2±7,7%	10,2±5,5%*^	<b>*p=0,000</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	56,8±6,9%	49,5±7,8%*#	<b>^p=0,012</b>
	Группа ПОЛТ 2Гр	50,7±8,1%	50,7±8,1%^#	#p=0,554
pN2	Группа I	16,7±6,2%	13,9±5,8%*^	<b>*p=0,045</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	31,1±7,7%	31,1±7,7%*#	<b>^p=0,037</b>
	Группа ПОЛТ 2Гр	29,7±8,4%	29,7±8,4%^#	#p=0,755
Стадия IA-IB	Группа I	63,7±6,0%	53,9±6,0%*^	*p=0,588
	Группа ПОЛТ 3Гр	68,0±7,2%	64,4±7,6%*#	^p=0,583
	Группа ПОЛТ 2Гр	72,1±6,9%	63,5±7,6%^#	#p=0,902
Стадия IIA-IIIB	Группа I	31,4±7,1%	16,0±6,1%*^	<b>*p=0,000</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	59,8±6,5%	53,3±7,3%*#	<b>^p=0,000</b>
	Группа ПОЛТ 2Гр	56,8±5,6%	56,8±5,6%^#	#p=0,968
Стадия IIIA-IIIB	Группа I	16,7±5,4%	12,5±4,8%*^	<b>*p=0,009</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	33,8±6,9%	33,8±6,9%*#	<b>^p=0,011</b>
	Группа ПОЛТ 2Гр	33,4±7,5%	33,4±7,5%^#	#p=0,882
Центральный рак	Группа I	33,7±5,8%	28,8±5,6%*^	*p=0,068
	Группа ПОЛТ 3Гр	48,1±6,0%	42,6±6,5%*#	<b>^p=0,003</b>
	Группа ПОЛТ 2Гр	56,4±2,3%	52,5±5,2%^#	#p=0,280
Периферический рак	Группа I	45,6±5,4%	29,6±6,0%*^	<b>*p=0,024</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	57,6±5,4%	55,0±5,8%*#	<b>^p=0,037</b>
	Группа ПОЛТ 2Гр	53,1±6,1%	53,1±6,1%^#	#p=0,832
Плоскоклеточный рак	Группа I	31,9±5,5%	21,9±5,3%*^	<b>*p=0,001</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	53,8±5,6%	48,8±6,1%*#	<b>^p=0,001</b>
	Группа ПОЛТ 2Гр	62,9±4,7%	59,3±4,9%^#	#p=0,278
Аденокарцинома	Группа I	45,1±7,4%	22,9±8,3%*^	*p=0,457
	Группа ПОЛТ 3Гр	47,8±8,1%	47,8±8,1%*#	^p=0,364
	Группа ПОЛТ 2Гр	42,2±6,8%	42,2±6,8%^#	#p=0,882

При сравнительном анализе выживаемости без локорегионарного рецидива выявлено, что ПОЛТ позволяет статистически значимо повысить локорегионарный контроль заболевания во всех подгруппах больных НМРЛ (табл. 10).

Табл. 10. Выживаемость без локорегионарного рецидива в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Подгруппа Пациентов		ВБЛРР		Достоверность
		3 года	5 лет	
T1a-T1b	Группа I	83,3±5,9%	60,2±10,9%*^	<b>*p=0,005</b> <b>^p=0,015</b> <b>#p=0,432</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	100,0±0,0%	100,0±0,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	95,8±4,1%	95,8±4,1%^#	
T2a-T2b	Группа I	65,6±6,1%	52,0±7,9%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,000</b> <b>#p=0,336</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	92,7±3,0%	86,2±5,2%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	94,3±2,8%	91,8±3,7%^#	
T3-T4	Группа I	42,6±9,7%	42,6±9,7%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,000</b> <b>#p=0,882</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	83,3±9,2%	83,3±9,2%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	85,5±5,7%	85,5±5,7%^#	
pN0	Группа I	72,3±5,0%	61,7±6,6%*^	<b>*p=0,003</b> <b>^p=0,000</b> <b>#p=0,522</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	89,9±4,4%	85,9±5,7%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	93,0±2,8%	91,1±3,3%^#	
pN1	Группа I	62,2±9,6%	54,4±11,1%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,000</b> <b>#p=0,652</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	97,8±2,2%	91,4±6,4%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	93,6±4,4%	93,6±4,4%^#	
pN2	Группа I	47,9±10,6%	47,9±10,6%*^	<b>*p=0,004</b> <b>^p=0,023</b> <b>#p=0,888</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	87,5±8,4%	87,5±8,4%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	86,7±7,3%	86,7±7,3%^#	
Стадия IA-IB	Группа I	80,7±5,1%	66,6±7,7%*^	<b>*p=0,016</b> <b>^p=0,005</b> <b>#p=0,631</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	94,9±3,5%	90,0±5,8%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	97,7±2,3%	93,5±4,6%^#	
Стадия IIA-IIIB	Группа I	60,8±8,3%	49,2±10,0%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,000</b> <b>#p=0,883</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	93,7±3,6%	88,2±6,4%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	90,9±3,6%	90,9±3,6%^#	
Стадия IIIA-IIIB	Группа I	44,0±8,8%	44,0±8,8%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,001</b> <b>#p=0,821</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	86,2±7,3%	86,2±7,3%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	87,2±6,2%	87,2±6,2%^#	

Полученные результаты демонстрируют крайне важную роль проведения ПОЛТ с точки зрения локорегионарного контроля заболевания, позволяя снизить количество местных рецидивов на 30-40%. Именно этот терапевтический эффект ПОЛТ мы и считаем наиболее важным аспектом данной методики лечения, который влечет за собой увеличение продолжительности жизни пациентов. Одинаковые отдаленные результаты лечения в группе ПОЛТ 2Гр и группе ПОЛТ

3Гр свидетельствуют об одинаковой эффективности данных методик облучения, а также об эквивалентности их токсичности.

Результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа общей, болезнь-специфичной, безрецидивной выживаемости и выживаемости без локорегионарного рецидива у больных НМРЛ при хирургическом и комбинированном лечении представлены в табл. 11. При многофакторном регрессионном анализе общей и болезнь-специфичной выживаемости только стадия заболевания ( $p=0,006$  и  $p=0,020$ , соответственно) и послеоперационная лучевая терапия ( $p=0,017$  и  $p=0,006$ , соответственно) оказались единственными статистически значимыми факторами прогноза выживаемости.

Табл. 11. Факторы прогноза общей, болезнь-специфичной, безрецидивной выживаемости и выживаемости без локорегионарного рецидива больных НМРЛ при хирургическом и комбинированном лечении (однофакторный и многофакторный регрессионный анализ).

Фактор прогноза	ОВ		БСВ		БРВ		ВБЛРР	
	О*	М**	О*	М**	О*	М**	О*	М**
	P							
Пол	0,299		0,450		0,617		0,869	
Возраст	0,061		0,118		<u>0,026</u>		<u>0,033</u>	<b>0,027</b>
Инд. Карновского	<u>0,000</u>		<u>0,000</u>		<u>0,000</u>	<b>0,019</b>	0,225	
Морфология	0,216		0,477		0,690		0,859	
Центр./периф.	<u>0,009</u>		<u>0,012</u>		0,272		0,040	<b>0,008</b>
pT	<u>0,000</u>		<u>0,000</u>		<u>0,000</u>		<u>0,020</u>	
pN	<u>0,000</u>		<u>0,000</u>		<u>0,000</u>		0,402	
Стадия	<u>0,000</u>	<b>0,006</b>	<u>0,000</u>	<b>0,020</b>	<u>0,000</u>		0,076	
Объем операции	<u>0,000</u>		<u>0,000</u>		<u>0,000</u>		<u>0,035</u>	
ПОЛТ	0,095	<b>0,017</b>	<u>0,043</u>	<b>0,006</b>	<u>0,001</u>	<b>0,000</b>	<u>0,000</u>	<b>0,000</b>

\*О - однофакторный регрессионный анализ выживаемости

\*\*М - многофакторный регрессионный анализ выживаемости

При многофакторном регрессионном анализе безрецидивной выживаемости статистически значимыми факторами прогноза являлись индекс Карновского на момент начала лечения ( $p=0,019$ ) и послеоперационная лучевая терапия ( $p=0,000$ ), а для выживаемости без локорегионарного рецидива - возраст пациентов ( $p=0,027$ ), локализация опухоли (центральный, периферический рак) ( $p=0,008$ ) и послеоперационная лучевая терапия ( $p=0,000$ ). Следует отметить, что стадия заболевания теряет свою значимость как фактор прогноза для безрецидивной выживаемости и выживаемости без локорегионарного рецидива. Данный факт можно связать с эффектом послеоперационной лучевой терапии, которая нивелирует изначальную местную распространенность заболевания, повышая локорегионарный контроль и, возможно, вследствие этого, снижается частота и отдаленного метастазирования.

Из 528 пациентов, включенных в исследование, прогрессирование заболевания наступило у 263 больных (49,8%). Отдаленные метастазы выявлены у 183 пациентов (34,6%), только локальные рецидивы (поражение в области культи бронха) – у 12 (2,3%), только регионарные – у 11 (2,1%), локорегионарные рецидивы – у 9 больных (1,7%). У 48 пациентов (9,1%) прогрессирование заболевания характеризовалось развитием сочетания отдаленных метастазов с локорегионарными рецидивами. В группе хирургического лечения прогрессирование заболевания наступило у 104 из 174 (59,8%) больных. Наиболее часто прогрессирование заболевания характеризовалось развитием отдаленных метастазов (28,2%) и их комбинация с локальным и региональными рецидивами (18,4%), в то время, как в группе ПОЛТ 2Гр и группе ПОЛТ 3Гр прогрессирование заболевания наступило у 80 (46,%) и 79 (43,9%) пациентов, соответственно, а структуры рецидивов в данных группах исследования были схожи и характеризовались, в основном, развитием отдаленных метастазов. При сравнительном анализе локализации рецидивов по группам (табл. 12), проведение ПОЛТ вне зависимости от режима фракционирования позволяло статистически значимо снизить количество локорегионарных рецидивов в среднем на 25% (с 32% до 5,7% в группе ПОЛТ 2Гр и 7,6% в группе ПОЛТ 3Гр) по сравнению с группой хирургического лечения.

Табл. 12. Характеристике рецидивов у больных НМРЛ по группам исследования.

Локализация	Группа I	Группа ПОЛТ 2Гр	Группа ПОЛТ 3Гр	Достоверность различий
Локальные рецидивы	33 (19,0%)*#	8 (4,6%)*^	10 (5,6%)#^	*p=0,00 #p=0,00 ^p=0,67
Регионарные рецидивы	38 (21,8%)*#	8 (4,6%)*^	8 (4,4%)#^	*p=0,00 #p=0,00 ^p=0,93
Локо-регионарные рецидивы	55 (31,6%)*#	12 (6,9%)*^	13 (7,6%)#^	*p=0,04 #p=0,04 ^p=0,47
Отдаленные метастазы	81 (46,6%)*#	76 (43,6%)*^	74(41,1%)#^	*p=0,57 #p=0,30 ^p=0,63
Всего	104(59,8%)*#	80(46,0%)*^	79(43,9%)#^	*p=0,01 #p=0,00 ^p=0,69

Общее количество рецидивов НМРЛ было статистически значимо меньше в группах ПОЛТ по сравнению с группой хирургического лечения, что объясняется снижением числа локорегионарных рецидивов при проведении послеоперационной лучевой терапии. Так же следует обратить внимание на отсутствие статистически

значимых различий по количеству отдаленных метастазов между исследуемыми группами пациентов, что свидетельствует об их прогностическом равенстве.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что методика послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования при комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого позволяет повысить общую, болезнь-специфичную, безрецидивную выживаемость при II-III стадиях заболевания. При этом выживаемость без локорегионарного рецидива увеличивается статистически значимо при любой распространенности опухолевого процесса, а количество локорегионарных рецидивов уменьшается в 4 раза, по сравнению с чисто хирургическим лечением. При одинаковой терапевтической эффективности послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования и гипофракционирования, увеличение РОД до 3Гр не сопровождается повышением токсичности, обусловленной лечением, позволяет сократить сроки пребывания пациента в стационаре и снизить нагрузку на кабинеты лучевой терапии.

## **ВЫВОДЫ**

1. Проведение послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования с РОД-3Гр до СОД-36-39Гр ( $EQD2=43,2-46,8Гр$ ,  $\alpha/\beta=3$ ) при комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого позволяет статистически значимо повысить общую, болезнь-специфичную и безрецидивную выживаемость при II-III стадиях заболевания с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (pN1-pN2), а также выживаемость без локорегионарного рецидива при любой распространенности заболевания, кроме T1aN0M0, по сравнению с чисто хирургическим лечением.

2. Применяемая методика проведения послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования при комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого является эквивалентной методике проведения послеоперационной лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования с РОД-2Гр до СОД-44Гр по всем изученным видам выживаемости, однако логистически выгоднее, позволяя сократить длительность пребывания пациента в стационаре на 43,3%-47,7% и снизить нагрузку на аппараты лучевой терапии в среднем на 40,9%-46,5%.

3. Послеоперационная лучевая терапия в режиме среднего фракционирования при комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого не приводит к увеличению частоты и тяжести лучевых повреждений органов грудной клетки по сравнению с ПОЛТ в классическом режиме фракционирования, что

доказывается отсутствием статистически значимых различий 5-летней и 10-летней общей выживаемости между этими двумя группами.

4. Послеоперационная лучевая терапия в режиме среднего фракционирования при комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого позволяет в 4 раза снизить число локорегионарных рецидивов (с 31,6% до 7,6%,  $p=0,04$ ) по сравнению с хирургическим лечением больных НМРЛ и довести уровень 5-летней выживаемости без локорегионарного рецидива до 85-90% .

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Методика проведения послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования может быть реализована в радиологических клиниках, оснащенных КТ-топометрией, системами плоскостного или объемного дозиметрического планирования лучевой терапии и аппаратами лучевой терапии (как гамма-терапевтическими установками, так и линейными ускорителями электронов).

Показаниями к проведению послеоперационной лучевой терапии при комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого является ПА-IIIВ стадии заболевания с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (pN1-pN2), при этом с целью максимальной реализации терапевтического эффекта и минимизации лучевых повреждений легких и сердца целесообразно использовать современные технологии конформной лучевой терапии.

Клинический объем облучения при проведении послеоперационной лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого должен включать культю бронха, все пораженные группы лимфатических узлов, а также наиболее часто поражаемые зоны лимфатических узлов по классификации IASLC при данной локализации опухоли:

- 1) Верхняя и средняя доля правого легкого - верхняя и нижняя паратрахеальная зона справа и слева (2R, 2L, 4R, 4L), преваскулярная (3а), ретротрахеальная (3р), субаортальная (5), парааортальная (6), бифуркационная (7) зона.
- 2) Нижняя доля правого легкого - верхняя и нижняя паратрахеальная зона справа и слева (2R, 2L, 4R, 4L), преваскулярная (3а), ретротрахеальная (3р), субаортальная (5), парааортальная (6), бифуркационная (7), презофагеальная (8) зона.
- 3) Верхняя доля левого легкого - верхняя и нижняя паратрахеальная зона справа и слева (2R, 2L, 4R, 4L), преваскулярная (3а), ретротрахеальная (3р), субаортальная (5), парааортальная (6), бифуркационная (7) зона.

4) Нижняя доля правого легкого - верхняя и нижняя паратрахеальная зона справа и слева (2R, 2L, 4R, 4L), превазкулярная (3а), ретротрахеальная (3р), субаортальная (5), парааортальная (6), бифуркационная (7), преззофагеальная (8) зона.

Лимфатические узлы корня легкого (10 зона) включаются в облучаемый объем при органосохраняющей операции.

При выборе программы послеоперационной лучевой терапии необходимо придерживаться следующих ограничений дозных нагрузок на критические органы: V20 для легочной ткани не должен превышать 35% при органосохраняющей операции и 10% после пневмонэктомии, средняя доза на пищевод должна быть не более 34Гр, максимальная доза на спинной мозг не должна превышать 40Гр, V40 для сердца не более 35%.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

- 1) С.Д. Троценко Послеоперационная лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого в режиме среднего фракционирования. С.Д. Троценко, В.М. Сотников, Г.А. Паньшин. // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – Приложение №2. – С.78-79.
- 2) С.Д. Троценко Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого с использованием послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования. Троценко С.Д., Сотников В.М., Чхиквадзе В.Д., Паньшин Г.А., Солодкий В.А. // Материалы международной научной конференции «Радиобиологические основы лучевой терапии опухолей», Москва. – 2013. – С.59.
- 3) S.D. Trotsenko Post-operative hypofractionated radiotherapy in non-small-cell lung cancer. S.D. Trotsenko, V.A. Solodky, V.M. Sotnikov, G.A. Panshin, V.D. Chkhikvadze. // European Journal of Cancer. – 2014. – V50. – P.32–33.
- 4) С.Д. Троценко. Современные проблемы послеоперационной лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого. С.Д. Троценко; В.М. Сотников; Г.А. Паньшин; В.Д. Чхиквадзе. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – №2. – С.47-57.
- 5) С.Д. Троценко. Результаты хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с послеоперационной лучевой терапией в режиме гипофракционирования. Общая и болезнь-специфичная выживаемость. Троценко С.Д., Солодкий В.А., Сотников В.М., Паньшин Г.А., Чхиквадзе В.Д. // Вопросы онкологии. – 2015. – №1. – С.71-76.

## СПИСОК ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ

НМРЛ- немелкоклеточный рак легкого

ПОЛТ- послеоперационная лучевая терапия

РОД- разовая очаговая доза

аПХТ- полихимиотерапия в адьювантном режиме

СОД- суммарная очаговая доза

Гр- Грей

ОВ- общая выживаемость

БСВ- болезнь-специфичная выживаемость

БРВ – безрецидивная выживаемость

БЛРР – выживаемость без локорегионарного рецидива

IASLC - Международная ассоциация по изучению рака легкого

RTOG- Радиотерапевтическая онкологическая группа

EORTC - Европейская организация по исследованию и лечению рака

V20, V35- объем легких или другого органа, облученный в дозе 20Гр и более, 35Гр и более, соответственно, в процентах от общего объема органа.

РТV- планируемый объем облучения

СТV- клинический объем облучения