

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**На правах рукописи**

**ТРОЦЕНКО Сергей Дмитриевич**

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

**14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия**

**Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:  
член-корреспондент РАН, профессор В.А. Солодкий**

**Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор В.М. Сотников**

**Москва – 2015**

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Общие данные.....	32
2.2. Характеристика исследуемых групп пациентов.....	34
2.3. Методика послеоперационной лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого.....	40
2.4. Статистическая обработка данных.....	53
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ.....	55
3.1. Ранняя и поздняя токсичность лучевой терапии.....	55
3.2. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных немелкоклеточным раком легкого в целом по группам исследования .....	58
3.3. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных немелкоклеточным раком легкого по подгруппам исследования.....	61
3.3.1 Общая выживаемость.....	61
3.3.2 Болезнь-специфичная выживаемость.....	70
3.3.3 Безрецидивная выживаемость.....	76
3.3.4 Выживаемость без локорегионарного рецидива.....	82
3.4 Регрессионный анализ общей выживаемости.....	87
3.6. Анализ структуры рецидивов.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

## **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

ВБЛРР – 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

RR (relative risk) – относительный риск

CI (Confidence interval) – доверительный интервал

ИК – индекс Карновского

IMRT – лучевая терапия, модулируемая по интенсивности

## **ВВЕДЕНИЕ**

Рак легкого является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Ежегодно в мире диагностируется более 1 820 000 новых случаев рака легкого, что составляет около 13% от всех опухолевых заболеваний. Из них примерно 80% приходится на немелкоклеточный гистологический вариант данного новообразования [61]. Также, рак легкого занимает ведущие позиции в структуре смертности населения от онкологических заболеваний в мире, составляя 19,4% (около 1 600 000 случаев смерти от рака легкого в год) от общего количества смертей от злокачественных новообразований [60, 64].

В 2014 году в России было выявлено 53 697 новых случаев рака легкого, что составило примерно 9% от всех впервые зарегистрированных случаев злокачественных новообразований [7]. В структуре заболеваемости мужского населения России злокачественными опухолями, рак легкого занимает первое место и составляет 18,4%. У женщин рак легкого находится на десятом месте, составляя 3,8% от всех онкологических заболеваний. Стандартизованные показатели заболеваемости раком легкого в России на 2011г составили 49,15 и 7,17 на 100000 населения для мужчин и женщин соответственно. В структуре смертности мужского населения от онкологических заболеваний в России рак легкого находится на первом месте, составляя 26,8%, у женщин на четвертом (6,3%) [6].

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% [2, 3, 4, 15, 28]. К сожалению, макроскопически полное удаление опухоли и регионарных метастазов не всегда является радикальным. При аутопсии 202 пациентов с НМРЛ, умерших в течение месяца после радикальной (R0) операции, опухолевые клетки были выявлены у 35% из них с

преимущественно локорегионарной локализацией при плоскоклеточном раке (50%) и преимущественно экстраторакальной локализацией при аденокарциноме [90]. Поэтому даже в этой группе больных с относительно благоприятным прогнозом, риск развития рецидива остается достаточно высоким и составляет 20-40 % для локорегионарных рецидивов и 37-67% для отдаленных метастазов [11, 24, 129, 69]. Особенно низкие показатели 5-летней выживаемости (12-28%) наблюдаются у радикально прооперированных пациентов с метастазами в регионарные лимфатические узлы (N1-2) [9, 16, 23, 70]. Ранее считалось, что группа больных НМРЛ с регионарными метастазами обладает наиболее высоким риском развития как локорегионарного рецидива, так и отдаленных метастазов [8, 22], однако по последним данным [130] у радикально оперированных больных НМРЛ наличие регионарных метастазов увеличивает только вероятность отдаленного метастазирования, а риск локорегионарного рецидива одинаков для N0, N1 и N2 стадий, что является основанием для применения дополнительных методов лечения, таких как послеоперационная лучевая терапия (ПОЛТ) и адьювантная химиотерапия. Химиотерапия увеличивает выживаемость больных НМРЛ, но не влияет на частоту локорегионарных рецидивов [116] и таким образом ПОЛТ остается практически единственным методом предупреждения локорегионарных рецидивов у оперированных больных НМРЛ.

Первые статистически подтвержденные положительные результаты комбинированного лечения НМРЛ с использованием послеоперационной лучевой терапии были опубликованы в 60-х годах прошлого века [21, 104], и уже в монографии «Рак легкого» Б. Е. Петерсона 1971г. [12] отмечается тезисно возможность проведения послеоперационной лучевой терапии при наличии метастазов НМРЛ в лимфатических узлах средостения. В последующие тридцать лет послеоперационная лучевая терапия НМРЛ продолжала исследоваться и применяться как в нашей стране, так и за рубежом [22], однако ее изучение было практически свернуто после

публикации в 1998 метаанализа [106], авторы которого пришли к выводу, 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 отдаленных повреждений жизненно важных органов грудной клетки [37, 38, 103].

С развитием клинической радиобиологии и повсеместным принятием линейно-квадратичной модели лучевого повреждения нормальных тканей и опухолей, 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 злокачественных новообразований головного мозга [5], молочной железы [20, 101], простаты [141], мочевого пузыря [92], гортани [97], поджелудочной железы [43]. Данные исследования в значительной степени связаны также с экономическими проблемами, с которыми сталкиваются системы здравоохранения всех без исключения стран.

В доступной литературе (поиск в PubMed по запросу «hypofractionated postoperative radiation therapy») сведений о гипофракционированной послеоперационной лучевой терапии НМРЛ мы выявили только две зарубежных публикации [52, 117] и две работы, вышедшие из стен нашего института: диссертацию В.Д. Чхиквадзе [30] и монографию В.П.Харченко и соавт. «Рак легкого» [22], 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, а так же отсутствие какой-либо информации о токсичности данной методики лечения при использовании лучевой терапии в режиме гипофракционирования послужило 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 так же 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



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.

### **Публикации.**

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 работы в ведущих научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

### **Апробация диссертации**

Основные положения диссертации представлены на научно – практической конференции в рамках Конгресса Российской Ассоциации

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. Аprobация 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.

### **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.

## **ГЛАВА 1. РОЛЬ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

При местно-распространенном раке легкого используются все существующие методы лечения — хирургический, лучевой, лекарственный, и тактика лечения зависит от стадии заболевания и общего состояния пациента [1, 11, 13, 14, 17, 27]. При этом вопрос о сочетании и последовательности их применения изучен не до конца и продолжает обсуждаться. Но общепризнанным считается, что для пациентов с немелкоклеточным раком легкого, при отсутствии отдаленных метастазов, хирургическое лечение является самой эффективной методикой лечения [19, 26, 29, 129]. В настоящее время добиться наиболее высоких показателей выживаемости у больных НМРЛ возможно только после радикального хирургического лечения. Однако этот вариант лечения может быть выполнен приблизительно у 25-30 % больных НМРЛ, а резектабельность составляет от 60 до 90% [2, 3, 4, 15, 28]. Но даже в этой группе пациентов с относительно благоприятным прогнозом, риск развития местного и отдаленного рецидивирования остается достаточно высоким и составляет от 20 до 40 % для локорегионарного прогрессирования и от 37 до 67% для отдаленного метастазирования [46, 59, 79, 111, 118,]. По данным ретроспективного исследования Kelsey C.R. et al. после хирургического лечения больных НМРЛ частота локорегионарных рецидивов составляет от 6 % до 28 % для стадии pN0, от 18 % до 49 % для стадии pN1, и от 6 % до 65 % для стадии pN2 [76]. Следует отметить, что помимо высокой частоты локорегионарных рецидивов у радикально прооперированных пациентов с метастазами НМРЛ в медиастинальные лимфатические узлы наблюдаются наиболее низкие показатели 5-летней общей выживаемости (12-28%) (pN2) [98, 109, 18]. Вовлеченность в патологический процесс лимфатических узлов средостения считается одним из самых неблагоприятных прогностических

факторов, так как данная группа пациентов обладает наиболее высоким риском развития как локорегионарных рецидивов, так и отдаленных метастазов [59, 71]. Необходимо подчеркнуть, что, не смотря на доминирование отдаленных метастазов в структуре рецидивов рака легкого после хирургического лечения, проблема локорегионарного контроля НМРЛ имеет самостоятельное клиническое значение, особенно при IA, IB, II (N1) стадиях, где после хирургического лечения в структуре рецидивов преобладают локорегионарные рецидивы [45, 80, 85, 143]. По данным Varlotto et al. [128], в группе радикально оперированных больных НМРЛ с pN1 5-летний риск локального рецидива составил 38,6%, а отдаленного метастазирования – только 26,7%. Свыше 90% локальных рецидивов находились в пределах объема облучения послеоперационной лучевой терапии (культя бронха, корень легкого и средостение). Близкие данные приводятся и для радикально оперированных больных НМРЛ T1-3N2, у которых риск локорегионарного рецидива превышал 31%, при этом 89% этих рецидивов находились в группах лимфатических узлов средостения, облучаемых при стандартной послеоперационной лучевой терапии [58]. В то же время показано, что выживаемость больных НМРЛ со смешанным типом рецидива (локорегионарным + отдаленным метастазированием) достоверно меньше, чем при чисто отдаленном метастазировании [127, 135]. Поскольку риск развития регионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных НМРЛ после радикальной операции остается достаточно высоким для улучшения отдаленных результатов терапии применяются дополнительные методы лечения, такие как послеоперационная лучевая терапия.

В исследованиях отечественных и иностранных авторов, выполненных в 70 - х – 90 - х годах прошлого века преимущественно на небольших группах больных было показано, что проведение ПОЛТ позволяет снизить риск возникновения локорегионарных рецидивов на 25%-35% (Табл. 1). Влияние же ПОЛТ на отдаленные результаты оказалось неоднозначным.

Таблица 1.1 Ретроспективные и рандомизированные исследования, оценивающие эффективность ПОЛТ при немелкоклеточном раке легкого.

Исследование	Стадии заболевания	Количество больных	СОД (Гр)	Общая выживаемость	Локальные рецидивы	Период наблюдения
Чхиквадзе В.Д., 1990. [30]	T1-3N1	106		26,8%*	-	5 лет
	T1-3N2	90		5,4%^	-	
	T1-3N1 T1-3N2	159 144	40-45	39,8%*, 25,5%,^	- -	
Astudillo et al., 1990. [35]	IIA	60	-	28%	20%	3 года
		86	45-50	20%	13%	
Green et al., 1975. [66]	I-III A	94	-	16%	-	5 лет
		125	50-60	31%	-	
Choi et al., 1980. [44]	IIA	55	-	8%	31%	5 лет
		93	40-56	43%	14%	
Sawyer et al., 1997. [112]	IIA	136	-	22%	60%	4 года
		88	45-66	43%	17%	

\*^ -  $p < 0.05$

В 1998 году был опубликован [106], а в 2005 году обновлен [107], метаанализ ПОЛТ, включивший в себя результаты лечения 2128 больных немелкоклеточным раком легкого из 9 рандомизированных исследований (Табл. 2). В большинстве исследований методика лучевой терапии заключалась в облучении ипсилатерального корня легкого, всего средостения с использованием двух косых или противоположащих полей. По результатам анализа проведение послеоперационной лучевой терапии достоверно снижало показатели общей 2-летней выживаемости на 7% (48% в группе ПОЛТ против 55% в группе контроля;  $p=0.001$ ). В свою очередь, при проведении послеоперационной лучевой терапии риск локорегионарного прогрессирования был ниже на 24% вне зависимости от распространенности заболевания. Авторы сделали вывод, что для больных НМРЛ проведение послеоперационной лучевой терапии позволяет повысить уровень локального контроля, но снижает показатели общей выживаемости вследствие токсического влияния облучения, прежде всего на легочную ткань и сердце. С этим выводом, вероятно, стоит согласиться, учитывая

несовершенство использовавшихся в 70- х – 80 - х годах методик ПОЛТ рака легкого (прямоугольные встречные поля больших размеров), приводивших к тяжелым пульмонитам и лучевым повреждениям миокарда. При анализе подгрупп пациентов из этих исследований было обнаружено, что проведение послеоперационной лучевой терапии снижает показатели общей выживаемости только при отсутствии метастазов в медиастинальные лимфатические узлы (pN0,pN1) [107]. Однако авторы сделали вывод, что у радикально прооперированных больных немелкоклеточным раком легкого не нужно проводить послеоперационную лучевую терапию при всех стадиях заболевания, и такая тактика лечения стала применяться во многих практических учреждениях.

Таблица 1.2. Исследования, вошедшие в мета-анализ ПОЛТ 1998 и 2005 года.

Исследование	Стадии заболевания	Количество больных	СОД (Гр)	Общая выживаемость	Локальные рецидивы	Длительность наблюдения
Исследования, вошедшие в мета-анализ ПОЛТ 1998 года						
Van Houtte et al., 1980. [126]	T1-3 N0	92	-	43%	20,7%	5 лет
		83	60	24%	4,8%	
The Lung Cancer Study Group, 1986. [121]	II-III	110	-	41%	19%	4 года
		120	50	14%	1%	
Wang M et al., 1994. [133]	II-III	153	-	32%	26%	5 лет
		164	60	44%	11%	
Lafitte et al., 1996. [82]	T2 N0	82	-	52%	19%	5 лет
		81	45-60	35%	15%	
Stephens et al., 1996. [117]	T1-2 N1-2	154	-	20%	68%	5 лет
		154	40	21%	57%	
Dautzenberg et al., 1999. [51]	T1-3 N0-2	265	-	43%	34%	5 лет
		274	60	30%	28%	
Debevec et al., 1996. [52]	III	35	-	28%	16%	5 лет
		39	30	33%	28%	
Исследования, вошедшие в обновленный мета-анализ ПОЛТ 2005года						
Mayer et al., 1997. [91]	T1-3 N0-2	72	-	20%	24%	5 лет
		83	50-56	30%	6%	
Trodella et al., 2002. [123]	T1-2 N0	52	-	58%	23%	5 лет
		46	50,4	67%	2%	

Практически сразу мета-анализ ПОЛТ 1998 года подвергся критике, так как неудовлетворительные показатели общей выживаемости и относительно низкий уровень локального контроля в группе пациентов с применением адьювантной лучевой терапии могли быть связаны с использованием в большинстве работ устаревшей техники лучевой терапии, необоснованно больших объемов облучения и СОД [39, 47, 54, 120].

Явный диссонанс между улучшением показателей локорегионарного контроля и снижением показателей общей выживаемости, отмеченный в большинстве публикаций, позволил предположить, что дальнейшее совершенствование методики ПОЛТ на основе современных технологий медицинской визуализации (многосрезовая компьютерная томография, ПЭТ-КТ), технология планирования и проведения лучевой терапии (лучевая терапия, модулируемая по интенсивности (IMRT), лучевая терапия под визуальным контролем (IGRT)) позволят существенно снизить тяжесть лучевых повреждений. Возникшая дискуссия дала импульс для проведения исследований, в которых оценивалась эффективность и токсичность ПОЛТ при НМРЛ с использованием современных технологий и методик облучения. Dautzenberg et al. [51] в рандомизированном исследовании изучили результаты лечения 728 пациентов с I-III стадиями НМРЛ (221 пациент с I стадией, 180 – со II стадией, 327 – с III стадией заболевания), которым было проведено радикальное хирургическое лечение с ПОЛТ (группа ПОЛТ) или без использования послеоперационной лучевой терапии (Группа I). Показатели 5-летней общей выживаемости составили 30% в группе ПОЛТ и 43% – в группе контроля ( $p=0.002$ ). Более высокая смертность в группе ПОЛТ объяснялась большим процентом летальных исходов от сопутствующих заболеваний, особенно со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Однако, 5-летняя общая выживаемость в подгруппе пациентов с распространенностью N2 все-таки оказалась выше в группе ПОЛТ (34% vs 26%,  $p=0.03$ ). В 2000 году были опубликованы результаты рандомизированного исследования, в котором изучалась эффективность

использования послеоперационной лучевой терапии у пациентов со II-III стадией (N1-N2) НМРЛ [59]. В группе ПОЛТ количество локальных рецидивов были гораздо ниже (12.7% vs 33.2%) по сравнению с группой без использования лучевой терапии ( $p=0.01$ ). Но достоверных различий в показателях 5-летней общей выживаемости получено не было (43% vs 41%,  $p=0.56$ ). В наиболее крупном из исследований, опубликованном в 2006 году [84], были проанализированы результаты лечения 7465 радикально прооперированных больных II и III стадией немелкоклеточного рака легкого. Послеоперационная лучевая терапия проводилась у 47% пациентов. КТ-разметка и трехмерное дозиметрическое планирование проводилась всем больным. После анализа отдаленных результатов лечения в зависимости от стадии заболевания авторы обнаружили, что при N0 и N1- стадии заболевания показатели 5-летней общей выживаемости в группе ПОЛТ были достоверно хуже и составили 31% и 30%, соответственно, по сравнению с группой без использования адьювантной лучевой терапии (41% и 34%, соответственно) ( $p<0.05$ ). В свою очередь, при поражении лимфатических узлов средостения общая 5-летняя выживаемость в группе ПОЛТ была достоверно выше по сравнению с группой контроля (27% vs 20%,  $p=0.0036$ ). Похожие результаты были получены в исследовании Douillard J. et al [56], Wisnivesky et al. [140] и Mikell J.L. et al. [94]. Так как результаты данных исследований подтвердили данные, полученные в мета-анализе ПОЛТ 1998 года, авторы сделали вывод, что применение современных технологий при проведении послеоперационной лучевой терапии не позволяет значительно снизить токсичность лечения. Но уже в следующей публикации было продемонстрировано важное значение технологии лучевой терапии и ее влияние на результаты ПОЛТ, а также постоянное снижение кардиальной смертности больных НМРЛ с усовершенствованием технической базы лучевой терапии [83].

Наиболее полно сравнение эффективности проведения ПОЛТ по современным технологиям и по устаревшим методикам проведено в мета-



анализе, опубликованном в 2013 году [37]. В исследование вошло 2387 больных НМРЛ из 11 исследований. В одном из исследований ПОЛТ проводилась только на гамма-установках, в 6 – на гамма-установках и линейных ускорителях электронов и в четырех – только на линейных ускорителях электронов. СОД варьировали от 50 до 60Гр. По результатам проведенного мета-анализа было выявлено, что для всех групп пациентов проведение ПОЛТ не повышало показателей общей выживаемости (RR 1.02 (95%CI 0,84-1,24),  $p=0.84$ ), однако при анализе подгруппы пациентов, облучавшихся на линейных ускорителях, показатели общей выживаемости были достоверно выше (RR 0,76 (95% CI 0,61-0,95),  $p=0.02$ ). Помимо этого было установлено, что проведение ПОЛТ позволяет снизить количество локальных рецидивов независимо от аппаратуры, при помощи которой проводилась ЛТ (RR 0,42 (95% CI 0,27-0,67),  $p=0.0002$ ), но наибольшего локального эффекта от проведения ПОЛТ удалось добиться при использовании линейных ускорителей электронов (RR 0,31 (0,12-0,79),  $p=0.01$ ).

Помимо технических особенностей методики послеоперационной лучевой терапии, риск осложнений связан с величиной СОД. Еще в 2001 году группой исследователей из университета Филадельфии было опубликовано исследование токсичности ПОЛТ при раке легкого, которое показало существенную зависимость токсичности ПОЛТ от величины суммарной очаговой дозы [86]. Хирургическое лечение и ПОЛТ до СОД 30-68Гр (медиана – 55Гр) получили 202 пациента с НМРЛ. Контрольная группа подбиралась по факторам риска, характерным для курящего населения США. Четырехлетний риск смертности от интеркуррентных заболеваний составил в основной группе 13,5%, в контрольной – 10% ( $p=0.06$ ), однако для больных с СОД ПОЛТ менее 54Гр он составил всего 2%, а при СОД ПОЛТ более 54Гр – 17%. Авторы свой вывод вынесли в название статьи – «Современная послеоперационная лучевая терапия оперированных

больных немелкоклеточным раком легкого высокого риска не увеличивает риск их смерти от интеркуррентных заболеваний».

На приведенных ниже графиках (рис. 1.1 и 1.2) представлены показатели общей 5-летней выживаемости и уровень локальных рецидивов у больных НМРЛ по данным проанализированных нами исследований, посвященных изучению проблемы применения ПОЛТ при лечении НМРЛ.

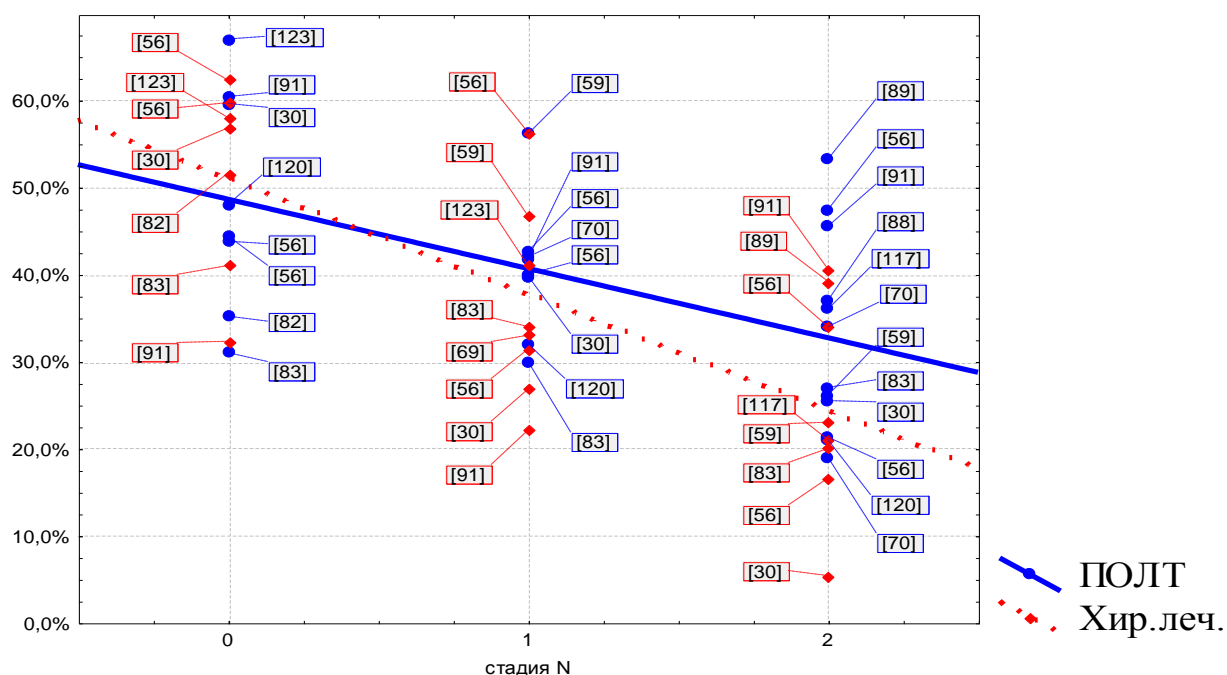


Рис.1.1 Значения и тренды общей 5-летней выживаемости больных НМРЛ получивших хирургическое лечение с использованием или без использования ПОЛТ в зависимости от уровня поражения регионарных лимфатических узлов (pN). В квадратных скобках указаны источники литературы.

Как видно из рис. 1, в большинстве исследований проведение ПОЛТ у больных НМРЛ без метастазов в регионарные лимфатические узлы сопровождалось снижением общей 5-летней выживаемости примерно на 4%. Однако, уже при pN1 прослеживается тенденция к превышению общей 5-летней выживаемости в группе ПОЛТ на 4%, а при поражении лимфатических узлов средостения (N2) становится очевидно, что ПОЛТ позволяет увеличить общую 5-летнюю выживаемость, как минимум на 10%.

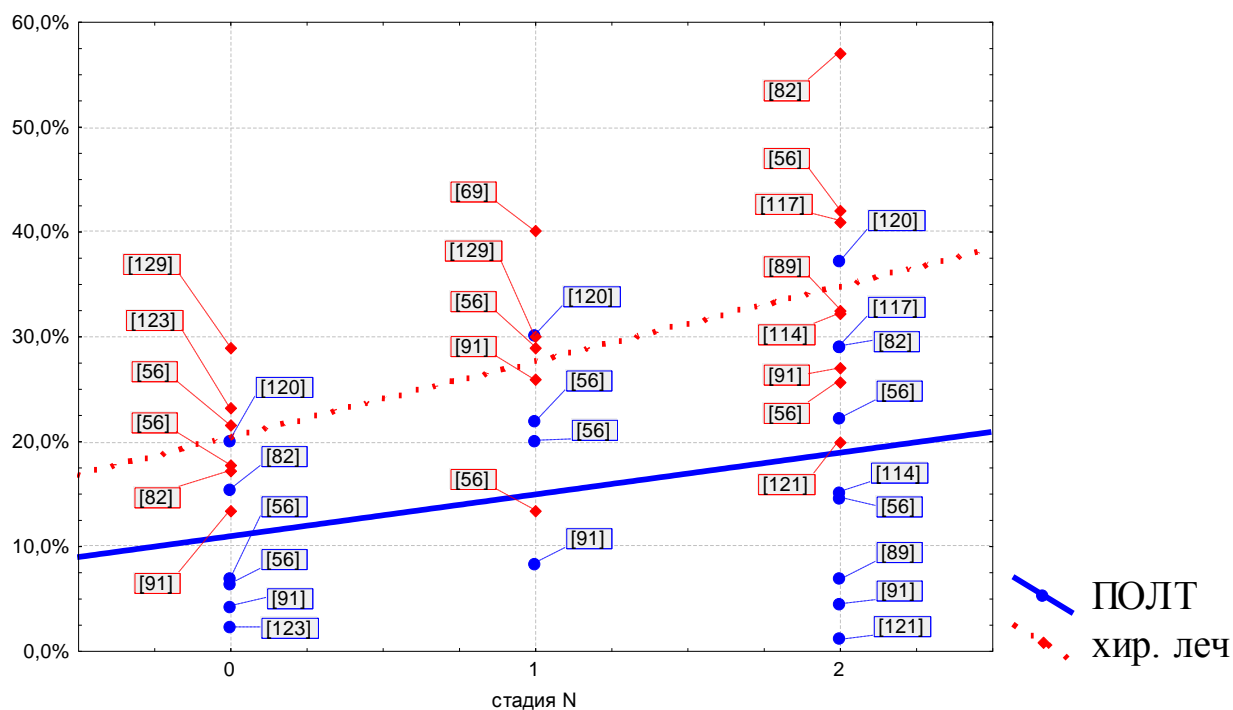


Рис. 1.2. Значения и тренды частоты локорегионарных рецидивов у больных НМРЛ получивших хирургическое лечение с использованием или без использования ПОЛТ в зависимости от уровня поражения регионарных лимфатических узлов (pN). В квадратных скобках указаны источники литературы.

Также стоит отметить, что проведение ПОЛТ при лечении больных НМРЛ позволяет снизить количество локальных рецидивов, причем различия по данному показателю между хирургическим и комбинированным методом лечения увеличиваются от N0 к N2-распространенности заболевания, т.е. наибольшей выгоды, с точки зрения локального контроля заболевания, удастся добиться при проведении адъювантной лучевой терапии при III-N2 стадии заболевания (рис. 2).

Если принять во внимание, что по современным уточненным данным адъювантная химиотерапия позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость оперированных больных НМРЛ на те же 4% [99], использование послеоперационной лучевой терапии не только при pN2, но и при pN1 представляется столь же обоснованным. Анализируя еще совсем недавнюю ситуацию с адъювантным лечением НМРЛ в целом, можно констатировать, что, после публикации мета-анализа 1998 года, послеоперационная лучевая

терапия при НМРЛ была постепенно вытеснена химиотерапией [110]. Основанием для этого тренда стали результаты нескольких рандомизированных исследований, которые показали, что проведение послеоперационной химиотерапии достоверно повышает показатели 5-летней выживаемости на 8-15% для пациентов со II-IIIА стадией НМРЛ за счет снижения риска отдаленного метастазирования, однако положительного влияния адьювантной химиотерапии на уровень локорегионарного контроля выявлено не было [139, 56]. Парадоксально, но химиотерапия даже оказалась среди статистически достоверных факторов риска для локорегионарных рецидивов у оперированных больных НМРЛ [128]. Вероятнее всего, устраняя раннюю генерализацию, адьювантная химиотерапия позволила части больных дожить до более поздно развившихся местных рецидивов. Поэтому, более логично считать химиотерапию союзником лучевой терапии, поскольку уменьшение риска отдаленного метастазирования делает проблему предотвращения локорегионарных рецидивов еще более актуальной. Эти теоретические предпосылки нашли практическое подтверждение в рандомизированном исследовании Shen W. et al. [116], в котором сравнивалась эффективность послеоперационной химио- и химиолучевой терапии при IIIА-pN2 стадии НМРЛ у 66 и 69 больных соответственно, эквивалентных по характеристике, морфологии и стадии заболевания. Сроки наблюдения за выжившими больными составили не менее 5 лет. В группе химиолучевого лечения было получено близкое к статистически достоверному увеличение 5-летней общей (37,9% vs 27,3%,  $p=0.073$ ) и статистически значимое увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости (30,3% vs 18,8%,  $p=0.041$ ). Количество локальных рецидивов было предсказуемо ниже в группе химиолучевого лечения (27,3% vs 49,3%, соответственно,  $p=0.009$ ), но неожиданно и число отдаленных метастазов также достоверно снизилось (48,0% vs 65,2%, соответственно,  $p=0.05$ ), что можно трактовать патогенетически, как снижение вероятности каскадного метастазирования под влиянием эффективного подавления лучевой терапией

локорегинарных рецидивов. Таким образом, послеоперационная лучевая терапия, оказывает не только локальный эффект, но и возможно, является союзником химиотерапии в плане снижения риска отдаленных метастазов у больных НМРЛ.

Следует отметить, что мнение об эффективности послеоперационной химиотерапии НМРЛ не является единодушным. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [74] в 2000 году опубликовала исследование, в котором сравнивались результаты лечения больных немелкоклеточным раком легкого II и III стадией с применением послеоперационной лучевой терапии с РОД 1.8Гр до СОД 50.4Гр совместно или без использования химиотерапии по схеме этопозид и цисплатин. Показатели 3-летней выживаемости были 52% в группе ПОЛТ и 50% в группе с применением химиотерапии ( $p=0.56$ ). Риск возникновения локорегинарных рецидивов в области облучения составил 13% в обеих группах. Авторы сделали логичный вывод, что проведение адьювантной химиотерапии совместно с послеоперационной лучевой терапией не позволяет повысить показатели общей выживаемости и снизить частоту локорегинарных рецидивов по сравнению с использованием только лучевой терапии в адьювантном режиме. В 2010 году был опубликован мета-анализ, основанный на результатах лечения 2660 больных немелкоклеточным раком легкого (в основном с III стадией заболевания), в котором сравнивалась эффективность хирургического лечения с применением ПОЛТ и хирургического лечения с использованием ПОЛТ и адьювантной химиотерапии. Показатели 5-летней выживаемости были на 4% выше в группе с применением химиотерапии (33% vs 29%,  $p<0.0001$ ) [34]. Как было сказано выше, такая же разница в показателях общей выживаемости была получена в мета-анализе, посвященном сравнению результатов лечения радикально прооперированных больных НМРЛ с и без использования адьювантной химиотерапии [99]. Однако стоит отметить, что у больных НМРЛ, которым было выполнено не радикальное хирургическое лечение (R1, R2), проведение ПОЛТ совместно

или без адьювантной химиотерапии позволяет предотвратить порядка 80% локальных рецидивов и повысить общую выживаемость на 11-18% [67, 102, 132, 144].

Помимо использования современных технологий планирования и проведения облучения, повысить эффективность адьювантной лучевой терапии при комбинированном лечении НМРЛ может позволить использование гипофракционирования. Приходится констатировать, что длящиеся с начала XXI века споры об эффективности ПОЛТ оставили практически неисследованной проблему использования альтернативных режимов фракционирования в данной технологии. Между тем, уменьшение количества фракций за счет увеличения разовых очаговых доз уже с успехом применяется при лучевом лечении злокачественных новообразований молочной железы (в том числе и при послеоперационной лучевой терапии), предстательной железы, мочевого пузыря, гортани, головного мозга [101, 141, 92, 97, 5]. В доступной литературе нам удалось обнаружить лишь единичные работы по использованию гипофракционирования при послеоперационной лучевой терапии рака легкого. Впервые, методика ПОЛТ в режиме гипофракционирования (РОД 3Гр, СОД 36-39Гр) при лечении НМРЛ была описана в публикациях В.Д. Чхиквадзе [30], В.П. Харченко и соавт. [22]. В работе Debevec M. et al. [52] не нашли достоверных различий в отдаленных результатах лечения и уровне локального контроля у 35 больных НМРЛ IIIA-IIIВ стадии при использовании укороченного курса ПОЛТ с РОД-2,5-3Гр, СОД-30Гр, по сравнению с группой хирургического лечения (39 больных). В публикации Stephens R.J. et al. [117] по результатам применения ПОЛТ с РОД-2,7Гр до СОД-40Гр у больных II-IIIА стадией НМРЛ показано, что лучевая терапия в адьювантном режиме позволяет повысить показатели 3-летней выживаемости и уровень локального контроля заболевания на 15% ( $p=0.18$ ) и 12% ( $p=0.07$ ), соответственно, у пациентов с метастазами в лимфатические узлы средостения (pN2), по сравнению с группой хирургического лечения, но не влияет на результаты лечения при

N1-распространенности заболевания. Однако ни в одной работе сколь-либо детального сравнения классического и ускоренного режима фракционирования не проводилось. Поэтому, оценивая перспективы гипофракционирования при ПОЛТ, мы можем опираться только на близкие аналоги. Так было показано, что увеличение продолжительности курса лучевой терапии при химиолучевом лечении НМРЛ приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения [10]. Равным образом, моделирование терапевтического эффекта лучевой терапии при НМРЛ показало, что увеличение разовой или суммарной очаговой дозы, либо сокращение сроков облучения при той же суммарной очаговой дозе приводит к лучшим отдаленным результатам [25, 115].

Как и при чисто лучевом лечении, увеличение длительности ПОЛТ снижает ее эффективность [41], что обосновывает перспективность коротких курсов ПОЛТ с использованием гипофракционирования. Однако в этой же публикации неблагоприятным прогностическим фактором оказалось развитие клинического пульмонита. Таким образом, в отличие от плоскоклеточного рака головы-шеи, достичь прироста отдаленных результатов при послеоперационной лучевой терапии рака легкого ценой более выраженных острых лучевых реакций по-видимому не удастся. Эффективные короткие курсы ПОЛТ должны быть, по крайней мере, эквивалентны по токсичности стандартному курсу ПОЛТ с РОД 1,8-2Гр и СОД 50-54Гр [81]. Поэтому, при подготовке программы лучевого лечения необходимо тщательно анализировать план лучевой терапии и гистограммы доза-объем для критических органов.

Важным аспектом при проведении ПОЛТ является выбор оптимального объема облучения, при котором терапевтический эффект лучевой терапии (в первую очередь – уровень локорегионарного контроля заболевания) и токсичность данной методики лечения будут находиться в оптимальном соотношении. В последнее время во многих клиниках мира проявляется повышенный интерес к поиску предикторов регионарного метастазирования

НМРЛ [142], а так же к поиску закономерностей поражения лимфатических зон средостения в зависимости от локализации первичной опухоли легкого. В наиболее крупном, но пока не опубликованном исследовании Wang Y. et al. [134] рассматривались закономерности поражения различных зон лимфатических узлов средостения по IASLC [65] от локализации первичной опухоли у оперированных больных НМРЛ (табл. 1.3).

Табл. 1.3 Количество пораженных лимфатических зон средостения в зависимости от локализации первичной опухоли у 2062 больных НМРЛ (по данным Wang Y., et al., 2015 год).

Лимф. зоны средостения (IASLC)	Upper zone (1,2RL, 3ap,4RL)	AP zone (5, 6)	Subcarinal zone (7)	Lower zone (8, 9)	Hilar zone (10, 11)	Periphera l zone (12, 13)
Локализация опухоли	% ; количество пациентов с метастазами в лимфатические узлы / общее количество пациентов					
Верхняя доля слева	9,4% 45/477	<b>24,7%</b> <b>265/1126</b>	5,0% 24/477	1,7% 8/477	<b>50,7%</b> <b>242/477</b>	2,1% 10/477
Нижняя доля слева	3,0% 12/410	10,5% 42/401	<b>14,7%</b> <b>59/401</b>	<u>9,2%</u> <u>37/401</u>	<b>55,6%</b> <b>223/401</b>	2,0% 8/401
Верхняя доля справа	<b>35,5%</b> <b>188/529</b>	2,5% 13/529	7,0% 37/529	1,9% 10/529	<b>49,9%</b> <b>264/529</b>	2,8% 15/529
Средняя доля	<b>26,7%</b> <b>85/505</b>	1,2% 2/150	<b>20,7%</b> <b>31/150</b>	1,3% 2/150	<b>48,7%</b> <b>73/150</b>	4,7% 7/150
Нижняя доля справа	<b>16,8%</b> <b>85/505</b>	1,0% 5/505	<b>27,3%</b> <b>138/505</b>	<u>6,1%</u> <u>31/505</u>	<b>50,5%</b> <b>255/505</b>	4,3% 17/505
Всего	17,9% 370/2062	8,7% 180/2062	14,0% 289/2062	4,3% 88/2062	51,3% 1057/2062	2,8% 57/2062

По результатам данной работы при локализации рака легкого в верхней доле слева наиболее часто поражаются субаортальные (5 зона) и парааортальные (6 зона) лимфатические узлы. При левосторонней нижнедолевой локализации опухоли такими зонами являются бифуркационные лимфатические узлы (7 зона). При поражении верхней, средней и нижней доли правого легкого верхние и нижние паратрахеальные (2R, 2L, 4R, 4L зоны), преваскулярные (3a зона) и ретротрахеальные (3p зона) лимфатические узлы являлись наиболее частыми локализациями регионарных метастазов. Для среднедолевой и нижнедолевой правосторонней локализации опухоли легкого дополнительной зоной с высокой частотой метастазирования



являлись бифуркационные лимфатические узлы (7 зона). Следует отметить, что только при локализации опухоли в нижних долях справа либо слева наблюдались поражения презофагеальных лимфатических узлов (8 зона) и лимфатических узлов легочной связки (9 зона).

Зависимость частоты поражения различных лимфатических зон средостения от локализации первичной опухоли легкого рассмотрена в монографии П.К. Яблонский и А.С. Петров [31]. Результаты данного исследования представлены в табл. 2.5.

Табл. 1.4 Частота метастатического поражения лимфатических зон средостения в зависимости от расположения первичной опухоли (по данным П.К. Яблонский и А.С. Петров).

Локализация опухоли	Частота поражения лимфатических зон средостения (по IASLC)							
	2L	2R	4L	4R	5 и 6	7	8	9
ВДЛЛ	10%	7%	16%	8%	17%	12%	2%	0%
НДЛЛ	0%	4%	18%	6%	14%	16%	7%	12%
ВДПЛ СДПЛ	4%	19%	5%	23%	-	14%	0%	0%
НДПЛ	6%	8%	10%;	12%	-	17%	11%	3%

ВДПЛ- верхняя доля правого легкого; СДПЛ- средняя доля правого легкого; НДПЛ- нижняя доля правого легкого; ВДЛЛ- верхняя доля левого легкого; НДЛЛ- нижняя доля левого легкого

Из данных табл. 1.4 видно, что наиболее часто поражаются ипсилатеральные паратрахеальные (2 и 4 зоны) и бифуркационные лимфатические узлы (7 зона) при различных локализациях опухоли, а так же субаортальные и парааортальные лимфатические узлы при расположении первичного очага в левом легком. Кроме того авторы отмечают, что локализация рака легкого в верхней доле практически исключает метастатическое поражение параэзофагиальных лимфатических узлов и лимфатических узлов легочной связки.

Зависимость расположения регионарных рецидивов рака легкого после хирургического лечения в зависимости от локализации первичной опухоли рассматривалось в работе Kelsey C.R. et al. [75] (табл. 1.5).

Табл. 1.5 Локализация локорегионарных рецидивов в зависимости от локализации первичной опухоли радикально оперированных больных НМРЛ (по данным Kelsey C.R. et al.)

Локализация опухоли	Локализация рецидива по IASLC										
	Культя бронха	2L	2R	3	4L	4R	5	6	7	8	10
ВДПЛ	46%	4%	23%	15%	11%	50%	8%	8%	27%	4%	8%
СДПЛ	50%	0%	50%	0%	0%	50%	0%	0%	50%	0%	0%
НДПЛ	33%	0%	33%	0%	0%	50%	17%	0%	33%	0%	50%
ВДЛЛ	45%	5%	5%	10%	5%	25%	40%	5%	20%	0%	40%
НДЛЛ	43%	0%	14%	29%	14%	43%	14%	0%	57%	0%	14%

ВДПЛ- верхняя доля правого легкого; СДПЛ- средняя доля правого легкого; НДПЛ- нижняя доля правого легкого; ВДЛЛ- верхняя доля левого легкого; НДЛЛ- нижняя доля левого легкого

Результаты данного исследования демонстрируют достаточно высокий уровень локорегионарных рецидивов НМРЛ после радикальной операции. Однако стоит отметить, что хирургическое лечение позволяет добиться низкого риска развития регионарных рецидивов в параэзофагиальных лимфатических узлах и полностью предотвращает развитие рецидива заболевания в лимфатических узлов легочной связки.

Опираясь на результаты данных исследования, исключение из облучаемого объема ПОЛТ 8 и 9 лимфатических зон средостения при верхнедолевой и среднедолевой локализации опухоли и 9 зоны при локализации рака легкого в нижних долях легкого не приведет к значительному повышению количества локальных рецидивов, позволит значительно снизить токсичность лучевого лечения и, в следствие значительного уменьшения объема лучевой

терапии, повысить как качество, так и продолжительность жизни больных НМРЛ, которым показано проведение ПОЛТ.

При проведении ПОЛТ в область облучения включаются культя бронха и зоны регионарного лимфооттока (лимфатические узлы корня легкого и средостения). При таком объеме лучевой терапии органами риска являются легочная ткань, сердце, пищевод и спинной мозг, лучевое повреждение которых может не позволить провести курс лечения в полном объеме, снизить качество жизни пациентов, либо уменьшить продолжительность жизни больных.

Наиболее частым ранним осложнением при проведении ПОЛТ является лучевой эзофагит I и II степени (Grade 1-3) по классификации Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), развивающийся в пределах до 90 дней с начал проведения курса лучевой терапии опухолей органов грудной клетки и является частым побочным эффектом данной методики лечения [138]. Более тяжелые острые лучевые реакции со стороны пищевода (Grade 3-4) возникают на 4-8 неделе с момента начала проведения лучевой терапии [137]. В свою очередь, одновременное проведение химиотерапии или нестандартный режим фракционирования приводят к увеличению частоты развития острого эзофагита 3 и 4 степени на 15-25% [49].

Поздними осложнениями со стороны пищевода при облучении опухолей органов грудной клетки являются стриктуры пищевода, а в более тяжелых случаях перфорации пищевода и трахео-эзофагиальные свищи, которые становятся причиной смерти 0.4-1% пациентов [108]. При этом повышение СОД и облучение в режиме гипорфракционирования повышают частоту данных осложнений [100, 122]. Важной задачей является оконтуривание пищевода при проведении трехмерного дозиметрического планирования, которое позволяет выбрать оптимальный план лечения с приемлемой лучевой нагрузкой на органы риска. В исследовании Dieleman et al. оценивали подвижность пищевода во время проведения курса лучевой терапии. Смещение верхней, средней и нижней трети пищевода составило до

5, 7 и 9 мм соответственно [55]. Эти данные позволяют более точно определять лучевую нагрузку на пищевод при составлении плана лучевой терапии и предсказывать возможные осложнения лечения. В настоящее время считается, что средняя доза на пищевод не должна превышать 34Гр при методике лучевой терапии в режиме классического фракционирования [138].

Ранним лучевым осложнениями со стороны сердца после проведения курса лучевой терапии является перикардит, возникающий в течении нескольких месяцев после начала лечения. Чаще всего перикардит носит транзиторный характер, однако в 20% случаев возможна его хронизация [42]. По данным исследования Wei et al. риск развития перикардита увеличивается, если лучевая нагрузка на перикард превышает 26Гр и V30 на сердце > 46% [136]. Поздними лучевыми осложнениями со стороны сердца являются острая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда. Данные патологии могут манифестировать в течении длительного интервала времени (от нескольких месяцев до десятилетий) после проведения курса лучевой терапии и приводить к гибели пациента или значительно снижать качество жизни [63, 57]. По данным исследования, использующего модель NTCP (Normal Tissue Complication Probabilities), вероятность умереть от осложнений со стороны сердца после проведения курса лучевой терапии будет <1%, если V25 не превышает 10% [63]. Частота развития поздних кардиальных осложнений после облучения средостения зависит от методики лучевой терапии (объемом лучевой терапии, СОД, РОД), а так же обусловлена наличием сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и факторов риска (курение, избыточный вес) [33, 86, 119].

Лучевые осложнения со стороны легочной системы (пневмониты, фиброз легочной ткани) возникают, в основном, в ранние сроки после проведения лучевой терапии, и, главным образом, зависят от объема облучения, режима фракционирования, СОД [126]. Приблизительно у 80% пациентов лучевые пневмониты манифестируются в течении 10 месяцев после проведения курса

лучевой терапии, у большинства протекают скрытно, сопровождаясь незначительным снижением показателей функции внешнего дыхания и наличием характерных изменений на рентгенограммах. По данным литературы, проведение ПОЛТ снижает функциональные показатели легочной системы в среднем на 10% по сравнению с пациентами, которым выполнялось только хирургическое лечение [40, 93]. Лучевые пневмониты с выраженной клинической картиной при чисто лучевом лечении рака легкого развиваются примерно у 5-50% больных [93], в то время, как при послеоперационной лучевой терапии частота пневмонитов увеличивается на 12% ( $p=0,017$ ) [50]. По данным исследования Hara R. et al. риск развития лучевого пневмонита будет  $\leq 20\%$ , если объем облучаемой легочной ткани, получивший не более 20Гр (V20), не превышает 30-35% и средняя доза на легкое  $\leq 20-23$ Гр [68]. После пневмонэктомии необходимо ограничивать объем облучаемой легочной ткани в соответствии со следующими критериями гистограммы доза-объем: V5 <60 %, V20 <4-10 % и средняя доза на легкое < 8 Гр [96].

Наиболее опасные осложнения могут возникать при лучевом повреждении спинного мозга, ткани которого часто попадают в поля облучения при локализации злокачественного процесса в грудной клетке. Хотя осложнения со стороны спинного мозга, обусловленные проведением лучевой терапии, развиваются достаточно редко, они могут быть крайне тяжелыми и сопровождаться болевым синдромом, парестезиями, снижением чувствительности, параличами, нарушением тазовых функций, синдромом Броун-Секара [113]. Данные нарушения функции спинного мозга чаще всего возникают через 6 месяцев после завершения курса лучевой терапии, и большинство из них проявляются в течении последующих трех лет [32]. По данным нескольких исследований при облучении спинного мозга в режиме стандартного фракционирования до СОД 50Гр, 60Гр и 69Гр миелопатии возникают примерно в 0.2%, 6% и 50% случаев соответственно [78].

Все выше описанные рекомендации дозных нагрузок для органов риска должны быть применены и при проведении ПОЛТ при комбинированном лечении НМРЛ, их строгое соблюдение при разработке программы лучевого лечения и анализе гистограмм доза-объем, позволяет снизить токсичность лучевой терапии и улучшить как качество жизни пациентов, так и отдаленные результаты лечения. Такие возможности предоставляют современные методики конформного облучения с 3D-планированием лучевой терапии.

Одним из первых и наиболее масштабных исследований в области токсичности ПОЛТ при комбинированном лечении НМРЛ является работа Lally V. E. et al. [83]. В исследование было включено 6148 больных немелкоклеточным раком легкого с pN1и pN2 распространенностью заболевания, радикально прооперированный в период с 1983 по 1993гг. ПОЛТ проводилась у 58% пациентов. Использование ПОЛТ существенно повышало риск развития заболеваний сердца только в группе пациентов, получивших лечение до 1990 года, которым проводилась лучевая терапии по устаревшей технологии. В исследовании ECOG, опубликованном в 2005 году, было определено, что, после проведения ПОЛТ с использованием современных технологий, уровень смертности от сопутствующих заболеваний незначительно отличается от уровня смертности от сопутствующих заболеваний в группе контроля (12.9% против 10.1% соответственно) [131].

В ретроспективном исследовании Керка L. et al. [77] оценили качество жизни (в баллах по результатам заполнения анкет EORTC QLQ C-30) [105] и уровень заболеваемости со стороны сердечно-сосудистой и легочной системы (по шкалам LENT-SOM (LENT-Late Effects Normal Tissues, SOM-Subjective, Objective, and Management)) [53] у радикально прооперированных больных немелкоклеточным раком легкого с использованием ПОЛТ по сравнению с пациентами, которым проводилось только хирургическое лечение. Количество смертей не от рака легкого составило 5,3% в группе

ПОЛТ и 5.0% в группе без использования ПОЛТ. По качеству жизни отличий найдено не было. Различия функциональных показателей со стороны легочной и сердечно-сосудистой системы между группами пациентов были незначительные. (ОФВ был на 1.3% ниже в группе ПОЛТ).

Принимая во внимание все выше сказанное можно предположить, что современные технологии проведения лучевой терапии (КТ-топометрия, трехмерное дозиметрическое планирование лучевой терапии), а так же снижение СОД позволит уменьшить лучевую нагрузку на критические органы, и, возможно, повысит уровень локорегионарного контроля в следствии более точного облучения [36, 72, 95].

Таким образом, представляется актуальной задача изучения клинической и экономической эффективности методики послеоперационной лучевой терапии с использованием среднего фракционирования при комбинированном лечении НМРЛ. Решение её, возможно, позволит либо повысить эффективность лечения, либо снизить финансовые затраты и уменьшить нагрузку на отделения и аппараты лучевой терапии. В условиях дефицита финансирования здравоохранения, характерного для большинства стран всего мира, экономическая составляющая новых технологий лучевой терапии наиболее массовых онкологических заболеваний фактически определяет перспективы их быстрого и широкого практического внедрения.

## **Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **II.1 Общие данные**

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.

Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от тактики проведенного лечения. В I группу вошли 174 больных, которым выполнялось только хирургическое лечение. Во II группу (ПОЛТ 2Гр) вошло 174 пациента, которым после радикального хирургического лечения проводился курс послеоперационной лучевой терапии с РОД-2Гр до СОД-44Гр. Третью группу (ПОЛТ 3Гр) составил 180 больных НМРЛ, которым проводилась послеоперационная лучевая терапия в режиме среднего фракционирования с РОД-3Гр до СОД-36-39Гр.

В процессе исследования оценивались следующие характеристики пациентов: пол, возраст (на момент проведения хирургического лечения), вес, общее состояние (по индексу Карновского до начала лечения и при последующих контрольных обследованиях), наличие сердечно-сосудистых заболеваний и патологии со стороны дыхательной системы, а так же локализация опухоли и распространенность заболевания (по данным компьютерной томографии и/или рентгенологического исследования органов грудной клетки), гистологический тип опухоли, стадия заболевания по классификации TNM 2007 года [65].

До начала лечения и при последующих наблюдениях всем пациентам проводилось обследование в объеме фибробронхоскопии, компьютерной томографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ шейно-над-подключичных лимфатических узлов, спирография, ЭКГ, ЭХО-



КТ. Во всех случаях диагноз был морфологически подтвержден до начала лечения.

В таблице 2.1 представлены характеристики пациентов, включенных в исследование.

Таблица 2.1. Клинико-демографические характеристики больных немелкоклеточным раком легкого, вошедших в исследование.

Показатель		Число больных (%)
Пол	Мужчины	445 (84%)
	Женщины	83 (16%)
Возраст (медиана)		27-78 (М-58,0)
Индекс Карновского на момент начала лечения	100	68 (13%)
	90	264 (50%)
	80	172 (33%)
	70	24 (4%)
Сроки наблюдения (годы)	Диапазон	0,33-19,7
	Медиана	2,29
Плоскоклеточный рак		289 (55%)
Аденокарцинома		161 (30%)
Другие морфологические варианты		78 (15%)
Пневмонэктомия		180 (34%)
Билобэктомия		28 (6%)
Лобэктомия		276 (52%)
Сегментэктомия		44 (8%)
Центральный рак		276 (52%)
Периферический рак		252 (48%)
Адьювантная ПХТ		227 (43%)

Рассматривая характеристику больных НМРЛ по распространенности опухолевого процесса, более чем в половине случаев была диагностирована первичная опухоль легкого, размерами от 3 до 7 см (pT2a-2b). Отсутствие

метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (pN0) было выявлено у 275 больных НМРЛ (52%). Из общего числа больных наиболее часто встречались IB (29%), IIIA (26%) и IIIB (22%) стадии заболевания. Характеристика 528 пациентов по распространенности опухолевого процесса представлена в табл. 2.2.

Таблица 2.2. Характеристики вошедших в исследование больных немелкоклеточным раком легкого по классификации TNM 2007 года.

Показатель	Число больных (%)
pT1a	34 (6%)
pT1b	72 (14%)
pT2a	179 (34%)
pT2b	122 (23%)
pT3	108 (20%)
pT4	13 (3%)
pN0	275(52%)
pN1	136 (26%)
pN2	117 (22%)
Стадия IA	76 (14%)
Стадия IB	150 (29%)
Стадия IIA	27 (5%)
Стадия IIIB	116 (22%)
Стадия IIIA	137 (26%)
Стадия IIIB	22 (4%)

## II.2 Характеристика групп пациентов

### Группа хирургического лечения (группа I)

Группу I составили 174 больных (136 мужчины и 38 женщин) IA-IIIВ стадией НМРЛ, которым проводилось только радикальное хирургическое лечение без применения послеоперационной лучевой терапии. Возраст больных в данной

группе варьировался от 27 до 77 лет с медианой – 59 лет. Сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы была выявлена у 52,9% больных, со стороны дыхательной системы – у 71,3% пациентов. При оценке общего состояния индекс Карновского составил 100 баллов для 41 пациента, для 86 больных НМРЛ – 90 баллов, для 45 и 2 пациентов – 80 и 70 баллов, соответственно. Неоадьювантная химиотерапия на базе препаратов платины проводилась 16 (9%) больным НМРЛ. Хирургическое лечение выполнялось в объеме пульмонэктомии, билобэктомии, лобэктомии с билатеральной медиастиальной лимфодиссекцией, либо сегментэктомии. По данным гистологического исследования послеоперационного материала аденокарцином была выявлена у 30% больных НМРЛ, плоскоклеточный рак – у 46% и другие типы опухолей – у 24% пациентов. Также, по данным гистологического исследования отсутствие метастазов НМРЛ в регионарных лимфатических узлах (pN0) было подтверждено у 58% пациентов, поражение лимфатических узлов ипсилатерального корня легкого (pN1) обнаружено в 21% случаев, а медиастиальных лимфатических узлов (pN2) – у 21% больных НМРЛ. Адьювантная химиотерапия на базе препаратов платины проведена 54 (37%) пациентам. Медиана наблюдения составила – 2,17 года.

### **Группа ПОЛТ 2Гр (группа II)**

В данную группу включены 174 больных (158 мужчины и 16 женщин) IA-IIIВ стадией НМРЛ, которым после радикального 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. Возраст пациентов варьировался от 30 до 74 лет с медианой – 55 лет. Сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы была выявлена у 68,4% больных, со стороны дыхательной системы – у 79,9% пациентов. При оценке общего состояния индекс Карновского составил 100 баллов для 6 пациента, для 100 больных НМРЛ – 90 баллов, для 62 и 6 пациентов – 80 и 70 баллов, соответственно. Неоадьювантная химиотерапия

на базе препаратов платины проводилась 17 (11%) больным НМРЛ. Хирургическое лечение выполнялось в объеме пульмонэктомии, билобэктомии, лобэктомии с билатеральной медиастинальной лимфодиссекцией, либо сегментэктомии. По данным гистологического исследования послеоперационного материала аденокарцином была выявлена у 32% больных НМРЛ, плоскоклеточный рак – у 66% и другие типы опухолей – у 4% пациентов. Так же, по данным гистологического исследования отсутствие метастазирования НМРЛ в регионарных лимфатических узлах (pN0) было подтверждено у 60% пациентов, поражение лимфатических узлов ипсилатерального корня легкого (pN1) обнаружено в 23% случаев, а медиастинальных лимфатических узлов (pN2) – у 17% больных НМРЛ. Лучевая терапия начиналась через 11 – 84 дней после операции, с медианой 23 дня. Основной причиной увеличения интервала времени между хирургическим лечением и началом ПОЛТ являлось проведение химиотерапии. Продолжительность курса лучевой терапии составила 30 дней. Облучение проводилось на гамма-аппарате «Рокус-АМ», ЛУЭ CLINAC 2100 C/D, ЛУЭ TrueBeam с применением статических полей облучения. Адьювантная химиотерапия на базе препаратов платины проводилась в 43% случаев. Медиана наблюдения составила – 2,79 года.

### **Группа ПОЛТ 3Гр (группа III)**

В данную группу включен 180 больной (151 мужчина и 29 женщин) IA-IIIВ стадией НМРЛ, которым после радикального 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. Возраст больных варьировался от 29 до 78 лет с медианой – 60 лет. Сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы была выявлена у 64,2% больных, со стороны дыхательной системы – у 88,8% пациентов. При оценке общего состояния индекс Карновского составил 100 баллов для 21 пациента, для 78 больных НМРЛ – 90 баллов, для 65 и 16

пациентов – 80 и 70 баллов, соответственно. Неоадьювантная химиотерапия на базе препаратов платины проводилась 24 (13%) больным НМРЛ. Хирургическое лечение выполнялось в объеме пульмонэктомии, билобэктомии, лобэктомии с билатеральной медиастинальной лимфодиссекцией, либо сегментэктомии. Во всех случаях проводилось гистологическое исследование послеоперационного материала, по данным которого аденокарцином была выявлена у 29% больных НМРЛ, плоскоклеточный рак – у 53% и другие типы опухолей – у 18% пациентов. Также, по данным гистологического исследования отсутствие метастазирования НМРЛ в регионарных лимфатических узлах (pN0) было подтверждено у 39% пациентов, поражение лимфатических узлов ипсилатерального корня легкого (pN1) обнаружено в 33% случаев, а медиастинальных лимфатических узлов (pN2) – у 28% больных НМРЛ. Лучевая терапия начиналась через 12 – 155 дней после операции, с медианой 26 дней. Основной причиной увеличения интервала времени между хирургическим лечением и началом ПОЛТ являлось проведение полихимиотерапии. Продолжительность курса лучевой терапии составила 16 дней. Облучение проводилось на гамма-аппарате «Рокус-АМ», ЛУЭ CLINAC 2100 C/D, ЛУЭ TrueBeam с применением статических полей облучения. Адьювантная химиотерапия на базе препаратов платины проводилась в 49% случаев. Медиана наблюдения составила - 2 года.

Клинико-демографическая характеристика пациентов по исследуемым группам представлена в таблице 2.3.

По критерию pT в группе ПОЛТ 3Гр пациентов с опухолями легкого от 3 до 5см (pT2a) было статистически значимо больше, а с опухолями до 1 см (pT1a) статистически значимо меньше по сравнению с группой хирургического лечения.

Табл 2.3 Сравнительная характеристика исследуемых групп больных немелкоклеточным раком легкого.

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
Возраст (медиана)		27-77 (59,0)	29-78 (60,0)	30-74 (55,0)	
Индекс 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 ШВ	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 М - 2,17	0,42-17,0 М - 2,0	0,22-17,6 М - 2,79	

В группе I пациентов без метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (pN0) и с IA стадией заболевания было статистически значимо больше, а пациентов с метастазами рака легкого в лимфатические узлы корня (pN1) и со IIА стадией заболевания было статистически значимо меньше, чем в группе ПОЛТ 3Гр, что дает возможность высказаться о более лучшем прогнозе для группы хирургического лечения в целом. Однако, между подгруппами пациентов с поражением медиастинальных лимфатических узлов (pN2) и с IB, IIВ-IIIВ стадиями заболевания статистически достоверных различий выявлено не было. По гистологическому типу опухоли достоверных различий между исследуемыми группами не было. Хирургическое лечение в объеме лобэктомии выполнялось статистически значимо чаще в группе I по сравнению с группой ПОЛТ 3Гр. В остальном, по объему хирургического лечения, а так же по

частоте проведения адъювантной полихимиотерапии исследуемые группы не различались. Дополнительно следует отметить, что сравнительный анализ отдаленных результатов лечения между подгруппами пациентов с и без использования адъювантной полихимиотерапии не проводился в связи со статистически значимыми различиями по стадиям заболевания между данными подгруппами больных НМРЛ (табл. 3.9б).

Табл. 2.4 Сравнительная характеристика подгрупп больных немелкоклеточным раком легкого с и без использования адъювантной полихимиотерапии по стадиям заболевания.

Стадия заболевания		Без ХТ	С аПХТ	Достоверность различий
IIA	I группа	14 (56%)	11 (44%)	p=0,40
	ПОЛТ 2Гр	34 (79%)	9 (21%)	p<0,01
	ПОЛТ 3Гр	32 (73%)	12 (27%)	p<0,01
IIB	I группа	12 (50%)	12 (50%)	p=1,00
	ПОЛТ 2Гр	32 (74%)	11 (26%)	p<0,01
	ПОЛТ 3Гр	16 (67%)	8 (33%)	p=0,02
IIIA	I группа	8 (17%)	39 (83%)	p<0,01
	ПОЛТ 2Гр	4 (10%)	38 (90%)	p<0,01
	ПОЛТ 3Гр	12 (21%)	46 (79%)	p<0,01
IIIB	I группа	0 (0%)	1 (100%)	p<0,01
	ПОЛТ 2Гр	0 (0%)	0 (0%)	p>0,05
	ПОЛТ 3Гр	0 (0%)	5 (100%)	p<0,01

#### II.4. Методики послеоперационной лучевой терапии

Подготовка к лучевой терапии заключалась в проведение топографии на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе. Положение пациента (лежа на спине, руки отведены за голову) на процедурном столе



при проведения КТ-разметке в точности воспроизводилось во время сеансов лучевой терапии. На кожу передней грудной стенки пациента наносилась линия, соответствующая центральной сагиттальной оси тела. Вторая линия наносилась перпендикулярно первой. По лазерам выравнивалось положение пациента на процедурном столе. На пересечение сагиттальной и поперечной линии разметки наносилась рентгеноконтрастная метка. Компьютерная томография проводилась с шагом 3мм и толщиной среза 3мм.

Двухмерное дозиметрическое планирование лучевой терапии осуществлялось с использованием программы «Тонкий луч». Объемное дозиметрическое планирование лучевой терапии проводилось с помощью программ Oncentra MasterPlan и Eclipse v2.0.

В объем облучения после пульмонэктомии включались культя бронха, бифуркационные, паратрахеальные гомолатеральные лимфатические узлы и контралатеральные паратрахеальные лимфоузлы, расположенные не более чем в 1,5 см от трахеи в сторону оставшегося легкого, что позволяло избегать даже незначительных лучевых повреждений здорового легкого. При лоб-, билобэктомии, а так же сегментэктомии к облучаемому объему добавлялись лимфатические узлы ипсилатерального корня легкого. При локализации опухоли в верхней, либо средней доле легкого нижняя граница полей облучения проходила дистальнее бифуркации трахеи на 3см. При нижнедолевой локализации рака легкого нижняя граница облучаемого объема обычно располагалась на 4,5см каудальнее бифуркации трахеи, захватывая параэзофагиальные лимфатические узлы (8 зона) в облучаемый объем. Таким образом, основной массив функционально значимого миокарда находился вне облучаемого объема. Верхней границей полей облучения являлся 2R и 2L лимфатические зоны средостения по IASLC.

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 (3а),

ретротрахеальная (3p), субаортальная (5), парааортальная (6), бифуркационная (7) группа лимфатических узлов по IASLC (рис. 2.1). В СТВ 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 в не зависимости от объема хирургического лечения. Планируемый объем облучения (PTV) был больше СТВ на 5мм и определялся с учетом экскурсии грудной клетки при дыхании и возможной погрешности при укладке пациента на лечебном столе. Для облучаемого объема РОД нормировалась по 90-95% изодозе. Подготовка к лучевой терапии и реализация программы облучения в обеих группах с использованием послеоперационной лучевой терапии была идентична.

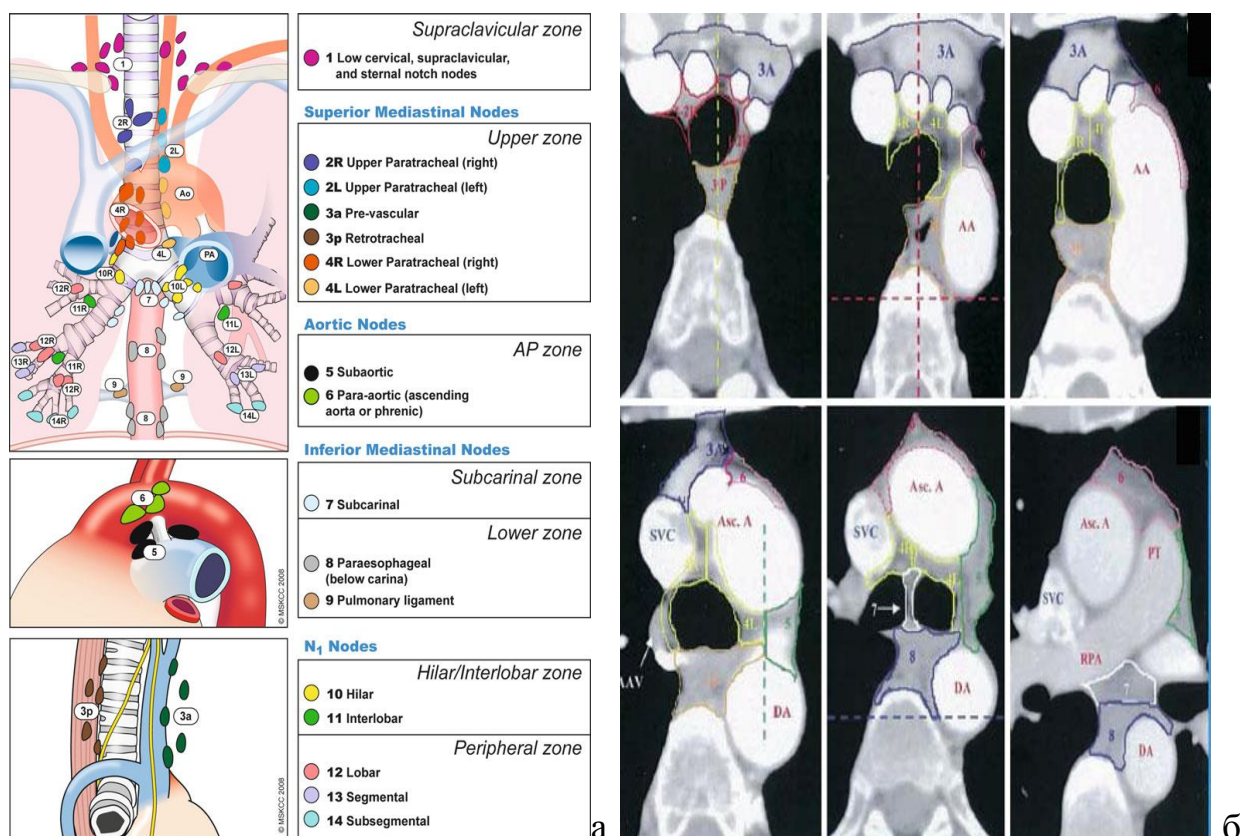


Рис 2.1а,б. Расположение лимфатических зон средостения по IASLC.

Примеры дозиметрического планирования ПОЛТ при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого представлены на рис. 2.2-2.5.



Рис. 2.2 Плоскостное дозиметрическое планирование дистанционной гамма-терапии после лобэктомии.

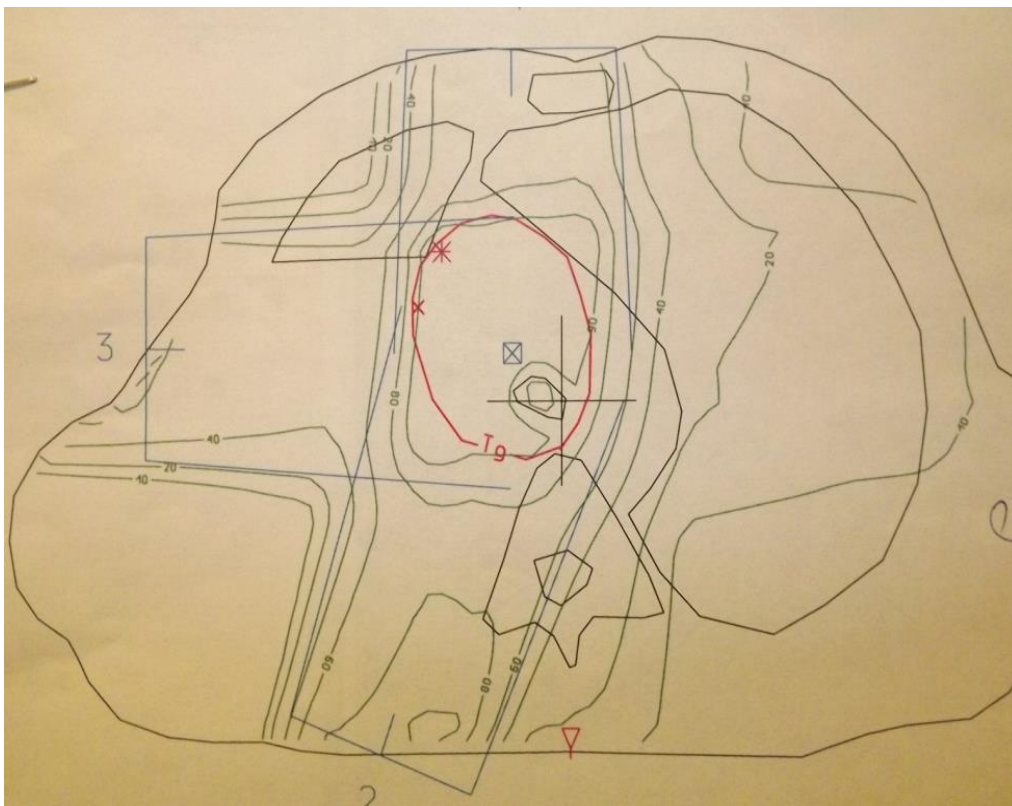
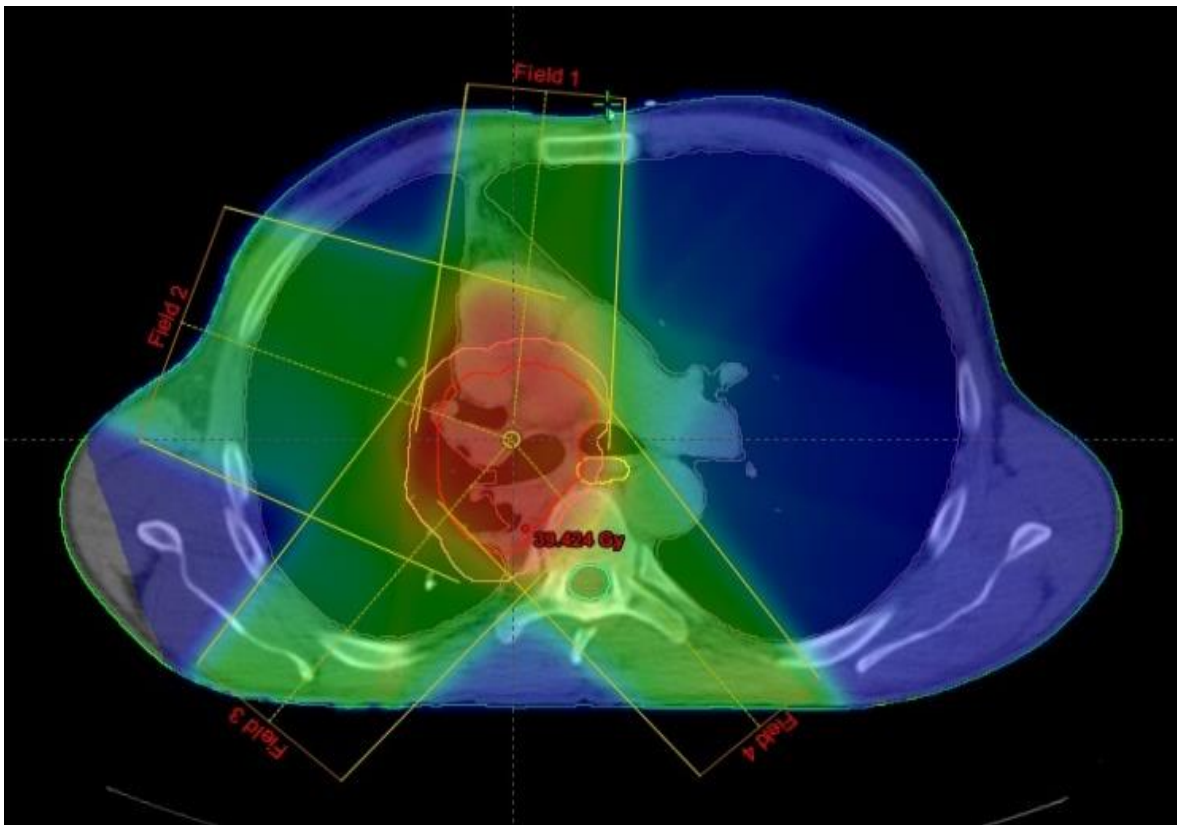
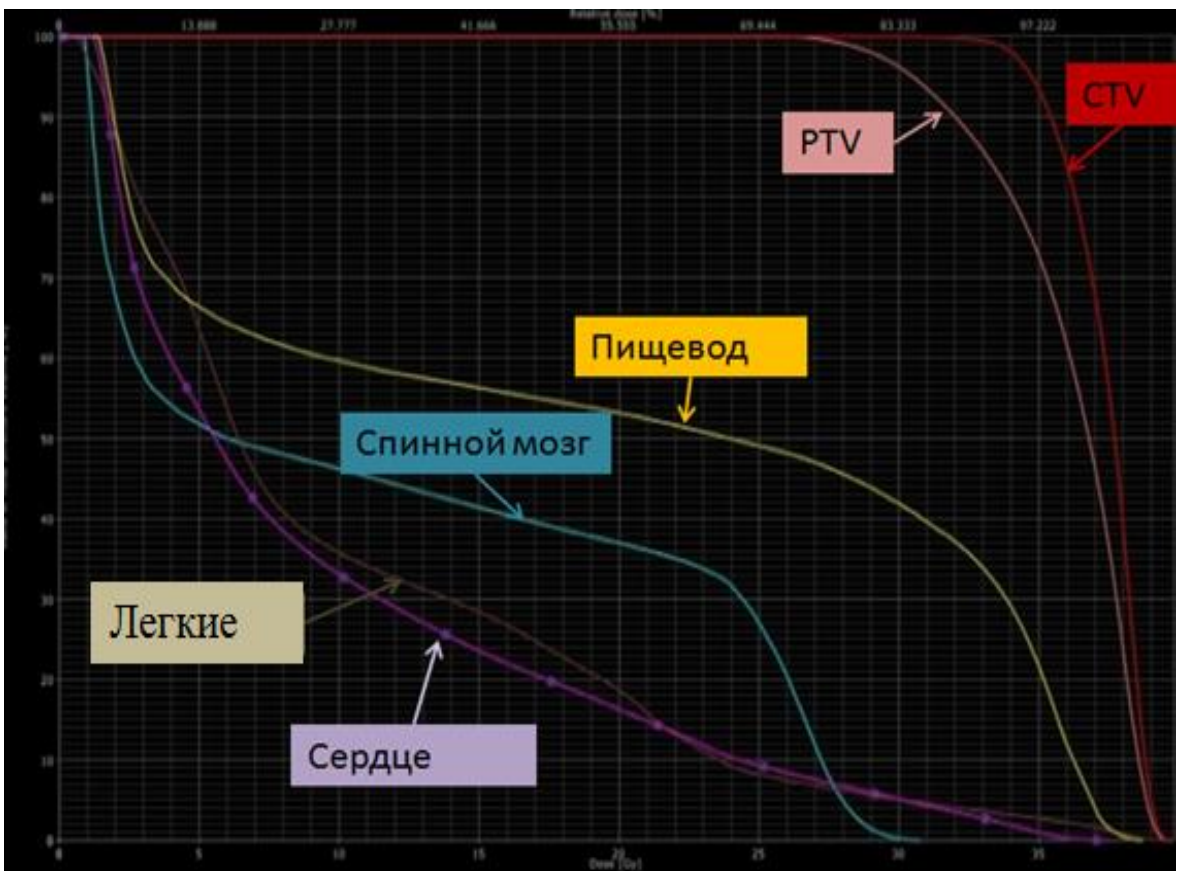


Рис 2.3. Плоскостное дозиметрическое планирование дистанционной гамма-терапии после пневмонэктомии.

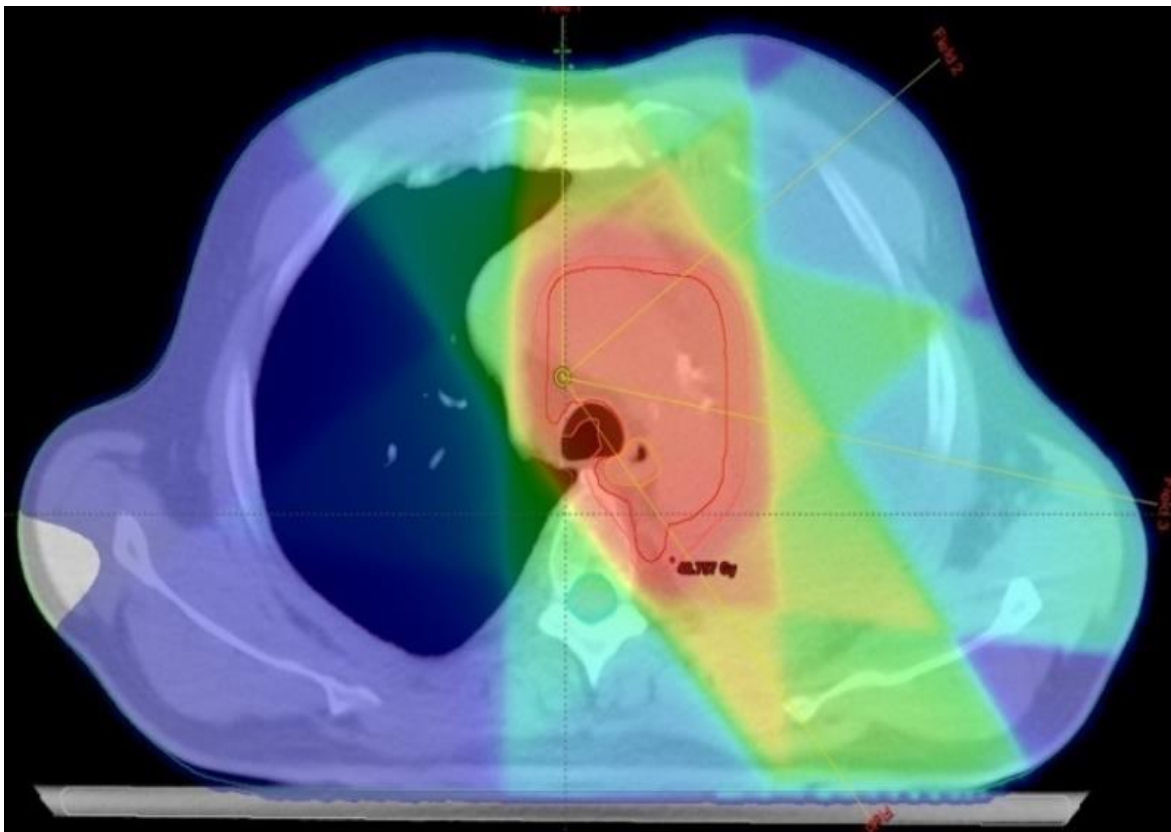


а

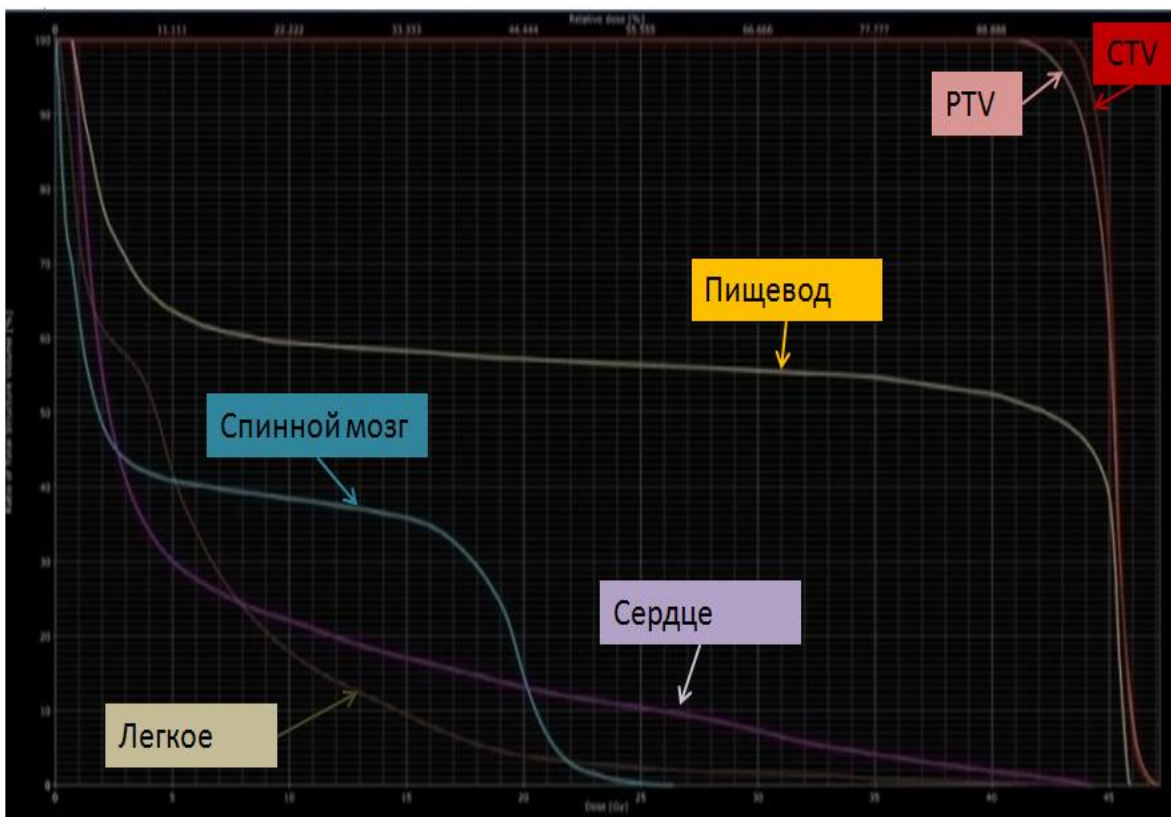


б

Рис. 2.4 а, б. Объемное дозиметрическое планирование лучевой терапии (а) и гистограмма доза-объем после хирургического лечения в объеме лобэктомии.



а



б

Рис. 2.5 а, б. Объемное дозиметрическое планирование лучевой терапии (а) и гистограмма доза-объем после хирургического лечения в объеме пневмонэктомии.

В группе ПОЛТ 3Гр лучевая терапия проводилась с РОД-3Гр по 90-95% изодозе за 12 фракций, один раз в день, 5 дней в неделю, до СОД-36-39Гр (EQD2=43,2-46,8Гр,  $\alpha/\beta=3$ ). Лучевая терапия до СОД - 39Гр проводилась в тех случаях, когда по данным рентгенологических методов исследования при исходном стадировании заболевания определялось наличие поражения лимфатических узлов средостения. При подсчете эквивалентности использованного режима лучевой терапии классическому режиму фракционирования с РОД 2Гр ежедневно, 5 фракций в неделю, по рекомендации Joiner M. C. и Bentzen S. M. [73] использовалась формула  $EQD2 = D(d+\alpha/\beta)/(2+\alpha/\beta)$ , где EQ2 – суммарная очаговая доза, подведенная фракциями по 2Гр и эквивалентная по биологическому эффекту суммарной очаговой дозе D использованного режима облучения фракциями по dГр. Коэффициент  $\alpha/\beta$  был принят равным 3, что соответствует его значению для лучевых повреждений легких [62] и медленно растущих опухолей [124].

В группе ПОЛТ 2Гр послеоперационная лучевая терапия проводилась в режиме классического фракционирования с РОД-2Гр по 90-95% изодозе за 22 фракций, один раз в день, 5 дней в неделю, до СОД-44Гр.

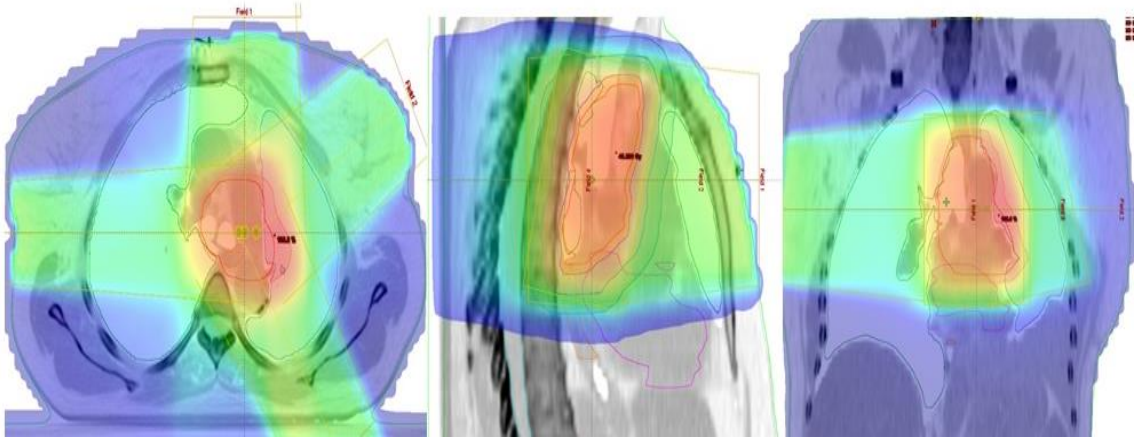
При планировании лучевой терапии к органам риска были отнесены пищевод, легкие, сердце, спинной мозг. При выборе плана лучевой терапии обязательным условием являлась приемлемая дозная нагрузка на критические органы, при оценке которой использовались следующие стандарты QUANTEC [87]: V20 для легочной 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%. При анализе дозного распределения по данным гистограмм доза-объем при объемном дозиметрическом планировании лучевой терапии после органосохраняющей операции V20 для легочной ткани не превышал 33%, после пневмонэктомии V20 был не более 11%. Средняя доза на пищевод не

превышала 27Гр. Максимальная доза на спинной мозг не превышала 32Гр (рис. 2,4б; 2,5б).

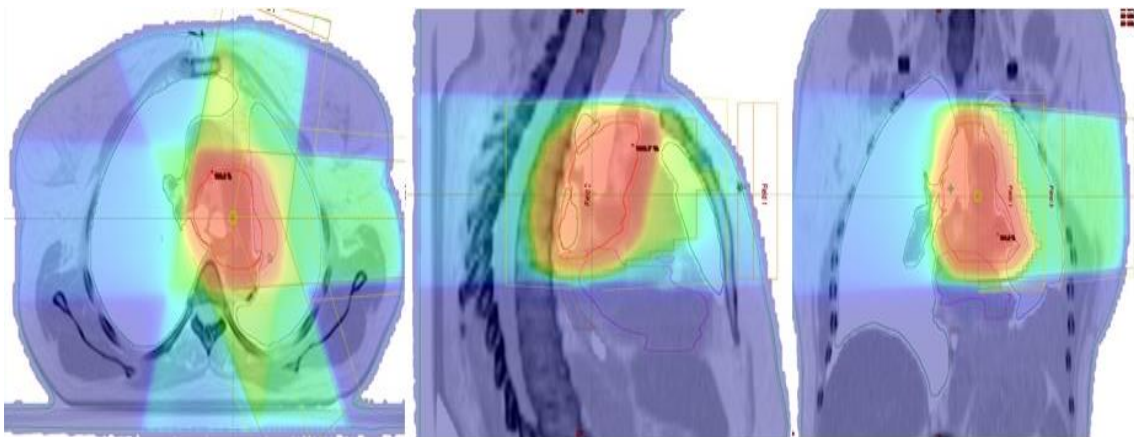
Для оценки проявления ранней и поздней токсичности лучевой терапии со стороны органов риска использовались шкалы RTOG/EORTC [48]. Ранней токсичностью считались осложнения со стороны нормальных тканей, вызванные проведением лучевой терапии, появившиеся в течении 90 дней после окончания радиологического лечения. Осложнения со стороны нормальных тканей, вызванные проведением лучевой терапии и проявившиеся более чем через 90 дней от момента окончания облучения, относились к поздней токсичности.

Учитывая литературные данные о снижении токсичности ПОЛТ при использовании современных технологий лучевой терапии (3D-дозиметрическое планирование, многолепестковые коллиматоры, IGRT (лучевая терапия под визуальным контролем), IMRT, (лучевая терапия, модулируемая по интенсивности) [79, 37], проведен сравнительный анализ дозного распределения и лучевых нагрузок на критические органы при послеоперационной лучевой терапии НМРЛ по различным методикам облучения на клиническом примере.

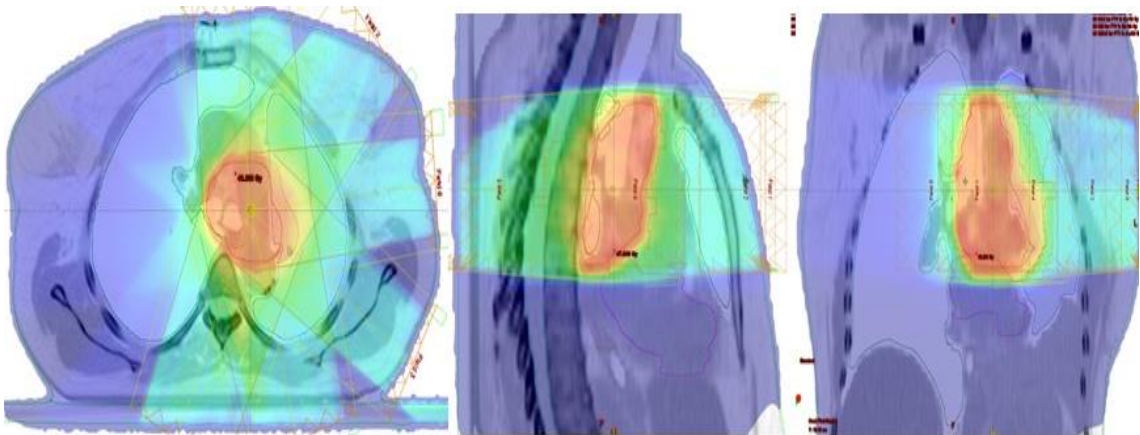
*Клинический пример. Пациент Н. 56 лет. Из анамнеза: по поводу периферического рака нижней доли левого легкого T2aN1M0 выполнено хирургическое лечение в объеме нижней лобэктомии слева с билатеральной медиастинальной лимфаденэктомией. Проведено сравнение четырех методик послеоперационной лучевой терапии: 2D гамма-терапии (выполнено моделирование двухмерного плана лучевой терапии в объеме в планирующей системе Eclipse v.7), 3D-конвенциональной гамма-терапии (рис 2.6), 3D-конформной лучевой терапии (рис 2.7) и IMRT (рис 2.8).*



*Рис 2.6 Дозное распределение при 3D-конвенциональной гамма-терапия*



*Рис 2.7 Дозное распределение при 3D-конформной лучевой терапии*



*Рис 2.8 Дозное распределение при лучевой терапии по методике IMRT*

*На рисунке 2.9 - 2.13 представлены сводные гистограммы доза-объем для критических органов при различных методиках ПОЛТ.*



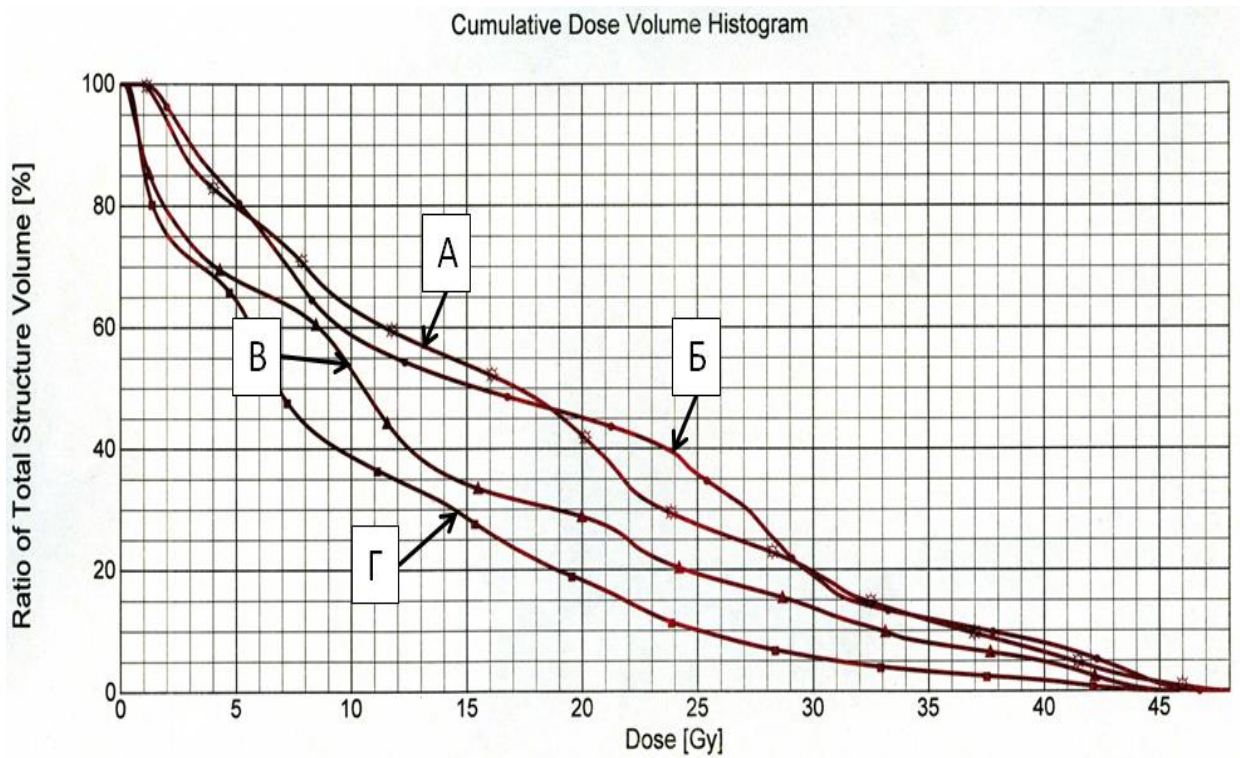


Рис 2.9 Сводная гистограмма доза-объем для легких при различных методиках ПОЛТ (А - 2D гамма-терапия, Б - 3D-конвенциональная гамма-терапия, В - 3D-конформная лучевая терапия, Г – IMRT).

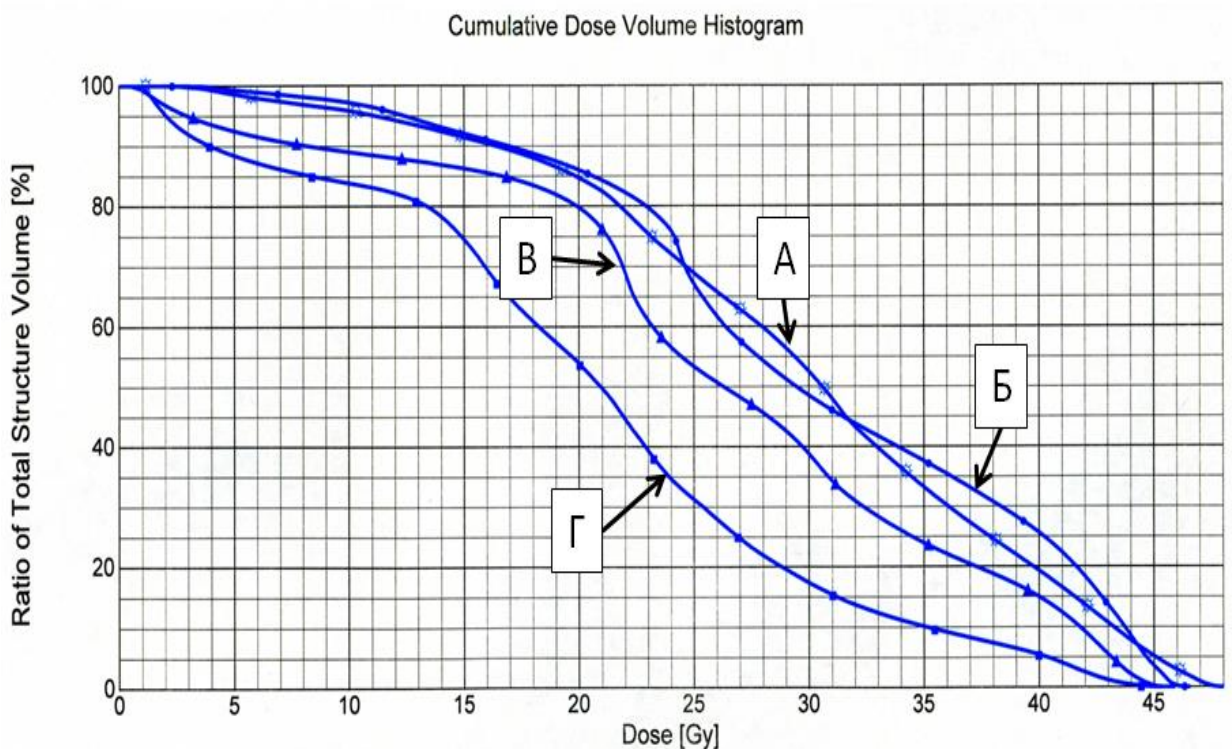


Рис 2.10 Сводная гистограмма доза-объем для левого легкого при различных методиках ПОЛТ (А - 2D гамма-терапия, Б - 3D-конвенциональная гамма-терапия, В - 3D-конформная лучевая терапия, Г – IMRT).

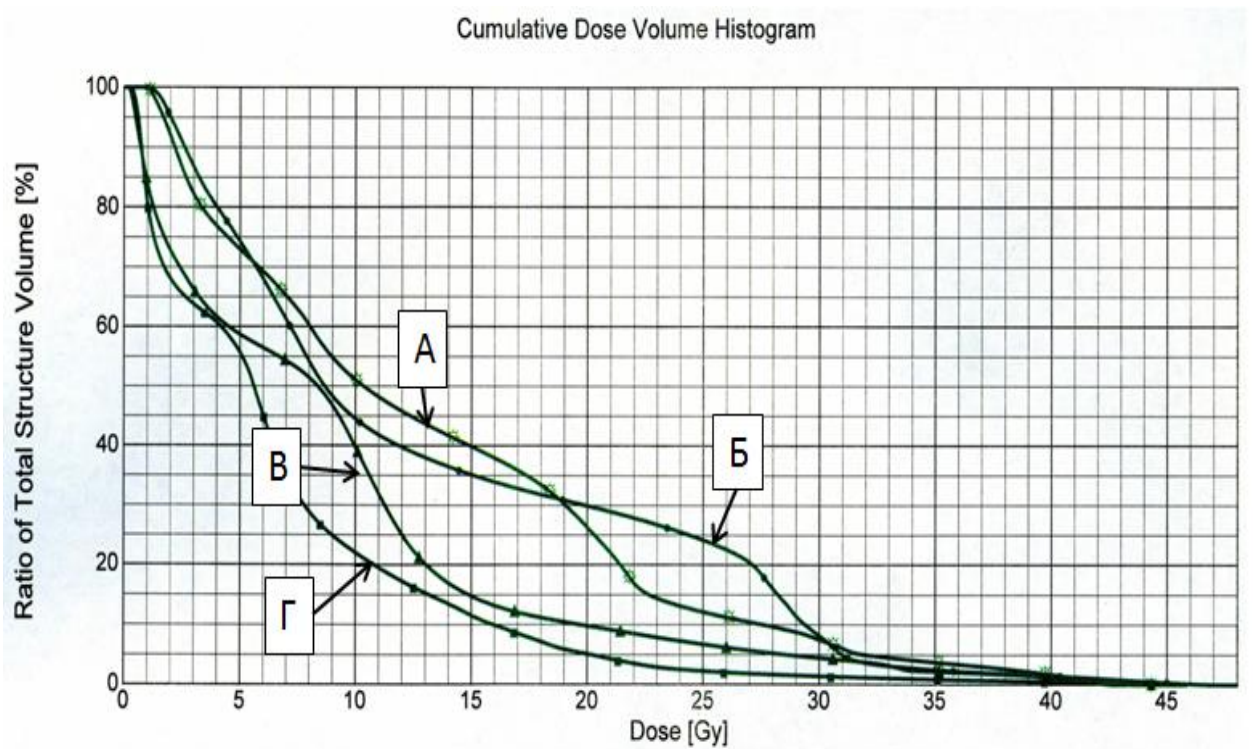


Рис 2.11 Сводная гистограмма доза-объем для правого легкого при различных методиках ПОЛТ (А - 2D гамма-терапия, Б - 3D-конвенциональная гамма-терапия, В - 3D-конформная лучевая терапия, Г – IMRT).

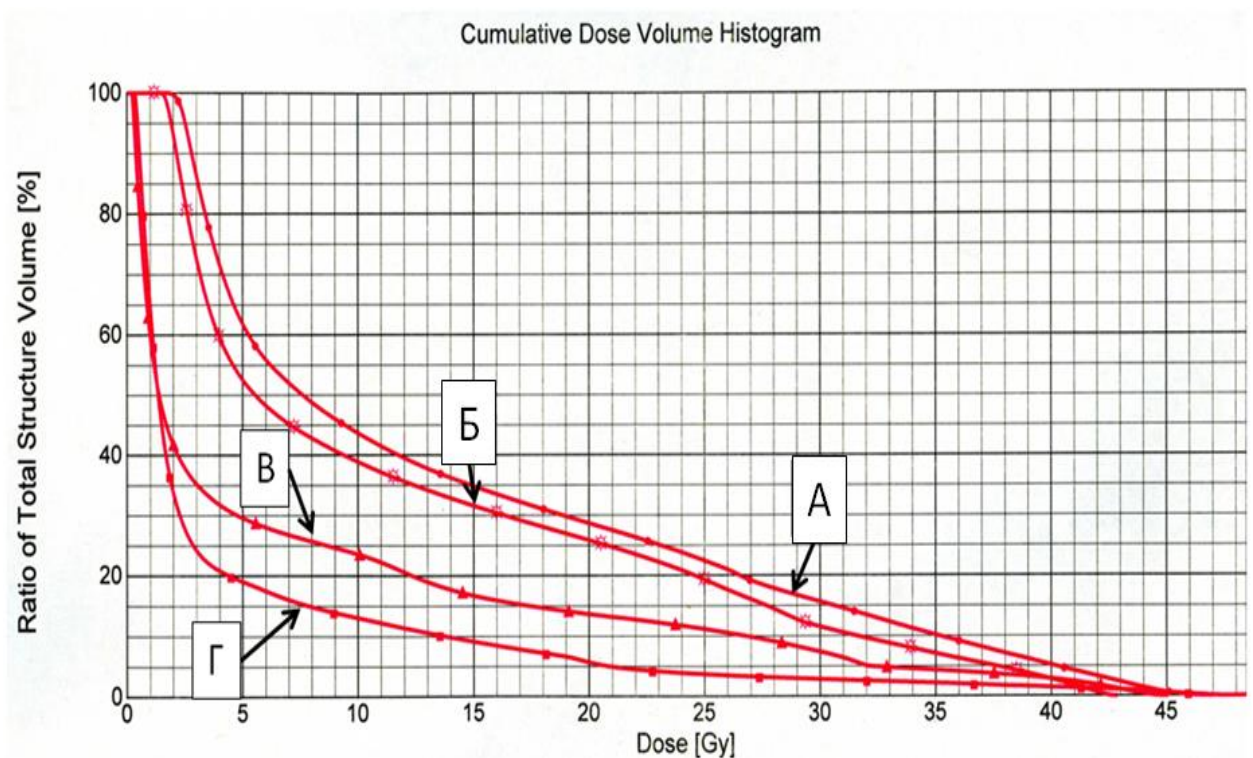


Рис 2.12 Сводная гистограмма доза-объем для сердца при различных методиках ПОЛТ (А - 2D гамма-терапия, Б - 3D-конвенциональная гамма-терапия, В - 3D-конформная лучевая терапия, Г – IMRT).

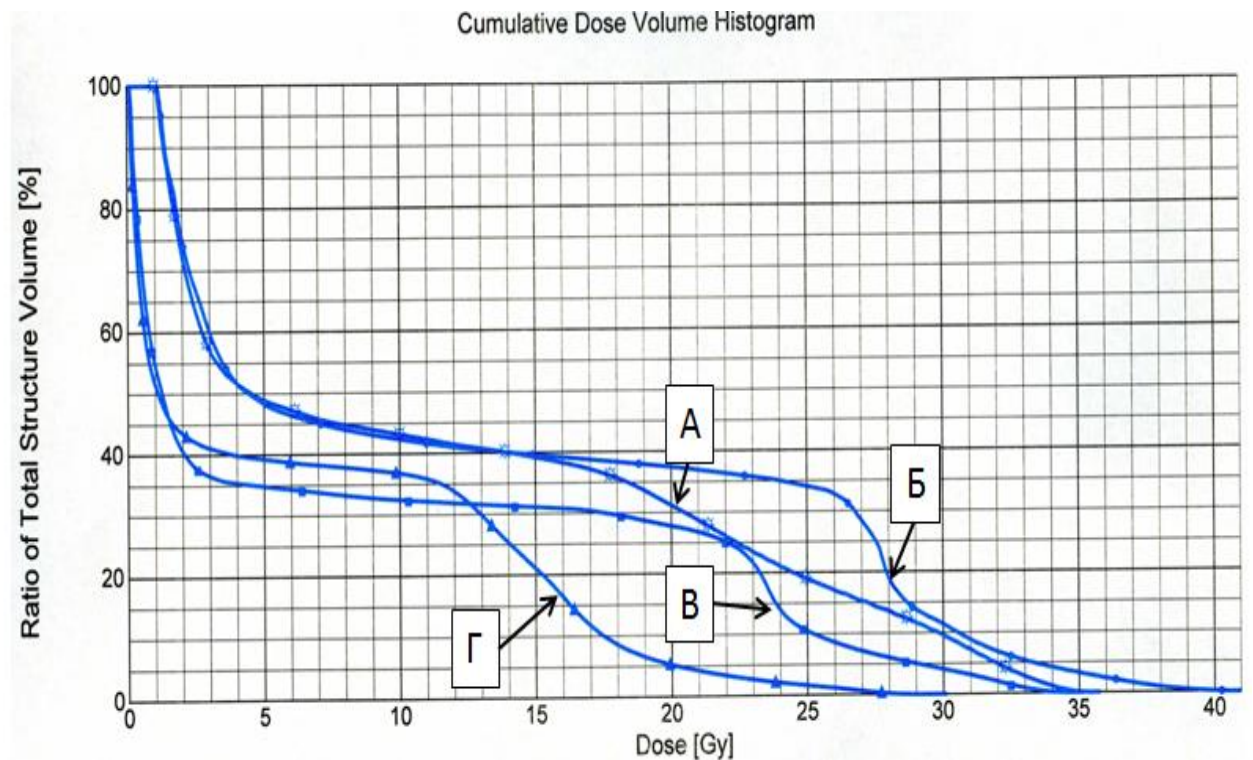


Рис 2.13 Сводная гистограмма доза-объем для спинного мозга при различных методиках ПОЛТ (А - 2D гамма-терапия, Б - 3D-конвенциональная гамма-терапия, В - 3D-конформная лучевая терапия, Г – IMRT).

В табл. 2.5 представлены сводные данные показателей минимальной дозы (Min Dose), максимальной дозы (Max Dose) и средней дозы (Mean Dose) для запланированного объема облучения (PTV) и критических органов при проведении послеоперационной лучевой терапии с РОД-2Гр, режим фракционирования – ежедневно, 5 раз в неделю, до СОД-40Гр по представленным методикам лечения. Дополнительно стоит отметить, что V20 для легких и V40 для сердца составил 18,4% и 5,1%, соответственно, при использовании методики IMRT, 28,3% и 3,3% - при 3D-конформной лучевой терапии, 45,1% и 3,1% - при 3D-конвенциональной гамма-терапии и 42,7% и 2,5%, соответственно, при использовании методики 2D гамма-терапии.

Табл. 2.5. Показатели дозных нагрузок для запланированного объема облучения (PTV) и критические органы при проведении послеоперационной лучевой терапии по различным методикам.

Структура	Методика ПОЛТ	Min Dose	Max Dose	Mean Dose
		Доза (Гр)		
PTV	2D гамма-терапия	32.1	48.9	44.6
	3D гамма-терапия	32.1	48.3	44.0
	3D-конформная ЛТ	33.2	46.2	44.0
	IMRT	32.1	48.7	44.1
Легкие	2D гамма-терапия	1.0	48.0	18.1
	3D гамма-терапия	0.9	48.0	17.7
	3D-конформная ЛТ	0.1	45.6	13.7
	IMRT	0.2	45.9	10.6
Правое легкое	2D гамма-терапия	1.0	45.8	13.5
	3D гамма-терапия	0.9	43.2	13.2
	3D-конформная ЛТ	0.1	44.4	9.0
	IMRT	0.2	48.0	6.8
Левое легкое	2D гамма-терапия	2.9	46.6	30.4
	3D гамма-терапия	2.4	48.0	29.9
	3D-конформная ЛТ	0.4	45.6	26.4
	IMRT	0.7	45.9	20.7
Сердце	2D гамма-терапия	1.7	47.0	13.8
	3D гамма-терапия	1.4	42.9	12.1
	3D-конформная ЛТ	0.2	45.0	7.0
	IMRT	0.3	48.5	4.0
Спинной мозг	2D гамма-терапия	1.1	41.0	13.2
	3D гамма-терапия	1.0	35.8	11.8
	3D-конформная ЛТ	0.1	30.1	6.6
	IMRT	0.1	35.2	8.5
Пищевод	2D гамма-терапия	1.9	45.6	31.1
	3D гамма-терапия	1.5	48.0	29.5
	3D-конформная ЛТ	0.5	44.6	27.1
	IMRT	0.6	48.7	26.1

Как видно из представленных гистограмм доза-объем (рис. 2.9-2.12) и данных табл. 2.5, современные методики лучевой терапии (3D-конформная лучевая терапия и IMRT) позволяют снизить среднюю дозу на

*легкие на 4,4Гр и 7,5Гр, соответственно, на правое легкое на 4,5Гр и 6,7Гр, соответственно, на сердце на 6,8Гр и 9,8Гр, соответственно. Особо стоит подчеркнуть значительное снижение V20 для легочной ткани (на 24,3% - при IMRT, и на 14,4% - при 3D-конформной лучевой терапии) при использовании современных технологий лучевой терапии. Таким образом, уменьшение токсичности послеоперационной лучевой терапии НМРЛ в следствии снижения лучевой нагрузки на органы грудной клетки позволяет надеяться на улучшение отдаленных результатов лечения.*

#### **II.4. Статистическая обработка данных**

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). При этом соблюдались рекомендации для медицинских исследований. 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)– промежуток времени от начала лечения до смерти больного от любой причины.
- Б) Болезнь-специфичная выживаемость (БСВ) – промежуток времени 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.

Также изучалась структура рецидивов, в которой рассматривались случаи локального рецидива заболевания (в зоне оперативного вмешательства), регионарного рецидива (в регионарных лимфатических узлах), а также отдаленного метастазирования и их сочетания между собой путем построения диаграммы Венна.

### III. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

#### III.1. Ранняя и поздняя токсичность лучевой терапии

Всем пациентам, которым проводилась ПОЛТ, облучение было выполнено в полном объеме. При проведении ПОЛТ наиболее часто наблюдались лучевые реакции со стороны пищевода и легочной ткани (Табл. 3.1). 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.

Табл. 3.1 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 сравнительном анализе ранней токсичности со стороны пищевода и легочной ткани, статистически значимых различий между исследуемыми группами найдено не было. 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. 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 (рис 3.1 а, 3.1 б). По результатам слияния изображений контрольных компьютерных томограмм с 3D-дозиметрическим планом послеоперационной лучевой терапии, по которому проводилось облучение, в планирующей системе Eclipse v.7 отмечалось, что зона пневмофиброза было ограничена 80%-90% изодозной кривой (рис 3.1 в, 3.1 г). Ни у одного из пациентов, которым была проведена ПОЛТ после хирургическое лечение в объеме пневмонэктомии, не было выявлено постлучевых осложнений со стороны оставшегося легкого вне зависимости от режима фракционирования.

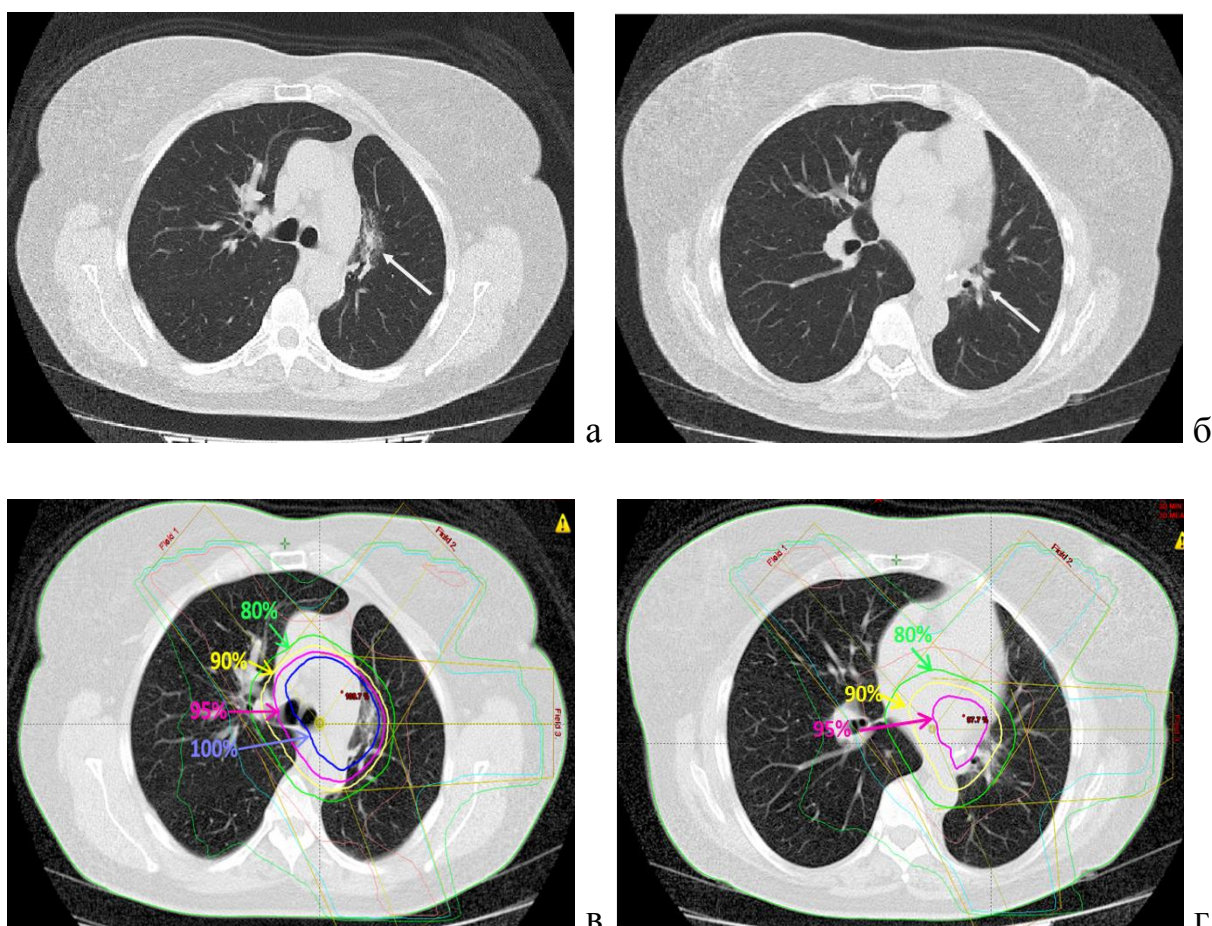


Рис. 3.1. Пациент Н. 56 лет (по поводу периферического рака нижней доли левого легкого выполнена нижняя лобэктомия слева с медиастинальной лимфаденэктомией); а, б – компьютерные томограммы органов грудной клетки через 1 год после завершения ПОЛТ в режиме гипофракционирования. Стрелками указана зона пневмофиброза; в, г - результаты слияния сканов контрольных компьютерных томограмм с 3D-



дозиметрическим планом послеоперационной лучевой терапии, по которому проводилось облучение

Следует отметить, что при оценке функционального состояния легочной системы по данным спирографии у пациентов, которым проводилась ПОЛТ, как на гамма-установке, так и на линейном ускорителе, клинически значимых снижений показателей функции внешнего дыхания по сравнению с данными, полученными при проведении спирографии после хирургического лечения, ни в одном случае не наблюдалось.

Полученная приемлемая токсичность послеоперационной лучевой терапии как при обычном так и при среднем фракционировании, обусловлена в первую очередь величиной СОД. При описании токсичности лучевой терапии, большинство авторов указывают на величину СОД, как на основной фактор риска пневмонита. Дозы свыше 50-54Гр резко увеличивают вероятность тяжелого пневмонита [39]. Как уже указывалось выше (см. гл.2) в нашем исследовании использовались СОД в относительно безопасном интервале 43-50Гр и полученный нами уровень легочной токсичности соответствует литературным данным.

Ранних лучевых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в виде развития перикардита ни в одном случае в процессе лечения и в течении 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 ни в одном случае.

В целом же близкие уровни 3-летней и 5-летней общей выживаемости больных НМРЛ, как после хирургического, так и после комбинированного лечения (см. раздел III.2), являются дополнительным объективным подтверждением отсутствия существенного отрицательного влияния применяемой нами технологии ПОЛТ на здоровые органы и ткани.

### III.2. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных НМРЛ в целом по группам исследования.

При сравнительном анализе отдаленных результатов лечения в целом по группам исследования отмечалась некоторая тенденция к увеличению общей и болезнь-специфичной выживаемости в группе ПОЛТ 2Гр и ПОЛТ 3Гр по сравнению с группой I (табл 3.2, рис. 3.1, рис. 3.2). Безрецидивная выживаемость и выживаемость без локорегионарного рецидива была статистически значимо выше в группе ПОЛТ 2Гр и группе ПОЛТ 3Гр по сравнению с группой I (рис 3.3, рис.3.4). Достоверных различий между группой ПОЛТ 2Гр и группой ПОЛТ 3Гр по всем четырем видам выживаемости выявлено не было – на графиках кривые практически совпадают, что, впрочем, ожидаемо, учитывая одинаковые объемы облучения и биологически эквивалентный уровень суммарных очаговых доз в этих группах.

Таблица 3.2 Выживаемости 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
	10 лет	26,8 ± 5,6% *#	35,9 ± 4,2% *^	42,5 ± 5,8% #^	^0,492
БСВ	3 года	56,6 ± 4,2% *#	59,6 ± 3,9% *^	63,9 ± 4,1% #^	*0,185 #0,082
	5 лет	48,8 ± 4,5% *#	53,8 ± 4,1% *^	54,8 ± 4,8% #^	^0,613
БРВ	3 года	40,7 ± 4,0% *#	55,0 ± 3,9% *^	53,3 ± 4,1% #^	*0,001 #0,005
	5 лет	30,4 ± 4,1% *#	52,7 ± 4,0% *^	49,5 ± 4,3% #^	^0,623
ВБЛ РР	3 года	66,1 ± 5,2% *#	92,0 ± 2,4% *^	92,3 ± 2,6% #^	*0,000 #0,005
	5 лет	54,8 ± 5,2% *#	90,7 ± 2,7% *^	87,9 ± 3,9% #^	^0,931

Статистически значимых различий в отдаленных результатах лечения между группой ПОЛТ 2Гр и группой ПОЛТ 3Гр выявлено не было.

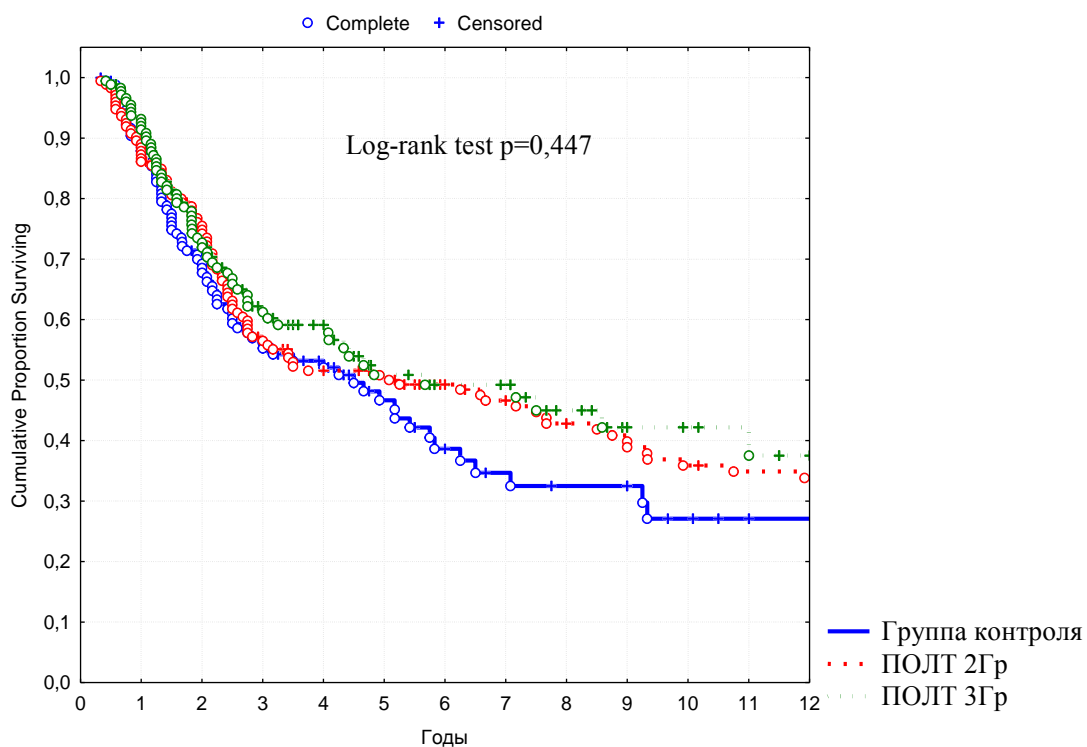


Рис 3.2. Общая выживаемость больных НМРЛ в целом по группам исследования

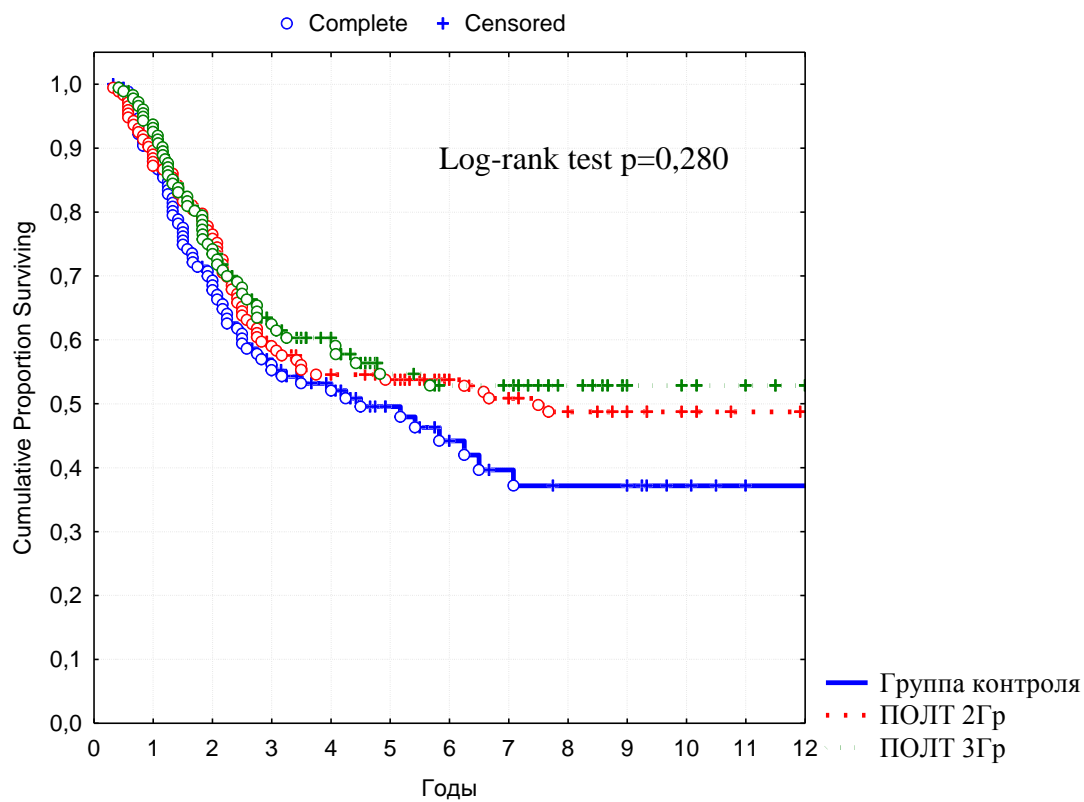


Рис 3.3. Болезньспецифичная выживаемость больных НМРЛ в целом по группам исследования

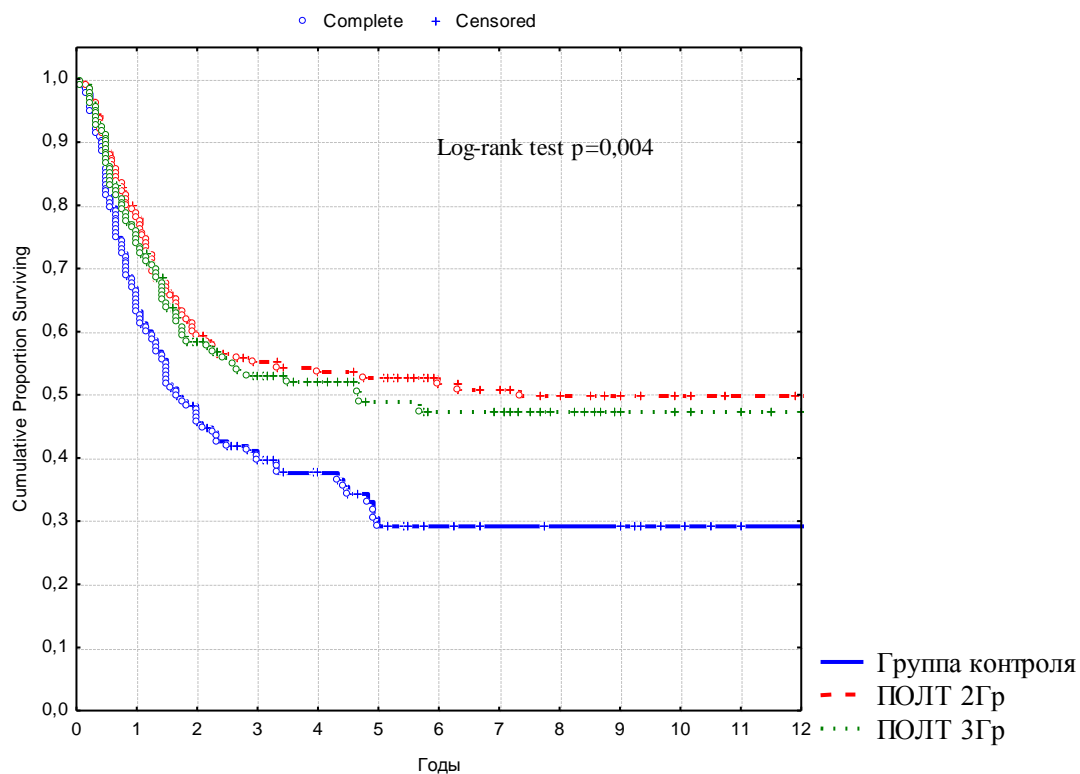


Рис 3.4. Безрецидивная выживаемость больных НМРЛ в целом по группам исследования

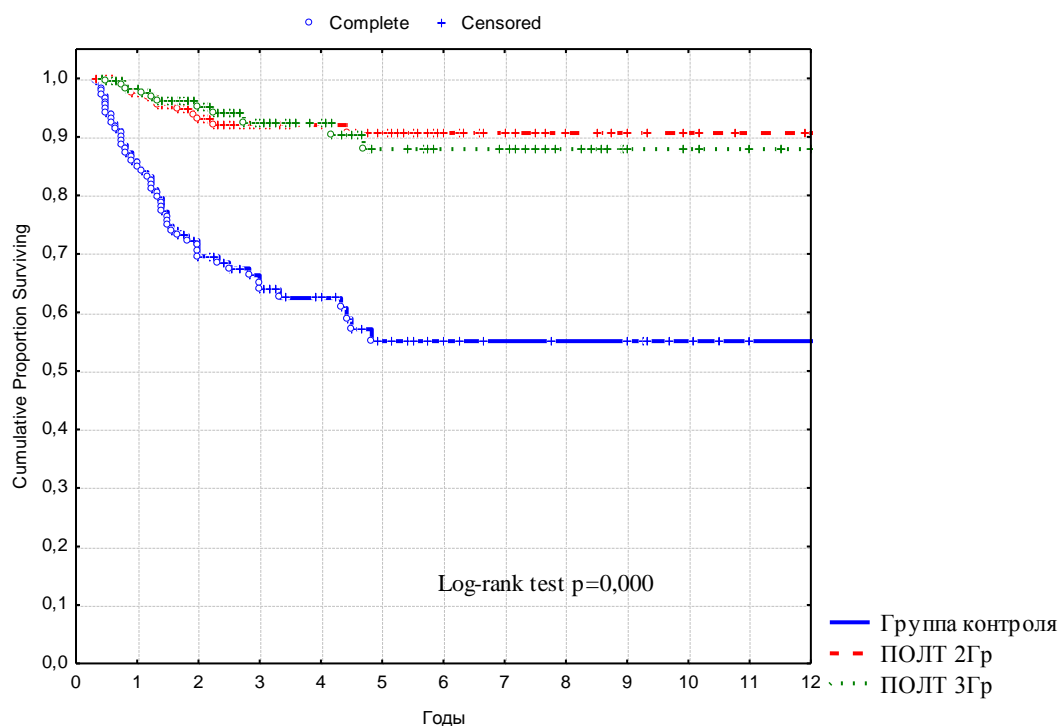


Рис 3.5. Выживаемость без локорегионарного рецидива в целом по группам исследования.

В заключение данного раздела хочется обратить внимание на тот факт, что эффект послеоперационной лучевой терапии в отношении общей выживаемости составляет величину, вполне сопоставимую с эффектом химиотерапии при немелкоклеточном раке легкого (+4-5% 5-летней выживаемости).

### **III.3 Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных НМРЛ по подгруппам исследования.**

#### **III.3.1. Общая выживаемость**

При сравнительном анализе показателей общей выживаемости по подгруппам пациентов в зависимости от демографических характеристик больных (табл. 3.3) выявлено, что проведение ПОЛТ в режиме гипофракционирования статистически значимо повысило общую выживаемость только в подгруппе мужчин. Однако следует отметить гораздо меньшее число наблюдений в подгруппах женщин, по сравнению с подгруппами мужчин (см. табл. 2.2). Кроме того, в подгруппе женщин, которым проводилась ПОЛТ, метастазы в регионарные лимфатические узлы (pN1-N2) были обнаружены у 18 больных НМРЛ (62%), в то время как в группе хирургического лечения - только у 7 пациенток (18%) было выявлено поражение регионарных лимфоузлов ( $p=0,03$ ). Следовательно, подгруппа женщин из группы ПОЛТ была прогностически хуже по сравнению с группой контроля, что так же нужно учитывать при анализе остальных показателей выживаемости (БСВ, БРВ, ВБЛРР). Кроме того, влияние пола пациента на эффект ПОЛТ должно быть протестировано моно- и многофакторным анализом, прежде чем о нем можно будет говорить как об установленной закономерности.

Обращает на себя внимание тот факт, что не наблюдается снижения общей выживаемости в группе ПОЛТ 3Гр у пожилых пациентов (возраст 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.

Таблица 3.3 Общая выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от демографических характеристик и соматического статуса пациентов.

Подгруппа пациентов		ОВ		Достоверность
		5 лет	10 лет	
Возраст < 60 лет	Группа I	51,8±5,9%	36,3±7,3%*^	*p=0,096 ^p=0,735 #p=0,142
	Группа ПОЛТ 3Гр	58,5±6,3%	58,5±6,3%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	50,9±4,6%	40,8±4,8% ^#	
Возраст ≥ 60 лет	Группа I	38,5±7,3%	19,4±7,8%*^	*p=0,262 ^p=0,146 #p=0,613
	Группа ПОЛТ 3Гр	44,2±7,1%	29,1±7,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	50,6±8,4%	36,2±8,9% ^#	
Индекс Карновского (100-90)	Группа I	49,3±5,5%	32,8±6,6%*^	*p=0,145 ^p=0,091 #p=0,956
	Группа ПОЛТ 3Гр	60,1±6,1%	46,4±7,7%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	59,7±5,1%	43,6±5,6% ^#	
Индекс Карновского (80-70)	Группа I	39,6±8,0%	21,6±9,2%*^	*p=0,108 ^p=0,735 #p=0,956
	Группа ПОЛТ 3Гр	39,0±7,7%	39,0±7,7%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	36,6±6,2%	23,0±6,3% ^#	
Мужчины	Группа I	41,8±5,2%	41,8±5,2%*^	*p= <b>0,030</b> ^p=0,061 #p=0,646
	Группа ПОЛТ 3Гр	50,8±5,4%	22,2±5,6%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	51,9±4,2%	36,3±4,4% ^#	
Женщины	Группа I	62,5±9,6%	50,0±13,5%*^	*p=0,465 ^p=0,286 #p=0,529
	Группа ПОЛТ 3Гр	55,3±10,3%	44,2±12,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	40,6±12,7%	40,6±12,7% ^#	

В зависимости от размеров первичной опухоли, 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, а при T3-T4 проведение лучевой

терапии в адьювантном режиме статистически значимо повышает общую выживаемость (табл. 3.4).

Табл. 3.4 Общая выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от классификации первичной опухоли.

Подгруппа Пациентов		ОВ		Достоверность
		5 лет	10 лет	
T1a	Группа I	93,9±5,9%	91,3±6,1%*^	*p=0,867 ^p=0,144 #p=0,085
	Группа ПОЛТ 3Гр	100,0±0,0%	100,0±0,0%#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	67,7±18,9%	67,7±18,9%#	
T1b	Группа I	79,1±8,6%	79,1±8,6%*^	*p=0,677 ^p=0,264 #p=0,565
	Группа ПОЛТ 3Гр	60,0±14,9%	60,0±14,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	58,6±12,0%	43,4±12,9%^#	
T1a-T1b	Группа I	85,3±5,7%	85,3±5,7%*^	*p=0,897 ^p=0,101 #p=0,176
	Группа ПОЛТ 3Гр	72,4±11,2%	72,4±11,2%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	61,0±10,2%	50,7±10,8%^#	
T2a	Группа I	47,1±9,0%	30,0±9,8%*^	*p=0,434 ^p=0,840 #p=0,609
	Группа ПОЛТ 3Гр	51,7±6,9%	40,6±8,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	53,9±7,9%	33,2±8,8%^#	
T2b	Группа I	31,3±9,0%	10,8±6,9%*^	*p=0,957 <u>^p=0,068</u> #p=0,123
	Группа ПОЛТ 3Гр	31,4±11,3%	31,4±11,3%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	54,6±7,6%	31,3±8,0%^#	
T2a-T2b	Группа I	39,4±6,5%	20,0±6,2%*^	*p=0,239 <u>^p=0,093</u> #p=0,715
	Группа ПОЛТ 3Гр	46,3±5,9%	36,9±6,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	54,3±5,5%	32,3±5,9%^#	
T3	Группа I	24,2±7,8%	10,1±6,3%*^	*p=0,048 <b>^p=0,017</b> #p=0,873
	Группа ПОЛТ 3Гр	49,7±11,6%	33,1±15,6%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	40,9±7,1%	35,0±7,2%^#	
T3-T4	Группа I	22,5±7,3%	9,4±5,8%*^	*p=0,007 <b>^p=0,016</b> #p=0,434
	Группа ПОЛТ 3Гр	52,9±10,5%	39,7±13,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	40,1±7,0%	34,3±7,1%^#	

Сравнительный анализ показателей общей выживаемости исследуемых групп больных НМРЛ в зависимости от уровня поражения регионарных лимфатических узлов и стадии заболевания представлены в табл. 3.5-3.6.

Таблица 3.5 Общая выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от уровня поражения регионарных лимфатических узлов.

Подгруппа Пациентов		ОВ		Достоверность
		5 лет	10 лет	
pN0	Группа I	69,5±6,0%	53,4±9,7%*^	*p=0,541 ^p=0,182 #p=0,441
	Группа ПОЛТ 3Гр	65,1±6,7%	48,9±8,8%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	57,2±5,2%	41,6±5,4%^#	
pN1	Группа I	33,7±9,1%	14,4±7,4%*^	*p=0,005 ^p=0,393 #p=0,132
	Группа ПОЛТ 3Гр	50,9±9,1%	50,9±9,1%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	48,1±8,4%	40,9±8,5%#^	
<sup>a</sup> pN2	Группа I	11,1±5,2%	<sup>a</sup> 8,3±4,6%*^	*p=0,031 ^p=0,011 #p=0,301
	Группа ПОЛТ 3Гр	27,9±10,3%	<sup>a</sup> 27,9±10,3%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	34,1±9,1%	<sup>a</sup> 34,1±9,1%^#	

а - в табл. 3.5 для подгрупп пациентов pN2 представлены показатели 5-летней и 8-летней общей выживаемости

При сравнительном анализе показателей общей выживаемости по подгруппам пациентов в зависимости от параметров опухоли проведение ПОЛТ позволяет статистически значимо повысить общую выживаемость в прогностически неблагоприятных группах (pN1-pN2, ПА-ШВ стадиях). Проведение ПОЛТ позволило статистически значимо улучшить показатели общей выживаемости при плоскоклеточном морфологическом типе опухоли, а при центральной локализации опухоли наблюдается тенденция к повышению общей выживаемости в подгруппах ПОЛТ (табл. 3.7).



Таблица 3.6 Общая выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от стадии заболевания.

Подгруппа Пациентов		ОВ		Достоверность
		5 лет	10 лет	
Стадия IA	Группа I	87,0±5,5%	87,0±5,5%*^	*p=0,877 ^p=0,165 #p=0,230
	Группа ПОЛТ 3Гр	76,6±14,9%	76,6±14,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	60,1±12,6%	52,6±13,1%^#	
Стадия IB	Группа I	65,8±12,3%	54,8±14,3%*^	*p=0,399 ^p=0,267 #p=0,742
	Группа ПОЛТ 3Гр	63,1±9,1%	44,4±11,3%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	64,6±9,7%	37,7±10,8%^#	
Стадия IA-IB	Группа I	78,7±6,2%	71,5±8,9%*^	*p=0,095 ^p=0,059 #p=0,710
	Группа ПОЛТ 3Гр	67,1±7,7%	51,8±10,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	62,8±7,7%	44,3±7,7%^#	
Стадия IIA	Группа I	46,1±15,2%	46,1±15,2%*^	*p=0,400 ^p=0,334 #p=0,872
	Группа ПОЛТ 3Гр	51,0±11,4%	51,0±11,4%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	61,7±8,2%	40,1±8,9%^#	
Стадия IIB	Группа I	38,3±10,8%	14,4±8,5%*^	*p=0,056 ^p=0,119 #p=0,330
	Группа ПОЛТ 3Гр	52,2±12,9%	34,8±16,6%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	43,2±7,6%	33,4±7,7%^#	
Стадия IIA-IIB	Группа I	43,6±8,8%	15,6±7,6%*^	*p=0,019 ^p=0,085 #p=0,311
	Группа ПОЛТ 3Гр	51,6±8,5%	43,7±10,2%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	51,9±5,6%	36,9±5,9%^#	
Стадия IIIA	Группа I	12,5±4,9%	6,7±4,0%*^	*p=0,027 ^p=0,004 #p=0,553
	Группа ПОЛТ 3Гр	29,9±9,5%	29,9±9,5%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	36,4±7,8%	31,2±8,3%^#	
Стадия IIIA-IIIB	Группа I	12,7±4,9%	6,8±4,1%*^	*p=0,009 ^p=0,005 #p=0,809
	Группа ПОЛТ 3Гр	34,5±9,1%	34,5±9,1%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	36,4±7,8%	31,2±8,3%^#	

Табл. 3.7 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 ^p=0,132 #p=0,965
	Группа ПОЛТ 3Гр	43,7±7,0%	37,0±8,5%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	49,8±5,2%	34,4±5,3%^#	
Периферический рак	Группа I	57,8±6,5%	32,4±8,8%*^	*p=0,395 ^p=0,856 #p=0,507
	Группа ПОЛТ 3Гр	57,3±6,7%	46,0±8,1%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	52,3±6,2%	38,7±7,1%^#	
Плоскоклеточный рак	Группа I	36,9±6,3%	12,8±5,5%*^	<b>*p=0,003</b> <b>^p=0,004</b> #p=0,618
	Группа ПОЛТ 3Гр	54,0±6,6%	43,4±8,8%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	55,1±5,0%	35,6±5,2%^#	
Аденокарцинома	Группа I	51,3±9,8%	36,6±14,2%*^	*p=0,982 ^p=0,560 #p=0,618
	Группа ПОЛТ 3Гр	58,9±8,2%	35,3±18,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	44,7±6,9%	40,4±7,5%^#	

Сравнительный анализ показателей общей выживаемости исследуемых групп больных НМРЛ с и без проведения адьювантной полихимиотерапии представлены в табл. 3.8

Табл. 3.8 Общая выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ с и без полихимиотерапией 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 ^p=0,814 #p=0,461
	Группа ПОЛТ 3Гр	60,0±6,0%	46,9±7,6%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	57,3±4,9%	39,6±5,1%^#	
С аПХТ	Группа I	31,7±6,6%	15,2±5,7%*^	*p=0,096 ^p=0,122 #p=0,912
	Группа ПОЛТ 3Гр	37,8±7,7%	37,8±7,7%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	38,7±6,6%	35,4±6,9%^#	

Статистически значимое увеличение общей выживаемости при T3,T4, очевидно опосредовано большей частотой регионарного метастазирования. Об этом свидетельствует и достоверное увеличение выживаемости только при морфологически подтвержденном регионарном метастазировании (pN1, pN2). Более того, в группе радикально оперированных больных pN0, равно как и при IA-IB стадиях, наблюдается хотя и незначительное, но уменьшение общей выживаемости. Очевидно, что у части больных этих групп мишени для послеоперационной лучевой терапии нет, и у них практически в чистом виде регистрируется повреждающий эффект ПОЛТ, который при более поздних стадиях кратно перекрывается ее терапевтическим эффектом. 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.

Следует отметить, что между подгруппами пациентов с проведением адьювантной полихимиотерапии наблюдалась тенденция к повышению общей выживаемости у больных НМРЛ, которым проводилась ПОЛТ ( $p=0,096$ ). Данные результаты могут быть связаны, прежде всего, с тем, что химиотерапия использовалась в основном для пациентам с более поздними стадиями заболевания (IIA-IIIВ, pN1-pN2), при которых проведение 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 пациентов с ПОЛТ 2Гр и 3Гр, а также между подгруппами пациентов без проведения аПХТ, в которых при ранних стадиях заболевания (IA-IB, pN0) проведение ПОЛТ не улучшало отдаленные результаты лечения. Учитывая полученные данные нами дополнительно был проведен сравнительный анализ подгрупп пациентов с использованием в схеме комплексного лечения адьювантной

полихимиотерапии по стадиям заболевания (табл 3.9а), при котором статистически значимых различий между исследуемыми подгруппами больных получено не было.

Табл. 3.9а Сравнительная характеристика подгрупп больных НМРЛ с адьювантной полихимиотерапией.

Стадия заболевания	I группа (n=63)	ПОЛТ 2Гр (n=58)	ПОЛТ 3Гр (n=71)	Достоверность различий
IIA	11 (17%)*^	12 (17%)^#	9 (16%)*#	*^#p>0,05
IIB	12 (19%)*^	8 (11%)^#	11 (19%)*#	*^#p>0,05
IIIA	39 (62%)*^	46 (65%)^#	38 (65%)*#	*^#p>0,05
IIIB	1 (2%)*^	5 (7%)^#	0 (0%)*#	*^#p>0,05

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения между подгруппами пациентов с и без использования адьювантной полихимиотерапии не проводился в связи со статистически значимыми различиями по стадиям заболевания между данными подгруппами больных НМРЛ (табл. 3.9б).

Табл. 3.9б Сравнительная характеристика подгрупп больных НМРЛ с и без использования адьювантной полихимиотерапии по стадиям заболевания.

Стадия заболевания		Без ХТ	С аПХТ	Достоверность различий
IIA	I группа	14 (56%)	11 (44%)	p=0,40
	ПОЛТ 2Гр	34 (79%)	9 (21%)	p<0,01
	ПОЛТ 3Гр	32 (73%)	12 (27%)	p<0,01
IIB	I группа	12 (50%)	12 (50%)	p=1,00
	ПОЛТ 2Гр	32 (74%)	11 (26%)	p<0,01
	ПОЛТ 3Гр	16 (67%)	8 (33%)	p=0,02
IIIA	I группа	8 (17%)	39 (83%)	p<0,01
	ПОЛТ 2Гр	4 (10%)	38 (90%)	p<0,01
	ПОЛТ 3Гр	12 (21%)	46 (79%)	p<0,01
IIIB	I группа	0 (0%)	1 (100%)	p<0,01
	ПОЛТ 2Гр	0 (0%)	0 (0%)	p>0,05
	ПОЛТ 3Гр	0 (0%)	5 (100%)	p<0,01

Статистически значимых различий в показателях общей выживаемости между подгруппами больных НМРЛ с послеоперационной лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования и гипофракционирования получено не было, что говорит об одинаковой терапевтической эффективности данных методик, однако эскалация РОД до 3Гр позволяет сделать лечения больных НМРЛ с использованием послеоперационной лучевой терапии экономически выгоднее.

Адьювантная лучевая терапия в режиме гипофракционирования при комбинированном лечении больных НМРЛ проводится за 12-13 фракций (36-39Гр, соответственно), что составляет 16-17 койко-дней при режиме фракционирования 5 раз в неделю. В свою очередь, проведение послеоперационной лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования проходит за 22 фракции, что составляет в среднем 30 койко-дней. Следовательно, проведение ПОЛТ в режиме гипофракционирования позволяет сократить пребывания пациента в стационаре в среднем на 13 койко/дней. Хотя само лечение на аппарате лучевой терапии занимает немного больше времени при проведении ПОЛТ в режиме гипофракционирования по сравнению с классическим режимом фракционирования (при одинаковом времени укладки пациента на терапевтическом столе и центрации пучка излучения, время проведения самого сеанса лучевой терапии с РОД-3Гр в среднем на 1-1,5 минуту дольше по сравнению с лучевой терапией с РОД-2Гр, что при общем времени одного сеанса лучевой терапии в диапазоне 12-15 минут является несущественным), снижение количества фракций облучения, при одинаковом терапевтическом эффекте, многократно компенсирует данную разницу. Таким образом, эскалация РОД до 3Гр при проведении послеоперационной лучевой терапии позволяет 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%. Принимая во внимание, что в 2014 году в России было выявлено 53 697 новых случаев рака легкого и у 45,7% из этих больных

диагностирована II-III стадия заболевания [7], при которой потенциально показано проведение хирургического лечения, а так же курса ПОЛТ, и даже если хирургическое лечение было выполнено хотя бы в 50% случаев, то количество пациентов, которым показано проведение послеоперационной лучевой терапии, составит не менее 12 000 человек. Таким образом, экономический эффект от внедрения методики ПОЛТ в режиме гипофракционирования при комбинированном лечении больных НМРЛ за год позволит суммарно сэкономить порядка 143000 койко/дней (11 000 x 13 койко/дней), что при существующем нормативе оборота радиологической койки в год, равному 330 дням, составит порядка 430 коек.

Отсутствие статистически значимых различий в показателях общей выживаемости больных НМРЛ при проведении ПОЛТ в режиме стандартного фракционирования и гипофракционирования позволяет утверждать, что увеличение РОД до 3Гр не сопровождается повышением токсичности облучения.

### **III.3.2. Болезнь-специфичная выживаемость.**

При сравнительной оценке болезнь-специфичной выживаемости в исследуемых группах больных в зависимости от возраста, пола и исходного состояния, статистически значимые различия были выявлены только в подгруппе пациентов мужского пола (табл. 3.9). Мы крайне осторожно оцениваем этот факт, аргументируя такой подход количественными и качественными различиями групп мужчин и женщин с НМРЛ. Подробно анализ этих различий изложен в предыдущем разделе.

В остальном можно констатировать отсутствие прямой статистически значимой связи эффекта ПОЛТ с полом и возрастом.

Таблица 3.10 Болезнь-специфичная выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от демографических характеристик и соматического статуса пациентов.

Подгруппа пациентов		БСВ		Достоверность
		3 года	5 лет	
Возраст < 60 лет	Группа I	59,2±5,4%	53,8±5,8%*^	<u>*p=0,142</u> <u>^p=0,514</u> <u>#p=0,342</u>
	Группа ПОЛТ 3Гр	67,3±4,5%	63,1±6,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	58,2±4,5%	54,3±4,6%^#	
Возраст ≥ 60 лет	Группа I	52,9±6,5%	41,4±7,2%*^	<u>*p=0,241</u> <u>^p=0,247</u> <u>#p=0,965</u>
	Группа ПОЛТ 3Гр	60,5±6,0%	46,8±7,1%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	64,3±5,6%	52,0±8,5%^#	
Индекс Карновского (100-90)	Группа I	61,7±6,5%	52,6±9,5%*^	<u>*p=0,091</u> <u>^p=0,098</u> <u>#p=0,745</u>
	Группа ПОЛТ 3Гр	68,6±5,3%	66,1±5,7%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	69,7±6,5%	61,4±5,0%^#	
Индекс Карновского (80-70)	Группа I	43,4±7,9%	39,6±8,0%*^	<u>*p=0,097</u> <u>^p=0,394</u> <u>#p=0,391</u>
	Группа ПОЛТ 3Гр	58,2±6,4%	38,8±7,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	43,1±6,5%	41,2±6,5%^#	
Мужчины	Группа I	52,0±4,8%	44,9±5,1%*^	<u>*p=0,023</u> <u>^p=0,047</u> <u>#p=0,675</u>
	Группа ПОЛТ 3Гр	65,8±4,5%	55,0±5,3%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	61,1±4,1%	54,6±4,3%^#	
Женщины	Группа I	72,5±7,9%	62,5±9,6%*^	<u>*p=0,558</u> <u>^p=0,312</u> <u>#p=0,657</u>
	Группа ПОЛТ 3Гр	55,2±10,3%	55,2±10,3%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	46,0±13,1%	46,0±13,1%^#	

Проведение ПОЛТ позволило статистически значимо повысить болезнь-специфичную выживаемость в прогностически неблагоприятных подгруппах пациентов (pT3-pT4, pN1-pN2, IIa-IIIb стадия) (табл.3.11-3.13). Также, как и при оценке общей выживаемости, терапевтический эффект ПОЛТ нарастал по мере повышения распространенности опухолевого процесса по стадиям заболевания.

Таблица 3.11 Болезнь-специфичная выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от параметров первичной опухоли.

Подгруппа Пациентов		БСВ		Достоверность
		3 года	5 лет	
T1a	Группа I	93,9±5,9%	93,9±5,9%*^	*p=0,867 ^p=0,113 #p=0,124
	Группа ПОЛТ 3Гр	100,0±0,0%	100,0±0,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	67,7±18,9%	67,7±18,9%^#	
T1b	Группа I	79,1±8,6%	79,1±8,6%*^	*p=0,954 ^p=0,448 #p=0,669
	Группа ПОЛТ 3Гр	72,0±12,1%	60,0±14,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	70,1±11,2%	63,4±12,0%^#	
T1a-T1b	Группа I	85,3±5,7%	85,3±5,7%*^	*p=0,941 ^p=0,111 #p=0,243
	Группа ПОЛТ 3Гр	81,0±8,6%	81,0±8,6%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	69,5±9,7%	64,7±10,1%^#	
T2a	Группа I	59,5±8,0%	51,8±8,6%*^	*p=0,395 ^p=0,828 #p=0,483
	Группа ПОЛТ 3Гр	64,8±6,0%	52,0±7,1%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	60,0±7,6%	53,9±7,9%^#	
T2b	Группа I	48,4±8,8%	35,3±9,2%*^	*p=0,908 ^p=0,032 #p=0,186
	Группа ПОЛТ 3Гр	50,9±10,1%	33,9±11,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	64,6±7,2%	54,6±7,6%^#	
T2a-T2b	Группа I	54,4±6,0%	43,8±6,4%*^	*p=0,183 ^p=0,098 #p=0,853
	Группа ПОЛТ 3Гр	61,0±5,2%	49,7±5,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	62,4±5,2%	54,3±5,5%^#	
T3	Группа I	31,5±8,3%	24,2±7,8%*^	*p=0,064 ^p=0,011 #p=0,794
	Группа ПОЛТ 3Гр	49,7±11,6%	49,7±11,6%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	51,1±7,3%	48,6±7,4%^#	
T3-T4	Группа I	29,2±7,8%	22,5±7,3%*^	*p=0,014 ^p=0,010 #p=0,748
	Группа ПОЛТ 3Гр	59,1±9,7%	52,9±10,5%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	50,1±7,3%	47,7±7,3%^#	



Таблица 3.12 Болезнь-специфичная выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от уровня поражения регионарных лимфатических узлов.

Подгруппа Пациентов		БСВ		Достоверность
		3 года	5 лет	
pN0	Группа I	77,1±4,7%	72,3±5,6%*^	*p=0,824 ^p=0,316 #p=0,223
	Группа ПОЛТ 3Гр	76,2±5,9%	71,2±6,5%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	69,7±4,8%	62,4±5,2%^#	
pN1	Группа I	49,8±9,3%	33,7±9,1%*^	<b>*p=0,009</b> ^p=0,204 #p=0,153
	Группа ПОЛТ 3Гр	71,1±6,7%	54,7±8,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	48,1±8,4%	48,1±8,4%^#	
pN2	Группа I	16,7±6,2%	13,9±5,8%*^	<b>*p=0,048</b> <b>^p=0,002</b> #p=0,301
	Группа ПОЛТ 3Гр	37,3±8,4%	27,9±10,3%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	34,1±9,1%	34,1±9,1%^#	

При плоскоклеточном раке легкого локорегионарные рецидивы возникают чаще, по сравнению с аденокарциномой, в то время, как отдаленное метастазирование чаще встречается при железистом типе опухоли [90]. В свете этих данных кажется логичным то, что проведение ПОЛТ позволяет улучшить показатели БСВ и БРВ (см. ниже) при плоскоклеточном морфологическом типе опухоли вследствие снижения числа локорегионарных рецидивов и не оказывает положительного эффекта при аденокарциноме. При центральном расположении опухоли легкого отмечается тенденция к увеличению болезнь-специфичной выживаемости в группе ПОЛТ 2Гр. Статистически значимых различий болезнь-специфичной выживаемости между исследуемыми группами больных при периферических опухолях получено не было (табл. 3.14).

Таблица 3.13 Болезнь-специфичная выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от стадии заболевания.

Подгруппа Пациентов		БСВ		Достоверность
		3 года	5 лет	
Стадия IA	Группа I	87,0±5,5%	87,0±5,5%*^	*p=0,607 ^p=0,146 #p=0,152
	Группа ПОЛТ 3Гр	90,5±9,1%	90,5±9,1%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	72,7±11,6%	65,5±12,5%^#	
Стадия IB	Группа I	81,7±8,5%	74,6±10,3%*^	*p=0,532 ^p=0,417 #p=0,638
	Группа ПОЛТ 3Гр	69,7 ±8,6%	65,5±9,1%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	73,7±8,6%	64,6±9,7%^#	
Стадия IA-IB	Группа I	85,1±4,7%	82,5±4,7%*^	*p=0,299 ^p=0,078 #p=0,402
	Группа ПОЛТ 3Гр	75,5±6,8%	72,4±7,2%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	73,2±7,0%	64,9±7,7%^#	
Стадия IIA	Группа I	67,8±11,1%	46,1±15,2%*^	*p=0,260 ^p=0,419 #p=0,627
	Группа ПОЛТ 3Гр	74,8±7,9%	61,1±11,1%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	71,0±7,5%	61,7±8,2%^#	
Стадия IIB	Группа I	43,8±10,9%	38,3±10,8%*^	*p=0,067 ^p=0,044 #p=0,609
	Группа ПОЛТ 3Гр	68,2±10,9%	52,2±12,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	52,6±8,0%	52,6±8,0%^#	
Стадия IIA-IIB	Группа I	55,4±8,0%	43,6±8,8%*^	*p=0,013 ^p=0,043 #p=0,378
	Группа ПОЛТ 3Гр	72,4±6,4%	57,1±8,5%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	61,5±5,6%	57,0±5,7%^#	
Стадия IIIA	Группа I	21,3±6,0%	14,6±6,0%*^	*p=0,047 ^p=0,001 #p=0,488
	Группа ПОЛТ 3Гр	42,7±7,7%	29,9±9,5%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	42,6±7,9%	36,4±7,8%^#	
Стадия IIIA-IIIB	Группа I	21,7±6,0%	14,8±5,3%*^	*p=0,020 ^p=0,011 #p=0,725
	Группа ПОЛТ 3Гр	46,0±7,3%	34,5±9,1%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	42,6±7,9%	36,4±7,8%^#	

Табл. 3.14 Болезнь-специфичная выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от локализации и морфологии опухоли.

Подгруппа Пациентов		БСВ		Достоверность
		3 года	5 лет	
Центральный рак	Группа I	44,7±6,2%	35,5±6,2%*^	*p=0,158 ^p=0,061 #p=0,522
	Группа ПОЛТ 3Гр	55,2±6,3%	44,3±7,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	61,3±5,1%	55,0±5,3%^#	
Периферический рак	Группа I	66,3±6,2%	60,5±6,2%*^	*p=0,200 ^p=0,979 #p=0,226
	Группа ПОЛТ 3Гр	71,4±5,3%	64,3±6,2%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	57,4±6,2%	52,3±6,3%^#	
Плоскоклеточный рак	Группа I	46,9±6,2%	39,3±6,2%*^	<b>*p=0,003</b> <b>^p=0,002</b> #p=0,936
	Группа ПОЛТ 3Гр	65,1±5,7%	57,9±6,4%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	65,7±4,7%	59,9±5,0%^#	
Аденокарцинома	Группа I	63,3±7,5%	51,3±9,8%*^	*p=0,981 ^p=0,549 #p=0,607
	Группа ПОЛТ 3Гр	58,6±8,3%	58,6±8,3%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	48,9±6,9%	44,7±6,9%^#	

При проведении адьювантной химиотерапии наблюдается тенденция к повышению болезнь-специфичной выживаемости в подгруппах пациентов с ПОЛТ (табл. 3.15), что, как и для общей выживаемости, может объясняться терапевтическим эффектом ПОЛТ при большей местной распространенности заболевания (IIA-IIIВ стадии, pN1-pN2).

Табл. 3.15 Болезнь-специфичная выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ с и без полихимиотерапией в адьювантном режиме

Подгруппа Пациентов		БСВ		Достоверность
		3 года	5 лет	
Без аПХТ	Группа I	66,5±5,0%	58,2±5,9%*^	*p=0,242 ^p=0,579 #p=0,472
	Группа ПОЛТ 3Гр	73,3±4,9%	63,5±5,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	68,1±4,6%	61,4±4,9%^#	
С аПХТ	Группа I	40,6±6,7%	34,0±6,6%*^	*p=0,116 ^p=0,146 #p=0,897
	Группа ПОЛТ 3Гр	49,8±6,9%	42,1±7,7%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	43,9±6,7%	39,5±6,7%*^	

Подводя итоги анализа болезнь-специфичной выживаемости необходимо отметить отсутствие достоверных различий между показателями 5-летней БСВ группы ПОЛТ 3Гр и группы ПОЛТ 2Гр, что доказывает эквивалентности противоопухолевого эффекта этих режимов фракционирования.

Незначительная разница между показателями 5-летней ОВ и 5-летней БСВ внутри групп ПОЛТ 2Гр (3,0%) и ПОЛТ 3Гр (3,8%), сравнимая с разницей данных показателей в группе хирургического лечения (2,4%) (см. табл. 3.2) свидетельствует об отсутствии повышения количества смертей от сопутствующих заболеваний и, следовательно, об отсутствии значимой токсичности послеоперационной лучевой терапии.

### **III.3.3. Безрецидивная выживаемость**

При анализе безрецидивной выживаемости в зависимости от демографических характеристик пациентов проведение ПОЛТ статистически значимо повышает данный показатель в подгруппе пациентов старше 60 лет, при любом индексе Карновского, и в подгруппе пациентов мужского пола (табл. 3.16).

Принимая во внимание преобладание среди больных НМРЛ пожилых пациентов мужского пола достичь статистически значимых различий в подгруппе пациентов моложе 60 лет и женщин не удалось в связи с недостаточным количеством наблюдений в данных когортах больных.

Проведение ПОЛТ позволяет статистически значимо повысить безрецидивную выживаемость в подгруппе пациентов с критерием T2a-T2b, T3-T4, при поражении регионарных лимфоузлов (pN1-pN2), при IIА-IIIВ стадии заболевания, периферической локализации и плоскоклеточном

морфологическом типе опухоли. В подгруппе пациентов с центральным расположением опухоли наблюдается тенденция к увеличению безрецидивной выживаемости(табл 3.17-3.20).

Табл. 3.16 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=0,007 ^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=0,026 ^p=0,001 #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=0,004 ^p=0,018 #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=0,001 ^p=0,001 #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%^#	

Таблица 3.17 Безрецидивная выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от параметров первичной опухоли.

Подгруппа Пациентов		БРВ		Достоверность
		3 года	5 лет	
T1a	Группа I	87,7±8,3%	87,7±8,3%*^	*p=0,893 ^p=0,264 #p=0,471
	Группа ПОЛТ 3Гр	85,7±13,2%	85,7±13,2%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	70,1±17,7%	70,1±17,7%^#	
T1b	Группа I	53,5±9,7%	33,4±11,0%*^	*p=0,635 ^p=0,106 #p=0,285
	Группа ПОЛТ 3Гр	53,0±12,0%	42,4±13,5%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	64,8±11,6%	64,8±11,6%^#	
T1a-T1b	Группа I	66,8±7,2%	50,8±9,7%*^	*p=0,892 ^p=0,416 #p=0,574
	Группа ПОЛТ 3Гр	62,4±9,6%	55,0±10,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	66,2±9,8%	64,7±10,1%^#	
T2a	Группа I	59,5±8,0%	38,3±7,6%*^	<b>*p=0,007</b> ^p=0,164 #p=0,766
	Группа ПОЛТ 3Гр	56,3±6,0%	50,5±6,7%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	58,5±7,6%	52,2±7,8%^#	
T2b	Группа I	31,6±7,9%	14,1±6,4%*^	<u>*p=0,105</u> <b>^p=0,001</b> #p=0,270
	Группа ПОЛТ 3Гр	45,7±10,0%	33,9±10,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	55,4±7,4%	52,2±7,6%^#	
T2a-T2b	Группа I	35,3±5,5%	24,0±5,4%*^	<b>*p=0,005</b> <b>^p=0,003</b> #p=0,665
	Группа ПОЛТ 3Гр	55,0±5,0%	48,7±5,7%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	58,4±5,2%	54,1±5,4%^#	
T3	Группа I	23,7±7,5%	20,4±7,2%*^	*p=0,256 <b>^p=0,006</b> #p=0,275
	Группа ПОЛТ 3Гр	33,8±10,0%	33,8±10,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	44,4±7,2%	44,4±7,2%^#	
T3-T4	Группа I	21,1±6,8%	18,1±6,5%*^	<b>*p=0,037</b> <b>^p=0,001</b> #p=0,632
	Группа ПОЛТ 3Гр	39,5±9,1%	39,5±9,1%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	43,5±7,1%	43,5±7,1%^#	

Таблица 3.18 Безрецидивная выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от уровня поражения регионарных лимфатических узлов.

Подгруппа Пациентов		БРВ		Достоверность
		3 года	5 лет	
pN0	Группа I	55,5±5,4%	46,0±6,2%*^	*p=0,125 ^p=0,087 #p=0,886
	Группа ПОЛТ 3Гр	65,5±6,2%	62,6±6,6%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	64,7±4,9%	60,9±5,1%^#	
pN1	Группа I	27,2±7,7%	10,2±5,5%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,012</b> #p=0,554
	Группа ПОЛТ 3Гр	56,8±6,9%	49,5±7,8%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	50,7±8,1%	50,7±8,1%^#	
pN2	Группа I	16,7±6,2%	13,9±5,8%*^	<b>*p=0,045</b> <b>^p=0,037</b> #p=0,755
	Группа ПОЛТ 3Гр	31,1±7,7%	31,1±7,7%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	29,7±8,4%	29,7±8,4%^#	

Данные различия в показателях как безрецидивной, так и болезнь-специфичной выживаемости у больных с более поздними стадиями заболевания (IIВ-IIIВ, pN1-pN2) можно объяснить значительным снижением количества локорегионарных рецидивов (см. табл. 3.24-3.25) и, возможно, за счет этого снижением числа каскадного метастазирования.

Отсутствие статистически значимых различий общей, болезнь-специфичной и безрецидивной выживаемости в исследуемых подгруппах больных с аденокарциномой может быть связано как с относительно более высокой частотой развития отдаленных метастазов при данном гистологическом типе опухоли, так и с меньшим числом наблюдений в данной когорте больных (см. табл. 2.2), что будет изучено нами далее при однофакторном и многофакторном анализе.

Таблица 3.19 Безрецидивная выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от стадии заболевания.

Подгруппа Пациентов		БРВ		Достоверность
		3 года	5 лет	
Стадия IA	Группа I	69,4±7,2%	52,8±10,0%*^	*p=0,258 ^p=0,455 #p=0,577
	Группа ПОЛТ 3Гр	72,3±13,2%	72,3±13,2%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	67,7±12,0%	67,7±12,0%^#	
Стадия IB	Группа I	54,4±10,4%	54,4±10,4%*^	*p=0,867 ^p=0,760 #p=0,954
	Группа ПОЛТ 3Гр	67,0 ±8,2%	62,0±9,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	54,4±10,4%	54,4±10,4%^#	
Стадия IA-IB	Группа I	63,7±6,0%	53,9±6,0%*^	*p=0,588 ^p=0,583 #p=0,902
	Группа ПОЛТ 3Гр	68,0±7,2%	64,4±7,6%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	72,1±6,9%	63,5±7,6%^#	
Стадия IIA	Группа I	29,1±9,9%	29,1±9,9%*^	<b>*p=0,006</b> <b>^p=0,002</b> #p=0,756
	Группа ПОЛТ 3Гр	61,7±8,3%	53,5±10,5%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	61,6±7,9%	61,6±7,9%^#	
Стадия IIB	Группа I	33,6±10,1%	19,2±8,5%*^	<b>*p=0,036</b> <b>^p=0,018</b> #p=0,995
	Группа ПОЛТ 3Гр	55,9±10,5%	50,5±10,8%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	52,0±7,8%	52,0±7,8%^#	
Стадия IIA-IIB	Группа I	31,4±7,1%	16,0±6,1%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,000</b> #p=0,968
	Группа ПОЛТ 3Гр	59,8±6,5%	53,3±7,3%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	56,8±5,6%	56,8±5,6%^#	
Стадия IIIA	Группа I	17,0±5,5%	12,8±4,9%*^	<b>*p=0,043</b> <b>^p=0,012</b> #p=0,586
	Группа ПОЛТ 3Гр	29,1±7,1%	29,1±7,1%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	33,4±7,5%	33,4±7,5%^#	
Стадия IIIA-IIIB	Группа I	16,7±5,4%	12,5±4,8%*^	<b>*p=0,009</b> <b>^p=0,011</b> #p=0,882
	Группа ПОЛТ 3Гр	33,8±6,9%	33,8±6,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	33,4±7,5%	33,4±7,5%^#	



Таблица 3.20 Безрецидивная выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от локализации и морфологического типа опухоли.

Подгруппа Пациентов		БРВ		Достоверность
		3 года	5 лет	
Центральный рак	Группа I	33,7±5,8%	28,8±5,6% *^	<b>*p=0,068</b> <b>^p=0,003</b> <b>#p=0,280</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	48,1±6,0%	42,6±6,5% *#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	56,4±2,3%	52,5±5,2% ^#	
Периферический рак	Группа I	45,6±5,4%	29,6±6,0% *^	<b>*p=0,024</b> <b>^p=0,037</b> <b>#p=0,832</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	57,6±5,4%	55,0±5,8% *#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	53,1±6,1%	53,1 ±6,1% ^#	
Плоскоклеточный рак	Группа I	31,9±5,5%	21,9±5,3% *^	<b>*p=0,001</b> <b>^p=0,001</b> <b>#p=0,278</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	53,8±5,6%	48,8±6,1% *#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	62,9±4,7%	59,3±4,9% ^#	
Аденокарцинома	Группа I	45,1±7,4%	22,9±8,3% *^	<b>*p=0,457^</b> <b>p=0,364</b> <b>#p=0,882</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	47,8±8,1%	47,8±8,1% *#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	42,2±6,8%	42,2±6,8% ^#	

Таблица 3.21 Безрецидивная выживаемость в сравниваемых группах больных НМРЛ с и без полихимиотерапией в адьювантном режиме

Подгруппа Пациентов		БРВ		Достоверность
		3 года	5 лет	
Без аПХТ	Группа I	47,8±5,1%	38,1±5,7% *^	<b>*p=0,060</b> <b>^p=0,015</b> <b>#p=0,442</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	57,3±5,2%	55,2±5,4% *#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	63,9±4,7%	60,5±4,8% ^#	
С аПХТ	Группа I	28,7±5,9%	18,5±5,3% *^	<b>*p=0,018</b> <b>^p=0,062</b> <b>#p=0,611</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	47,7±6,4%	40,5±7,2% *#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	37,6±6,5%	37,6±6,5% *^	

Выявленные тенденции и статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости в подгруппах пациентов ПОЛТ с и без адьювантной полихимиотерапии обусловлены, главным образом, непосредственным снижением числа локорегионарных рецидивов заболевания при проведении лучевой терапии (см. табл. 3.24-3.25), и, в

следствие этого, возможным уменьшением частоты отдаленного метастазирования из зон местных рецидивов.

### III.3.4. Выживаемость без локорегионарного рецидива

При сравнительном анализе выживаемости без локорегионарного рецидива установлено, что проведение ПОЛТ позволяет статистически значимо повысить локорегионарный контроль заболевания во всех подгруппах больных НМРЛ (табл. 3.22 – табл. 3.27).

Табл. 3.22 Выживаемость без локорегионарного рецидива в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от демографических характеристик и соматического статуса пациентов.

Подгруппа пациентов		ВБЛРР		Достоверность
		3 года	5 лет	
Возраст < 60 лет	Группа I	72,7±5,2%	65,5±6,5%*^	<b>*p=0,001</b> <b>^p=0,000</b> <b>#p=0,955</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	91,0±3,9%	86,8±5,6%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	90,9±2,8 %	90,9±2,8 %^#	
Возраст ≥ 60 лет	Группа I	56,8±6,6%	40,2±8,5%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,000</b> <b>#p=0,668</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	93,7±3,3%	89,0±5,5%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	95,7±4,2%	89,4±7,3%^#	
Индекс Карновского (100-90)	Группа I	68,9±4,7%	57,0±6,0%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,000</b> <b>#p=0,560</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	96,9±2,3%	93,6±3,9%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	94,3±3,3%	92,4±3,1%^#	
Индекс Карновского (80-70)	Группа I	58,3±8,3%	49,3±10,9%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,000</b> <b>#p=0,820</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	86,3±5,1%	79,4±8,1%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	87,8±4,9%	87,8±4,9%^#	
Мужчины	Группа I	63,8±4,9%	52,7±6,1%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,000</b> <b>#p=0,940</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	91,7±3,0%	86,5±4,5%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	91,2±2,6%	89,8±2,9%^#	
Женщины	Группа I	72,8±7,8%	61,2±10,1%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,146</b> <b>#p=0,923</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	95,7±4,3%	95,7±4,3%*#	
	Группа ПОЛТ 2 Гр	100,0±0,0%	100,0±0,0%^#	

Таблица 3.23 Выживаемость без локорегионарного рецидива в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от параметров первичной опухоли.

Подгруппа Пациентов		ВБЛРР		Достоверность
		3 года	5 лет	
T1a	Группа I	92,6±7,1%	92,6±7,1%*^	*p=0,764^ p=0,764 #p=0,985
	Группа ПОЛТ 3Гр	100,0±0,0%	100,0±0,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	100,0±0,0%	100,0±0,0%^#	
T1b	Группа I	77,4±8,2%	43,8±13,6%*^	<b>*p=0,006</b> <b>^p=0,013</b> #p=0,585
	Группа ПОЛТ 3Гр	100,0±0,0%	100,0±0,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	94,1±5,7%	94,1±5,7%^#	
T1a-T1b	Группа I	83,3±5,9%	60,2±10,9%*^	<b>*p=0,005</b> <b>^p=0,015</b> #p=0,432
	Группа ПОЛТ 3Гр	100,0±0,0%	100,0±0,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	95,8±4,1%	95,8±4,1%^#	
T2a	Группа I	67,8±8,1%	67,8±8,1%*^	<b>*p=0,004</b> <b>^p=0,004</b> #p=0,399
	Группа ПОЛТ 3Гр	91,6±3,4%	87,4±5,4%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	97,0±2,9%	91,6±5,9%^#	
T2b	Группа I	62,9±9,3%	32,0±12,4%*^	<b>*p=0,003</b> <b>^p=0,000</b> #p=0,645
	Группа ПОЛТ 3Гр	95,7±4,3%	80,9±14,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	92,0±4,5%	92,0±4,5%^#	
T2a-T2b	Группа I	65,6±6,1%	52,0±7,9%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,000</b> #p=0,336
	Группа ПОЛТ 3Гр	92,7±3,0%	86,2±5,2%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	94,3±2,8%	91,8±3,7%^#	
T3	Группа I	46,1±10,5%	46,1±10,5%*^	<b>*p=0,004</b> <b>^p=0,001</b> #p=0,838
	Группа ПОЛТ 3Гр	85,3±10,3%	85,3±10,3%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	85,4±5,7%	85,4±5,7%^#	
T3-T4	Группа I	42,6±9,7%	42,6±9,7%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,000</b> #p=0,882
	Группа ПОЛТ 3Гр	83,3±9,2%	83,3±9,2%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	85,5±5,7%	85,5±5,7%^#	

Таблица 3.24 Выживаемость без локорегионарного рецидива в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от уровня поражения регионарных лимфатических узлов.

Подгруппа Пациентов		ВБЛРР		Достоверность
		3 года	5 лет	
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%^#	

Полученные результаты (см. табл. 3.22 – табл. 3.27) демонстрируют крайне важную роль проведения ПОЛТ с точки зрения локорегионарного контроля заболевания, позволяя снизить количество местных рецидивов в два и более раза с 40-55% до 10-15% по сравнению с хирургическим лечением. Исключение представляют выделенные в классификации 2007 года опухоли до 2см (T1a) без регионарного метастазирования (pN0), у которых выполнена радикальная операция (R0). 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 так же эквивалентности их токсичности.

Таблица 3.25 Выживаемость без локорегионарного рецидива в сравниваемых группах больных НМРЛ

Подгруппа Пациентов		ВБЛРР		Достоверность
		3 года	5 лет	
Стадия IA	Группа I	95,0±5,9%	60,0±5,9%*^	<b>*p=0,027</b> <b>^p=0,049</b> <b>#p=0,758</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	100,0±0,0%	100,0±0,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	93,9±5,9%	93,9±5,9%^#	
Стадия IB	Группа I	76,5±9,4%	76,5±9,4%*^	<b>*p=0,263</b> <b>^p=0,067</b> <b>#p=0,348</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	92,7±5,0%	85,9±8,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	100,0±0,0%	93,1±6,7%^#	
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	Группа I	49,7±12,0%	33,1±15,7%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,001</b> <b>#p=0,089</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	100,0±0,0%	100,0±0,0%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	90,4±5,3%	90,4±5,3%^#	
Стадия IIB	Группа I	74,0±10,2%	64,2±12,8%*^	<b>*p=0,040</b> <b>^p=0,001</b> <b>#p=0,320</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	83,6±8,8%	74,4±11,7%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	91,5±4,7%	91,5±4,7%^#	
Стадия IIA-IIB	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	Группа I	43,2±8,8%	43,2±8,8%*^	<b>*p=0,000</b> <b>^p=0,001</b> <b>#p=0,979</b>
	Группа ПОЛТ 3Гр	83,9±8,5%	83,9±8,5%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	87,2±6,2%	87,2±6,2%^#	
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%^#	

Таблица 3.26 Выживаемость без локорегионарного рецидива в сравниваемых группах больных НМРЛ в зависимости от локализации и морфологического типа опухоли.

Подгруппа Пациентов		ВБЛРР		Достоверность
		3 года	5 лет	
Центральный рак	Группа I	52,1±6,6%	59,5±6,9%	*p=0,000 ^p=0,000 #p=0,281
	Группа ПОЛТ 3Гр	85,4±5,4%	80,6±6,9%	
	Группа ПОЛТ 2Гр	92,2±3,1%	90,0±3,8%	
Периферический рак	Группа I	75,9±5,1%	56,2±8,0%	*p=0,000 ^p=0,000 #p=0,324
	Группа ПОЛТ 3Гр	97,6±1,7%	93,5±4,3%	
	Группа ПОЛТ 2Гр	91,8±3,5%	91,8±3,5%	
Плоскоклеточный рак	Группа I	57,0±6,6%	45,5±8,0%	*p=0,000 ^p=0,000 #p=0,211
	Группа ПОЛТ 3Гр	86,7±4,6%	83,0±5,8%	
	Группа ПОЛТ 2Гр	93,6±2,6%	91,8±3,1%	
Аденокарцинома	Группа I	76,0±7,3%	54,9±11,8%	*p=0,002 ^p=0,004 #p=0,091
	Группа ПОЛТ 3Гр	97,3±2,7%	97,3±2,7%	
	Группа ПОЛТ 2Гр	89,7±4,9%	89,7±4,9%	

Таблица 3.27 Выживаемость без локорегионарного рецидива в сравниваемых группах больных НМРЛ с и без полихимиотерапией в адьювантном режиме.

Подгруппа Пациентов		ВБЛРР		Достоверность
		3 года	5 лет	
Без аПХТ	Группа I	70,8±5,0%	57,3±6,8%*^	*p=0,000 ^p=0,000 #p=0,694
	Группа ПОЛТ 3Гр	91,2±3,2%	88,1±4,4%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	92,6±2,7%	90,9±3,6%^#	
С аПХТ	Группа I	59,4±7,4%	46,0±8,9%*^	*p=0,000 ^p=0,000 #p=0,665
	Группа ПОЛТ 3Гр	94,2±4,5%	86,6±8,3%*#	
	Группа ПОЛТ 2Гр	90,5±4,6%	90,5±4,6%*^	

Одинаковые отдаленные результаты лечения в группе ПОЛТ 2Гр и группе ПОЛТ 3Гр свидетельствуют об одинаковой эффективности данных методик облучения, а так же эквивалентности их токсичности.

### **III.4 Регрессионный анализ общей выживаемости**

Для определения факторов прогноза различных показателей выживаемости для всех больных НМРЛ, включенных в исследование, был выполнен однофакторный и многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса. Изучалась роль следующих факторов прогноза выживаемости: пол, возраст, индекс Карновского на момент начала лечения, морфологический тип опухоли, локализация опухоли (центральный/периферический рак), распространенность первичной опухоли легкого (pT), уровень поражения регионарных лимфатических узлов (pN), стадия заболевания, объем хирургического лечения (пневмонэктомия/билобэктомия/лобэктомия/сегментэктомия), наличие полихимиотерапии в адъювантном режиме, наличие послеоперационной лучевой терапии. При однофакторном регрессионном анализе общей выживаемости для всех пациентов, включенных в исследование, выявлены следующие статистически значимые факторы прогноза, влияющие на общую выживаемости: возраст пациентов, индекс Карновского на момент начала лечения, локализация опухоли (центральный, периферический рак), характеристика первичной опухоли по критерию T, уровень поражения регионарных лимфатических узлов (pN), стадия заболевания, объем хирургического лечения. Однако при многофакторном регрессионном анализе только стадия заболевания ( $p=0,021$ ) и послеоперационная лучевая терапия ( $p=0,017$ ) оказались единственными статистически значимыми факторами прогноза общей выживаемости (табл. 3.28).

Табл. 3.28 Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ общей выживаемости больных НМРЛ.

Фактор прогноза	Общая выживаемость	
	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
Пол	p=0,299	
Возраст	p=0,061	
Индекс Карновского	p= <b>0,000</b>	
Морфология	p=0,216	
центральный/ периферический	p= <b>0,009</b>	
pT	p= <b>0,000</b>	
pN	p= <b>0,000</b>	
Стадия	p= <b>0,000</b>	p= <b>0,006</b>
Объем операции	p= <b>0,000</b>	
Химиотерапия	p=0,778	
ПОЛТ	p= <b>0,095</b>	p= <b>0,017</b>

Эти данные в очередной раз подчеркивают важную роль проведения послеоперационной лучевой терапии при комбинированном лечении НМРЛ, которая, наравне со стадией заболевания, является статистически значимым фактором прогноза для больных НМРЛ.

При однофакторном регрессионном анализе болезнь-специфичной выживаемости статистически (табл. 3.29) значимыми факторами прогноза являлись: индекс Карновского на момент начала лечения, локализация опухоли (центральный, периферический рак), характеристика первичной опухоли по критерию T, уровень поражения регионарных лимфатических узлов (pN), стадия заболевания, объем хирургического лечения и послеоперационная лучевая терапия. Точно так же, как и для общей выживаемости при многофакторном регрессионном анализе только стадия



заболевания ( $p=0,020$ ) и послеоперационная лучевая терапия ( $p=0,006$ ) оказались единственными статистически значимыми факторами прогноза болезнь-специфичной выживаемости.

Табл. 3.29 Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ болезнь-специфичной выживаемости больных НМРЛ.

Фактор прогноза	Болезнь-специфичная выживаемость	
	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
Пол	$p=0,450$	
Возраст	$p=0,118$	
Индекс Карновского	$p=0,000$	
Морфология	$p=0,477$	
центральный/ периферический	$p=0,012$	
pT	$p=0,000$	
pN	$p=0,000$	
Стадия	$p=0,000$	$p=0,020$
Объем операции	$p=0,000$	
Химиотерапия	$p=0,784$	
ПОЛТ	$p=0,043$	$p=0,006$

Для безрецидивной выживаемости возраст, индекс Карновского на момент начала лечения, характеристика первичной опухоли по критерию T, уровень поражения регионарных лимфатических узлов (pN), стадия заболевания, объем хирургического лечения и послеоперационная лучевая терапия являлись статистически значимыми факторами прогноза при однофакторном регрессионном анализе, а индекс Карновского на момент начала лечения ( $p=0,019$ ) и послеоперационная лучевая терапия ( $p=0,000$ ) – при многофакторном регрессионном анализе (табл. 3.30).

Табл. 3.30 Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ безрецидивной выживаемости больных НМРЛ.

Фактор прогноза	Безрецидивная выживаемость	
	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
Пол	p=0,617	
Возраст	p= <b>0,026</b>	
Индекс Карновского	p= <b>0,000</b>	p= <b>0,019</b>
Морфология	p=0,690	
центральный/ периферический	p=0,272	
pT	p= <b>0,000</b>	
pN	p= <b>0,000</b>	
Стадия	p= <b>0,000</b>	
Объем операции	p= <b>0,000</b>	
Химиотерапия	p=0,749	
ПОЛТ	p= <b>0,001</b>	p= <b>0,000</b>

При однофакторном регрессионном анализе выживаемости без локорегионарного рецидива статистически значимыми факторами прогноза являлись: возраст, локализация опухоли (центральный, периферический рак), характеристика первичной опухоли по критерию T, объем хирургического лечения и послеоперационная лучевая терапия (табл. 3.31). При многофакторном регрессионном анализе статистически значимыми факторами прогноза являлись возраст пациентов (p=0,027), локализация опухоли (центральный, периферический рак) (p=0,008) и послеоперационная лучевая терапия (p=0,000) оказалась единственными статистически значимыми факторами прогноза выживаемости без локорегионарного рецидива.

Табл. 3.31 Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ выживаемости больных НМРЛ без локорегионарного рецидива.

Фактор прогноза	Выживаемости без локорегионарного рецидива	
	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
Пол	p=0,869	
Возраст	p= <b>0,033</b>	<b>0,027</b>
Индекс Карновского	p=0,225	
Морфология	p=0,859	
центральный/ периферический	p= <b>0,040</b>	<b>0,008</b>
pT	p= <b>0,020</b>	
pN	p=0,402	
Стадия	p= <b>0,076</b>	
Объем операции	p= <b>0,035</b>	
Химиотерапия	p=0,847	
ПОЛТ	p= <b>0,000</b>	<b>0,000</b>

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 от проведения послеоперационной лучевой терапии, который нивелирует изначальную распространенность заболевания, повышая локорегионарный контроль и, возможно, вследствие этого, снижается частота отдаленного метастазирования.

### III.6 Анализ структуры рецидивов

Из 528 пациентов, включенных в исследование, прогрессирование заболевания наступило у 263 больных (49,8%). Из них, 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 НМРЛ (1,7%). У 48 пациентов

(9,1%) прогрессирование заболевания характеризовалось развитием сочетания отдаленных метастазов с локорегионарными рецидивами (рис 3.6).

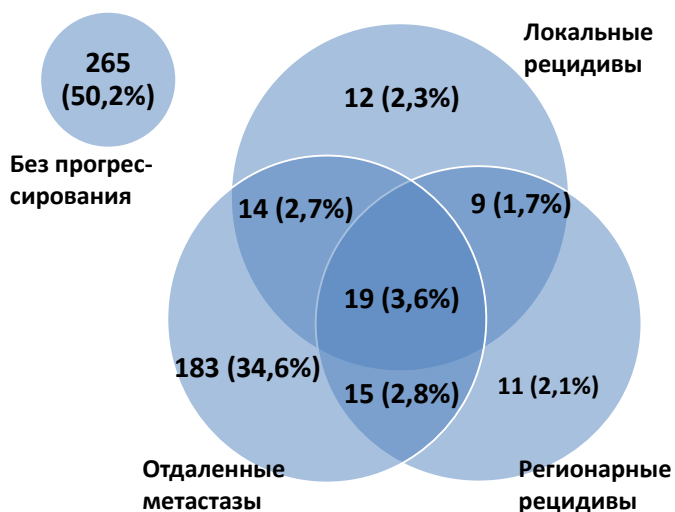


Рис. 3.6 Структура рецидивов у всех больных НМРЛ из исследования.

При анализе структуры рецидивов в группе хирургического лечения прогрессирование заболевания наступило у 104 из (59,8%) больных НМРЛ. Наиболее часто прогрессирование заболевания характеризовалось развитием отдаленных метастазов (28,2%) и их комбинация с локальным и региональными рецидивами (18,4%) (рис. 3.7).

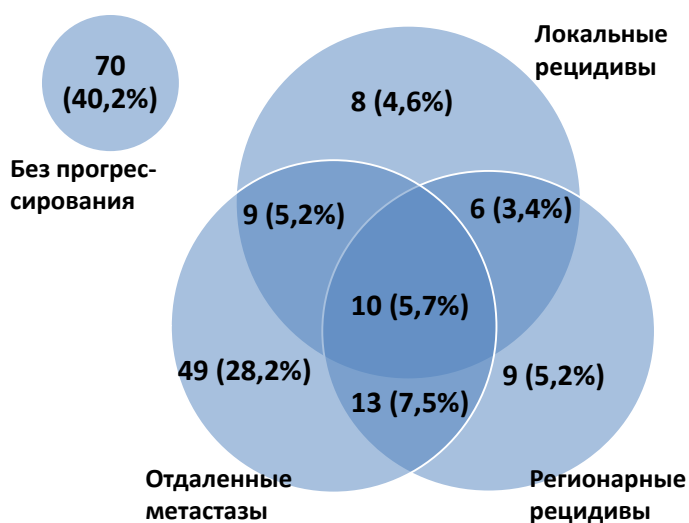


Рис. 3.7 Структура рецидивов у больных НМРЛ группы хирургического лечения.

В группе ПОЛТ 2Гр и группе ПОЛТ 3Гр прогрессирование заболевания наступило у 80 (46,%) и 79 (43,9%) пациентов, соответственно. Структуры рецидивов в данных группах исследования были схожи и характеризовались, в основном, развитием отдаленных метастазов (рис 3.8-3.9).

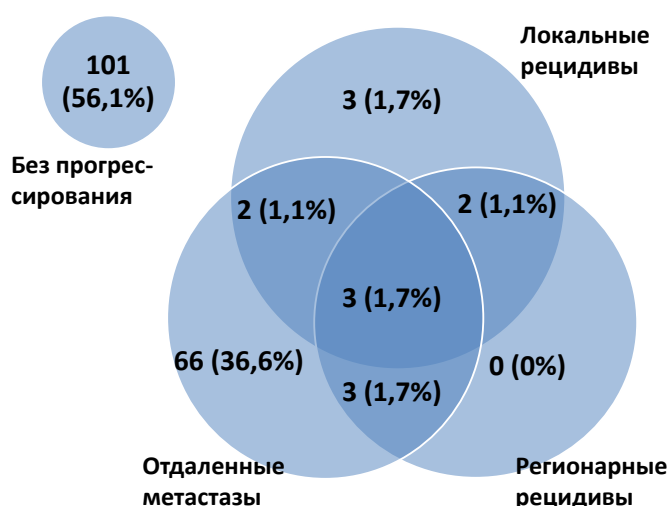


Рис. 3.8 Структура рецидивов у больных НМРЛ группы ПОЛТ 3Гр.

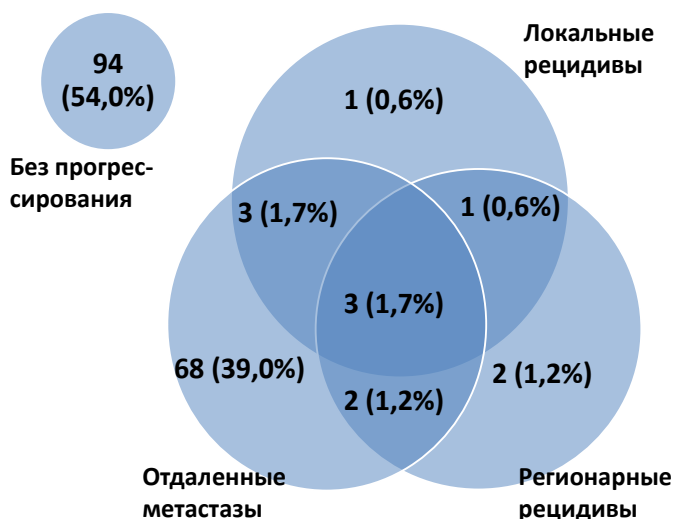


Рис. 3.9 Структура рецидивов у больных НМРЛ группы ПОЛТ 2Гр.

При анализе структуры отдаленных метастазов у всех пациентов из исследования наиболее частой локализацией рецидивов являлась центральная нервная система (13,6%), кости (12,5%), печень (7,2%), легкие (5,7%). Множественная локализация отдаленных метастазов диагностирована

у 8,3% больных НМРЛ. При сравнительном анализе локализации рецидивов по группам исследования, проведение ПОЛТ в не зависимости от режима фракционирования позволяло статистически значимо снизить количество локальных, регионарных и локорегионарных рецидивов по сравнению с группой хирургического лечения (табл. 3.32).

Табл. 3.32. 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 локорегионарных рецидивов при проведении лучевой терапии в адьювантном режиме. Также следует обратить внимание на отсутствие статистически значимых различий по количеству отдаленных метастазов между исследуемыми группами пациентов, следовательно, данные группы являются прогностически одинаковы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Рак легкого является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Ежегодно в мире диагностируется более 1 820 000 новых случаев рака легкого, что составляет около 13% от всех опухолевых заболеваний. Из них примерно 80% приходится на немелкоклеточный гистологический вариант данного новообразования. Также, рак легкого занимает ведущие позиции в структуре смертности населения от онкологических заболеваний в мире, составляя 19,4% (около 1 600 000 случаев смерти от рака легкого в год) от общего количества смертей от злокачественных новообразований .

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.

При местно-распространенном раке легкого используются все существующие методы лечения — хирургический, лучевой, лекарственный, и тактика лечения зависит от стадии заболевания и общего состояния пациента. При этом вопрос о сочетании и последовательности их применения изучен не до конца и продолжает обсуждаться. Но общепризнанным считается, что для пациентов с немелкоклеточным раком легкого, при отсутствии отдаленных метастазов, хирургическое лечение является самой эффективной методикой лечения.

Послеоперационная лучевая терапия при комбинированном лечении НМРЛ преследует цель улучшения локорегионарного контроля заболевания и, вследствие этого, возможное увеличение продолжительности жизни пациентов. Однако в настоящее время роль ПОЛТ изучена не до конца и продолжает обсуждаться в научных кругах.

Следует отметить, что техническое усовершенствование аппаратуры лучевой терапии, улучшение методик подготовки к облучению (КТ-топометрия, компьютеризированные системы 3D-дозиметрического планирования)

способствует улучшению отдаленных результатов лечения и качества жизни онкологических больных. В связи с этим возникла необходимость дать новую оценку такой методики лечения, как послеоперационная лучевая терапия больных НМРЛ.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности комбинированного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с использованием послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования.

В соответствие с целью исследования были сформированы следующие задачи: сравнить отдаленные результаты лечения больных немелкоклеточным раком легкого после хирургического и комбинированного лечения с использованием послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования; сравнить отдаленные результаты и экономическую эффективность комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого с использованием послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего и классического фракционирования; сравнить токсичность послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего и классического фракционирования при комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого; сравнить структуру рецидивов после хирургического и комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого с использованием послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования.

В исследовании проанализированы результаты лечения 528 первичных больных немелкоклеточным раком легкого IA-IIIВ стадией, которым в РНЦРР в период с 1995 по 2015 год было выполнено радикальное хирургическое лечение в самостоятельном плане или в сочетании с лучевой терапией.

Все пациенты были разделены на 3 группы исследования в зависимости от тактики проведенного лечения:



- I группа - 174 больных, которым выполнялось только хирургическое лечение.
- II группа (ПОЛТ 2Гр) - 174 пациента, которым после радикального хирургического лечения проводился курс послеоперационной лучевой терапии с РОД-2Гр до СОД-44Гр.
- III группу (ПОЛТ 3Гр) составил 180 больной НМРЛ, которым проводилась послеоперационная лучевая терапия в режиме среднего фракционирования с РОД-3Гр до СОД-36-39Гр.

Для формирования базы данных исследования изучались амбулаторные карты и истории болезни пациентов. В ходе исследования оценивались следующие характеристики больных НМРЛ: пол, возраст (на момент проведения хирургического лечения), вес, пациентов, общее состояние (по индексу Карновского до начала лечения и при последующих контрольных обследованиях), наличие сердечно-сосудистых заболеваний и патологии со стороны дыхательной системы, а так же локализация опухоли и распространенность заболевания (по данным компьютерной томографии и/или рентгенологического исследования органов грудной клетки), гистологический тип опухоли, стадия заболевания по классификации TNM 2007 года.

До начала лечения и при последующих наблюдениях всем пациентам проводилось обследование в объеме фибробронхоскопии, компьютерной томографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ шейно-над-подключичных лимфатических узлов, спирография, ЭКГ, ЭХО-КГ. Во всех случаях диагноз был морфологически подтвержден до начала лечения.

Группу I составили 174 больных (136 мужчины и 38 женщин) IA-IIIВ стадией НМРЛ, которым проводилось только радикальное хирургическое лечение без применения послеоперационной лучевой терапии. Возраст больных в данной группе варьировался от 27 до 77 лет с медианой – 59 лет. Сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы была выявлена у 52,9%

больных, со стороны дыхательной системы – у 71,3% пациентов. При оценке общего состояния индекс Карновского составил 100 баллов для 41 пациента, для 86 больных НМРЛ – 90 баллов, для 45 и 2 пациентов – 80 и 70 баллов, соответственно. Неоадьювантная химиотерапия на базе препаратов платины проводилась 16 (9%) больным НМРЛ. Хирургическое лечение выполнялось в объеме пульмонэктомии, билобэктомии, лобэктомии с билатеральной медиастиальной лимфодиссекцией, либо сегментэктомии. По данным гистологического исследования послеоперационного материала аденокарцином была выявлена у 30% больных НМРЛ, плоскоклеточный рак – у 46% и другие типы опухолей – у 24% пациентов. Также, по данным гистологического исследования отсутствие метастазов НМРЛ в регионарных лимфатических узлах (pN0) было подтверждено у 58% пациентов, поражение лимфатических узлов ипсилатерального корня легкого (pN1) обнаружено в 21% случаев, а медиастиальных лимфатических узлов (pN2) – у 21% больных НМРЛ. Адьювантная химиотерапия на базе препаратов платины проведена 54 (31%) пациентам. Медиана наблюдения составила – 2,17 года. В группу ПОЛТ 2Гр были включены 174 больных (158 мужчины и 16 женщин) IA-IIIВ стадией НМРЛ, которым после радикального 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. Возраст пациентов варьировался от 30 до 74 лет с медианой – 55 лет. Сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы была выявлена у 68,4% больных, со стороны дыхательной системы – у 79,9% пациентов. При оценке общего состояния индекс Карновского составил 100 баллов для 6 пациента, для 100 больных НМРЛ – 90 баллов, для 62 и 6 пациентов – 80 и 70 баллов, соответственно. Неоадьювантная химиотерапия на базе препаратов платины проводилась 17 (11%) больным НМРЛ. Хирургическое лечение выполнялось в объеме пульмонэктомии, билобэктомии, лобэктомии с билатеральной медиастиальной лимфодиссекцией, либо сегментэктомии. По данным

гистологического исследования послеоперационного материала аденокарцином была выявлена у 32% больных НМРЛ, плоскоклеточный рак – у 66% и другие типы опухолей – у 4% пациентов. Также, по данным гистологического исследования отсутствие метастазирования НМРЛ в регионарных лимфатических узлах (pN0) было подтверждено у 60% пациентов, поражение лимфатических узлов ипсилатерального корня легкого (pN1) обнаружено в 23% случаев, а медиастинальных лимфатических узлов (pN2) – у 17% больных НМРЛ. Лучевая терапия начиналась через 11 – 84 дней после операции, с медианой 23 дня. Основной причиной увеличения интервала времени между хирургическим лечением и началом ПОЛТ являлось проведение химиотерапии. Продолжительность курса лучевой терапии составила 30 дней. Облучение проводилось на гамма-аппарате «Рокус-АМ», ЛУЭ CLINAC 2100 C/D, ЛУЭ TrueBeam с применением статических полей облучения. Адьювантная химиотерапия на базе препаратов платины проводилась в 33% случаев. Медиана наблюдения составила – 2,79 года.

В ПОЛТ 3Гр включено 180 больной (151 мужчина и 29 женщин) IA-IIIВ стадией НМРЛ, которым после радикального 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. Возраст больных варьировался от 29 до 78 лет с медианой – 60 лет. Сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы была выявлена у 64,2% больных, со стороны дыхательной системы – у 88,8% пациентов. При оценке общего состояния индекс Карновского составил 100 баллов для 21 пациента, для 78 больных НМРЛ – 90 баллов, для 65 и 16 пациентов – 80 и 70 баллов, соответственно. Неоадьювантная химиотерапия на базе препаратов платины проводилась 24 (13%) больным НМРЛ. Хирургическое лечение выполнялось в объеме пульмонэктомии, билобэктомии, лобэктомии с билатеральной медиастинальной лимфодиссекцией, либо сегментэктомии. Во всех случаях проводилось

гистологическое исследование послеоперационного материала, по данным которого аденокарцином была выявлена у 29% больных НМРЛ, плоскоклеточный рак – у 53% и другие типы опухолей – у 18% пациентов. Также, по данным гистологического исследования отсутствие метастазирования НМРЛ в регионарных лимфатических узлах (pN0) было подтверждено у 39% пациентов, поражение лимфатических узлов ипсилатерального корня легкого (pN1) обнаружено в 33% случаев, а медиастинальных лимфатических узлов (pN2) – у 28% больных НМРЛ. Лучевая терапия начиналась через 12 – 155 дней после операции, с медианой 26 дней. Основной причиной увеличения интервала времени между хирургическим лечением и началом ПОЛТ являлось проведение полихимиотерапии. Продолжительность курса лучевой терапии составила 16 дней. Облучение проводилось на гамма-аппарате «Рокус-АМ», ЛУЭ CLINAC 2100 C/D, ЛУЭ TrueBeam с применением статических полей облучения. Адьювантная химиотерапия на базе препаратов платины проводилась в 38% случаев. Медиана наблюдения составила - 2 года.

При сравнительном анализе исследуемых групп в группе ПОЛТ 3Гр пациентов с опухолями легкого от 3 до 5см (pT2a) было статистически значимо больше, а с опухолями до 1 см (pT1a) статистически значимо меньше по сравнению с группой хирургического лечения. В группе I пациентов без метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (pN0) и с IA стадией заболевания было статистически значимо больше, а пациентов с метастазами рака легкого в лимфатические узлы корня (pN1) и со ПА стадией заболевания было статистически значимо меньше, чем в группе ПОЛТ 3Гр, что дает возможность высказаться о более лучшем прогнозе для группы хирургического лечения в целом. Однако, между подгруппами пациентов с поражением медиастинальных лимфатических узлов (pN2) и с IB, IВ-IIIВ стадиями заболевания статистически достоверных различий выявлено не было. По гистологическому типу опухоли достоверных различий между исследуемыми группами не было.

Хирургическое лечение в объеме лобэктомии выполнялось статистически значимо чаще в группе I по сравнению с группой ПОЛТ 3Гр. В остальном, по объему хирургического лечения, а так же по частоте проведения адьювантной полихимиотерапии исследуемые группы не различались.

Подготовка к лучевой терапии заключалась в проведение топометрии на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе. Двухмерное дозиметрическое планирование лучевой терапии осуществлялось с использованием программы «Тонкий луч». Объемное дозиметрическое планирование лучевой терапии проводилось с помощью программ Oncentra MasterPlan и Eclipse. В объем облучения после пульмонэктомии включались культя бронха, бифуркационные, паратрахеальные гомолатеральные лимфатические узлы и контралатеральные паратрахеальные лимфоузлы, расположенные не более чем в 1,5 см от трахеи в сторону оставшегося легкого, что позволяло избегать даже незначительных лучевых повреждений здорового легкого. При лоб-, билобэктомии, а так же сегментэктомии к облучаемому объему добавлялись лимфатические узлы ипсилатерального корня легкого. При локализации опухоли в верхней или средней доле легкого нижняя граница полей облучения проходила дистальнее бифуркации трахеи на 3см. При нижнедолевой локализации рака легкого нижняя граница облучаемого объема обычно располагалась на 4,5см каудальнее бифуркации трахеи. Различия в уровне нижней границы облучаемого объема в зависимости от локализации первичной опухоли обусловлены особенностями лимфооттока при различных локализациях опухолей легкого. Таким образом, основной массив функционально значимого миокарда находился вне облучаемого объема. Верхней границей полей облучения являлся 2R и 2L лимфатические зоны средостения по IASLC.

В клинический объем облучения (CTV) при органосохраняющей операции включалась культя бронха, ипсилатеральный корень легкого и лимфатические зоны средостения (верхняя и нижняя паратрахеальная справа и слева (2R, 2L, 4R, 4L), превазкулярная (3a), ретротрахеальная (3p),

субаортальная (5), парааортальная (6), бифуркационная (7) по IASLC (рис. 2.1). В СТВ 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 в не зависимости от объема хирургического лечения. Планируемый объем облучения (PTV) был больше СТВ на 5мм и определялся с учетом экскурсии грудной клетки при дыхании и возможной погрешности при укладке пациента на лечебном столе. Для облучаемого объема РОД нормировалась по 90-95% изодозе. Подготовка к лучевой терапии и реализация программы облучения в обеих группах с использованием послеоперационной лучевой терапии была идентична. В группе ПОЛТ 3Гр лучевая терапия проводилась с РОД-3Гр по 90-95% изодозе за 12 фракций, один раз в день, 5 дней в неделю, до СОД-36-39Гр ( $EQD2=43,2-46,8$ Гр,  $\alpha/\beta=3$ ). Лучевая терапия до СОД - 39Гр проводилась в тех случаях, когда по данным рентгенологических методов исследования при исходном стадировании заболевания определялось наличие поражения лимфатических узлов средостения. При подсчете эквивалентности использованного режима лучевой терапии классическому режиму фракционирования с РОД 2Гр ежедневно, 5 фракций в неделю, по рекомендации JoinerM.C., BentzenS.M. использовалась формула  $EQD2 = D(d+\alpha/\beta)/(2+\alpha/\beta)$ , где  $EQ2$  – суммарная очаговая доза, подведенная фракциями по 2Гр и эквивалентная по биологическому эффекту суммарной очаговой дозе D использованного режима облучения фракциями по dГр. Коэффициент  $\alpha/\beta$  был принят равным 3, что соответствует его значению для лучевых повреждений легких и медленно растущих опухолей. В группе ПОЛТ 2Гр послеоперационная лучевая терапия проводилась в режиме классического фракционирования с РОД-2Гр по 90-95% изодозе за 22 фракций, один раз в день, 5 дней в неделю, до СОД-44Гр. При выборе плана лучевой терапии обязательным условием являлась приемлемая дозная нагрузка на критические органы, при оценке которой использовались

следующие стандарты QUANTEC. Для оценки проявления ранней и поздней токсичности лучевой терапии со стороны органов риска использовались шкалы RTOG/EORTC.

При оценке отдаленных результатов лечения использовались следующие показатели выживаемости:

А) Общая выживаемость (ОВ)– промежуток времени от начала лечения до смерти больного от любой причины.

Б) Болезнь-специфичная выживаемость (БСВ) – промежуток времени от начала лечения до смерти больного от рака легкого.

В) Безрецидивная выживаемость (БРВ)- промежуток времени от начала лечения до момента обнаружения 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.

Также изучалась структура рецидивов, в которой рассматривались случаи локального рецидива заболевания (в зоне оперативного вмешательства), регионарного рецидива (в регионарных лимфатических узлах), а также отдаленного метастазирования и их сочетания между собой путем построения диаграммы Венна.

При проведении ПОЛТ наиболее часто наблюдались лучевые реакции со стороны пищевода и легочной ткани (Табл. 3.1). 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. 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. 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 в зоне облучения. 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. Полученная приемлемая токсичность послеоперационной лучевой терапии как при обычном так и при среднем фракционировании, обусловлена в первую очередь величиной СОД. При описании токсичности лучевой терапии, большинство авторов указывают на величину СОД, как на основной фактор риска пульмонита. Дозы свыше 50-54Гр резко увеличивают вероятность тяжелого пульмонита. Как уже указывалось выше (см. гл.2) в нашем исследовании использовались СОД в относительно безопасном интервале 43-50Гр и полученный нами уровень легочной токсичности соответствует литературным данным. Ранних лучевых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в виде развития перикардита ни в одном случае в процессе лечения и в течении 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 ни в одном случае.

При сравнительном анализе отдаленных результатов лечения в целом по группам исследования отмечалась некоторая тенденция к увеличению как 5 летней общей выживаемости в группе ПОЛТ 2Гр и ПОЛТ 3Гр по сравнению с группой хирургического лечения ( $50,8 \pm 4,0\%$  и  $51,0 \pm 4,9\%$  против  $46,4 \pm 4,6\%$ ,  $p=0,245$  и  $p=0,092$ , соответственно), так и 5 летней болезнью-специфичной выживаемости ( $53,8 \pm 4,1\%$  и  $54,8 \pm 4,8\%$  против  $48,8 \pm 4,5\%$ ,  $p=0,185$  и  $p=0,082$ , соответственно). Незначительная разница между показателями 5-летней ОВ и 5-летней БСВ внутри групп ПОЛТ 2Гр (3%) и ПОЛТ3Гр (3,8%), сравнивая с разницей данных показателей в группе



хирургического лечения (2,2%) свидетельствует об отсутствии повышения количества смертей от сопутствующих заболеваний и, следовательно, об отсутствии значимой токсичности послеоперационной лучевой терапии. Одинаковые показатели общей 5-летней общей выживаемости между группами ПОЛТ 2Гр и ПОЛТ3Гр подтверждают идентичный терапевтический эффект послеоперационной лучевой терапии в режиме гипофракционирования и отсутствие повышения токсичности лечения в следствии эскалации РОД. Хочется обратить внимание на тот факт, что эффект послеоперационной лучевой терапии в отношении общей выживаемости составляет величину, вполне сопоставимую с эффектом химиотерапии при немелкоклеточном раке легкого (+4-5% 5-летней выживаемости).

Безрецидивная выживаемость и выживаемость без локорегионарного рецидива была статистически значимо выше в группе ПОЛТ 2Гр и группе ПОЛТ 3Гр по сравнению с группой I (5-летняя БРВ  $52,7 \pm 4,0\%$  и  $49,5 \pm 4,3\%$  против  $30,4 \pm 4,1\%$ ,  $p=0,001$  и  $p=0,005$ , соответственно; 5-летняя ВБЛРР  $90,7 \pm 2,7\%$  и  $87,9 \pm 3,9\%$  против  $54,8 \pm 5,2\%$ ,  $p=0,000$  и  $p=0,005$ , соответственно). Между группами с использованием ПОЛТ статистически значимых различий в данных показателях выживаемости получено не было, что так же свидетельствует об одинаковой эффективности данных методик лечения. Повышение локального контроля заболевания в течение 5 лет до 90% мы и считаем наиболее важным аспектом применения ПОЛТ, который и позволяет улучшить отдаленные результаты лечения больных НМРЛ.

При сравнительном анализе показателей 5-летней общей выживаемости по подгруппам пациентов в зависимости от демографических характеристик больных (табл. 3.3) 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 НМРЛ (62%), в то время как в группе хирургического лечения - только у 7 пациенток (18%) было выявлено поражение регионарных лимфатических узлов ( $p=0,03$ ). Следовательно, подгруппа женщин из группы ПОЛТ была прогностически хуже по сравнению с группой контроля, что так же нужно учитывать при анализе остальных показателей выживаемости (БСВ, БРВ, ВБЛРР). 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 контроля, что также свидетельствует об отсутствии значимой токсичности лечения. В зависимости от размеров первичной опухоли, 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, а при T3-T4 проведение лучевой терапии в адьювантном режиме статистически значительно повышает общую выживаемость (5-летняя ОВ ПОЛТ 2Гр и ПОЛТ 3Гр против группы хирургического лечения -  $40,1\pm 7,0\%$  и  $52,9\pm 10,5\%$  против  $22,5\pm 7,3\%$ ,  $p=0,007$  и  $p=0,016$ , соответственно). При сравнительном анализе показателей общей выживаемости по подгруппам пациентов в зависимости от параметров опухоли проведение ПОЛТ позволяет статистически значимо повысить общую выживаемость в прогностически неблагоприятных группах (pN1-pN2, IIА-IIIВ стадиях). 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. Между подгруппами пациентов с проведения адьювантной полихимиотерапии наблюдалась тенденция к повышению общей выживаемости у больных НМРЛ, которым проводилась ПОЛТ. Данные результаты могут быть связаны, прежде всего, с тем, что химиотерапия проводилась в основном пациентам с более поздними стадиями заболевания (IIA-IIIВ, pN1-pN2), при которых проведение 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 пациентов с ПОЛТ 2Гр и 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-IIIВ стадия). Так же, как и при оценке общей выживаемости, терапевтический эффект ПОЛТ нарастал по мере повышения распространенности опухолевого процесса по стадиям заболевания. При проведении химиотерапии в адьювантном режиме наблюдается тенденция к повышению болезнь-специфичной выживаемости в подгруппах пациентов с послеоперационной лучевой терапией, что, как и для общей выживаемости, может объясняться терапевтическим эффектом

ПОЛТ при большей местной распространенности заболевания (IIA-IIIВ стадии, pN1-pN2).

При анализе безрецидивной выживаемости проведение ПОЛТ статистически значимо повышает данный показатель в подгруппе пациентов старше 60 лет, при любом индексе Карновского, у пациентов мужского пола, в подгруппе больных НМРЛ с критерием T2a-T2b, T3-T4, при поражении регионарных лимфатических узлов (pN1-pN2), при IIA-IIIВ стадии заболевания, периферической локализации. При плоскоклеточном раке легкого локорегионарные рецидивы возникают чаще, по сравнению с аденокарциномой, в то время, как отдаленное метастазирование имеет обратную характеристику и чаще встречается при железистом типе опухоли. В свете этих данных кажется 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 положительного эффекта при аденокарциноме. Выявленные тенденции и статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости в подгруппах пациентов ПОЛТ с и без проведения адьювантной полихимиотерапии обусловлены, главным образом, непосредственным снижением числа локорегионарных рецидивов заболевания при проведении лучевой терапии, и, вследствие этого, возможным уменьшением частоты отдаленного метастазирования из зон местных рецидивов.

При сравнительном анализе выживаемости без локорегионарного рецидива проведение ПОЛТ позволяет статистически значимо повысить локорегионарный контроль заболевания во всех подгруппах больных НМРЛ. 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 так же эквивалентности их токсичности.

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. 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 от проведения послеоперационной лучевой терапии, который нивелирует изначальную распространенность заболевания, повышая локорегионарный контроль и, возможно, вследствие этого, снижается частота отдаленного метастазирования.

Из 528 пациентов, включенных в исследование, прогрессирование заболевания наступило у 263 больных (49,8%). Из них, 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 НМРЛ (1,7%). У 48 пациентов (9,1%) прогрессирование заболевания характеризовалось развитием сочетания отдаленных метастазов с локорегионарными рецидивами. При анализе структуры рецидивов в группе хирургического лечения

прогрессирование заболевания наступило у 104 из (59,8%) больных НМРЛ. 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 исследования, проведение ПОЛТ в не зависимости от режима фракционирования позволяло статистически значимо снизить количество локорегионарных рецидивов в среднем на 25% (с 32% до 5,7% в группе ПОЛТ2Гр и 7,6% в группе ПОЛТ 3Гр) по сравнению с группой хирургического лечения.

Помимо терапевтического и токсического эффекта ПОЛТ в режиме гипофракционирования была оценена ее экономическая эффективность. Эскалация РОД до 3Гр при проведении послеоперационной лучевой терапии позволяет сократить длительность пребывания пациента в стационаре на 43,3%-47,7%. Также следует отметить, что уменьшение количества сеансов лучевой терапии при использовании гипофракционирования позволяет снизить нагрузку на аппараты лучевой терапии в среднем на 40,9%-46,5% по сравнению со стандартной методикой послеоперационной лучевой терапии. Увеличение оборота койки и пропускной способности аппаратов лучевой терапии при использовании послеоперационной лучевой терапии в режиме гипофракционирования с экономической точки зрения делают данную методику облучения более перспективной по сравнению с адьювантной лучевой терапией в режиме стандартного фракционирования.

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 ( $EQD2=43,2-46,8$ Гр,  $\alpha/\beta=3$ ) 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 так же 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 IIА-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:

- 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.
- 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), преэзофагеальная (8) зона.

- Верхняя доля левого легкого - верхняя и нижняя паратрахеальная зона справа и слева (2R, 2L, 4R, 4L), превазкулярная (3а), ретротрахеальная (3р), субаортальная (5), парааортальная (6), бифуркационная (7) зона.
- 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), презофагеальная (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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вальков М.Ю., Скрипач Ю.В., Соловьева Е.П. с соавт. Методы лечения и исходы при местно-распространенном раке легкого III стадии: популяционный анализ. // Вестник РНЦРР. – 2014. – №9. – стр.9.
2. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак лёгкого. // М.: Радикс. – 1994. – С. 216-217.
3. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Современные аспекты эпидемиологии, семиотики и лечения рака легкого. // Тер. арх. – 1990. – Т.10. –С. 58–63.
4. Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Статистика рака легкого в России. // Вестник Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. – 1996. – Т.2. – С. 3–12.
5. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Даценко П.В. Выбор программ лучевой терапии при глиомах высокой степени злокачественности. // Нейрохирургия. – 2013. – Т.4. – С. 26-32.
6. Каприн А.Д., Сстаринский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году. // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2015. ISBN 978-5-85502-205-6
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2015. ISBN 978-5-85502-210-0
8. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Бойко А.В. с соавт. Хирургическое и комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком легкого IIIA-B стадии. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – Т.5. – С. 4-9.
9. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В. с соавт. К вопросу о стандартах лечения больных немелкоклеточным раком легкого с

- регионарными внутригрудными метастазами. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2014. – Т.2. – №2. – С. 3-7.
10. Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Иванова И.Н. с соавт. Результаты применения режима ускоренного гиперфракционирования в лечении немелкоклеточного рака легкого. // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Т.2. – С. 11-14.
  11. Миллер С.В., Тузиков С.А., Завьялов А.А. с соавт. Анализ осложнений комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого. // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – Т.4. – С. 50-56.
  12. Петерсон Б.Е. Рак легкого. // М. Медицина. – 1971. – С.24-26.
  13. Паршин В.Д., Белов Ю.В., Выжгина М.А. Хирургия злокачественных опухолей легкого у больных старше 70 лет. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – №10. – С. 11-16.
  14. Михина З.П., Горбунова В.А., Ткачев С.И. с соавт. Современная химиолучевая терапия больных с немелкоклеточным раком легкого. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Т.57. – №2. – С. 26-30.
  15. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. // М.: Медицина. – 1987. – стр.302.
  16. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого. // М.: ГЕОТАР-Медиа. – 2012. – стр. 120.
  17. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И.. Рак легкого. // Практическая пульмонология. – 2008. – №4. – С. 3-9.
  18. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Вурсол Д.А. Расширенные и комбинированные операции при местно-распространенном немелкоклеточном раке легкого. // Российский онкологический журнал. – 2007. – №2. – С. 9-14.
  19. Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Колбанов К.И. Хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т.87. – №12. – С. 12-20.

20. Трофимова О.П., Кубасова И.Ю., Ткачев С.И. с соавт. Опыт проведения ускоренного частичного облучения молочной железы после органосохраняющих операций у больных ранним раком молочной железы. Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2014. – Т. 59. – №1. – С. 57–64.
21. Харченко В.П., Волохов В.Э. Комбинированное лечение больных раком легкого. // Материалы научной работы по онкологии. – 1966. –С. 38-42.
22. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого. Руководство для врачей. // М.: Медицина. – 1994. – стр. 92.
23. Харченко В.П., Хмелевский Е.В. Комбинированное и хирургическое лечение рака легкого. // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Ростов-на-Дону. – 2004. – Т.1. – стр. 111.
24. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д. Хирургическое и комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого. // Вопросы онкологии. – 2009. – 55. – Т.4. – С. 455-458.
25. Харченко В.П., Сотников В.М., Паньшин Г.А. с соавт. Проблема дозы в современной лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2010. – Т. 52. – №3. – С. 61–70.
26. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Гавришвили А.А., Васильев О.А. Хирургическое и комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого. // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2005. – Т. 29. – №1. – С. 13–16.
27. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Паньшин Г.А. Комбинированное и хирургическое лечение больных раком легкого. // Вестник Московского Онкологического Общества. – 2009. – №9. – стр. 5.
28. Черных А.В. Непосредственные результаты хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого. // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2007. – Т.30. – С. 45–47.

29. Черных А.В., Агафонова Л.В. Обоснование систематической медиастинальной билатеральной лимфодиссекции в хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010 . – Т. 3. – №2. – С. 129–132.
30. Чхиквадзе В.Д. Комбинированное и хирургическое лечение рака легкого // дис. док. мед. наук. – Москва. – 1990. – С. 222-223.
31. Яблонский П.К., Петров А.С. Видеомедиастиноскопия и другие методы N-стадирования в хирургии рака легкого // Геотар-Медиа. – 2015. – С. 26-28.
32. Abbattucci J.S., De Lozier T., Quint R. et al. Radiation myelopathy of the cervical spinal cord. Time, dose, and volume factors. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1978. – V.4. – P. 239–248.
33. Adams M.J., Hardenbergh P.H., Constine L.S. et al. Radiation-associated cardiovascular disease. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2003. – V.45. – P. 55–75.
34. Arriagada R., Auperin A., Burdett S. et al. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy in operable non-small-cell lung cancer: Two meta-analyses of individual patient data. // Lancet. – 2010. – V.375. – P. 1267–1277.
35. Astudillo J., Conill C. Role of postoperative radiation therapy in stage IIIa non-small cell lung cancer. // Ann. Thorac Surg. – 1990. – V.50. – №4. – P. 618–623.
36. Baumann M, Zips D, Appold S. Radiotherapy of lung cancer: Technology meets biology meets multidisciplinary. // Radiother. Oncol. – 2009. – V.91. – P. 279–281.
37. Billiet C., Decaluwe H., Peeters S. et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: A meta-analysis. // Radiother. Oncol. – 2013. – V.110. – №1. – P. 3-8.

38. Billiet C., Gouw Z., Defraene G. et al. Postoperative radiotherapy in resected ypN2 stage III-N2 non-small cell lung cancer: can modern conformal radiotherapy compensate for the poor outcome? // *Annals of Oncology*. – 2014. – V.25. – №4. – P. 417–425.
39. Bonner JA. The role of postoperative radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung carcinoma: seeking to optimize local control and survival while minimizing toxicity. // *Cancer*. – 1999 . – V. 86. – P. 195–196.
40. Borst G.R., de Jaeger K., Belderbos J.S.A., Burgers S.A., Lebesque J.V. Pulmonary function changes after radiotherapy in non-small cell lung cancer patients with long-term disease-free survival. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – V.62. – P. 639-644.
41. Butof R., Kirchner K., Appold S. et al. Potential clinical predictors of outcome after postoperative radiotherapy of non-small cell lung cancer. // *Strahlenther Onkol.* – 2014. – V.190. – №3. – P. 263-269.
42. Carmel R.J., Kaplan H.S. Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumour eradication, and complications. // *Cancer*. – 1976 . – V.97. – P. 2813–2825.
43. Cattaneo G.M., Passoni P., Longobardi B. Dosimetric and clinical predictors of toxicity following combined chemotherapy and moderately hypofractionated rotational radiotherapy of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. // *Radiother. Oncol.* – 2013. – V.108. – P. 66-71.
44. Choi N.C., Grillo H.C., Gardiello M., Scannell J.G., Wilkins E.W. Jr. Basis for new strategies in postoperative radiotherapy of bronchogenic carcinoma. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1980. – V.6. – P. 31–35.
45. Choi Y., Lee I. J., Lee C. Y. et al. Multi-institutional analysis of T3 subtypes and adjuvant radiotherapy effects in resected T3N0 non-small cell lung cancer patients. // *Radiat. Oncol J.* – 2015. – V.33. – №2. – P. 75-82.



46. Chung C.K., Stryker J.A., O'Neill M. Jr. et al. Evaluation of adjuvant postoperative radiotherapy for lung cancer. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1982. – V.8. – P. 1877–1880.
47. Corso C.D., Rutter C.E., Wilson L.D. et al. Re-evaluation of the Role of Postoperative Radiotherapy and the Impact of Radiation Dose for Non–Small-Cell Lung Cancer Using the National Cancer Database. // *J. Thorac. Oncol.* – 2015. – V.10. – P. 148–155.
48. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – V.31. – №.5. – P. 1341–1346.
49. Curran W Jr., Scott C., Langer C., et al. Phase III comparison of sequential vs. concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small cell lung cancer: Initial report of RTOG 9410. // *Proc. ASCO.* – 2000.– V.19. – P. 484.
50. Danga J., Lia G., Zangb S., Zhanga S., Yao L. Comparison of risk and predictors for early radiation pneumonitis inpatients with locally advanced non-small cell lung cancer treatedwith radiotherapy with or without surgery. // *Lung Cancer.* – 2014. – V.86. – P. 329–333.
51. Dautzenberg B., Arriagada R., Chammard A.B. et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. // *Cancer.* – 1999. – V.86. – №2. – P. 265–273.
52. Debevec M., Bitenc M., Vidmar S., Rott T., Orel J., Strojan P. et al. Postoperative radiotherapy for radically resected N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC): Randomised clinical study 1988-92. // *Lung Cancer.* – 1996. – V.14. – №1. – P. 99-107.

53. Denekamp J., Bartelink H., Rubin P. Correction for the use of the SOMA LENT tables. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1996. – V.35. – №2. – P. 417.
54. Di Biase S.J., Werner-Wasik M., Croce R. et al. Standard off-cord lung oblique fields do not include the entire mediastinum: A computed tomography simulator study. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2000. – V. 23. – P. 249–252.
55. Dieleman E.M.T, Senan S., Vincent A. et al. Four-dimensional computed tomographic analysis of esophageal mobility during normal respiration. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – V.67. – P. 775–780
56. Douillard J.Y., Rosell R., De Lena M. et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomised controlled trial. // *Lancet Oncol.* – 2006. – V.7. – №9. – P. 719–727.
57. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. // *Lancet.* – 2005. – V.366. – P. 2087–2106.
58. Feng W., Fu X., Cai X. et al. Patterns of local-regional failure in completely resected stage IIIa(N2) non-small cell lung cancer cases: implications for postoperative radiation therapy clinical target volume design. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – V.88. – №5. – P. 1100-1107.
59. Feng Q.F., Wang M., Wang L.J. et al. A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: A randomized trial. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – P.47. – №4. – P. 925–929.
60. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. // *International Journal of Cancer.* – 2010. – V.127. – P. 2093-2094.

61. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. // *Int. J. Cancer.* – 2015 . –V.136. – №5. – P. 359-386.
62. Fowler J.F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. // *Br. J. Radiol.* – 1989. – V.62. – P. 679-694.
63. Gagliardi G., Constine L.S., Moiseenko V. et al. Radiation dose-volume effects in the heart. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2010 . – V.76. – №3. – P. 77–85.
64. GLOBOCAN 2012. Lung Cancer. // [В Интернетe]. – 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
65. Goldstraw P., Crowley J., Chansky K. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours // *J. Thorac. Oncol.* – 2007. – V.2. – P. 706–714.
66. Green N., Kurohara S.S., George F.W. 3rd., Crews Q.E. Jr. Postresection irradiation for primary lung cancer. // *Radiology.* – 1975. – V.116. – P. 405–407.
67. Hancock J.G., Rosen J.E., Antoni A. Impact of Adjuvant Treatment for Microscopic Residual Disease After Non-Small Cell Lung Cancer Surgery. // *Ann Thorac Surg.* – 2015. – V.99. – P. 406–413.
68. Hara R., Itami J., Komiyama T. et al. Serum levels of KL-6 for predicting the occurrence of radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy for lung tumors. // *Chest.* – 2004. – V.125. – P. 340–344.
69. Higgins K.A., Chino J.P., Berry M. et al. Local failure in resected N1 lung cancer: implications for adjuvant therapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – P.83. – №2. – P. 727-733.

70. Hsu H-C., Wang C-J., Huang E-Y., Sun L.M. Post-operative adjuvant thoracic radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung cancer with nodal involvement: outcome and prognostic factors. // *The British J. of Radiology*. – 2004. – V.77. – P. 43-48.
71. Ichinose Y., Kato H., Koike T. et al. Overall survival and local recurrence of 406 completely resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer patients: Questionnaire survey of the Japan Clinical Oncology Group to plan for clinical trials. // *Lung Cancer*. – 2001. – V.34. – P. 29 –36.
72. Jassem J. The role of radiotherapy in lung cancer: Where is the evidence? // *Radiother.Oncol*. – 2007. – V.83. – P. 203–213.
73. Joiner M.C., Bentsen S.M. Time-dose relationship: the linear-quadratic approach. In Steel G.G. (ed.) // *Basic Clinical Radiobiology*, Third edition. – Hodder Arnold. – 2002. – P. 121-133.
74. Keller S.M., Adak S., Wagner H. et al. Eastern Cooperative Oncology Group Group. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. // *N. Engl. J. Med*. – 2000. – V.343. – №17. – P. 1217–1222.
75. Kelsey C. R., Light K.L., Marks L.B. Patterns of failure after resection of non–small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. – 2006. – V.65. – №4. –P. 1097–1105.
76. Kelsey C.R., Marks L.B., Hollis D., et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: An 11-year experience with 975 patients. // *Cancer*. – 2000. – V.115. – P. 5218-5227.
77. Kepka L., Bujko K., Orlowski T.M. et al. Cardiopulmonary morbidity and quality of life in non-small cell lung cancer patients treated with or without postoperative radiotherapy. // *Radiother. Oncol*. – 2011. – V.98. – №2. – P. 238-243.

78. Kirkpatrick J.P., Van Der Kogel A.J., Schultheiss T.E. Radiation dose–volume effects in the spinal cord. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* –2010. – V.76. – №3. – P. 42–49.
79. Kirsh M.M., Sloan H. Mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma: Influence of postoperative irradiation, cell type, and location. // *Ann Thorac Surg.* – 1982. – V.33. – P. 459–463.
80. Kolodziejczyk M., Bujko K., Michalski W., Kepka L. Incidence of isolated nodal failure in non-small cell lung cancer patients included in a prospective study of the value of PET–CT. // *Radiotherapy and Oncology.* – 2012. – V.104. – №1. – P. 58–61.
81. Krupitskaya Y., Loo B.W. Post-operative radiation therapy (PORT) in completely resected non-small-cell lung cancer. // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2008. – V.9. – P. 343-356.
82. Lafitte J.J., Ribet M.E., Prevost B.M. et al. Postresection irradiation for T2N0M0 non-small cell carcinoma: A prospective, randomized study. // *Ann. Thorac. Surg.* – 1996. – V.62. – №3. – P. 830-834.
83. Lally B.E., Detterbeck F.C., Geiger A.M. et al. The risk of death from heart disease in patients with non-small cell lung cancer who receive postoperative radiotherapy: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. // *Cancer.* – 2007. – V.110. – №4. – P. 911-917.
84. Lally B.E., Zelterman D., Colasanto J.M. et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results database. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – V.24. – №19. – P. 2998–3006.
85. Landreneau J.P., Schuchert M.J., Weyant R. et al. Anatomic segmentectomy and brachytherapy mesh implantation for clinical stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). // *Surgery.* – 2014. – V.155. – P. 340-346.
86. Machtay M., Lee J.H., Shrager J.B., Kaiser L.R., Glatstein E. Risk of Death From Intercurrent Disease Is Not Excessively Increased by Modern

- Postoperative Radiotherapy for High-Risk Resected Non-Small-Cell Lung Carcinoma. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – V.19. – №19. – P. 3912-3917.
87. Marks L.B., Yorke E.D., Jackson A. et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – V.76. – №3. – P. 10–19.
88. Mantovani C., Levra N.G., Filippi A.R., Novello S., Buffoni L., Ragona R. et al. Postoperative Radiotherapy for Patients With Completely Resected Pathologic N2 Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. // *Clinical Lung Cancer*. – 2013. – V.14. – №2. – P. 194-199.
89. Matsuguma H., Nakahara R., Ishikawa Y., Suzuki H., Inoue K., Katano S. et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: Focusing on an effect of the number of mediastinal lymph node stations involved. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2008. – V.7. – №4. – P. 573–577.
90. Matthews M.J., Kanhouwa S., Pickren J., Robinette D. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. // *Cancer Chemother. Rep.* – 1973. – V.4. – №2. – P. 63–67.
91. Mayer R., Smolle-Juettner F.M., Szolar D. et al. Postoperative radiotherapy in radically resected non-small cell lung cancer. // *Chest*. – 1997. – V.112. – №4. – P. 954 –959.
92. McDonald F., Lalondrelle S., Taylor H. et al. Clinical Implementation of Adaptive Hypofractionated Bladder Radiotherapy for Improvement in Normal Tissue Irradiation. // *Clin. oncol.* – 2013. – V.25. – №9. – P. 549-556.
93. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – V.61. – №1. – P. 5–24.

94. Mikell J.L., Gillespie T.W., Hall W.A. et al. Postoperative radiotherapy is associated with better survival in non-small cell lung cancer with involved N2 lymph nodes. // *Thorac Oncol.* – 2015. – V.10. – P. 462–471.
95. Miles E.F., Kelsey C.R., Kirkpatrick J.P. et al. Estimating the magnitude and field-size dependence of radiotherapy-induced mortality and tumor control after postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer: Calculations from clinical trials. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – V.68. – P. 1047–1052.
96. Miles E.F., Larrier N.A., Kelsey C.R. et al. Intensity-modulated radiotherapy for resected mesothelioma: The Duke experience. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – V.71. – №2. – P. 1143–1150.
97. Moon S.H., Cho K.H., Chung E.J. et al. A prospective randomized trial comparing hypofractionation with conventional fractionation radiotherapy for T1–2 glottic squamous cell carcinomas Results of a Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) study. // *Radiother. Oncol.* – 2014. – V.110. – №1. – P. 98-103.
98. Mountain C.F. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. // *Chest.* – 1997. – V.111. – P. 1710–1717.
99. Non-Small Cell Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. // *B.M.J.* – 1995. – V.311. – P. 899–909.
100. Onishi H., Shirato H., Nagata Y. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: Updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. // *J. Thoracic Oncol.* – 2007. – V.2. – №7. – P. 94–100.
101. Pardo J., Mena A., Prieto I. et al. Breast cancer hypofractionated radiotherapy: Observational study of toxicity and outcome. // *Reports of practical oncology and radiotherapy.* – 2013. – V.18. – №1. – P. 57.

102. Park J., Song S.Y., Kim S.S. et al. Postoperative radiation therapy following the incomplete resection of a non-small cell lung cancer. // *Radiat. Oncol. J.* – 2014. – V.32. – №2. – P. 70-76.
103. Patela S.H., Mab Y., Wernicke A. G. et al. Evidence supporting contemporary post-operative radiation therapy(PORT) using linear accelerators in N2 lung cancer. // *Lung Cancer.* – 2014. – V.84. – P.156-160.
104. Paterson R., Russell M.H. Clinical trials in malignant disease. Part-IV – Lung Cancer. Value of post-operative radiotherapy. // *Clinical radiology.* – 1962. – P. 141-144.
105. Pavy J.J., Denekamp J., Letschert J. et al. EORTC late effects working group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. // *Radiother Oncol.* – 1995. – V.35. – P. 11-15.
106. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. // *Lancet.* – 1998. – V.352. – P. 257–263.
107. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer. // *Lang cancer.* – 2005. – V.47. – P. 81-83.
108. Qiao W-B, Zhao Y-H, Zhao Y-B, et al. Clinical and dosimetric factors of radiation-induced esophageal injury: Radiation-induced esophageal toxicity. // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – V.11. – P. 2626–2629.
109. Rami-Porta R., Crowley J.J., Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. // *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* – 2009. – V.15. – P. 4–9.
110. Remon J., Lianes P., Martínez S., Velasco M., Querol R., Zanui M. et al. Adjuvant treatment in resected non-small cell lung cancer: Current and future issues. // *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* – 2013. – V.88. – №2. – P. 375–386.



111. Robinson C.G., Patel A. P., Bradley J.D. et al. Postoperative Radiotherapy for Pathologic N2 Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: A Review of the National Cancer Data Base. // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – V.34. – P. 2-8.
112. Sawyer T.E., Bonner J.A., Gould P.M. et al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. // *Ann. Thorac. Surg.* – 1997. – V.64. – №5. – P. 1402–1408.
113. Schultheiss T.E., Kun L.E., Ang K.K. et al. Radiation response of the central nervous system. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – V.31. – P. 1093–1112.
114. Scotti V., Meattini I., Saieva C., Agresti B. et al. Post-operative radiotherapy in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis of 175 patients. // *Radiother. Oncol.* – 2010. – V.96. – №1. – P. 84-88.
115. Sharieff W., Okawara G., Tsakiridis T., Wright J. Predicting 2-year survival for radiation regimens in advanced non-small cell lung cancer. // *Clinical Oncology.* – 2013. – V.25. – №12. – P. 697-705.
116. Shen W., Ji J., Zuo Y. et al. Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIA-pN2 non-small cell lung cancer: An early closed randomized controlled trial. // *Radiotherapy and Oncology.* – 2014. – V.110. – №1. – P. 120–125.
117. Stephens R.J., Girling D.J., Bleehen N.M. et al. The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: A multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1–2, N1–2, M0 disease. // *Br. J. Cancer.* – 1996. – V.74. – №4. – P. 632–639.
118. Su S., Scott W.J., Allen M.S. et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the

- ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. // J. Thorac Cardiovasc. Surg. – 2014. – V.147. – P. 747-753.
119. Taylor B.F., Evans S.B., Roberts K.B. Evidence-Based Cardiovascular Management of Patients Receiving Radiotherapy to the Heart. // Evidence-Based Cardiology Consult. – 2014. – P. 409-420
120. Thames H.D. Postoperative radiotherapy of non-small cell lung cancer: a flow in the PORT meta-analysis. // Progress in Radiotherapy VII. – Bologna. – 2002. – P. 9-16.
121. The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. // N. Engl. J. Med. – 1986. – V.315. – P. 1377–1381.
122. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancers. // J. Clin. Oncol. – 2006. – V. 24. – P. 4833–4839.
123. Trodella L., Granone P., Valente S. et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: Definitive results of a phase III randomized trial. // Radiother. Oncol. – 2002. – V.62. – №1. – P. 11–19.
124. Tsujino K., Hirota S., Kotani Y. et al. Radiation pneumonitis following concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: Dose-volume histogram analysis and comparison with conventional chemoradiation. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2006. – V.64. – P. 1100–1105.
125. Tubiana M., Dutreix J., Wambersie A. Introduction to Radiobiology. // Taylor&Francis. – London. – 1990. – P. 37.
126. Van Houtte P., Rocmans P., Smets P. et al. Postoperative radiation therapy in lung cancer: A controlled trial after resection of curative design. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1980. – V.6. – P. 983–986.
127. Vansteenkiste J., De Ruysscher D., Eberhardt W. E. E. et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice

- Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Annals of Oncology*. – 2013. – V.24. – №6. –P. 89-98.
128. Varlotto J.M., Medford-Davis L.N., Flickinger J. et al. Local and distal failure rates and pattern of recurrence in stage II–N1 surgically-resected non–small-cell carcinoma of the lungs. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – V.75. – №3. – P. 36.
129. Varlotto J.M., Medford-Davis L.N., Recht A. et al. Failure rates and patterns of recurrence in patients with resected N1 non-small-cell lung cancer. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – V.81. – №2. – P. 353-359.
130. Varlotto J.M., Yao A.N., DeCamp M.M. et al. Nodal stage of surgically resected non-small cell lung cancer and its effect on recurrence patterns and overall survival. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – V.91. – №4. – P. 765-773.
131. Wakelee H.A., Stephenson P., Keller S.M. et al. Post-operative radiotherapy or chemoradiotherapy following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer does not increase the expected risk of death from intercurrent disease in Eastern Cooperative Oncology Group trial E3590. // *Lung Cancer*. – 2005. – V.48. – P. 389–397.
132. Wang E.H., Corso C.D., Rutter C.E. et al. Postoperative Radiation Therapy Is Associated With Improved Overall Survival in Incompletely Resected Stage II and III Non–Small-Cell Lung Cancer. // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – V.33. – P. 3-10
133. Wang M., Gu X.Z., Yin W.B. Randomised clinical trial of postoperative irradiation after surgery for non-small cell lung carcinoma. // *Chin. J. Radiat. Oncol.* – 1994. – V.3. – P. 39–43.
134. Wang Y., Li B., Huang W. et al. Pattern of lymph node metastases and its implication in radiotherapeutic clinical target volume in patients with non-small-cell lung cancer: a study of 2062 cases. // *Br. J. Radiol.* – 2015. – uncorrected proofs.

135. Warren M., Webster G., Ryder D. et al. An isotoxic planning comparison study for stage II-III non-small cell lung cancer: is intensity-modulated radiotherapy the answer? // *Clinical Oncology*. – 2014. – V.26. – №8. – P. 461-467.
136. Wei X., Liu H.H., Tucker S.L. et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – V.70. – P. 707–714.
137. Werner-Wasik M., Scott C., Curran W.J.Jr. et al. Correlation between acute esophagitis and late pneumonitis in patients (pts) with locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC) receiving concurrent thoracic radiotherapy (RT) and chemotherapy: A multivariate analysis of the RTOG database. // *Proc ASCO*. – 2002. – V.21. – P. 299.
138. Werner-Wasik M., Yorke E., Deasy J. et al. Radiation dose-volume effects in the esophagus. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – V.76. – №3. – P. 86-93.
139. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – V.352. – №25. – P. 2589–2597.
140. Wisnivesky J.P., Halm E.A., Bonomi M. et al. Postoperative radiotherapy for elderly patients with stage III lung cancer. // *Cancer*. – 2012. – V.118. – P. 4478–4485
141. Wu J.S., Brasher P.M., El-Gayed A. et al. Phase II study of hypofractionated image-guided radiotherapy for localized prostate cancer. Outcomes of 55 Gy in 16 fractions at 3.4 Gy per fraction. // *Radiother. Oncol.* – 2012. – V.103. – №2. – P. 210-216.
142. Zhang Y., Sun Y., Xiang J. et al. A prediction model for N2 disease in T1 non-small cell lung cancer. // *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* – 2012. – V.144. – P. 1360-1364

143. Zhang Y., Sun Y., Xiang J. et al. A clinicopathologic prediction model for postoperative recurrence in stage Ia non-small cell lung cancer. // J. Thorac Cardiovasc. Surg. – 2014. – V.195. – №2. – P. 1-7.
144. Zhou M., Li T., Liu Y. et al. Concurrent paclitaxel-based chemo-radiotherapy for post-surgical microscopic residual tumor at the bronchial margin (R1 resection) in non-small cell lung cancer. // BMC Cancer. – 2015. – V.15. – P. 1-7.