



Влияние послеоперационной радиотерапии на общую выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого группы pN1

Солодкий В.А., Сотников В.М., Чхиквадзе В.Д., Нуднов Н.В., Троценко С.Д.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России,
ул. Профсоюзная, 86, Москва, 117997, Российская Федерация

Солодкий Владимир Алексеевич, д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгено-радиологии» Минздрава России;
<http://orcid.org/0000-0002-1641-6452>

Сотников Владимир Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий отделом «Методический аккредитационно-симуляционный центр по специальности «радиотерапия» ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0003-0498-314X>

Чхиквадзе Владимир Давидович, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией хирургических технологий в онкологии научно-исследовательского отдела хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии, заведующий хирургической клиникой ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России;
<http://orcid.org/0000-0002-6910-2983>

Нуднов Николай Васильевич, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр рентгено-радиологии» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0002-0517-8997>

Троценко Сергей Дмитриевич, к. м. н., врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии клиники радиотерапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0002-2004-5332>

Резюме

Цель: сравнительный анализ общей выживаемости (ОВ) больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с пораженными лимфатическими узлами корня легкого (pN1) после хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной радиотерапией (ПОРТ).

Материал и методы. Изучена ОВ 310 больных НМРЛ 2–3-й ст. (pT1a-4N1M0): 101 пациента после лоб/билобэктомии, пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией и 209 больных после комбинированного лечения с аналогичным объемом операции и ПОРТ в режиме гипофракционирования (разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр, 5 фракций в неделю, суммарная очаговая доза (СОД) 36–39 Гр (43,2–46,8 Гр-экв)) или классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 44 Гр). Анализировали группы больных моложе и старше 60 лет, с центральным и периферическим раком, плоскоклеточным раком и аденокарциномой, с различной градацией опухолей по критерию Т (T1–4).

Результаты. Послеоперационная радиотерапия у радикально оперированных больных НМРЛ увеличивала 5- и 10-летнюю ОВ только при центральном плоскоклеточном раке легкого (56,1% и 39,5% против 25,4% и 4,3%, $p = 0,002$). Статистически значимый тренд увеличения 5-летней ОВ при комбинированном лечении в этой группе наблюдался как при опухолях pT1–2 (57,5% против 21,3%, $p = 0,013$), так и при опухолях pT3–4 (53,9% против 26,0%, $p = 0,044$), а также у больных моложе 61 года (65,5% против 29,4%, $p = 0,008$) и старше 60 лет (47,5% против 21,3%, $p = 0,047$). При периферическом плоскоклеточном раке, а также при аденокарциноме легкого любой локализации статистически значимого увеличения ОВ после проведения ПОРТ не получено. В целом по сравниваемым группам 5- и 10-летняя ОВ была статистически значимо выше в группе ПОРТ (47,9% и 28,9% против 27,1% и 11,4%, $p = 0,006$). Ни в одной из проанализированных подгрупп не было отмечено снижения ОВ после выполнения ПОРТ.

Заключение. У больных НМРЛ pN1, радикально оперированных в объеме лоб/билобэктомии или пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией, ПОРТ может быть рекомендована только при центральном плоскоклеточном раке независимо от размеров опухоли и возрастной группы. В других подгруппах пациентов с НМРЛ pN1 ПОРТ может выполняться только в рамках научных протоколов. Целесообразность ПОРТ после билатеральной медиастинальной лимфодиссекции нуждается в исследовании.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, хирургическое лечение, послеоперационная лучевая терапия, общая выживаемость.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Солодкий В.А. – концепция и научный дизайн статьи, интерпретация полученных данных, ответственность за целостность всех частей статьи, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта статьи; Сотников В.М. – формирование радиотерапевтического раздела базы данных, катамнез группы комбинированного лечения, внесение отдаленных результатов в базу данных и их статистическая обработка, участие в обсуждении и интерпретации результатов;

Чхиквадзе В.Д. – формирование хирургического раздела базы данных, катамнез группы хирургического лечения, внесение непосредственных и отдаленных результатов в базу данных, редактирование текста статьи, участие в обсуждении и интерпретации результатов;

Нуднов Н.В. – участие в обсуждении и интерпретации результатов, подготовка и редактирование окончательного текста статьи в соответствии с Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы;

Троценко С.Д. – сбор и научная обработка литературных данных по теме публикации, ведение базы данных, проведение многофакторного регрессионного анализа.

Для цитирования: Солодкий В.А., Сотников В.М., Чхиквадзе В.Д., Нуднов Н.В., Троценко С.Д. Влияние послеоперационной радиотерапии на общую выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого группы pN1. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102(6): 338–48. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-6-338-348>

Для корреспонденции: Сотников Владимир Михайлович, E-mail: vmstotnikov@mail.ru

Статья поступила 08.10.2021

После доработки 08.12.2021

Принята к печати 09.12.2021

Impact of Postoperative Radiotherapy on Overall Survival in Patients with pN1 Non-Small Cell Lung Cancer

Vladimir A. Solodkiy, Vladimir M. Sotnikov, Vladimir D. Chkhikvadze, Nikolay V. Nudnov, Sergey D. Trotsenko

*Russian Scientific Center of Roentgenoradiology,
ul. Profsoyuznaya, 86, Moscow, 117997, Russian Federation*

Vladimir A. Solodkiy, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of RAS, Director of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; <http://orcid.org/0000-0002-1641-6452>

Vladimir M. Sotnikov, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Department "Methodical Accreditation and Simulation Center in Radiotherapy Specialty", Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; <https://orcid.org/0000-0003-0498-314X>

Vladimir D. Chkhikvadze, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Laboratory of Surgical Technologies in Oncology, Research Department of Surgery, Urology, Gynecology and Invasive Technologies in Oncology, Head of Surgical Clinic, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; <http://orcid.org/0000-0002-6910-2983>

Nikolay V. Nudnov, Dr. Med. Sc., Professor, Deputy Director for Scientific Work, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; <https://orcid.org/0000-0002-0517-8997>

Sergey D. Trotsenko, Cand. Med. Sc., Radiotherapist, Radiotherapy Department, Radiotherapy Clinic, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; <https://orcid.org/0000-0002-2004-5332>

Abstract

Objective: to comparatively analyze overall survival (OS) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with affected lymph nodes (pN1) of the lung root after surgical and combination treatment with postoperative radiotherapy (PORT).

Subjects and methods. OS was studied in 310 patients with grade 2–3 NSCLC. (pT1a–4N1M0): in 101 patients after lobectomy/bilobectomy, pneumonectomy with ipsilateral mediastinal lymphadenectomy and in 209 patients after combination treatment with the similar surgical volume and hypofractionated PORT (a single focal dose (SFD) of 3 Gy; 5 fractions per week, a cumulative focal dose (CFD) of 36–39 Gy (43.2–46.8 Gy-eq)) or classical fractionation (SFD 2 Gy, 5 fractions per week, CFD 44 Gy). An analysis was carried out in the groups of patients younger and older than 60 years with central or peripheral cancer, squamous cell carcinoma or adenocarcinoma, with different tumor grading according to the T criterion (T1–4).

Results. PORT in radically operated patients with NSCLC increased 5- and 10-year OS rates only in central squamous cell lung cancer (56.1% and 39.5% vs. 25.4% and 4.3%, $p = 0.002$). This group receiving combination therapy showed a statistically significant increasing trend in 5-year OS rates for both pT1–2 tumors (57.5% vs. 21.3%, respectively, $p = 0.013$) and pT3–4 tumors (53.9% versus 26.0%; $p = 0.044$), so did patients younger than 61 years (65.5% vs. 29.4%, $p = 0.008$) and those over 60 years old (47.5% vs. 21.3%, $p = 0.047$). Patients with peripheral squamous cell carcinoma or lung adenocarcinoma at any site exhibited no statistically significant increase in OS after PORT. In general, the 5- and 10-year OS rates in the compared groups were statistically significantly higher in the PORT group (47.9% and 28.9% vs. 27.1% and 11.4, $p = 0.006$). None of the analyzed subgroups showed a decrease in OS after PORT.

Conclusion. In patients with pN1 NSCLC who had radical surgery via lobectomy/bilobectomy or pneumonectomy with ipsilateral mediastinal lymphadenectomy, PORT can be recommended only for those with central squamous cell carcinoma, regardless of tumor size and age group. In other subgroups of patients with pN1 NSCLC, PORT can only be performed within the scientific protocols. The expediency of PORT after bilateral mediastinal lymph node dissection needs to be investigated.

Keywords: non-small cell lung cancer, surgical treatment, postoperative radiation therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Vladimir A. Solodkiy – concept and scientific design of the article; interpretation of the findings; responsibility for the integrity of all parts of the article; wording the conclusions; approval of the final version of the article; Vladimir M. Sotnikov – forming a radiotherapy section of the database; follow-up of a combination treatment group; entering long-term results into the database and their statistical processing; participation in the discussion and interpretation of results;

Vladimir D. Chkhikvadze – forming a surgery section of the database; follow-up of a surgical treatment group; entering short- and long-term results into the database; editing the text of the article; participation in the discussion and interpretation of results;

Nikolay V. Nudnov – participation in the discussion and interpretation of results; preparing and editing the final text of the article in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals;

Sergey D. Trotsenko – collection and scientific processing of literary data on the topic of the publication; database management; multivariate regression analysis.

For citation: Solodkiy VA, Sotnikov VM, Chkhikvadze VD, Nudnov NV, Trotsenko SD. The influence of postoperative radiotherapy on the overall survival of patients with pN1 non-small cell lung cancer. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 102(6): 338–48 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-6-338-348>

For corresponding: Vladimir M. Sotnikov, E-mail: vmsotnikov@mail.ru

Received October 8, 2021

Revised December 8, 2021

Accepted December 9, 2021

Введение

Все современные клинические рекомендации по лечению немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) ограничивают показания к послеоперационной радиотерапии (ПОРТ) больными с распространенным регионарным метастазированием (pN2) [1]. Общепринято мнение, что при стадии pN1, несмотря на неоспоримый локальный лечебный эффект ПОРТ [2], ее выраженная пульмональная и кардиальная токсичность приводит к снижению общей выживаемости пациентов с НМРЛ по сравнению с хирургическим лечением [3].

Однако проведенный нами метаанализ публикации по послеоперационной радиотерапии НМРЛ в группах больных pN0, pN1, pN2 показал, что в области pN1 общая выживаемость пациентов с НМРЛ после хирургического лечения с ПОРТ превышает таковую после чисто хирургического лечения [4]. Учитывая эти противоречивые данные, мы сочли необходимым провести

детальный сравнительный анализ общей выживаемости больных НМРЛ после чисто хирургического и комбинированного лечения с ПОРТ при стадии pN1.

Материал и методы

Из базы данных проводившегося в РНЦР рандомизированного исследования по сравнению эффективности различных программ комбинированного лечения НМРЛ ретроспективно были отобраны 310 больных по следующим критериям: 1) радикальная (R0) операция в объеме лоб/билобэктомии, пульмонэктомии; 2) pN1; 3) морфологический вариант – плоскоклеточный рак либо аденокарцинома; 4) исходная рандомизация в группу чисто хирургического лечения либо в группу комбинированного лечения с ПОРТ в режиме классического фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 44 Гр или в режиме гипофракционирования с РОД

Характеристика больных немелкоклеточным раком легкого pN1 в группах хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной радиотерапией (ПОРТ)

Table 1

Characteristics of patients with pN1 non-small cell lung cancer in the groups of surgical and combined treatment with postoperative radiotherapy (PORT)

Параметр / Parameter	Хирургия / Surgery (n = 101)	Хирургия + ПОРТ / Surgery + PORT (n = 209)	p
Мужской пол, n (%) / Male, n (%)	87 (86,1)	181 (86,6)	0,904
Женский пол, n (%) / Female, n (%)	14 (13,9)	28 (13,4)	0,904
Возраст (медиана), лет / Age (median), years	27–77 (59,0)	29–78 (58)	–
Возраст менее 60, n (%) / Age less than 60 years, n (%)	47 (46,5)	128 (61,2)	0,015
Возраст более 60, n (%) / Age more than 60 years, n (%)	54 (53,5)	81 (38,8)	0,015
Индекс Карновского до лечения / Karnofsky index before treatment			
100–90	93 (92,1)	196 (93,8)	0,577
80–70	8 (7,9)	13 (6,2)	0,577
Срок наблюдения (медиана), лет / Follow-up period (median), years	0,33–23,4 (1,7)	0,17–21,7 (1,9)	–
Периферический рак, n (%) / Peripheral carcinoma, n (%)	49 (48,5)	101 (48,3)	0,974
Центральный рак, n (%) / Central carcinoma, n (%)	52 (51,5)	108 (51,7)	0,974
Плоскоклеточный рак, n (%) / Squamous cell carcinoma, n (%)	65 (64,4)	142 (67,9)	0,540
Аденокарцинома, n (%) / Adenocarcinoma, n (%)	36 (35,6)	67 (32,1)	0,540
Периферический плоскоклеточный рак, n (%) / Peripheral squamous cell carcinoma, n (%)	23 (22,8)	49 (23,4)	0,907
Периферический рак аденокарцинома, n (%) / Peripheral adenocarcinoma, n (%)	26 (25,6)	52 (24,9)	0,8941
Центральный плоскоклеточный рак, n (%) / Central squamous cell carcinoma, n (%)	42 (41,6)	93 (44,5)	0,630
Центральный рак аденокарцинома, n (%) / Central adenocarcinoma, n (%)	10 (9,9)	15 (7,2)	0,414
Градация опухоли / Tumor grade, n (%)			
pT1	12 (11,9)	37 (17,7)	0,191
pT2a	30 (29,7)	62 (29,4)	0,957
pT2b	21 (20,8)	54 (25,8)	0,443
pT2	51 (50,5)	117 (56,0)	0,363
pT3	30 (29,7)	47 (22,5)	0,170
pT4	8 (7,9)	8 (4,2)	0,178
Пулмонэктомия, n (%) / Pulmonectomy, n (%)	47 (46,5)	74 (35,4)	0,061
Лоб/билобэктомия, n (%) // Lobectomy/bilobectomy, n (%)	54 (53,5)	135 (64,6)	0,061
Адьювантная химиотерапия, n (%) / Adjuvant chemotherapy, n (%)	18 (17,8)	34 (16,3)	0,741

3 Гр до СОД 36–39 Гр (43,2–46,8 Гр в пересчете по LQ-модели, при $\alpha/\beta = 3$).

Таким образом, в группу хирургического лечения включен 101 пациент, в группу ПОРТ – 209 больных. Стадирование проводили в соответствии с классификацией TNM (tumor, nodus, metastasis) 7-го пересмотра [5] по результатам исследования операционного материала.

Методика хирургического вмешательства и его объем в обеих группах были идентичны: во всех случаях выполняли ипсилатеральную медиастинальную лимфодиссекцию. Методика радиотерапии также была идентичной.

Характеристика сравниваемых групп представлена в таблице 1. Из нее следует, что статистически значимо анализируемые группы различались только по одному параметру (возрастному составу больных), что не могло повлиять на достоверность результатов, поскольку выживаемость сравнивалась отдельно по подгруппам. Лишь небольшому количеству пациентов (в пределах 18% в каждой группе) проводили адьювантную химиотерапию, что не позволило выполнить в этих подгруппах сравнительный статистический анализ.

Статистическую обработку данных осуществляли в программе Statistica 13 (StatSoft Inc., США).

Достоверность различий по составу групп хирургического и комбинированного лечения рассчитывали с помощью двустороннего р-теста. Актуаральную общую выживаемость определяли от даты начала лечения до даты смерти от любой причины. Достоверность различий выживаемости больных в сравниваемых группах вычислили с помощью логрангового теста. Для многофакторного анализа выживаемости использовали регрессионную модель Кокса.

Результаты

Данные по общей 5- и 10-летней выживаемости больных НМРЛ рN1 в группах хирургического лечения и комбинированного лечения с ПОРТ представлены в таблице 2. По группам в целом ПОРТ статистически значимо увеличила 5-летнюю ОВ на 20% (рис. 1). Этот эффект с равной степенью, близкой к статистически значимой, наблюдался как у молодых пациентов, так и у пожилых больных (старше 60 лет) и был статистически значимым в подгруппе мужчин ($p = 0,007$). Однако этот прирост выживаемости был достигнут преимущественно за счет пациентов с центральным раком и больных плоскоклеточным раком, в то время как при периферических видах рака и аденокарциномах статистически значимый лечебный эффект ПОРТ не наблюдался, хотя снижения ОВ также не отмечено.

При дальнейшем углубленном анализе установлено, что прирост ОВ в группе ПОРТ достигал-

ся главным образом за счет больных центральным плоскоклеточным раком (рис. 2), в то время как при периферическом плоскоклеточном раке, периферической и центральной аденокарциноме сколь-либо значимого влияния ПОРТ на ОВ не отмечено. Существенно, что у пациентов с центральным плоскоклеточным раком статистически значимый прирост 5-летней ОВ наблюдался как в группе опухолей рT1–2 (рис. 3), так и в группе опухолей рT3–4 (рис. 4), а также у молодых больных (рис. 5) и пациентов старше 60 лет (рис. 6).

Послеоперационная радиотерапия увеличила ОВ при обоих типах операций, но статистически значимого уровня рост данного показателя достиг только в группе лоб/билобэктомий.

При многофакторном регрессионном анализе ОВ всех 310 больных (табл. 3) выявлены только два статистически значимых фактора: классификация опухоли рТ и программа лечения (хирургическое или комбинированное с ПОРТ).

Обсуждение

Общая выживаемость как интегральный показатель позволяет наиболее полно оценить баланс лечебного и токсического эффектов изучаемого метода лечения. Опубликованные данные о снижении ОВ в группе больных НМРЛ рN1, получавших послеоперационную радиотерапию, по сравнению с чисто хирургическим лечением основаны на клиническом материале 1970–90-х гг. Методику ПОРТ в то время характеризовало плоскостное

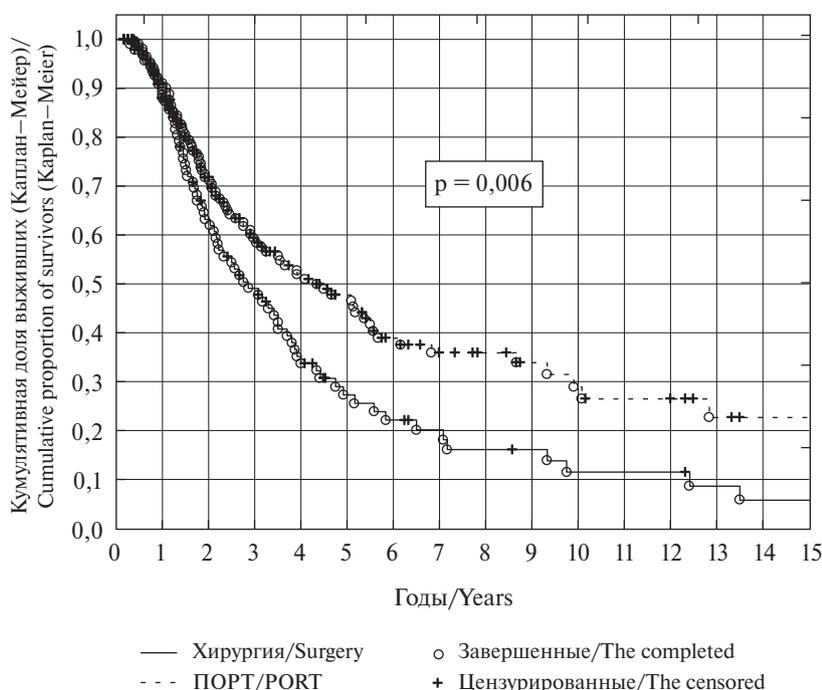


Рис. 1. Общая выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого рN1 в целом по группам хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной радиотерапией (ПОРТ)

Fig. 1. Overall survival in patients with pN1 non-small cell lung cancer as a whole in the groups of surgical and combination treatment with postoperative radiotherapy (PORT)

Общая выживаемость (5-летняя и 10-летняя) 310 больных немелкоклеточным раком легкого pN1 при хирургическом и комбинированном лечении с послеоперационной радиотерапией

Table 2

Overall 5-year and 10-year survival rates in 310 patients with pN1 non-small cell lung cancer after surgical and combination treatment with postoperative radiotherapy

Параметр / Parameter	Хирургия / Surgery			Хирургия + ПОРТ / Surgery + PORT			Log-rank test	p
	n	5 лет, % / 5 years, %	10 лет, % / 10 years, %	n	5 лет, % / 5 years, %	10 лет, % / 10 years, %		
Все пациенты / All patients	101	27,1	13,5	209	47,0	29,8	2,777	0,006
Мужчины / Males	87	26,4	10,0%	181	47,4	30,1	2,710	0,007
Женщины / Females	14	27,0	27,0	28	50,2	50,2	0,634	0,526
Возраст ≤ 60 / Age ≤ 60 years	47	32,3	14,5	128	53,3	33,1	1,546	0,122
Возраст > 60 / Age > 60 years	54	22,7	6,0	81	34,4	22,5	1,546	0,122
Периферический рак / Peripheral carcinoma	49	32,0	19,8	101	43,3	15,1	0,793	0,679
Центральный рак / Central carcinoma	52	23,7	4,0	108	52,6	39,2	3,740	0,001
Плоскоклеточный рак / Squamous cell carcinoma	65	30,3	11,1	142	52,1	30,0	2,714	0,007
Аденокарцинома / Adenocarcinoma	36	21,0	13,0	67	39,7	30,1	1,199	0,231
Периферический плоскоклеточный рак / Peripheral squamous cell carcinoma	23	41,0	24,6	49	46,6	0	0,319	0,750
Периферический рак аденокарцинома / Peripheral adenocarcinoma	26	23,2	15,9	52	41,3	28,7	1,413	0,158
Центральный плоскоклеточный рак / Central squamous cell carcinoma	42	25,4	4,3	93	56,1	39,5	3,172	0,002
Центральный плоскоклеточный рак T1–2 / T1–2 central squamous cell carcinoma	22	21,6	0	65	57,2	42,3	2,951	0,003
Центральный плоскоклеточный рак T3–4 / T3–4 central squamous cell carcinoma	20	26,0	13,6	28	57,7	42,5	2,011	0,044
Центральный плоскоклеточный рак (больные 60 лет и младше) / Central squamous cell carcinoma (patients aged over 60 years)	21	29,4	10,0	60	65,5	53,1	2,660	0,007
Центральный плоскоклеточный рак (больные старше 60 лет) / Central squamous cell carcinoma (patients aged over 60 years)	21	21,3	0	33	47,5	30,1	1,9873	0,047
Центральный рак аденокарцинома / Central adenocarcinoma	10	17,0	0	15	34,5	34,5	1,245	0,213
Градация опухоли / Tumor grade								
T1	12	41,6	41,6	37	67,0	55,5	1,397	0,162
T2	51	27,0	12,0	117	46,0	27,0	1,609	0,108
T3	30	29,7	19,8	47	36,0	19,7	0,586	0,558
T3–4	38	28,0	18,5	55	38,3	21,0	0,867	0,386
Пулмонэктомия / Pulmonectomy	47	21,3	15,7	74	42,5	35,3	1,024	0,306
Лоб/билобэктомия // Lobectomy/bilobectomy	54	33,5	13,0	135	51,0	29,8	2,135	0,033

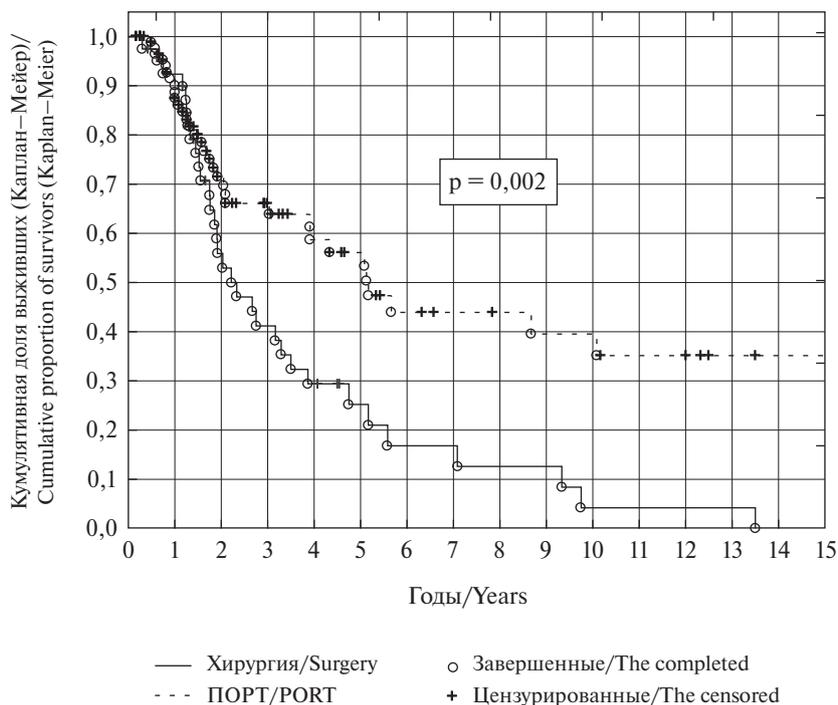


Рис. 2. Общая выживаемость больных центральным плоскоклеточным раком pN1 в группах хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной радиотерапией

Fig. 2. Overall survival of patients with pN1 central squamous cell carcinoma in the groups of surgical and combined treatment with postoperative radiotherapy

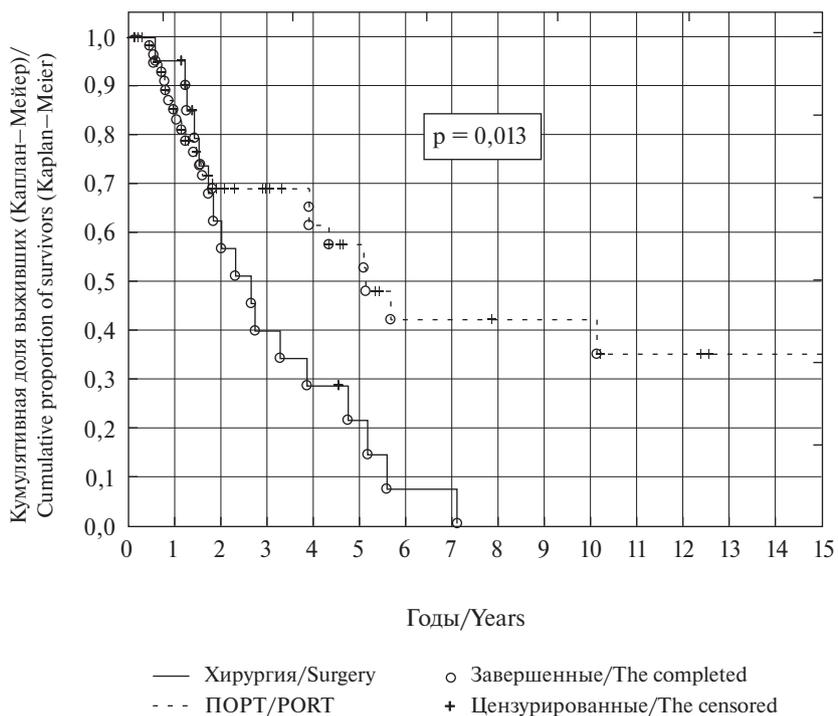


Рис. 3. Общая выживаемость больных центральным плоскоклеточным раком pT1-2N1 в группах хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной радиотерапией

Fig. 3. Overall survival in patients with pT1-2N1 central squamous cell carcinoma in the groups of surgical and combination treatment with postoperative radiotherapy

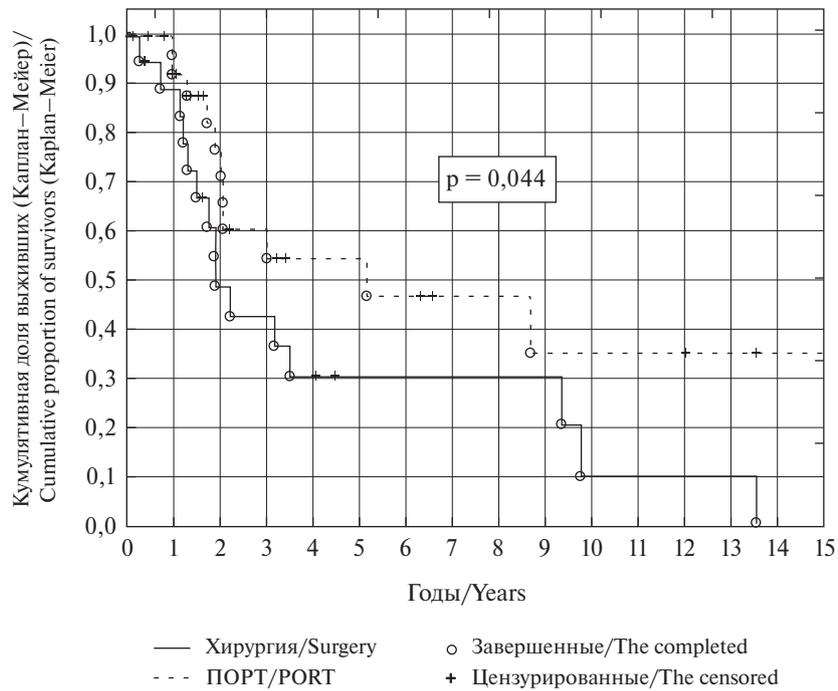


Рис. 4. Общая выживаемость больных центральным плоскоклеточным раком pT3–4N1 в группах хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной радиотерапией

Fig. 4. Overall survival in patients with pT3–4N1 central squamous cell carcinoma in the groups of surgical and combination treatment with postoperative radiotherapy

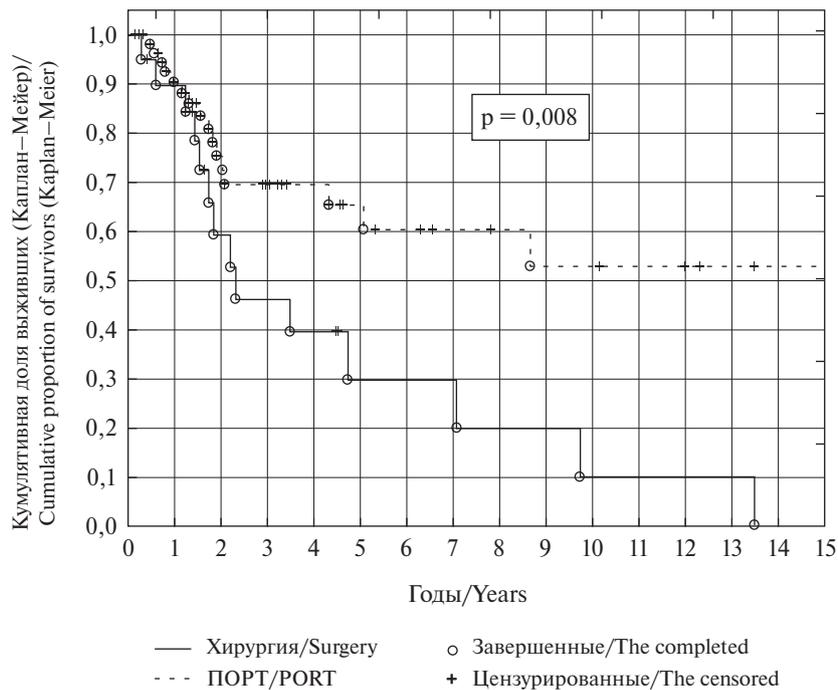


Рис. 5. Общая выживаемость больных центральным плоскоклеточным раком pN1 моложе 60 лет в группах хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной радиотерапией

Fig. 5. Overall survival in pN1 central squamous cell carcinoma patients aged less than 60 years in the groups of surgical and combination treatment with postoperative radiotherapy

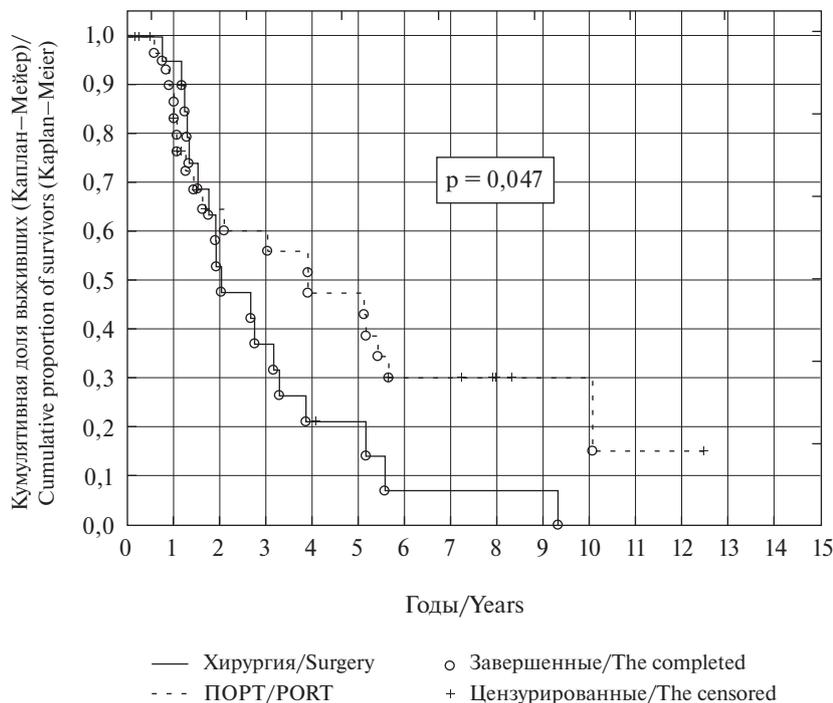


Рис. 6. Общая выживаемость больных центральным плоскоклеточным раком pN1 старше 60 лет в группах хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной радиотерапией

Fig. 6. Overall survival in pN1 central squamous cell carcinoma patients older than 60 years in the groups of surgical and combination treatment with post-operative radiotherapy

Таблица 3

Многофакторный анализ общей выживаемости 310 больных немелкоклеточным раком легкого pN1

Table 3

Multivariate analysis of overall survival rates of 310 patients with pN1 non-small cell lung cancer

Chi² = 17,67843 df = 2 p = 0,00015 C

Параметр / Parameter	Beta	Standard error	t-value	Exponent beta	Wald statist.	p
Классификация опухоли pT / pT classification	0,259531	0,080395	3,2282	1,5176	10,4213	0,00125
Программа лечения / Treatment program	-0,389132	-0,179533	-2,16747	0,9634	4,6979	0,03021

планирование, облучение всего объема средостения встречными передне-задними полями, суммарные очаговые дозы 50–60 Гр и выше [6]. Очевидно, что существенное превышение пределов толерантных доз, ставших известными гораздо позднее [7], приводило к тяжелой кардиопульмональной токсичности и снижению ОВ в группах пациентов с НМРЛ pN0–1 [6]. С другой стороны, неоднократные попытки заменить ПОРТ адъювантной химиотерапией дуплетными платиносодержащими схемами оказались недостаточно успешными ввиду неприемлемо высокой частоты локорегио-

нарных рецидивов при минимальном влиянии на общую выживаемость [8, 9].

Появление новых конформных технологий радиотерапии с возможностью прогнозирования вероятности лучевых повреждений жизненно важных органов на стадии планирования, ограничение объема облучения наиболее часто поражаемыми группами лимфатических узлов средостения на основе их единой классификации [10] позволили резко снизить токсичность лечения и подтвердить целесообразность ПОРТ при НМРЛ pN2, но не при pN0, pN1 [11].

Помимо продолжающегося использования при ПОРТ высоких СОД в диапазоне 50–60 Гр, методологическим дефектом этих исследований является, по нашему мнению, попытка оценивать эффективность ПОРТ в целом по группе pN0–1 без учета особенностей клинического течения, различных морфологических вариантов и локализаций опухоли внутри этой группы [3, 12].

В данной работе был использован другой подход. Мы попытались персонализировать ПОРТ и в рамках группы pN1 выявить те подгруппы больных, для которых эффект ПОРТ наиболее значим. В сравниваемые группы были намеренно отобраны только пациенты, которым выполняли радикальные операции (лоб- и пульмонэктомия, R0). Но даже в этой прогностически благоприятной когорте больных НМРЛ pN1 проведение ПОРТ при центральном плоскоклеточном раке легкого привело к статистически значимому увеличению 5- и 10-летней общей выживаемости на 30%, за счет чего прирост ОВ в целом по группе ПОРТ составил около 20%.

Близкое к статистически значимому увеличение ОВ получено также при опухолях pT1–2. При опухолях pT3–4 эффект ПОРТ был незначимым (кроме подгруппы больных центральным плоскоклеточным раком).

Поскольку влияние ПОРТ на выживаемость реализуется за счет локорегионарного лечебного эффекта, наиболее вероятной причиной ее избирательной эффективности в группе центрального плоскоклеточного рака связано с особенностями метастазирования этой формы рака легкого. Очевидно, в большинстве случаев он метастазирует в первую очередь лимфогенно в регионарные лимфатические узлы, при этом гематогенное метастазирование происходит метастазно, с суще-

ственным временным лагом. С другой стороны, можно предположить, что неэффективность ПОРТ при аденокарциномах легкого обусловлена либо их синхронным лимфогенным и гематогенным метастазированием, либо малым временным лагом между началом лимфогенного и гематогенного метастазирования.

О приемлемой токсичности применявшейся методики ПОРТ свидетельствует, по нашему мнению, равновеликий прирост ОВ в подгруппах молодых больных и пациентов старше 60 лет. Большой прирост выживаемости у мужчин мы связываем с преобладанием в этой подгруппе индуцированных курением центральных плоскоклеточных раков. Равным образом более выраженный прирост выживаемости в группе ПОРТ после лоб/билобэктомий по сравнению с пульмонэктомиями связан с преимущественным выполнением последних при местно-распространенных опухолях.

Заключение

У больных немелкоклеточным раком легкого pN1, радикально оперированных (R0) в объеме лоб/билобэктомии, пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией, послеоперационная радиотерапия может быть рекомендована только при центральном плоскоклеточном раке. Послеоперационная радиотерапия в других подгруппах пациентов с немелкоклеточным раком легкого pN1 не приводит к снижению общей выживаемости, однако может выполняться только в рамках научных протоколов. Целесообразность послеоперационной радиотерапии после билатеральной медиастинальной лимфодиссекции и эффективность ее сочетания с таргетными препаратами, PD- и PD-L-блокаторами нуждаются в дальнейших исследованиях.

Литература [References]

1. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14(3): 255–64. <http://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0031>.
2. Солодкий В.А., Сотников В.М., Троценко С.Д. и др. Характеристика рецидивов после хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого. *Вопросы онкологии*. 2017; 63(4): 639–44. [Solodky VA, Sotnikov VM, Trotsenko SD, et al. Characteristics of relapses after surgical and combined treatment for non-small cell lung cancer. *Problems in Oncology*. 2017; 63(4): 639–44 (in Russ.).]
3. Pezzi TA, Mohamed ASR, Fuller CD, et al. Radiation therapy is independently associated with worse survival after r0-resection for stage I–II non-small cell lung cancer: an analysis of the national cancer data base. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(5): 1419–27. <http://doi.org/10.1245/s10434-017-5786-6>.
4. Троценко С.Д., Сотников В.М., Панышин Г.А., Чхиквадзе В.Д. Современные проблемы послеоперационной лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015; 2: 47–57. [Trotsenko SD, Sotnikov VM, Pan'shin GA, Chkhikvadze VD. Current problems of postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2015; 2: 47–57 (in Russ.).]
5. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Eds) TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2009: 138–46.
6. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 1998; 352(9124): P257–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06341-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06341-7).

7. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3): 10–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754>.
8. 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; 110(1): 120–5. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.10.008>.
9. Kenmotsu H, Ohde Y, Wakuda K, et al. Survival data for postoperative adjuvant chemotherapy comprising cisplatin plus vinorelbine after complete resection of non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017; 80(3): 609–14. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3400-z>.
10. Chapman BV, Ning MS, Farnia B, et al. Patterns of failure after postoperative radiation therapy for locally advanced NSCLC: implications for shifting to conformal, high-risk fields. *Clin Lung Cancer.* 2021; 22(3): 225–33.e7. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2020.06.018>.
11. 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.* 2014; 110(1): 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.011>.
12. Matthews MJ, 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; 4(2): 63–7.