

*В.А. Солодкий, В.П. Харченко., В.Д. Чхиквадзе, Г.А. Паньшин, В.М. Сотников,  
С.Д. Троценко, А.А. Моргунов*

## **Результаты хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с послеоперационной лучевой терапией в режиме гипофракционирования. Сообщение II. Безрецидивная выживаемость и выживаемость без локорегионарного рецидива**

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, Москва

Проведение послеоперационной лучевой терапии (ПОЛТ) в режиме гипофракционирования с РОД-3Гр до СОД-36-39Гр ( $EQD_2=43,2-46,8$ Гр) при комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) позволяет статистически значимо повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) при IV-IIIВ стадиях заболевания (pN1-2), а также при центральном раке, плоскоклеточном морфологическом типе опухоли, после хирургического лечения в объеме лоб-билобэктомии. Наиболее четко эффект от проведения ПОЛТ прослеживается при оценке выживаемости без локорегионарного рецидива (ВЛРР), где проведение лучевой терапии в адъювантном режиме позволяет добиться статистически значимого повышения локального контроля заболевания до уровня 85-95% независимо от стадии заболевания, размера опухоли, уровня поражения регионарных лимфатических узлов и объема хирургического лечения.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, хирургическое лечение, послеоперационная лучевая терапия

Наиболее высоких показателей общей выживаемости у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), при отсутствии отдаленных метастазов, удается добиться после радикального хирургического лечения [2,4]. Однако, проблема развития как отдаленных, так и локорегионарных рецидивов после радикального хирургического лечения стоит достаточно остро [1,3,20]. Предотвращение локорегионарных рецидивов (локальный контроль) является одной из важнейших целей радикального лечения немелкоклеточного рака легкого, поскольку такие рецидивы существенно сокращают сроки жизни оперированных больных, независимо от наличия или отсутствия отдаленных метастазов [24]. Локорегионарные рецидивы наблюдаются примерно у половины радикально оперирован-

ных больных НМРЛ [24] и характерны не только для pN1-2 стадий. Даже при I стадии 5-летняя частота локорегионарных рецидивов достигает 29%, в том числе в объеме послеоперационной лучевой терапии (культя бронха, бронхопульмональные и ипсилатеральные паратрахеальные лимфатические узлы) – 16%, что вполне сопоставимо с частотой отдаленного метастазирования (18-29%) [23]. Пятилетний риск развития локальных рецидивов у оперированных больных с N1 составляет 40% [9]. Актуальность проблемы только возрастает в связи с отсутствием сколь-либо значимого прогресса в лечении локорегионарных рецидивов НМРЛ [18], что разительно контрастирует с успехами в лечении генерализованного рака легкого, в особенности олигометастатических его форм [18,25]. Показано, что нодальные рецидивы в средостении и отдаленные метастазы являются равнозначимыми предикторами общей выживаемости больных НМРЛ (относительный риск 2,16, 2,12) [22].

Целью настоящей работы является сравнение показателей безрецидивной выживаемости (БРВ) и выживаемости без локорегионарного рецидива (ВЛРР) радикально прооперированных больных НМРЛ, с или без использования послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования и оценка зависимости эффекта облучения от различных факторов прогноза.

### **Материалы и методы**

В исследовании проанализированы результаты лечения 336 больных НМРЛ IA-IIIВ стадий в Российском научном центре рентгенорадиологии МЗ РФ в период с 1998 по 2014 год. Только хирургическое лечение было выполнено у 171 пациента (группа контроля), комбинированное лечение с послеоперационной лучевой терапией в режиме гипофракционирования было проведено 165 больным НМРЛ (группа ПОЛТ). Характеристика групп пациентов представлена в табл. 1 а,б.

Перечень обследований перед началом лечения включал в себя проведение компьютерной томографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ периферических лимфоузлов, бронхоскопию. Всем пациентам

**Таблица 1а.**  
**Характеристика 336 больных немелкоклеточным раком легкого по группам**

Показатель		Группа ПОЛТ (n-165) Абс. (%)	Группа контроля (n-171) Абс. (%)	Достоверность различий (двусторонний тест)
Пол	Мужчины	135 (82%)	134 (78%)	0,413
	Женщины	30 (18%)	37 (22%)	0,687
Возраст (медиана)		29-78 (59,0 лет)	27-77 (59,0 лет)	1,000
Индекс Карновского	100-90	93 (56%)	108 (63%)	0,314
	80-70	72 (44%)	63 (37%)	0,410
Сроки наблюдения (годы)	Диапазон	0,42 – 14,2	0,33 – 16,0	
	Медиана	2,17	2,25	
Плоскоклеточный рак		86 (52%)	78 (46%)	0,444
Аденокарцинома		54 (33%)	53 (31%)	0,825
Другие		25 (15%)	40 (23%)	0,435
Центральный рак		54 (33%)	63 (37%)	0,644
Периферический рак		111 (67%)	108 (63%)	0,504
Пневмонэктомия		61 (37%)	50 (29%)	0,376
Лобэктомия		73 (44%)	95 (56%)	0,125
Билобэктомия		10 (6%)	10 (6%)	1,000
Сегментэктомия		21 (13%)	16 (9%)	0,599
Адьювантная ПХТ		63 (38%)	62 (36%)	0,817

диагноз был установлен до начала лечения по результатам гистологического исследования материала, полученного при бронхоскопии, либо трансторакальной пункционной биопсии. На первом этапе комбинированного лечения всем больным было выполнено хирургическое лечение в объеме пульмонэктомии, билобэктомии, лобэктомии, либо сегментэктомии. ПОЛТ начиналась через 14–120 дней (медиана - 26 дней) после хирургического лечения. Отсрочка в проведении ПОЛТ в большинстве случаев обусловлена адьювантной химиотерапией.

**Таблица 1б.**  
**Характеристика 336 больных немелкоклеточным раком легкого по группам (продолжение)**

Показатель	Группа ПОЛТ (n-165) Абс. (%)	Группа контроля (n-171) Абс. (%)	Достоверность различий (двусторонний тест)
T1	23 (14%)	49 (29%)	0,170
T2	109 (66%)	89 (52%)	0,047
T1-T2	132 (80%)	138 (81%)	0,836
T3	20 (12%)	28 (16%)	0,698
T4	13 (8%)	5 (3%)	0,707
T3-T4	33 (20%)	33 (19%)	0,919
pN0	67 (41%)	96 (56%)	0,061
pN1	56 (34%)	39 (23%)	0,250
pN2	42 (25%)	36 (21%)	0,678
Стадия IA	12 (7%)	45 (26%)	0,164
Стадия IB	46 (28%)	42 (25%)	0,751
Стадия IA-IB	58 (35%)	87 (51%)	0,060
Стадия IIA	6 (4%)	2 (1%)	0,843
Стадия IIB	43 (26%)	32 (19%)	0,479
Стадия IIA-IIB	49 (30%)	34 (20%)	0,309
Стадия IIIA	45 (27%)	44 (26%)	0,915
Стадия IIIB	13 (8%)	6 (3%)	0,685
Стадия IIIA-IIIB	58 (35%)	50 (29%)	0,507

Предлучевая подготовка заключалась в КТ-топометрии с последующим плоскостным или объемным дозиметрическим планированием и рентгеноскопической верификацией положения полей. Лучевая терапия проводилась на гамма-аппарате «Рокус-АМ» и ЛУЭ CLINAC 2100 C/D. В объем облучения включались культя бронха, ипсилатеральный корень легкого (при органосохраняющей операции) 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) [6]. Нижняя граница полей облучения располагалась на 4–5 см ниже бифуркации трахеи, таким образом, основной массив функционально значимого миокарда находился вне облучаемого объема. ПОЛТ проводилась в режиме гипофракционирования с РОД-3Гр до СОД-36-39Гр, что по линейно-квадратичной модели эквивалентно СОД 43,2-46,8Гр (EQD<sub>2</sub>=43,2-46,8Гр, α/β=3), режим фракционирования - ежедневный, 5 фракций в неделю. Медиана продолжительности лучевой терапии составила 16 дней. Адьювантная полихимиотерапия на базе препаратов платины проводилась у 36% пациентов из группы контроля и у 38% пациентов из группы ПОЛТ.

После завершения лечения контрольные обследования проводились через каждые три месяца в течение первого года, затем один раз в 6 месяцев в течение двух лет, далее один раз в год. Оценка показателей выживаемости проводилась методом построения таблиц дожития и методом Kaplan-Meier. Различия в показателях выживаемости оценивались с использованием log-rank теста и считались достоверными при p<0,05. При однофакторном и многофакторном регрессионном анализе выживаемости использовалась регрессионная модель Кокса. Медиана наблюдения составила – 2,25 года (от 0,33 до 16,0 лет). Токсичность ПОЛТ оценивалась по шкалам RTOG [7].

### Результаты и обсуждение

При анализе безрецидивной 5-летней выживаемости в целом по группам пациентов

данный показатель был статистически значимо выше в группе ПОЛТ по сравнению с группой контроля (53,2%±4,3% vs 30,0%±4,7%, p=0,009) (рис. 1).

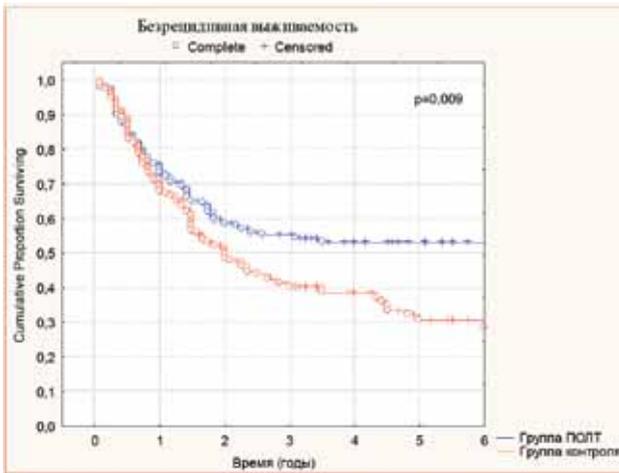


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных НМРЛ в целом по группам хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией

Показатели 5-летней выживаемости без локорегионарного рецидива были статистически значимо выше в группе ПОЛТ по сравнению с группой контроля (90,1%±3,4% vs 58,7%±5,4%, p=0,000) (рис. 2).

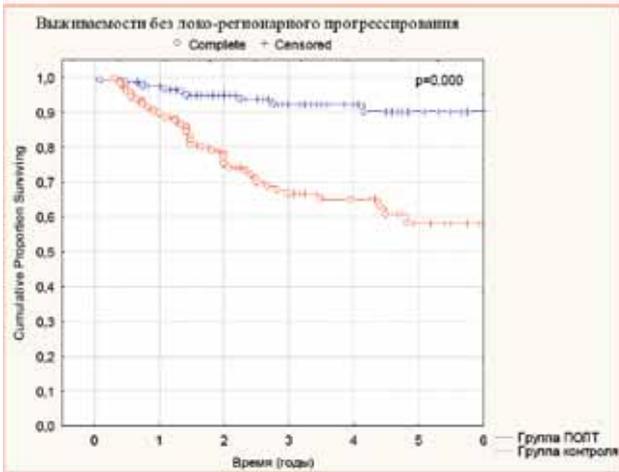


Рис. 2. Выживаемость без локорегионарного рецидива больных НМРЛ в целом по группам хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией

Дополнительно был проведен сравнительный анализ результатов лечения между подгруппами пациентов в зависимости от демографических характеристик больных (табл. 2) и в зависимости от параметров заболевания (табл. 3).

Из данных табл. 2 следует, что проведение ПОЛТ позволяет статистически значимо повысить показатели безрецидивной выживаемости в подгруппе пациентов старше 60 лет, в подгруппе пациентов мужского пола и независимо от индекса Карновского, а выживаемость без ло-

ко-регионарного рецидива - во всех подгруппах больных.

Из представленных данных в табл. 3 следует, что проведение ПОЛТ статистически значимо повышает показатели безрецидивной выживаемости у пациентов в подгруппе T2, с метастазами в регионарные лимфатические узлы (pN1-N2), при IIВ-IIIВ стадии заболевания, а так же при центральном расположении опухоли и плоскоклеточном раке. Наиболее ярко эффект от проведения ПОЛТ прослеживается при оценке выживаемости без локорегионарного рецидива, где проведение лучевой терапии в адъювантном режиме позволяет добиться статистически значимого повышения локального контроля заболевания до уровня 85-95% во всех подгруппах пациентов, за исключением подгруппы пациентов T3-T4, где также прослеживается определенная тенденция к увеличению выживаемости в группе ПОЛТ, однако при данном количестве наблюдений (по 33 пациента в каждой группе), различия не достигли статистически значимого уровня.

При анализе выживаемости в зависимости от объема хирургического лечения (табл. 4), ПОЛТ статистически значимо повышает показатели БРВ в подгруппах пациентов с лоб-билобэктомией. Локальный контроль заболевания статистически значимо выше во всех подгруппах пациентов, которым проводилась ПОЛТ.

Для выявления факторов прогноза описываемых видов выживаемости больных НМРЛ при хирургическом и комбинированном лечении нами был проведен однофакторный (табл.5) и многофакторный регрессионный анализ выживаемости.

По данным однофакторного регрессионного анализа статистически значимые факторы риска, влияющие на безрецидивную выживаемость больных НМРЛ и выживаемости без локорегионарного рецидива, являются характеристика первичной опухоли по критерию T и проведение ПОЛТ. Дополнительными статистически значимыми факторами риска для безрецидивной выживаемости является возраст пациента, уровень поражения регионарных лимфатических узлов (pN), стадия заболевания и объем хирургического лечения.

По данным многофакторного регрессионного анализа безрецидивной выживаемости выявлены следующие статистически значимые факторы риска: пол, возраст пациентов, стадия заболевания и проведение послеоперационной лучевой терапии (табл.6). Для выживаемости без локорегионарного рецидива такими факторами служили характеристика первичной опухоли по критерию T и проведение ПОЛТ (табл.7).

**Таблица 2.**  
**Безрецидивная выживаемость и выживаемость без локорегионарного рецидива в отдельных подгруппах больных НМРЛ**

Подгруппа пациентов 5 лет		БРВ		ВБЛРР	
		Лог-ранк тест	5 лет	Лог-ранк тест	
Возраст ≤ 60 лет	Группа контроля	41,1±5,9%	p=0,172	65,9±6,5%	p=0,002
	Группа ПОЛТ	57,6±5,8%		91,9±3,6%	
Возраст > 60 лет	Группа контроля	21,3±5,9%	p=0,013	48,7±9,1%	p=0,000
	Группа ПОЛТ	48,2±6,4%		88,1±5,8%	
Индекс Карновского (100-90)	Группа контроля	36,1±5,1%	p=0,048	59,7±6,2%	p=0,000
	Группа ПОЛТ	56,3±5,6%		97,8±2,2%	
Индекс Карновского (80-70)	Группа контроля	21,3±7,5%	p=0,027	57,8±9,4%	p=0,013
	Группа ПОЛТ	48,9±6,7%		78,1±7,5%	
Мужчины	Группа контроля	29,7±4,7%	p=0,002	59,3±6,1%	p=0,000
	Группа ПОЛТ	56,7±4,8%		89,0 ±3,9%	
Женщины	Группа контроля	42,5±10,0%	p=0,788	56,7±11,5%	p=0,012
	Группа ПОЛТ	39,4±9,5%		95,7 ±4,3%	

**Таблица 3.**  
**Безрецидивная выживаемость и выживаемость без локорегионарного рецидива больных НМРЛ в исследуемых группах в зависимости от параметров опухоли**

Подгруппа пациентов 5 лет		БРВ		ВБЛРР	
		Лог-ранк тест	5 лет	Лог-ранк тест	
T1	Группа контроля	61,1±8,8%	p=0,987	71,2±9,4%	p=0,031
	Группа ПОЛТ	59,5±11,4%		100,0±0,0%	
T2	Группа контроля	23,4±5,5%	p=0,001	52,2±8,1%	p=0,000
	Группа ПОЛТ	57,0 ±5,3%		92,4±4,0%	
T3	Группа контроля	22,8±8,2%	p=0,638	56,1±11,4%	p=0,497
	Группа ПОЛТ	41,9±11,5%		76,2±10,7%	
T3-T4	Группа контроля	20,1±7,3%	p=0,500	52,6±10,9%	p=0,105
	Группа ПОЛТ	36,2±9,4%		75,1±9,7%	
pN0	Группа контроля	52,6±6,0%	p=0,286	65,1±6,4%	p=0,001
	Группа ПОЛТ	60,6±6,6%		91,9±3,9%	
pN1	Группа контроля	19,1±7,0%	p=0,013	52,3±12,5%	p=0,002
	Группа ПОЛТ	53,9±8,0%		87,8±9,5%	
pN2	Группа контроля	8,6±4,9%	p=0,048	48,7±11,4%	p=0,014
	Группа ПОЛТ	40,1±7,9%		86,1±7,3%	
Стадия IA	Группа контроля	60,8±9,2%	p=0,430	69,7±9,9%	p=0,081
	Группа ПОЛТ	67,9±15,4%		100,0±0,0%	
Стадия IB	Группа контроля	45,9±8,8%	p=0,166	58,4±9,2%	p=0,001
	Группа ПОЛТ	64,4±7,8%		93,9±4,2%	
Стадия IA-IB	Группа контроля	51,4±6,6%	p=0,146	62,3±7,0%	p=0,000
	Группа ПОЛТ	65,1±7,0%		95,4±3,2%	
Стадия IIB	Группа контроля	26,3±8,3%	p=0,047	88,2±9,1%	p=0,046
	Группа ПОЛТ	55,9±8,7%		62,7±12,2%	
Стадия IIA-IIB	Группа контроля	29,8±8,6%	p=0,118	65,1±11,8%	p=0,042
	Группа ПОЛТ	54,6±8,1%		89,0±8,7%	
Стадия IIIA-IIIB	Группа контроля	10,7±4,7%	p=0,021	48,4±10,0%	p=0,006
	Группа ПОЛТ	40,4±6,9%		82,7±7,1%	
Центральный рак	Группа контроля	26,5±6,1%	p=0,020	54,5±8,2%	p=0,003
	Группа ПОЛТ	56,2 ± 6,9%		84,8±5,9%	
Периферический рак	Группа контроля	36,2±5,9%	p=0,148	60,9±7,1%	p=0,000
	Группа ПОЛТ	50,9±5,6%		92,4±4,6%	
Плоскоклеточный рак	Группа контроля	23,9±5,7%	p=0,006	53,0±7,7%	p=0,000
	Группа ПОЛТ	55,7±5,9%		87,0±4,5%	
Аденокарцинома	Группа контроля	30,6±8,8%	p=0,275	57,7±12,4%	p=0,000
	Группа ПОЛТ	48,6±8,1%		100,0±0%	

**Таблица 4.**  
**Безрецидивная выживаемость и выживаемость без локорегионарного рецидива больных НМРЛ в исследуемых группах в зависимости от характера лечения**

Подгруппа Пациентов 5 лет		БРВ		ВБЛРР	
		Лог-ранк тест	5 лет	Лог-ранк тест	
Пневмон-эктомия	Группа контроля	17,6±5,7%	p=0,252	55,4±8,5%	p=0,001
	Группа ПОЛТ	38,0±6,7%		92,1±3,8%	
Лоб-билоб-эктомия	Группа контроля	41,7±6,1%	p=0,008	63,3±7,2%	p=0,001
	Группа ПОЛТ	66,6±5,9%		89,6±5,4%	
Сегмент-эктомия	Группа контроля	27,1±12,7%	p=0,203	37,7±15,9%	p=0,010
	Группа ПОЛТ	46,6±12,0%		89,2±7,3%	

**Таблица 5.**  
**Факторы прогноза безрецидивной выживаемости и выживаемости без локорегионарного рецидива больных НМРЛ при хирургическом и комбинированном лечении с послеоперационной лучевой терапией в режиме гиподифракционирования (однофакторный анализ)**

Фактор риска	БРВ	ВБЛРР
Пол	p=0,633	p=0,898
Возраст	p=0,038	p=0,206
Морфология	p=0,310	p=0,368
Локализация (центральный/ периферический)	p=0,456	p=0,054
pT	p=0,000	p=0,011
pN	p=0,000	p=0,329
Стадия	p=0,000	p=0,111
ПОЛТ	p=0,011	p=0,000
Химиотерапия	p=0,749	p=0,847
Тип операции	p=0,000	p=0,386

**Таблица 6.**  
**Многофакторный регрессионный анализ безрецидивной выживаемости**

N=366	Chi=51,4540 df=4 p=,00000					
	Коэффициент β	Стандартная ошибка	t-значение	Экспонент β	Статистика Вальда	p
Пол	0,4277439	0,194686	2,19710	1,533793	4,82723	0,028021
Возраст	0,025283	0,009050	2,79373	1,025605	7,80492	0,005214
Стадия	0,316820	0,051869	6,10809	1,372756	37,30871	0,000000
ПОЛТ	-0,179487	0,053043	-3,38380	0,835699	11,45011	0,000716

**Таблица 7.**  
**Многофакторный регрессионный анализ выживаемости без локорегионарного рецидива**

N=366	Chi=51,8217 df=4 p=,00000					
	Коэффициент β	Стандартная ошибка	t-значение	Экспонент β	Статистика Вальда	p
pT	0,586765	0,174613	3,36038	1,798162	11,29213	0,000779
ПОЛТ	-0,569396	0,117238	-4,85675	0,565867	23,58798	0,000001

В данном ретроспективном исследовании группа комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией не имела преимуществ перед контрольной группой (хирургическое лечение) по основным прогностическим факторам (табл.1). Более того, в группе хирургического лечения было на 15% больше пациентов без регионарных метастазов и на 16% больше больных с IA-IV стадиями (p=0,06). Тем не менее, уже в целом по группам были выявлены существенные и статистически значимые преимущества группы ПОЛТ по безрецидивной выживаемости (в пределах 22-25%) и по выживаемости без локорегионарного рецидива (в пределах 32%). При этом 10-летняя БРВ в группе ПОЛТ достигла 53%, а ВБЛРР – 90%. Эти различия проявились в разной степени в большинстве проанализированных подгрупп. У больных старше 60 лет эффект послеоперационной лучевой терапии оказался более выраженным, чем у более молодых пациентов. В обеих группах наблюдался статистически значимый прирост ВБЛРР, однако только у пожилых пациентов он привел к значимому увеличению БРВ.

При опухолях T1 проведение ПОЛТ позволило статистически значимо повысить только ВБЛРР, при опухолях T2 эффект ПОЛТ был статистически значимым для обоих видов выживаемости (+22% и +34% соответственно), в то время как при опухолях T3-T4 тенденция к увеличению БРВ и ВБЛРР была менее выраженной и статистически незначимой, возможно в связи с малым числом наблюдений (по 33 в каждой группе). В литературе постоянно ставится под сомнение целесообразность ПОЛТ у пациентов с pN0-N1 [15]. Однако по нашим данным, лечебный эффект ПОЛТ выявляется и при pN0 и при pN1, но если при pN0 он наблюдается преимущественно для ВБЛРР, то при pN1 зарегистрирован статистически значимый 35% прирост как БРВ, так и ВБЛРР. Аналогичный уровень эффекта ПОЛТ получен и при pN2. Полученный нами в результате ПОЛТ прирост 5-летней безрецидивной выживаемости при pN1-N2 в пределах 31-35% в четыре раза больше, чем аналогичный показатель при N0 (8%). Этот факт можно интерпретировать как свидетельство того, что при НМРЛ источником отдаленных метастазов

у части больных является рецидивная опухоль. В целом представленные выше данные свидетельствуют, что проведение ПОЛТ необходимо не только при pN2, но и при pN1. По нашему мнению, оценивая показания к ПОЛТ у больных с pN0 необходимо учитывать и другие факторы риска скрытого регионарного метастазирования (возраст больного, размеры опухоли, лимфоваскулярную инвазию, объем операции менее лобэктомии [11,13,21]).

В группе ПОЛТ статистически значимое увеличение ВБЛРР наблюдалось как при локальных, так и при местно распространенных стадиях рака легкого. Прирост же безрецидивной выживаемости при I стадии не достиг уровня статистической значимости и лишь при ПВ-ПВ стадиях различия 5-летней БРВ в сравнении с группой хирургического лечения достигли 30% и стали статистически значимыми, что также можно трактовать как опосредованное влияние ПОЛТ на отдаленное метастазирование. Оценка отдаленных результатов лечения при ПА стадии НМРЛ не проводилась вследствие малого количества пациентов в исследуемых подгруппах (см. табл. 1б).

Влияние ПОЛТ на безрецидивную выживаемость было более выраженным при центральной локализации опухоли и плоскоклеточном раке, что можно связать с ассоциацией этих двух параметров рака легкого, а также с большей склонностью аденокарцином легкого к отдаленному метастазированию.

Результаты проведенного нами однофакторного и многофакторного анализа демонстрируют, что помимо показателей локорегионарной распространенности опухоли и стадии заболевания, проведение ПОЛТ является статистически значимым фактором прогноза, благоприятно влияющим как на безрецидивную выживаемость, так и на выживаемость без локорегионарного рецидива.

Отрицательные данные РЕТ-СТ при исходном стадировании отнюдь не гарантируют отсутствие рецидивов в средостении, вероятность которых в необлученных РЕТ-отрицательных группах лимфатических узлов при НМРЛ оценивается в 6% [14]. Полученные нами данные, а также анализ литературы позволяют утверждать, что лучевая терапия в настоящее время является наиболее эффективным средством предотвращения локорегионарных рецидивов у оперированных больных НМРЛ, поскольку адьювантная химиотерапия не влияет значимо на локорегионарное рецидивирование НМРЛ у оперированных больных [9]. Существенно, что до 93% этих рецидивов локализируются в пределах облучаемого при ПОЛТ объема [8]. С совершенствованием радиационных техно-

логий токсичность ПОЛТ существенно снизилась, что позволило более объективно оценить ее противоопухолевый эффект. Так, по данным [16] за 2001 год, ПОЛТ в дозе менее 54Гр не приводило к увеличению риска смерти от сопутствующих заболеваний, обеспечивая до 84% 4-летнего локального контроля. В последующее десятилетие полный переход на 3D планирование и линейные ускорители, позволили повысить безопасный уровень СОД до 54-56Гр (локально до 60Гр) [12]. Однако при левосторонних опухолях СОД 54Гр является предельной [10] для оперированных больных. Стоит отметить, что эффективность ПОЛТ снижается при времени лечения свыше 42 дней [5]. В свете этих данных проведение послеоперационной лучевой терапии в режиме гипофракционирования должно оказаться перспективной методикой лечения больных НМРЛ.

Послеоперационная лучевая терапия вполне совместима с адьювантной химиотерапией; более того такое сочетание статистически значимо увеличивает не только безрецидивную, но также общую и болезньспецифичную выживаемость оперированных больных НМРЛ по сравнению с адьювантной химиотерапией [26]. Даже после нерадикальных (R1-2) операций современные технологии ПОЛТ позволяют повысить 5-летний уровень локального контроля до 63% [17].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Миллер С.В., Тузиков С.А., Завьялов А.А. и др. Анализ осложнений комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого // Сиб. онкол. журнал. – 2007. – Т. 4. – С. 50-56.
2. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д. Хирургическое и комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого // Вопр. онкол. – 2009. – Т. 55. – № 4. – С. 455-458.
3. Черных А.В. Непосредственные результаты хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2007. – Т. 30. – С.45-47.
4. Черных А.В., Агафонова Л.В. Обоснование систематической медиастинальной билатеральной лимфодиссекции в хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого // Вестн. эксперимент. и кл. хирург. – 2010. – Т. 3. – С. 129-132.
5. Bütof R., Kirchner K., Appold S. et al. Potential clinical predictors of outcome after postoperative radiotherapy of non-small cell lung cancer // Strahlenther Onkol. – 2014. – Vol. 190. – № 3. – P. 263-269.
6. Compton C.C., Byrd D.R., Garcia-Aguilar J. et al. AJCC Cancer Staging Atlas: A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook: 2nd ed. Chicago. – 2012. – P. 318.
7. 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. – Vol. 31. – № 5. – P. 1341-1346.

8. Feng W., Fu X.L., Cai X.W. 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.* – 2014. – Vol. 88. – № 5. – P. 1100-1107.
9. 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. – Vol. 83. – № 2. – P. 727-733.
10. Karakoyun-celik O., Yalman D., Bolukbasi Y. et al. Postoperative radiotherapy in the management of resected non-small-cell lung carcinoma: 10 years' experience in a single institute // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 76. – № 2. – P. 433-439.
11. Kelsey C.R., Higgins K.A., Peterson B.L. et al. Local recurrence after surgery for non-small cell lung cancer: a recursive partitioning analysis of multi-institutional data // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2013. – Vol. 146. – № 4. – P. 768-773.
12. 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 // *Radiotherapy and Oncology.* – 2011. – Vol. 98. – P. 238-243.
13. Koike T., Koike T., Yoshiya K. et al. Risk factor analysis of locoregional recurrence after sublobar resection in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2013. – Vol. 146. – № 2. – P. 372-378.
14. 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. – Vol. 104. – № 1. – P. 58-61.
15. Krupitskaya Y., Loo B.W. Jr. Post-operative radiation therapy (PORT) in completely resected non-small-cell lung cancer // *Curr Treat Options Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – № 4-6. – P. 343-356.
16. Machtay M., Lee J.H., Shrager J.B. et al. 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. – Vol. 19. – P. 3912-3917.
17. Ohguri T., Yahara K., Moon S.D. et al. Postoperative radiotherapy for incompletely resected non-small cell lung cancer: clinical outcomes and prognostic value of the histological subtype // *J. Radiat. Res.* – 2012. – Vol. 53. – № 2. – P. 319-325.
18. Reyes D., Pienta K. The biology and treatment of oligometastatic cancer // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6. – № 11. – P. 8491-8524.
19. Rosenman J.G., Liyi X., Lawrence B.M. Selective elective nodal irradiation: "let's head 'em off at the pass" // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81. – № 5. – P. 1208-1210.
20. Saynak M., Veeramachaneni N.K., Hubbs J.L. et al. Local failure after Complete resection of "Early-Stage" non-small cell lung cancer: The potential role of post-operative radiation therapy // *Lung cancer.* – 2011. – Vol. 71. – P. 156-165.
21. Stojiljkovic D., Santrac N., Stojiljkovic T. et al. Correlation of tumor size as independent factor and disease stage with local recurrence of non-small cell lung carcinoma and its operability // *J BUON.* – 2015. – Vol. 20. – № 1. – P. 166-172.
22. van den Berg L.L., Klinkenberg T.J., Groen H.J., Widder J. Patterns of Recurrence and Survival after Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage NSCLC // *J Thorac Oncol.* – 2015. – Vol. 10. – № 5. – P. 826-831.
23. Varlotto J.M., Recht A., Flickinger J.C. et al. Varying recurrence rates and risk factors associated with different definitions of local recurrence in patients with surgically resected, stage I non-small cell lung cancer // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116. – № 10. – P. 2390-2400.
24. Yano T., Okamoto T., Fukuyama S., Maehara Y. Therapeutic strategy for postoperative recurrence in patients with non-small cell lung cancer // *World J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 5. – № 5. – P. 1048-1054.
25. Yano T., Okamoto T., Haro A. et al. Local treatment of oligometastatic recurrence in patients with resected non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* – 2013. – Vol. 82. – № 3. – P. 431-435.
26. Zou B., Xu Y., Li T. et al. A multicenter retrospective analysis of survival outcome following postoperative chemoradiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with N2 nodal disease // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 77. – № 2. – P. 321-328.

Поступила в редакцию 26.10. 2015 г.

*V.A.Solodky, V.P.Kharchenko, V.D.Chkhikvadze,  
G.A.Panshin, V.M.Sotnikov, S.D.Trotsenko,  
A.A.Morgunov*

**Results of surgical and combined treatment for non-small cell lung cancer with postoperative radiation therapy in a mode of hypofractionation. Post II. Relapse-free survival and survival without locoregional recurrence**

Russian Research Center of Rentgenoradiology  
Moscow, Russia

Conducting postoperative radiotherapy in a mode of hypofractionation with SFD-3Gy to TFD-36-39Gy (EQD2 = 43,2-46,8Gy) in combined treatment of patients with non-small cell lung cancer allows significantly increasing a 5-year disease-free survival at IIB-IIIB stages of the disease (pN1-2) as well as the central cancer, squamous cell morphological type of tumor after surgery in a volume of lob-bilobectomy. The clearest effect of postoperative radiotherapy is assessed by survival without locoregional recurrence where radiation therapy in the adjuvant setting allows achieving a statistically significant increase in local control of the disease to the level of 85-95% regardless of stage of the disease, tumor size, regional lymph nodes lesion and the surgical treatment.

Key words: non-small cell lung cancer, surgical treatment, postoperative radiation therapy