

*А.Ю. Добродеев<sup>1</sup>, С.А. Тузиков<sup>1</sup>, А.А. Завьялов<sup>2</sup>, Ж.А. Старцева<sup>1</sup>*

## **Влияние предоперационной термохимиолучевой терапии на хирургический этап комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого**

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск,

<sup>2</sup>ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

**Цель исследования:** изучить непосредственную эффективность предоперационной термохимиолучевой терапии (ТХЛТ) и результаты оперативных вмешательств у больных немелкоклеточным раком легких (НМРЛ).

**Материалы и методы:** в исследование были включены 38 больных раком легкого III стадии, с 2017 г. проходивших лечение в НИИ онкологии ТНИМЦ. В основной группе (n=18) применялось комбинированное лечение по схеме: лучевая терапия с использованием режима гиперфракционирования 1,3 Гр × 2 раза в день до СОД 40 Гр одновременно с 2 курсами химиотерапии паклитаксел/карбоплатин на фоне 10 сеансов локальной гипертермии с последующей радикальной операцией. В группе контроля (n=20) осуществлялось только хирургическое лечение.

**Результаты:** общая непосредственная эффективность ТХЛТ составила 94,4%, включая полную — 4 (22,2%) и частичную регрессию опухоли — 13 (72,2%). Локальная гипертермия переносилась больными хорошо и не вызывала негативных реакций. Радикальные операции (R0) были проведены у всех больных (100%). Объем оперативных вмешательств: лобэктомии — 23 (60,5%), пневмонэктомии — 13 (34,2%) и комбинированные операции — 2 (5,3%). Послеоперационные осложнения в основной и контрольной группах выявлены в 22,2 и 20,0% соответственно, летальность составила 0 и 5,0% соответственно (p>0,05).

**Заключение:** предоперационная ТХЛТ у больных НМРЛ III стадии приводит к значительной регрессии опухолевого процесса, характеризуется удовлетворительной переносимостью, не оказывает отрицательного влияния на течение послеоперационного периода и летальность.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, хирургическое лечение, химиолучевая терапия, локальная гипертермия, послеоперационные осложнения, летальность

### **Введение**

На протяжении последних десятилетий рак легкого в России сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности [2].

Лечение немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) на современном этапе характеризуется мультидисциплинарным подходом, который подразумевает оптимальное использование хирургического лечения, лучевой терапии и лекарственного противоопухолевого лечения [3, 12, 13].

Предоперационная химиолучевая терапия имеет ряд важных преимуществ, включая значительную регрессию опухоли, повышение резектабельности, а также уменьшение биологической активности опухоли, в результате чего риск лимфогенного и гематогенного метастазирования при выполнении оперативного вмешательства существенно снижается. По данным ранее проведенных исследований [4, 6] показано, что сочетание химиолучевой терапии и хирургического лечения достоверно повышает 5-летнюю безрецидивную выживаемость больных раком легкого III стадии относительно химиолучевого лечения без операции — 22% и 11% соответственно. Следует отметить, что предоперационная химиолучевая терапия оказывает больший эффект относительно адъювантного лечения — 5-летняя общая выживаемость составляет 33,5% и 20,3% соответственно [10].

В последние годы для усиления канцероцидного эффекта химиотерапии и ионизирующего излучения достаточно широко применяется локальная гипертермия, которая является общепризнанным модификатором биологических реакций, оказывает позитивное влияние на местный контроль и в целом на выживаемость больных раком легкого [7, 11].

Целью нашего исследования было изучить непосредственную эффективность предоперационной термохимиолучевой терапии и результаты оперативных вмешательств в рамках комбинированного лечения больных НМРЛ.

**Материалы и методы**

В торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2017 г. проведено проспективное исследование, в которое были включены 38 больных НМРЛ III стадии, распределенные на 2 группы: I группа (основная) — предоперационная термохимиолучевая терапия (ТХЛТ) и радикальная операция (18 больных); II группа (контрольная) — радикальная операция (20 больных).

Средний возраст больных НМРЛ составил 64,5 года. Количество заболевших мужчин — 29 (76,3%) было больше, чем женщин — 9 (23,7%). Центральный рак — 20 (52,6%) встречался несколько чаще, чем периферический — 18 (47,4%). По гистологическому типу преобладал плоскоклеточный рак — 22 (57,9%), затем аденокарцинома — 14 (36,8%) и крупноклеточный рак — 2 (5,3%). Распространенность опухолевого процесса: в большинстве случаев была диагностирована III A стадия — 36 (94,7%) больных, гораздо реже III B стадия — 2 (5,3%) больных (табл. 1). Необходимо отметить, что до начала лечения в I группе по результатам обследования 16 (88,9%) больных были расценены как операбельные, а 2 (11,1%) больных с III B стадией как неоперабельные из-за распространенности опухолевого процесса.

Лучевая терапия проводилась в режиме гиперфракционирования по 1,3 Гр 2 раза в день (5 дней в неделю) до достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр (аппарат Theratron Equinox 1,25 МэВ, Канада). Клинический объем мишени включал непосредственно первичную опухоль и пораженные регионарные лимфатические узлы. Дозиметрическое планирование осуществлялось в системе Хю (США) с использованием спиральной компьютерной томографии.

Одновременно с лучевой терапией больным НМРЛ проводилось 2 курса химиотерапии — паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день и карбоплатин АУС 6 в/в 1-й день.

**Таблица 1. Распространенность рака легкого, абс.ч. (%)**

Распространенность опухолевого процесса		ТХЛТ (n=18)	Операция (n=20)	Всего (n=38)
Стадия	III A (T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> )	3 (16,7)	4 (20)	7 (18,4)
	III A (T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> )	7 (38,9)	8 (40)	15 (39,5)
	III A (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> )	6 (33,3)	8 (40)	14 (36,8)
	III B (T <sub>4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> )	2 (11,1)	---	2 (5,3)

Для локальной гипертермии применялся аппарат Celsius TCS (Германия) с рабочей частотой 13,56 МГц и максимальной мощностью до 600 Вт, что обеспечивает возможность эффективного термического воздействия при глубоко расположенных процессах. Режим применения локальной гипертермии — 2 раза в неделю (всего 10 сеансов), за 2 часа до облучения или сразу после инфузии химиопрепаратов в течение 45–60 минут при температурном диапазоне 41–43°C.

Для изучения токсичности химиотерапии использовалась шкала NCI CTC, лучевой терапии — шкала RTOG/EORTC (1995 г.).

Непосредственный эффект ТХЛТ на предоперационном этапе оценивался через 3 недели после завершения лечения при помощи шкалы RECIST.

По завершении предоперационного лечения при допустимых функциональных показателях дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных НМРЛ проводилось хирургическое лечение.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием стандартных методов медико-биологической статистики и пакета программ “Statistica for Windows” (версия 6.0).

**Результаты**

Непосредственная общая эффективность ТХЛТ была высокой и составила 94,4±5,4%, при этом в 4 (22,2±9,7%) случаях отмечена полная и в 13 (72,2±10,5%) случаях — частичная регрессия опухоли. У 1 (5,6±5,4%) больного выявлена стабилизация опухолевого процесса. Прогрессирования заболевания при ТХЛТ не зафиксировано.

Необходимо отметить, что в результате регрессии опухолевого процесса после курса ТХЛТ у больных НМРЛ происходило снижение симптоматики заболевания. Если до начала предоперационного лечения болевой синдром наблюдался у 13 (72,2±10,5%) больных, одышка у 8 (44,4±11,7%) больных и кровохарканье у 1 (5,6±5,4%) больного, то после завершения ТХЛТ отмечено достоверное снижение симптомов заболевания: болевой синдром сохранился только у 5 (27,8±10,5%) больных, а одышка и кровохарканье — были ликвидированы полностью (0%) (p<0,05).

Термохимиолучевая терапия в целом переносилась удовлетворительно, что позволило завершить предоперационное лечение в запланированном объеме у всех больных. Лучевые реакции были представлены следующим образом: общая слабость — 2 (11,1±7,4%) и отсутствие аппетита — 3 (16,7±8,7%). Данные нежелательные явления купировались самостоятельно, без медикаментозной коррекции. Из осложнений химиотерапии наиболее часто встречалась транзиторная артралгия/миалгия — 9 (50±11,7%) и обратимая алопеция — 9 (50±11,7%). Далее следовала гематологическая токсичность в виде лейкопении I степени — 7 (38,9±11,4%) и тромбоцитопении I степени — 2 (11,1±7,4%). Развившиеся нежелательные явления были кратковременными, требовали минимальной симптоматической терапии. При проведении локальной гипертермии дискомфорта или непереносимости в зоне теплового воздействия зафиксировано не было. Кроме того, применение локальной гипертермии не оказывало негативного влияния как на продолжительность самой химиолучевой терапии, так и на сроки начала хирургического лечения.

При анализе исходной распространенности опухолевого процесса до начала лечения в основной группе (n=18) радикальные операции были возможны у 16 (88,9%) больных в следующем объеме: лобэктомии — 11 (68,7%) и пневмонэктомии — 5 (31,3%). После проведения предоперационного лечения в связи с регрессией опухоли («downstaging»), в том числе у 2 больных с III B стадией, радикальное хирургическое лечение (R0) было проведено у всех 18 больных НМРЛ: лобэктомии — 11 (61,1%), пневмонэктомии —

5 (27,8%) и комбинированные операции — 2 (11,1%), последние включали пневмонэктомию с резекцией левого предсердия — 1 (5,5%) и мышечной оболочки пищевода — 1 (5,5%). В контрольной группе лобэктомии выполнены у 12 (60,0%) больных, пневмонэктомию проведены у 8 (40,0%) больных (табл. 2). Хирургическое лечение во всех случаях выполнялось из бокового или передне-бокового торакотомного доступа. Обязательным этапом оперативного вмешательства являлась медиастинальная лимфодиссекция. После резекции бронха накладывался ручной шов или применялся линейный степлер, после чего культя бронха дополнительно укрывалась лоскутом из медиастинальной плевры. Важно, что после ТХЛТ каких-либо особенностей в процессе выполнения оперативных вмешательств отмечено не было.

Таблица 2. Объем оперативных вмешательств, абс.ч. (%)

Объем операции	ТХЛТ (n=18)	Операция (n=20)	Всего (n=38)
Пневмонэктомия	5 (27,8)	8 (40,0)	13 (34,2)
Лобэктомия	11 (61,1)	12 (60,0)	23 (60,5)
Комбинированные операции	2 (11,1)	---	2 (5,3)

Послеоперационные осложнения в исследуемых группах возникли у 8 (21,0%) больных (табл. 3). В группе контроля у 1 больного развилось 2 послеоперационных осложнения, в связи с чем общее количество осложнений превышает число пролеченных больных. Наиболее часто в обеих группах встречалась послеоперационная пневмония, выявленная у 4 (10,5%) больных. Достоверных отличий между группами нет ( $p>0,05$ ).

В контрольной группе у 1 больного после правосторонней пневмонэктомии произошло формирование бронхиального свища (5,0%) с последующим исходом в эмпиему плевры (5,0%). Данные осложнения были купированы за счет дренирования плевральной полости и активной консервативной терапии. В основной группе подобных гнойно-септических осложнений зафиксировано не было, однако у 1 (5,5%) больного развилось нагноение послеоперационной раны. Разница статистической достоверности в группах не имела ( $p>0,05$ ).

Осложнения геморрагического характера были представлены следующим образом: в основной группе у 1 (5,5%) больного развился свернувшийся гемоторакс, который был разрешен консервативным путем (внутриплевральное введение фибринолитиков), и в контрольной группе у 1 (5,0%) больного в раннем послеоперационном периоде произошло кровотечение, что потребовало реторакотомии.

Таблица 3. Послеоперационные осложнения, абс.ч. (%)

Осложнения	ТХЛТ (n=18)	Операция (n=20)	Всего (n=38)
Больных с осложнениями	4 (22,2±9,7)	4 (20,0±8,9)	8 (21,0±6,6)
Пневмония	2 (11,1±7,4)	2 (10,0±6,7)	4 (10,5±4,9)
Кровотечение	---	1 (5,0±4,8)	1 (2,6±2,5)
Гемоторакс	1 (5,5±5,3)	---	1 (2,6±2,5)
Бронхиальный свищ	---	1 (5,0±4,8)	1 (2,6±2,5)
Эмпиема плевры	---	1 (5,0±4,8)	1 (2,6±2,5)
Нагноение	1 (5,5±5,3)	---	1 (2,6±2,2)

Несмотря на использование сложной, мультимодальной терапии, послеоперационной летальности в основной группе зафиксировано не было. В группе контроля после операции умер 1 (5,0%) больной от прогрессирующей дыхательной недостаточности. Достоверных отличий по уровню послеоперационной летальности в сравниваемых группах не выявлено ( $p>0,05$ ).

### Обсуждение

По данным литературы [14] термолучевая терапия при местнораспространенном раке легкого приводит к выраженному объективному ответу. Так, полная регрессия составляет 15,4%, а общая эффективность достигает 85%. В нашем исследовании аналогичные показатели были выше и составили 22,2% и 94,4% соответственно, что мы связываем с дополнительным цитотоксическим воздействием на опухоль химиотерапии, применяемой на фоне локальной гипертермии.

В последние годы при достижении регрессии опухолевого процесса после химио- и/или лучевой терапии активно обсуждается вопрос об уменьшении объема хирургического лечения [4–6, 10]. Несмотря на высокий процент достигнутых полных и частичных регрессий, в нашем исследовании все оперативные вмешательства выполнялись в объеме, запланированном до начала ТХЛТ, исходя из онкологических принципов. В связи с этим ни в одном случае продолженного роста опухоли по линии резекции выявлено не было.

Как известно, перспективы и исход лечения, проводимого при НМРЛ, во многом определяются течением послеоперационного периода. При проведении комбинированного и только хирургического лечения из послеоперационных осложнений наиболее часто регистрировалась пневмония — по 2 случая в каждой группе, что составило 11,1% и 10% соответственно. Ведущими причинами развития пневмонии, по нашему мнению, являлись травматизация оставшейся легочной ткани, при которой происходит нарушение васкуляризации и иннервации, а так

же ухудшение дренажной функции бронхов, более выраженные у пожилых больных и при наличии исходной бронхо-легочной патологии, что согласуется с литературными данными [1, 8, 16].

Количество тромбо-геморрагических (5,3%) и гнойно-инфекционных осложнений (7,9%), выявленных в исследуемых группах, не превышает среднестатистических показателей о частоте послеоперационных осложнений [8, 16].

По данным литературы [9, 15, 16], проведение неoadъювантной противоопухолевой терапии не влияет на уровень послеоперационной летальности, которая в среднем колеблется от 3,5% до 12,5%. В нашем исследовании при проведении комбинированного лечения с использованием предоперационной ТХЛТ летальности не было. Данный факт мы объясняем тщательным отбором больных в исследование и отработанной методикой предоперационного лечения с минимальным количеством нежелательных реакций.

Таким образом, предоперационная химиолучевая терапия в условиях локальной гипертермии при удовлетворительной переносимости оказывает выраженный канцероцидный эффект, повышает резектабельность опухолевого процесса и не оказывает существенного влияния на течение послеоперационного периода. В связи с этим непосредственные результаты лечения можно считать обнадеживающими, что побуждает к продолжению клинических исследований ТХЛТ при раке легкого.

### Заключение

Комбинированное лечение рака легкого III стадии с использованием термохимиолучевой терапии на предоперационном этапе, при отсутствии серьезных негативных побочных реакций, демонстрирует высокую непосредственную эффективность и характеризуется гладким течением интра- и послеоперационного периодов, что позволяет говорить о перспективности данного метода лечения. Химиолучевая терапия в сочетании с локальной гипертермией приводит к значительной регрессии опухолевого процесса и расширяет показания к выполнению радикальных оперативных вмешательств.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Беялова Н.С., Дворниченко В.В., Менг А.А., Моклоков А.В., Леявин Б.И., Сокольников М.В., Улыбин П.С., Хаматов Р.К. Факторы риска хирургии легких: возраст и респираторная функция // Российский онкологический журнал. — 2009. — Т. 1. — С. 48-50.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.:

МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 250 с.

3. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований / Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Е.Л. Чойнзонова и проф. Л.И. Мусабоевой. — Томск: НТЛ, 2006. — 215 с.
4. Albain K.S., Swann R.S., Rusch V.W. et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial // *Lancet*. — 2009. — Vol. 374(9687). — P. 379-386. — [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60737-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60737-6).
5. Chen F., Okubo K., Sonobe M. et al. Hyperfractionated Irradiation with 3 Cycles of Induction Chemotherapy in Stage IIIA-N2 Lung Cancer // *World J. Surg.* — 2012. — Vol. 36(12). — P. 2858-2864. — <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1747-1>.
6. Daly B.D., Cerfolio R.J., Krasna M.J. Role of surgery following induction therapy for stage III non-small cell lung cancer // *Surg Oncol Clin N Am.* — 2011. — Vol. 20(4). — P. 721-732. — <https://doi.org/10.1016/j.soc.2011.07.006>.
7. Ebara T., Sakurai H., Wakatsuki M. et al. Inoperable Pancoast tumors treated with hyperthermia-inclusive multimodality therapies // *Lung Cancer.* — 2009. — Vol. 63(2). — P. 247-250. — <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.05.023>.
8. Fujita S., Katakami N., Takahashi Y. et al. Postoperative complications after induction chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2006. — Vol. 29(6). — P. 896-901. — <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.03.023>.
9. Kim A.W., Boffa D.J., Wang Z., Detterbeck F.C. An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2012. — Vol. 143(1). — P. 55-63. — <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.09.002>.
10. Koshy M., Fedewa S.A., Malik R. et al. Improved survival associated with neoadjuvant chemoradiation in patients with clinical stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* — 2013. — Vol. 8(7). — P. 915-22. — <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31828f68b4>.
11. Moon S.D., Ohguri T., Imada H. et al. Definitive radiotherapy plus regional hyperthermia with or without chemotherapy for superior sulcus tumors: a 20-year, single center experience // *Lung Cancer.* — 2011. — Vol. 71(3). — P. 338-343. — <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.06.007>.
12. Mordant P., Fabre É., Gibault L. et al. Impact of induction therapies on pathology and outcome after surgical resection of non-small lung cancer: a 30-year experience of 859 patients // *Rev Pneumol Clin.* — 2014. — Vol. 70(1-2). — P. 9-15. — <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2013.12.008>.
13. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data // *Lancet*. — 2014. — Vol. 383(9928). — P. 1561-1571. — [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5).
14. Sakao S., Takiguchi Y., Nemoto K. et al. Thermoradiotherapy for local control of chest wall invasion in patients with advanced non-small cell lung cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 7(6). — P. 343-348. — <https://doi.org/10.1007/s101470200052>.

15. Thomas P.A., Berbis J., Baste J.M. et al. Pneumonectomy for lung cancer: contemporary national early morbidity and mortality outcomes // -J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2015. — Vol. 149(1). — P. 73-82. — <https://doi:10.1016/j.jtcvs.2014.09.063>.
16. Venuta F., Anile M., Diso D. et al. Operative complications and early mortality after induction therapy for lung cancer // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2007. — Vol. 31(4). — P. 714-717. — <https://doi:10.1016/j.ejcts.2007.01.017>.

Поступила в редакцию 09.12.2019 г.

*A.Yu. Dobrodeev<sup>1</sup>, S.A. Tuzikov<sup>1</sup>, A.A. Zavyalov<sup>2</sup>,  
Zh.A. Startseva<sup>1</sup>*

**Impact of preoperative  
thermochemoradiotherapy on surgical  
outcomes in patients with non-small cell lung  
cancer**

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk,  
<sup>2</sup>Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow Department of Health,  
Moscow

**Purpose:** To study short-term outcomes of thermochemoradiotherapy (TCRT) followed by radical surgery in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Materials and methods:** The study included 38 patients with stage III lung cancer, who were treated at the Cancer Research Institute of the TNIMC (Tomsk, Russia). The study group patients (n=18) received combined modality treatment consisting of hyperfractionated radiation therapy (40 Gy total dose in twice-daily fractions of 1.3 Gy each) given concurrently with 2 cycles of chemotherapy with paclitaxel / carboplatin after 10 sessions of local hyperthermia followed by surgery. In the control group (n = 20), only surgical treatment was performed.

**Results:** The overall tumor response to TCRT was 94.4%, including complete response (22.2%) and partial response (72.2%). All patients tolerated local hyperthermia well. All patients (100%) underwent radical surgery. There were 23 (60.5%) lobectomies, 13 (34.2%) pneumonectomies and 2 (5.3%) combined surgeries. Postoperative complications were observed in 22.2% of patients in the study group and in 20.0% of patients in the control group. The mortality rates were 0 and 5.0%, respectively (p>0.05).

**Conclusion:** Preoperative TCRT in patients with stage III NSCLC resulted in a significant tumor regression, was well tolerated by the patients and did not have a negative impact on postoperative period and mortality.

**Key words:** non-small cell lung cancer, surgical treatment, chemoradiotherapy, local hyperthermia, postoperative complications, mortality