

А. Ю. Добродеев¹, А. А. Завьялов^{1,2}, С. А. Тузииков^{1,2}

Химиотерапия и интраоперационная лучевая терапия операбельного немелкоклеточного рака легкого III стадии

¹Томский НИИ онкологии,
²ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, Томск

Представлены результаты комбинированного лечения 202 больных немелкоклеточным раком легкого III стадии с использованием интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ). Показано, что при проведении ИОЛТ в дозе 15 Гр показатель 5-летней безрецидивной и общей выживаемости составил 18,7% и 29,2% соответственно. Непосредственная общая эффективность предоперационной химиотерапии по схеме паклитаксел/карбоплатин составила 43,7%, лечение переносилось удовлетворительно. Предоперационная химиотерапия по схеме паклитаксел/карбоплатин в сочетании с ИОЛТ в дозе 15 Гр значительно повышает 5-летнюю безрецидивную и общую выживаемость до 31,4% и 39,2% соответственно ($p < 0,05$). В результате дополнительного использования цисплатина в качестве радиосенсибилизатора при ИОЛТ в дозе 10 Гр показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости составили 32,6% и 40,8%, при ИОЛТ в дозе 15 Гр радиосенсибилизация цисплатином достоверно повышает 5-летнюю безрецидивную и общую выживаемость до 41,7% и 47,9% соответственно ($p < 0,05$).

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, хирургическое лечение, интраоперационная лучевая терапия, радиосенсибилизация

Рак легкого в России занимает ведущее место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (10,7%) и остается одной из основных причин смертности (17,4%) [4], при этом в 75–80% случаев выявляется немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Необходимо отметить, что у 68,4% больных раком легкого уже при первичном обращении диагностируются местнораспространенные формы заболевания [6], которые требуют проведения комбинированного лечения, включающего сочетание хирургического лечения с лучевой и/или лекарственной противоопухолевой терапией [14,15].

С указанных позиций в последние годы активно проводится поиск и внедрение новых вариантов лучевой терапии в комбинированном лечении НМРЛ. Особого внимания заслуживает интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), которая позволяет подвести высокую однократную дозу облучения непосредственно на зоны регионарного метастазирования [17]. Так, применение ИОЛТ у больных НМРЛ приводит к снижению числа местных рецидивов на 10–12,5% в сравнении с хирургическим лечением и улучшает 5-летние результаты лечения [3].

При комбинированном лечении НМРЛ III стадии большое значение придается предоперационной химиотерапии, которая приводит к регрессии опухолевого процесса, повышает резектабельность, абластику и облегчает выполнение хирургического лечения. Важно, что системная химиотерапия на предоперационном этапе оказывает воздействие не только на первичную опухоль и пораженные регионарные лимфатические узлы, но и на отдаленные микрометастазы, подавление которых уменьшает риск прогрессирования заболевания [2,12]. Кроме того, противоопухолевые лекарственные препараты достаточно широко используются и в качестве модификаторов лучевого воздействия с целью расширения терапевтического интервала и повышения радиочувствительности опухолевых клеток к ионизирующему излучению [1,7].

Целью нашего исследования было изучить результаты комбинированного лечения НМРЛ III стадии с использованием предоперационной химиотерапии, радикальной операции, ИОЛТ и радиосенсибилизации.

Материалы и методы

В исследование были включены больные НМРЛ III стадии ($n=202$), которые проходили лечение в торакоабдоминальном отделении Томского НИИ онкологии. Больные были распределены на четыре группы (три основные и одна контрольная): группа I – химиотерапия, радикальная операция, ИОЛТ 15 Гр на фоне радиосенсибилизации ци-

сплатином (49 больных); группа II – химиотерапия, радикальная операция, ИОЛТ 10 Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином (50 больных); группа III – химиотерапия, радикальная операция, ИОЛТ 15 Гр (52 больных); группа IV (контрольная) – радикальная операция, ИОЛТ 15 Гр (51 больной)

Наибольшее число больных было в возрасте от 50 до 69 лет (88,1%), соотношение заболевших мужчин и женщин составило 8:2. В основных и контрольной группах преобладали центральные клинко-анатомические формы рака легкого 124 (61,4%) над периферическими 78 (38,6%). Окончательная стадия устанавливалась после операции в соответствии с международной классификацией TNM Classification of Malignant Tumours (7th Edition, 2009): III A стадия – 182 (90,1%) больных, ($T_2N_2M_0$ – 38 (18,8%), $T_3N_1M_0$ – 96 (47,5%) и $T_3N_2M_0$ – 48 (23,8%) больных), III B стадия – 20 (9,9%) больных ($T_4N_2M_0$). По гистологической структуре преобладал плоскоклеточный рак – 125 (61,9%), следующим по частоте наблюдений был железистый рак – 66 (32,7%) и крупноклеточный рак – 11 (5,4%).

В основных группах комбинированное лечение началось с 2-х курсов предоперационной химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² в/в 1-й день и карбоплатин – расчет дозы по AUC 6 в/в 1-й день. Интервал между курсами химиотерапии и хирургическим лечением составлял 3–4 недели.

Далее в группах с радиосенсибилизацией (1–2 группы) вводился цисплатин по схеме: в/в капельно за 2 дня до операции, накануне операции и в день операции за 2 часа до ИОЛТ в дозе 6 мг/м².

Хирургическое лечение с ИОЛТ было проведено во всех группах. Оперативные вмешательства включали пневмонэктомию – 66 (32,7%), резекции легкого в объеме лоб-, билобэктомию – 76 (37,6%), реконструктивно-пластические операции – 18 (8,9%) и комбинированные операции – 42 (20,8%). Для ИОЛТ в Томском НИИ онкологии применяется малогабаритный импульсный бетатрон МИБ-6Э со средней энергией электронов 6 МэВ, расположенный непосредственно в операционном блоке. Интраоперационное облучение проводилось в однократной дозе 10 Гр (2 группа) и 15 Гр (1, 3 и 4 группы). Формирование полей облучения проводилось при помощи съемных коллиматоров с прямыми или скошенными тубусами размером 4×7 см. При верхней лобэктомию в поле облучения включалась прикорневая часть оставшейся доли легкого с находящимися в ней бронхопульмональными лимфоузлами, при нижней лобэктомию – ретроперикардальная область, при пульмонэктомию – трахеобронхиальный угол, паратрахеальная, паравенозная и бифуркационная зоны. В случае выполнения комбинированных операций облучению подвергалась ложе удаленной опухоли.

Для статистического анализа полученных данных применялись стандартные методы медико-биологической статистики с использованием пакета программ «STATISTICA for Windows» фирмы Stat Sofort (версия 6. 0). Кривые выживаемости строились по методу Каплана–Майера. Значимость различий в выживаемости между группами оценивали при помощи «Log rank test».

Результаты и обсуждение

Предоперационная химиотерапия по схеме паклитаксел/карбоплатин была проведена 151 больному НМРЛ III стадии. Непосредственная общая эффективность была достаточно высокой и составила 43,7±4,0%, включая полную

регрессию – 6,0±1,9% и частичную регрессию – 37,7±3,9%. Стабилизация процесса зафиксирована в 40,4±4,0% случаев, прогрессирование опухолевого процесса – 15,9±2,9%. Основными видами токсичности химиотерапии явились артралгия/миалгия – 57,6±4,0% и аллопеция – 56,3±4,0%. Лейко- и тромбоцитопения, гепато- и нефротоксичность встречались реже – 38,4±3,9%, 19,9±3,2%, 18,5±3,1% и 5,3±1,8% соответственно. Следует отметить, что осложнения химиотерапии носили кратковременный, нестойкий характер и достаточно хорошо купировались назначением симптоматической терапии.

В связи с проведением комбинированного лечения, включающего предоперационную химиотерапию, ИОЛТ и радиосенсибилизацию, большое внимание уделялось особенностям течения послеоперационного периода. Осложнения возникли у 38 (18,8±2,7%) больных (табл. 1). Несмотря на определенную тенденцию к снижению количества осложнений во II группе, где использовалась ИОЛТ в дозе 10 Гр, статистически значимой достоверности относительно групп комбинированного лечения с ИОЛТ в дозе 15 Гр получено не было ($p>0,05$). Дополнительное использование цитостатиков в качестве предоперационной химиотерапии и с целью радиосенсибилизации существенного влияния на течение послеоперационного периода не оказывало ($p>0,05$). Табл. 1.

При анализе структуры и характера осложнений отмечено, что наиболее часто встречались геморрагические осложнения, такие как свернувшийся гемоторакс, внутривезикулярное кровотечение и острый тромбоз легочной артерии. В общей сложности подобные осложнения наблюдались у 9 (4,5±1,5%) больных и преобладали в группах с предоперационной химиотерапией, что было связано, по нашему мнению, с общей гематологической супрессией после проведенной химиотерапии и травматичностью комбинированных операций, особенно париетально-диафрагмального и сосудисто-предсердного типа. Полученные результаты согласуются с литературными данными [10,16].

Следующим по значимости осложнением была послеоперационная пневмония оставшейся доли легкого, выявленная у 8 (3,9±1,3%) больных. Развитие пневмонии было связано, в основном, с травматическим повреждением оставшихся отделов легочной ткани, с нарушением васкуляризации, дренажной функции бронхов и развитием ателектазов, особенно у больных с исходной бронхолегочной патологией.

Частота возникновения гнойно-септических осложнений, таких как формирование брон-

Таблица 1.

Частота и характер послеоперационных осложнений, абс. ч. (%)

Осложнения	ХТ, ИОЛТ 15 Гр, Р (n=49)	ХТ, ИОЛТ 10 Гр, Р (n=50)	ХТ, ИОЛТ 15 Гр (n=52)	ИОЛТ 15 Гр (n=51)	Всего (n=202)
Больных с осложнениями	10 (20,4±5,7)	8 (16,0±5,1)	10 (19,2±5,4)	10 (19,6±5,6)	38 (18,8±2,7)
Гемоторакс	2 (4,1±2,8)	1 (2,0±1,9)	1 (1,9±1,8)	1 (2,0±1,9)	5 (2,5±1,0)
Кровотечение	1 (2,1±2,0)	2 (4,0±2,7)	---	---	3 (1,5±0,8)
Тромбоз легочной артерии	---	---	1 (1,9±1,8)	---	1 (0,5±0,4)
Пневмония	2 (4,1±2,8)	1 (2,0±1,9)	1 (1,9±1,8)	4 (7,8±3,7)	8 (3,9±1,3)
Эмпиема плевры	2 (4,1±2,8)	1 (2,0±1,9)	2 (3,8±2,7)	1 (2,0±1,9)	6 (2,9±1,1)
Бронхиальный свищ	2 (4,1±2,8)	1 (2,0±1,9)	2 (3,8±2,7)	3 (5,8±3,2)	8 (3,9±1,3)
Нагноение	1 (2,1±2,0)	2 (4,0±2,7)	1 (1,9±1,8)	1 (2,0±1,9)	5 (2,5±1,0)
Надпочечниковая недостаточность	---	---	2 (3,8±2,7)	---	2 (1,0±0,7)

Примечания: ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия, ХТ – химиотерапия, Р – радиосенсибилизация

хиального свища (3,9±1,3%) с последующим развитием эмпиемы плевры (2,9±1,1%), в сравниваемых группах существенно не отличалась и разница статистической достоверности не имела (p>0,05). Нагноение послеоперационной раны встречалось во всех группах и в среднем составило 2,5±1,0%.

Обращает на себя внимание развитие в послеоперационном периоде острой надпочечниковой недостаточности у 2 (3,8±2,7%) больных. Причиной возникновения указанного осложнения является особенность премедикации супрессивными дозами глюкокортикостероидов (ГКС) при проведении химиотерапии таксанами. В данной ситуации в послеоперационном периоде потребовалась заместительная терапия ГКС до нормализации показателей.

Таким образом, полученные результаты соответствуют литературным данным о частоте послеоперационных осложнений в ведущих пульмонологических клиниках страны и за рубежом и находятся в пределах среднестатистического показателя [5,8,10,16,17].

Несмотря на проводимую многокомпонентную терапию, послеоперационная летальность в нашем исследовании составила 3,0±1,2% (табл. 2) и не выходила за рамки средних значений 2–7,3% [11,16]. Значимых различий в уровне послеоперационной летальности в исследуемых группах отмечено не было (p>0,05). В целом показатели послеоперационной летальности при комбинированном лечении с химиолучевой терапией не превышают таковые при хирургическом лечении и зависят в основном от объема выполненного оперативного вмешательства. Табл. 2.

В связи с использованием ИОЛТ в различных дозах (10 и 15 Гр) был проведен анализ лучевых реакций и осложнений со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. Так, при комбинированном лечении с ИОЛТ 15 Гр лучевой пневмонит в интервале 1–2 месяца развился у 14 (9,5±2,5%) больных, в период наблюдения 4–6 месяцев у 9 (6,1±1,9%) больных выявлен лучевой пневмофиброз. При ИОЛТ 10 Гр через 1 месяц после лечения лучевой пневмонит развился у 1 (2,1±2,0%) больного, лучевых пневмофиброзов не отмечено (p<0,05) (табл. 3). Пульмониты не имели клинических проявлений

Таблица 2.

Послеоперационная летальность, абс. ч. (%)

Причины смерти	ХТ, ИОЛТ 15 Гр, Р (n=49)	ХТ, ИОЛТ 10 Гр, Р (n=50)	ХТ, ИОЛТ 15 Гр (n=52)	ИОЛТ 15 Гр (n=51)
Прогрессирующая дыхательная недостаточность	---	1 (2,0±1,9)	1 (1,9±1,8)	1 (2,0±1,9)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (2,1±2,0)	---	---	---
Острый инфаркт миокарда	---	---	---	1 (2,0±1,9)
Кровотечение	---	---	---	1 (2,0±1,9)
Всего	1 (2,1±2,0)	1 (2,0±1,9)	1 (1,9±1,8)	3 (5,9±3,2)

Примечания: ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия, ХТ – химиотерапия, Р – радиосенсибилизация

Таблица 3.
Лучевые реакции и осложнения, абс. ч. (%)

Лучевые реакции и осложнения	ИОЛТ 15 Гр (n=147)	ИОЛТ 10 Гр (n=49)
Пневмонит	14 (9,5±2,5)*	1 (2,1±2,0%)
Пневмофиброз	9 (6,1±1,9)*	---
Локальный миокардиосклероз	14 (9,5±2,5%)*	1 (2,1±2,0%)
Экссудативный перикардит	5 (3,4±1,4%)*	---

Примечания:* – достоверность отличий (p<0,05)

и были выявлены только при проведении рентгенографии и спиральной компьютерной томографии на этапах динамического наблюдения. Явления пневмофиброза были не выражены и соответствовали 1-й степени по шкале RTOG/EORTC, 1995 г. Зона фиброза совпадала с проекциями и размерами полей проведенного облучения, назначения медикаментозной коррекции не потребовалось. Табл. 3.

В сроки наблюдения 6–12 месяцев после комбинированных операций с резекцией предсердий и перикарда при использовании ИОЛТ 15 Гр у 14 (9,5±2,5%) больных развился локальный лучевой миокардиосклероз, у 5 (3,4±1,4%) больных зафиксирован экссудативный перикардит. Данные состояния протекали бессимптомно и были выявлены только после проведения ЭКГ и эхокардиографии. При ИОЛТ 10 Гр через 7 месяцев после лечения у 1 (2,1±2,0%) больного развился локальный лучевой миокардиосклероз, перикардитов не выявлено (p<0,05). Проявления миокардиосклероза соответствовали 1-й степени по шкале RTOG/EORTC, 1995 г.

Таким образом, можно констатировать, что уровень возникающих лучевых реакций и осложнений со стороны легких и сердца был допустимым и клинически не значимым. Необходимо заметить, что во всех случаях лучевые реакции и осложнения развились у больных, которые до лечения имели исходную сердечно-легочную патологию.

Одним из важнейших критериев эффективности проводимого комбинированного лечения являются частота и сроки появления рецидивов и метастазов.

В I группе из 48 больных через три года после лечения без рецидивов и отдаленных метастазов жив 31 (64,6±6,9%) больной. Прогрессирование зафиксировано у 17 (35,4±6,9%) больных: локо-регионарные рецидивы – 3 (6,2±3,4%) и гематогенные метастазы – 14 (29,2±6,5%). Длительность безрецидивного периода – 27±1,2 мес.

Во II группе после проведенного лечения через три года из 49 больных живы без рецидивов и отдаленных метастазов 28 (57,1±7,0%) больных. Прогрессирование отмечено у 21 (42,9±7,0%) больного: местные рецидивы – 6 (12,2±4,6%) и отдаленные метастазы – 15 (30,6±6,5%). Длительность безрецидивного периода составила 24±1,5 мес.

В III группе из 51 больного без признаков прогрессирования заболевания в течение трех лет наблюдается 29 (56,9±6,9%) больных. Прогрессирование выявлено у 22 (43,1±6,9%) больных за счет локального рецидива – 7 (13,7±4,8%) и отдаленного метастазирования – 15 (29,4±6,3%). Длительность безрецидивного периода – 23,8±1,3 мес.

В группе контроля после лечения из 48 больных без рецидивов и метастазов живы 18 (37,5±6,9%) больных. Прогрессирование произошло у 30 (62,5±7,0%) больных в виде местного рецидива – 10 (20,8±5,8%) и отдаленного метастазирования – 20 (41,7±7,1%). Длительность безрецидивного периода составила – 17,1±1,4 мес.

Таким образом, было показано, что проведение комбинированного лечения с химиолучевой терапией в I–III группах достоверно (p<0,05) повышает 3-летнюю выживаемость больных НМРЛ III стадии по сравнению с контрольной группой (табл. 4, рис. 1, 2).

Предоперационная химиотерапия по схеме паклитаксел/карбоплатин (III группа) позволяет статистически значимо уменьшить количество местных рецидивов на 7,1% и отдаленных метастазов на 12,3% относительно больных контрольной группы, которым ИОЛТ проводилась без системной химиотерапии (p<0,05). Полученные нами результаты согласуются с данными мета-анализа [13], в котором предоперационная химиотерапия дает преимущества в долгосрочной выживаемости.

В свою очередь дополнительное применение радиосенсибилизации повышает локорегионарный контроль ИОЛТ и увеличивает длительность безрецидивного периода. Так, использование ИОЛТ в дозе 15 Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином (I группа) достоверно сокращает количество рецидивов на 7,5% и продлевает безрецидивный период на 3,2 месяца относительно группы больных, у которых ИОЛТ в дозе 15 Гр применялась без радиосенсибилизации (III группа) (p<0,05), а при проведении ИОЛТ в дозе 10 Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином (II группа) результаты лечения были сопоставимы с показателями, полученными при использовании ИОЛТ в дозе 15 Гр без радиосенсибилизации (III группа) (p>0,05). Таким образом, можно сделать вывод о том, что

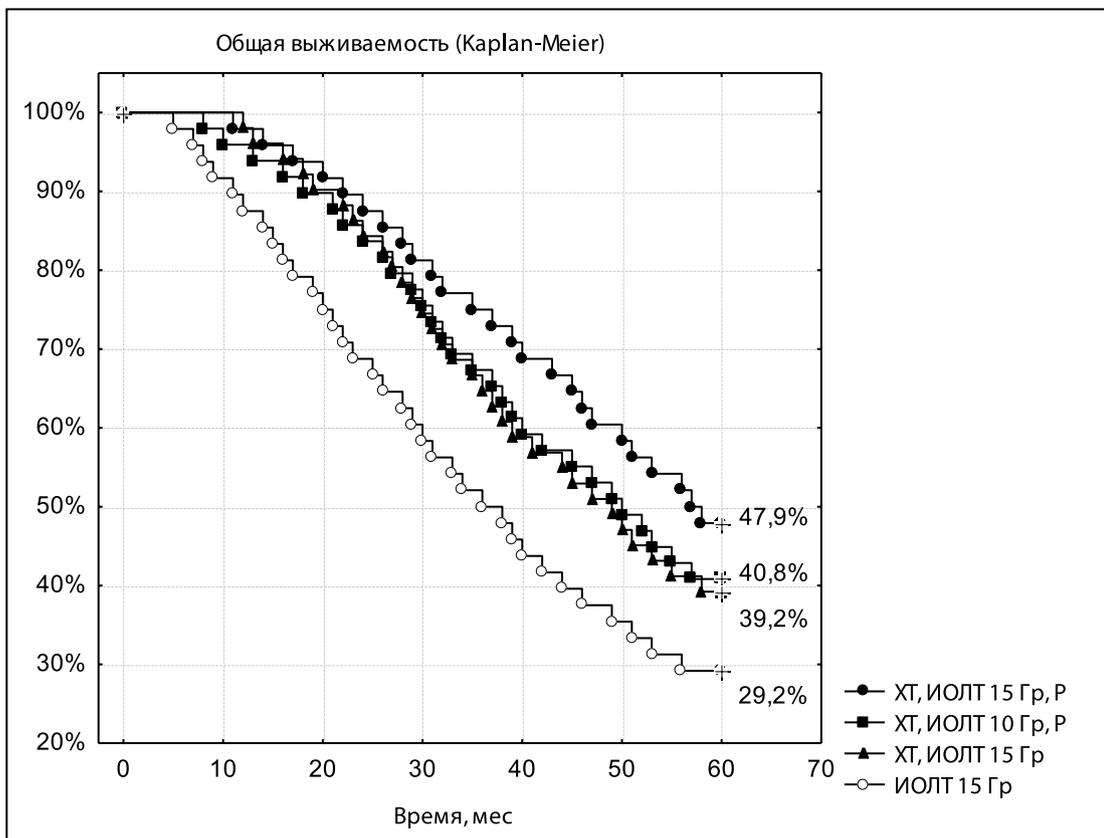


Рис. 1. Кривые по Каплан-Майер (безрецидивная выживаемость)

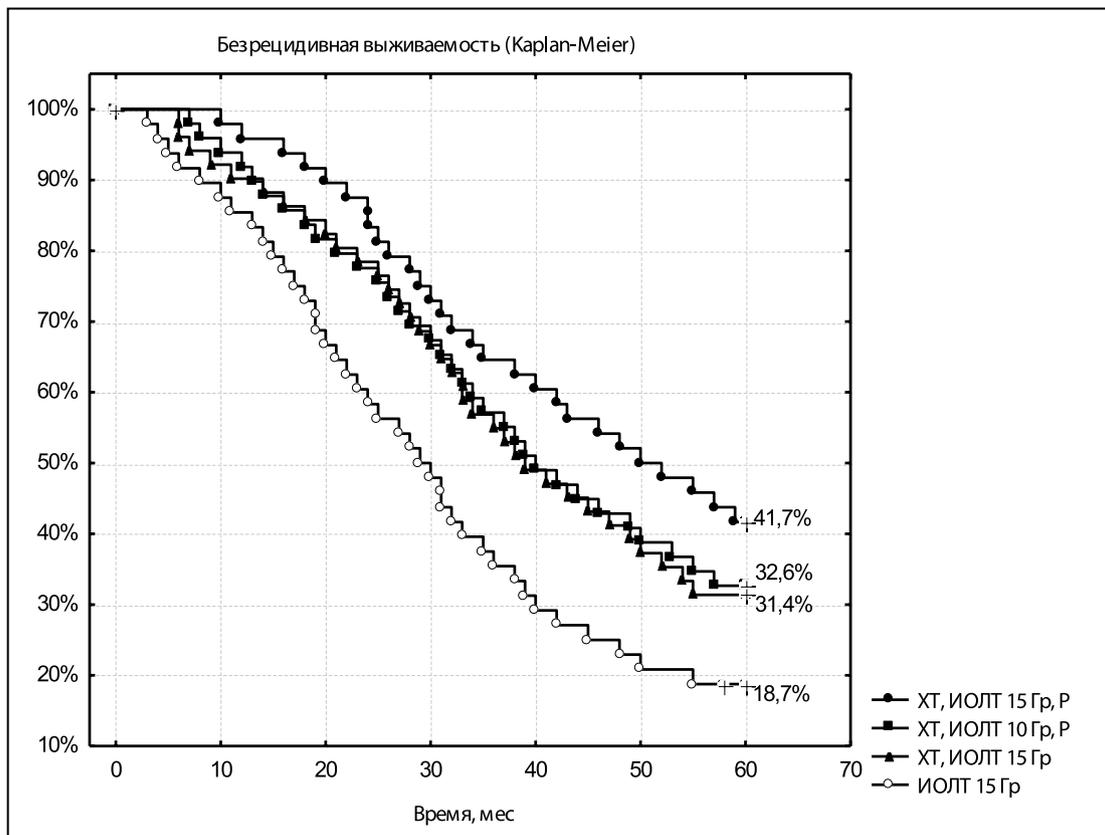


Рис. 2. Кривые по Каплан-Майер (общая выживаемость)

Таблица 4.
Выживаемость больных НМРЛ III стадии (X±m)

Выживаемость		ХТ, ИОЛТ 15 Гр, Р (n=48)	ХТ, ИОЛТ 10 Гр, Р (n=49)	ХТ, ИОЛТ 15 Гр (n=51)	ИОЛТ 15 Гр (n=48)
3-летняя	Безрецидивная	64,6±6,9**	57,1±7,0*	56,9±6,9*	37,5±6,9
	Общая	75,0±6,2**	67,3±6,7*	66,7±6,5*	52,1±7,2
5-летняя	Безрецидивная	41,7±7,1**	32,6±6,6*	31,4±6,4*	18,7±5,6
	Общая	47,9±7,2**	40,8±7,0*	39,2±6,8*	29,2±6,5

Примечания: ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия, ХТ – химиотерапия, Р – радиосенсибилизация

* – достоверность различий относительно группы контроля (p<0,05)

** – достоверность различий относительно группы ХТ, ИОЛТ 15 Гр (p<0,05)

радиосенсибилизация повышает эффективность однократной дозы ИОЛТ.

Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость (табл. 4, рис. 1, 2) также статистически значимо была выше в основных группах, в которых комбинированное лечение с ИОЛТ включало предоперационную химиотерапию и радиосенсибилизацию, относительно группы контроля (p<0,05). По данным литературы [9] в результате комбинированного лечения с предоперационной химиотерапией и ИОЛТ у больных НМРЛ III стадии 5-летняя выживаемость составила 29%. В нашем исследовании общая 5-летняя выживаемость в основных группах с предоперационной химиотерапией и ИОЛТ на фоне радиосенсибилизации колеблется от 39,2% до 47,9% и превышает показатели литературных данных, что мы связываем с различной эффективностью используемых режимов химиотерапии и применением радиосенсибилизации с целью усиления повреждающего действия на опухолевые клетки высокой однократной дозы ИОЛТ.

Заключение

Результаты комбинированного лечения НМРЛ III стадии, включающего радикальную операцию и ИОЛТ, могут быть достоверно улучшены за счет использования химиотерапии. На предоперационном этапе химиотерапия по схеме паклитаксел/карбоплатин приводит к существенной регрессии опухолевого процесса (объективный ответ достигает 43,7%), в результате чего снижается количество местных рецидивов на 7,1% и отдаленных метастазов на 12,3%. Применение цисплатина в субтерапевтических дозировках в качестве радиосенсибилизатора повышает повреждающее действие ИОЛТ на

возможные микрофокусы опухоли, располагающиеся в культе бронха, окружающих его тканях и путях лимфооттока, дополнительно сокращая количество рецидивов на 7,5%. Кроме того, радиосенсибилизация цисплатином позволяет редуцировать однократную дозу ИОЛТ с 15 Гр до 10 Гр с целью снижения риска развития лучевых реакций и осложнений у больных с исходной бронхо-легочной и сердечно-сосудистой патологией, особенно при необходимости выполнения комбинированных операций, обеспечивая при этом показатели выживаемости, сопоставимые с применением ИОЛТ в дозе 15 Гр без радиосенсибилизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко А. В., Черниченко А. В., Филимонов А. В., Кузнецов Е. В. Лучевая терапия больных немелкоклеточным раком легкого с радиомодификацией противоопухолевыми препаратами // Росс. онкол. журн. – 2004. – № 1. – С. 7–11.
2. Горбунова В. А., Маренич А. Ф., Пчелин Ю. Ю. Прогресс в лекарственном лечении немелкоклеточного рака легкого // Росс. онкол. журн. – 2007. – № 1. – С. 51–54.
3. Завьялов А. А., Мусабаева Л. И., Лисин В. А. и др. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии // Сиб. онкол. журн. – 2004. – № 2–3 (10–11). – С. 75–84.
4. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России. – 2013. – 289 с.
5. Левченко Е. В. Осложнения хирургического лечения рака легкого // Росс. онкол. журн. – 2005. – № 2. – С. 49–52.
6. Писарева Л. Ф., Одинцова И. Н., Воробьев В. А. и др. Заболеваемость раком легкого населения Томской области // Сиб. онкол. журнал. – 2012. – № 4 (52). – С. 43–47.

7. Черниченко А. В., Филимонов А. В. Химиолучевая терапия немелкоклеточного рака легкого // *Практ. онкология*. – 2008. – Т. 9 (1). – С. 16–20.
8. Черных А. В. Возможные осложнения систематической медиастиальной билатеральной лимфодиссекции при раке легкого и пути их профилактики // *Сиб. онкол. журн.* – 2008. – № 5 (29). – С. 55–58.
9. Aristu J., Rebollo J., Martínez-Monge R. et al. Cisplatin, mitomycin, and vindesine followed by intraoperative and postoperative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer: final results of a phase II study // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 20 (3). – P. 276–281.
10. 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. – P. 896–901.
11. 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.
12. Martin J., Ginsberg R. J., Venkatraman E. S. et al. Long-Term Results of Combined-Modality Therapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1989–1995.
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.
14. Scagliotti G. V., Pastorino U., Vansteenkiste J. F. et al. Randomized Phase III Study of Surgery Alone or Surgery Plus Preoperative Cisplatin and Gemcitabine in Stages IB to IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30 (2). – P. 172–178.
15. Taylor N. A., Liao Z. X., Stevens C. et al. Postoperative radiotherapy increases locoregional control of patients with stage IIIA non-small-cell lung cancer treated with induction chemotherapy followed by surgery // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 56 (3). – P. 616–625.
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.
17. Zhou G., Zeng T., Wang L., Ma L. Analysis of the Long-term Effect of Intraoperative Radiotherapy (IORT) for Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) // *Chinese Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Feb. – Vol. 4. (1). – P. 65–70.

A. Yu. Dobrodeev¹, A. A. Zaviyalov^{1,2}, S. A. Tuzikov^{1,2}

Chemotherapy and intraoperative radiation therapy for operable stage III non-small cell lung cancer

¹Tomsk Research Institute of Oncology

²Siberian State Medical University
Tomsk

The study was undertaken to evaluate results of combined modality treatment including intraoperative radiation therapy (IORT) in 202 patients with stage III non-small cell lung cancer. The 5-year disease-free and overall survival rates in patients who underwent 15 Gy IORT were 18. 7% and 29. 2%, respectively. The overall response rate to preoperative chemotherapy with paclitaxel/carboplatin was 43. 7%, treatment was well tolerated. Preoperative chemotherapy with paclitaxel/carboplatin in combination with 15 Gy IORT led to a significant increase in the 5-year disease-free and overall survival rates to 31. 4% and 39. 2%, respectively ($p < 0. 05$). The 5-year disease-free and overall survival rates were respectively 32. 6% and 40. 8% in patients who received additional administration of cisplatin combined with 10 Gy IORT. Radiosensibilization with cisplatin in patients treated with 15 Gy IORT increased the 5-year disease-free and overall survival rates to 41. 7% and 47. 9%, respectively ($p < 0. 05$).

Keywords: non-small cell lung cancer, chemotherapy, surgical treatment, intraoperative radiation therapy, radiosensibilization

Поступила в редакцию 09. 12. 2015 г.