

На правах рукописи

Костромицкий Дмитрий Николаевич

Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии с применением локальной гипертермии

14.01.12 – онкология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Завьялов Александр Александрович

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор РАН
Старцева Жанна Александровна

Томск - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Эпидемиология рака легкого.....	12
1.2. Хирургическое лечение рака легкого.....	13
1.3. Химиотерапия рака легкого.....	18
1.4. Лучевая терапия рака легкого.....	23
1.5. Термохимиолучевая терапия.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Характеристика исследуемых групп.....	33
2.2. Методика комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии.....	37
2.3. Методы диагностики.....	38
2.4. Методика проведения и методы оценки эффективности термолучевой терапии.....	41
2.5. Оценка степени лечебного патоморфоза.....	45
2.6. Статистические методы исследования.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1. Оценка непосредственной эффективности предоперационной терапии в комбинированном лечении у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии.....	47
3.2. Оценка переносимости термохимиолучевого лечения.....	54
3.3. Хирургический этап комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии.....	60
3.4. Частота и структура послеоперационных осложнений в сравниваемых группах.....	61

3.5. Оценка отдаленных результатов комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого с применением локальной гипертермией...64	
3.6. Клинический случай.....69	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....73	
ВЫВОДЫ.....84	
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....85	
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....86	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГТ – гипертермия

ЛТ – лучевая терапия

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

НАХТ – неoadъювантная химиотерапия

ПредЛТ – предоперационная лучевая терапия

ПР – полная регрессия

СКТ – спиральная компьютерная терапия

ВБС – видеобронхоскопия

ТХЛТ – термохимиолучевая терапия

ЧР – частичная регрессия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

До настоящего времени в структуре онкологической заболеваемости и смертности в России, рак легкого занимает одну из ведущих позиций. К сожалению, в подавляющем числе случаев, на момент установления диагноза пациенты имеют местно-распространенный процесс [19, 81].

По гистологическому варианту, среди выявляемых злокачественных опухолей легкого, превалирует немелкоклеточный рак. В связи с агрессивностью опухоли и скрытым течением заболевания, до 70% пациентов на момент установки диагноза имеют III (30,5%) и IV (39,8%) стадию, I - II стадии - 26,7% [17].

Лечение больных с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) по-прежнему остается предметом исследований и дискуссий. Радикальным методом лечения рака легкого остается оперативное вмешательство, но отдаленные результаты на протяжении последних десятилетий существенно не изменились и находятся в прямой зависимости от стадии заболевания и гистологической структуры опухоли. Так, результаты 5-летней выживаемости после хирургического лечения НМРЛ III стадии варьируют от 5% до 28% [20, 45, 61].

Увеличение объемов оперативных вмешательств не приводит к улучшению отдаленных результатов, а в ряде случаев и уменьшает продолжительность жизни пациентов. Чаще всего опухолевый процесс прогрессирует за счет локорегионарного рецидива и отдаленного гематогенного диссеминирования [18, 35].

В течение последних 20 лет идет поиск дополнительных методов воздействия на опухоль, заключающиеся в рациональном сочетании радикального оперативного вмешательства с лучевой и/или лекарственной противоопухолевой терапией [23, 90, 160]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что использование лучевой терапии на предоперационном

этапе может увеличить риск развития послеоперационных осложнений. Для преодоления этого недостатка разработаны и эффективно используются различные режимы фракционирования дозы [29, 33, 55].

Учитывая высокую вероятность гематогенного метастазирования на этапе лучевой терапии при немелкоклеточном раке легкого III стадии, активно дискутируется вопрос о дополнительном применении химиотерапии. В клинических рекомендациях многих стран указано, что для уменьшения размеров первичной опухоли, локорегионарных и отдаленных метастазов широко используются различные схемы химиотерапии. При немелкоклеточном раке легкого общепризнанными являются платиносодержащие дуплеты [91]. Отмечено, что при использовании Цисплатина совместно с Паклитакселом повышается частота объективных ответов с 25% до 40%, что существенно влияет на продолжительность жизни пациентов без прогрессирования [155]. При этом отмечено, что химиолучевое лечение в неоадьювантном режиме более эффективно, чем адьювантная терапия, 5-летняя общая выживаемость составляет 33,5% против 24,3% , соответственно [185].

Применение радиомодификаторов позволяет повысить повреждающее действие ионизирующего излучения на опухоль без увеличения лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани. В качестве одного из наиболее эффективных радиомодификаторов используется локальная гипертермия. При достижении в опухоли температуры свыше 40°C происходит подавление процессов репарации - частичная или полная блокировка восстановления сублетальных и потенциально летальных постлучевых повреждений [67].

Анализ результатов сочетанного применения лучевой терапии и гипертермии у больных иноперабельным НМРЛ показал обеспечение надежного локорегионарного контроля, и возможность в ряде случаев провести хирургическое лечение. Данных за увеличение показателей метастазирования опухоли не получено [200, 214, 216]. Проведенные исследования доказали, что термолучевое лечение обеспечивает высокий уровень объективных ответов опухоли, что позволяет повысить выживаемость больных [8, 23, 85].

Использование термохимиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком легкого достоверно улучшает отдаленные результаты более чем в два раза, относительно только лекарственного лечения. Общая 3-летняя выживаемость составляет 33% , относительно 13% в группе сравнения [108, 185].

Поэтому поиск новых вариантов комбинированного лечения операбельного рака легкого и изучение переносимости проводимой многоступенчатой противоопухолевой терапии являются актуальными вопросами онкологии и требуют дальнейшего изучения.

Степень разработанности темы

В связи с высокой частотой заболеваемости и плохим прогнозом рак легкого является одной из наиболее обсуждаемых проблем в современной онкологии. Низкие показатели выживаемости связаны как с ранним местным лимфогенным рецидивированием, так и с развитием отдаленных гематогенных метастазов. Все это заставляет онкологов искать новые пути оптимизации комбинированного лечения НМРЛ III стадии.

В настоящее время золотым стандартом лечения местнораспространенного рака легкого является комбинированный подход, включающий рациональное использование предоперационной химио- и/или лучевой терапии с последующим хирургическим лечением. Однако, даже применение столь агрессивного лечения не позволяет добиться повышения показателей 5-летней выживаемости у пациентов НМРЛ III стадии.

Включение гипертермии в рамках комбинированного лечения рака легкого широко исследуется онкологами Японии, Кореи и Китая. Следует отметить, что все эти работы посвящены лечению больных с неоперабельными и метастатическими формами НМРЛ.

В связи с этим в настоящее время актуальными являются дальнейшие исследования по развитию методов комбинированного лечения НМРЛ III стадии

с использованием локальной гипертермии и изучению её эффективности как на фоне химио- или лучевой терапии, так и при применении комбинации обоих методов лечения.

Цель исследования

Оценить эффективность и переносимость комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии с использованием предоперационной химиолучевой терапии и локальной гипертермии.

Задачи исследования

1. Разработать и клинически апробировать способ комбинированного лечения НМРЛ III стадии, включающий предоперационную химиолучевую терапию на фоне локальной гипертермии с последующим радикальным хирургическим вмешательством.

2. Оценить непосредственную эффективность, переносимость, частоту и степень выраженности осложнений, возникающих при использовании предоперационной термохимиолучевой терапии.

3. Изучить особенности течения послеоперационного периода у больных НМРЛ III стадии после комбинированного лечения с термохимиолучевой терапией.

4. Оценить степень выраженности терапевтического патоморфоза опухоли при применении предоперационной химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии.

5. Проанализировать 2-летнюю выживаемость больных НМРЛ III стадии при комбинированном лечении с использованием предоперационной термохимиолучевой терапии.

Научная новизна

Разработан новый метод комбинированного лечения НМРЛ III стадии, включающий предоперационную химиолучевую терапию на фоне локальной гипертермии с последующим радикальным хирургическим вмешательством (патент Российской Федерации № 2636869 от 28.11.2017 г.).

Установлено, что проведение предоперационной термoxимиолучевой терапии достоверно повышает объективный ответ опухоли по сравнению с неoadьювантной химиотерапией и предоперационной лучевой терапией при немелкоклеточном раке легкого III стадии.

Показано, что предложенный метод лечения удовлетворительно переносится больными, не влияет на течение послеоперационного периода и не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений.

Показано, что химиолучевая терапия на фоне локальной гипертермии оказывает максимальное повреждающее действие на опухоль (IV степень лечебного патоморфоза) у больных с аденокарциномой легкого.

Проведен сравнительный анализ 2-летних результатов комбинированного лечения больных НМРЛ III стадии. Доказано, что выживаемость больных при комбинированном лечении статистически значимо повышается за счет применения предоперационной термoxимиолучевой терапии.

Теоретическая и практическая значимость

При клинической апробации нового метода комбинированного лечения больных НМРЛ III стадии с использованием предоперационной химиолучевой терапии и локальной гипертермии показано, что общая эффективность терапии составляет 70%. При этом частота полных регрессий выявлена в 10%, частичных регрессий в 60%.

Внедрение в клиническую практику термохимиолучевой терапии позволяет повысить объективный ответ опухоли, не увеличивая при этом количество лучевых реакций, послеоперационных осложнений и летальности.

На основании проведенных исследований показано, что комбинированное лечение с химиолучевой терапией на фоне локальной гипертермии повышает локорегионарный контроль и увеличивает длительность безрецидивного периода, а также улучшает 2-летнюю выживаемость больных.

Разработаны показания и методика проведения комбинированного лечения НМРЛ III стадии с использованием предоперационной термохимиолучевой терапии. Исследуемый вид терапии показан пациентам с аденокарциномой легкого III стадии.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа проводилась в 4 этапа. На первом этапе выполнялся набор больных в группы, проводилось морфологическое подтверждение НМРЛ, лабораторно-инструментальное обследование для подтверждения местно-распространенного опухолевого процесса и исключения метастатических форм рака легких. На втором этапе у больных I группы применялся курс предоперационной химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии, во II группе – 2 курса неoadьювантной химиотерапии и в III группе – курс предоперационной дистанционной гамма-терапии. После чего анализировалась частота возникновения нежелательных явлений химиотерапии и лучевых реакций со стороны нормальных тканей, а также изучалась непосредственная эффективность проведенного лечения. На третьем этапе через 3 недели после завершения предоперационного лечения у больных всех групп выполнялось радикальное оперативное вмешательство. В последующем был проведен анализ особенностей течения послеоперационного периода, изучена частота и характеристика

послеоперационных осложнений и летальности. Четвертый этап заключался в динамическом наблюдении больных в течение 24 месяцев после окончания комбинированного лечения, в результате чего были оценены результаты 2-летней общей и безрецидивной выживаемости. Кроме того, было определено влияние основных клинико-морфологических факторов на частоту развития местных рецидивов. Полученные данные проанализированы и обработаны корректными методами статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Комбинированное лечение НМРЛ III стадии, включающее предоперационную химиолучевую терапию на фоне локальной гипертермии и радикальное оперативное вмешательство, удовлетворительно переносится больными и не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений.
2. Применение предоперационной термохимиолучевой терапии повышает частоту объективного ответа опухоли, что подтверждено увеличением случаев терапевтического патоморфоза III–IV степени.
3. Разработанный способ комбинированного лечения с использованием предоперационной термохимиолучевой терапии значительно улучшает 2-летнюю безрецидивную и общую выживаемость больных НМРЛ III стадии.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается достаточным количеством больных, вошедших в 3 исследуемые группы (по 20 больных в каждой группе, всего 60 человек), высоким методологическим уровнем с применением современных, высокоинформативных клинических, диагностических и морфологических методов исследования.

Апробация материалов диссертации

Результаты научных исследований были представлены на заседаниях областного общества онкологов (г. Томск, 2014 г., 2014 г., 2015 г., 2016 г.), на IX, X, XI конференциях молодых ученых - онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева (г. Томск, 2014 г., 2015 г., 2016 г.), на XX Российском онкологическом конгрессе (г. Москва, 2016 г.), на II Петербургском международном онкологическом форуме (г. Санкт - Петербург, 2016 г.), на III Петербургском международном онкологическом форуме (г. Санкт - Петербург, 2017 г.), на VI съезде онкологов и радиологов Казахстана (г. Алматы, 2017 г.).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК. Получен 1 патент Российской Федерации № 2636869 от 28.11.2017 г.

Личный вклад автора

Личный вклад заключается в непосредственной курации больных, определении тактики лечения, организации и проведении предоперационных этапов лечения, выполнении хирургических вмешательств, профилактике и коррекции нежелательных явлений, обработке, интерпретации и обсуждении полученных результатов, подготовке научных публикаций и докладов, оформлении диссертационной работы.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология рака легкого

Рак легкого в течение последних десятилетий находится на первом месте в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Заболеваемость данной патологией составляет 20,5% от всех онкологических заболеваний каждый год, унося жизни более 1 миллиона человек на всех континентах. Так, по данным Международного агентства по изучению рака (2015 г.), ежегодная заболеваемость раком легкого составляет 1730000 случаев и продолжает неуклонно расти [55].

В 2016 году в Российской Федерации было выявлено 60467 новых случаев рака легкого, с преобладанием заболеваемости у мужского населения относительно женского, соотношение составило 3,8:1. Среди них ранние формы заболевания выявлены у 27,3% (I стадия - 11,3%; II стадия - 16,0%). Местно-распространенные формы рака установлены в 30,3%, диссеминированные – в 40,0%. В 2,3% стадия не была установлена прижизненно. Средний возраст больных составил 65,6 года, среди мужского населения - 65,1 года, у женщин - 67,6 года. При этом отмечено увеличение вероятности развития данной патологии относительно повышения возраста (в возрастной группе от 30 до 59 лет данный показатель возрос на 9,7%, а в группе 60 лет и старше - на 10,7%) [33, 34, 35].

В Томской области в 2016 г. было выявлено 2556 новых случаев злокачественных опухолей (грубый показатель составляет 446,84 на 100 тысяч населения), из них рак легкого составил 535 случаев (20%). Заболеваемость среди мужского населения составила 415 человек (77,6%), а среди женщин - 120 (22,4%) [35].

В структуре смертности населения России злокачественные новообразования остаются на втором месте, в год регистрируется 295729 случаев, что составляет более 15,5%, отставая лишь от болезней системы

кровообращения, смертность от которых равняется 47,8% [92]. В 2016 г. в нашей стране от онкопатологии трахеи и бронхов умерло 42139 (14,3%) человек. При анализе различных причин смертности в России было установлено, что этот при раке легкого держится на уровне более 20 случаев на 100 тысяч населения, в Томской области - 24,40 на 100 тысяч населения [34,35].

1.2. Хирургическое лечение рака легкого

У пациентов, с впервые выявленным немелкоклеточным раком легкого III стадии, радикальное оперативное лечение можно выполнить лишь в 30% случаев [18], что связано с местной распространенностью опухолевого процесса, вовлечением в процесс магистральных сосудов.

Согласно статистическим данным рак чаще всего развивается в правом легком (56%). Это связано с особенностями анатомии: трахея практически под прямым углом открывается в правое легкое, поэтому оно в большей степени подвержено агрессивному влиянию неблагоприятных агентов, таких как, курение и воздействие неблагоприятных факторов внешней среды. Следует отметить, что в большинстве случаев поражается верхняя доля – 60%, затем нижняя – 30% и средняя – 10% [47].

На ранних стадиях опухолевого процесса (I - II стадия) «золотым» стандартом лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого является хирургическое вмешательство в объеме лоб -, билоб -, пульмонэктомия с расширенной медиастинальной лимфодиссекцией, которая приводит к 5-летней выживаемости в диапазоне от 40% до 80% [19, 37, 43, 126, 143].

Первое упоминание об успешной пневмонэктомии относится к первой половине XX века. В 1933 году американский врач E. Graham провел первую в мире турникетную пульмонэктомию. Наибольшее развитие торакальная хирургия получила после Великой Отечественной войны. В те времена и произошло становление торакальной хирургии, формирование отечественных и зарубежных школ [65, 245].

В настоящее время в торакальной хирургии все большее значение придается торакоскопическим вмешательствам. Основным показанием к применению видеоассистированных резекций легких и пневмонэктомий являются ранние формы НМРЛ [145], размер первичной опухоли менее 6 см в диаметре [79, 218].

По данным Lung Cancer Study Group (1999 г.) при немелкоклеточном раке легкого T1N0 стадии возможно выполнение органосохранных операций в объеме клиновидных и плоскостных резекций. Широко исследуется роль сегментэктомий в лечении ранних форм немелкоклеточного рака легкого [108, 115, 157].

У пожилых и ослабленных пациентов с подтвержденными ранними формами рака легкого, применение торакоскопических атипичных резекций легкого достоверно снижает риск послеоперационной летальности с 45% до 7,8% ($p < 0.05$) [170, 241]. Все это достоверно приводит к снижению послеоперационной смертности (1,6% - 3,9%) [36, 97].

Однако, с онкологических позиций радикальной можно считать операцию в объеме лобэктомии или пневмонэктомии с медиастинальной лимфодиссекцией. В связи с чем основным показанием к проведению радикальных VATS резекций легких являются ранние формы рака легкого.

Whiteson J.H (2006г), Yang X. (2012 г.), Shaohua M (2018 г.), отдельно друг от друга, исследовали эффективность использования видеоассистированных торакоскопических операций (VATS) на легких у пациентов с ранними формами НМРЛ [216, 243]. Авторы отмечают схожие результаты рецидивов заболевания, 5-летней заболеваемости, при меньшей частоте послеоперационных осложнений и длительности пребывания в стационаре [159, 173, 214].

Хирургическое лечение больных местно-распространенным НМРЛ по-прежнему остается предметом исследований и дискуссий. 5-летняя выживаемость на протяжении последних десятилетий не претерпела существенных изменений и находится в прямой зависимости от стадии заболевания и гистологической структуры опухоли [4]. Основными

прогностическими факторами, влияющими на отдаленные результаты, являются: морфологическая характеристика опухоли, степень злокачественности, размер первичного очага и степень ее распространенности [29, 72].

Факторы, влияющие операбельность опухоли следующие, распространенность опухоли, возраст пациента, сопутствующая патология, общесоматический статус [8].

Учитывая частую встречаемость распространенных опухолей с поражением смежных органов и структур при местно-распространенном процессе, во всем мире в настоящее время распространены расширенные и комбинированные операции с резекцией соседних органов, и обязательной медиастинальной лимфодиссекцией [1, 48,].

Регионарная лимфодиссекция введена в стандарты оперативного лечения всех злокачественных опухолей, так как является очень важным прогностическим фактором [83, 116,125]. Наиболее распространенными классификациями средостенных лимфатических узлов являются классификация Naruke, классификация Американского торакального общества и Японского общества по лечению рака легкого [95].

По данным Ohta Y. (2006 г.), Трахтенберга А.Х. (2005 г.), Багирова Р.Р. (2010 г.) при увеличении размера опухолевого очага повышается и вероятность регионарного лимфогенного метастазирования [5, 83, 200]. Так при T1 она составляет 41,9 - 45,5%, при T2 - 58,3 - 61,9%, при T3 - 67,% - 74,5%, при T4 - 79,9 - 88,7% [105]. Поражение регионарных лимфатических узлов играет важную прогностическую роль при анализе общей и безрецидивной выживаемости пациентов[121]. При поражении лимфатических узлов уровня N0 5-летняя выживаемость выше относительно N1 - 2, 38,% - 54,3%, относительно 21,1 - 33,4%, что имеет статистически значимые различия ($p<0,05$) [6, 84].

Поэтому основным объемом лимфодиссекции принят объем D2, при котором удаляется медиастинальная клетчатка с лимфатическими узлами первого и второго уровней (бифуркационные, параэзофагеальные). При расположении опухоли в верхних и средних долях дополнительно проводится

диссекция в проекции трахеобронхиальных, парабронхиальных, парааортальных лимфатических узлов [54, 98, 154].

Выполнение рутинной медиастинальной лимфодиссекции не сопровождается увеличением числа интраоперационных (1,8%) и послеоперационных осложнений (28,8%), и не приводит к повышению послеоперационной летальности - 6,2% [114]. При этом установлено улучшение отдаленных результатов хирургического лечения НМРЛ [184].

Было доказано, что применение расширенной лимфодиссекции у пациентов с раком легкого IIIA стадии отмечено двукратное снижение рецидивирования в зоне операции, относительной стандартного вмешательства (26,5% и 13,8%) [140, 192].

Местнораспространенный НМРЛ подразумевает вовлечение в процесс окружающих органов и тканей, что заставляет хирургов выполнять комбинированные операции, которые составляют до 20% от общего числа [101, 137, 174]. Основными видами вмешательств в данном случае являются: трахеобронхопищеводный (резекция бифуркации трахеи и/или пищевода) [167], сосудисто-предсердный (резекция перикарда, предсердия, верхней полой вены, аорты, ствола легочной артерии) и париетально-диафрагмальный (резекция структур грудной стенки и/или диафрагмы) [21, 70, 127].

Наиболее часто при местнораспространенном НМРЛ опухолевая инвазия переходит на диафрагму, переднюю грудную стенку, пищевод, магистральные сосуды, перикард, аорту [96, 210].

По данным японских авторов, при вовлечении в процесс диафрагмальной плевры 5-летний рубеж пережило 33% пациентов. Но при поражении мышечного слоя диафрагмы 5-летняя выживаемость не превышала 14 % [175]. Таким образом, было отмечено, что при прорастании глубоких слоев диафрагмы операция является условно-радикальной [69, 90, 147].

Трахтенберг А.Г. и соавторы (2007г.) отметили, что при прорастании опухолью мышечного слоя стенки пищевода, оперативное лечение носит условно-радикальный характер, а 5-летняя выживаемость составляет 12,9% [85].

Наиболее часто при центральных формах рака легкого поражается стенка перикарда, что требует выделения корня легкого интраперикардальным способом с иссечением пораженного сегмента сердечной сорочки [86]. У данного контингента пациентов высока частота периоперационных осложнений относительно стандартного объема операции и отмечены более низкие результаты 5-летней выживаемости (0% - 25,6%), при этом объем вмешательства (лобэктомия, пневмонэктомия) не влияют на продолжительность жизни [91, 107]. При удалении препарата «en-block» с резекцией подключичной артерии 5-летняя выживаемость составляет по данным литературы 36% [158, 186].

Tsuchiya R. (1994 г.) с соавторами считают нецелесообразным выполнение резекции адвентиции аорты, либо удаления всей толщи стенки при вовлечении ее в опухолевый процесс, так как 3-летняя выживаемость данной группы пациентов составляет 14%, а более 50% больных погибают от гематогенной диссеминации в сроки от 17 до 27 месяцев после операции [228].

По данным Spaggiari L. (2004 г.), при резекции верхней полой вены 5-летняя выживаемость составляет 21% при поражении медиастинальных узлов N2 и 52% - при N1 [220].

В связи с низкими показателями отдаленных результатов лечения при мультиорганных резекциях, ряд исследователей отказались от комбинированных операций в сторону паллиативной химиолучевой терапии [195, 248].

Смертность пациентов после выполнения пневмонэктомии остается значительной (до 10%), а правосторонние пневмонэктомии ассоциированы с большим риском смертельных исходов и тяжелых послеоперационных осложнений, в большей степени за счет несостоятельности культи бронха и формирования бронхоплевральных свищей [66, 181, 242].

Учитывая тенденции современной онкологии, связанные с органосохраняющими операциями, во многих мировых исследованиях описана возможность отказа от выполнения пневмонэктомий и переход к лоб-, билобэктомиям с одномоментной резекцией магистральных сосудов, трахеи, бронхов, смежных структур [246].

По данным литературы по хирургическому лечению НМРЛ ясно, что основными причинами низких показателей 3-, 5-летней выживаемости пациентов, высокой летальностью в послеоперационном периоде является гематогенное диссеминирование опухолевых клеток, локальное рецидивирование, имплантационное метастазирование [142, 247]. Все это заставляет искать иные пути лечения пациентов с IIIA, IIIB стадиями процесса [56, 76].

При вовлечении в процесс структур передней грудной стенки, таких как мышцы, ребра, в настоящее время широко используется тримодальное лечение [92, 112], включающее индукционную дистанционную лучевую терапию, дуплеты химиотерапии на основе препаратов платины с последующим оперативным лечением [109, 135]. Благодаря данному методу лечения удалось повысить 5-летнюю выживаемость до 40% [111, 134].

Основным и широко используемым в настоящее время является комбинированный метод лечения пациентов с местно-распространенным НМРЛ [180]. Данный вид терапии включает рациональное использование химиолучевой терапии с применением различных модификаторов [45, 196].

1.3. Химиотерапия

Высокий процент прогрессирования основного заболевания после хирургического лечения заставляет мировую онкологическую общественность искать новые пути оптимизации лечения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии. Лекарственное лечение НМРЛ в настоящее время является одним из наиболее развивающихся разделов клинической онкологии, который начал широко шагать вперед с начала 1980-х годов [2, 31]. Основными точками приложения химиопрепаратов являются - субклинические отдаленные метастазы в органах мишенях и регионарных лимфатических узлах, которые не могут быть выявлены современными методами исследований [12, 59].

Химиотерапия местно-распространенных форм рака легкого дуплетами на основе препаратов платины во многих странах является методом выбора [53, 60, 148].

По данным итальянского мета - анализа CISCA, проведенного в 2006 г., выявлен объективный ответ при использовании препаратов платины на уровне 26 - 33% [112]. При этом обнаружена лучшая переносимость Карбоплатина относительно Цисплатина [106]. Согласно современной классификации химиотерапия подразделяется на предоперационную (НАХТ) и послеоперационную (АХТ).

Основными преимуществами НАХТ являются: уменьшение размеров опухоли, тем самым меняется стадия заболевания (“Down Staging”) [138, 155]. В связи с чем повышается частота резектабельности, абластичность и уменьшается объем оперативного вмешательства (выполняются органосохраняющие объемы вмешательств) [57, 104]. Так же в предоперационном режиме пациенты лучше переносят лечение [207] и улучшается доставка цитостатиков непосредственно к опухоли, благодаря неповрежденному лимфатическому и кровеносному сосудистому руслу [87, 224].

Burdett S. и соавторы в 2006 году обобщили данные 7 рандомизированных исследований, в которых исследовалась эффективность и переносимость НАХТ. В исследование было включено 988 пациентов и было отмечено увеличение общей выживаемости с коэффициентом 0,82 (95% ДИ: 0,69 - 0,97, $p=0,002$) [119].

В 2010 году W.A. Song и соавторы [219] привели данные 13 рандомизированных исследований, посвященных применению предоперационной химиотерапии на основе препаратов платины. Были получены обнадеживающие результаты. Коэффициент чувствительности составил 0,84 (95% ДИ: 0,77 - 0,92, $p=0,0001$).

В 2010 году было описано французское рандомизированное исследование во главе с Westeel V., в котором было исследовано 2 группы пациентов в количестве 355 человек [239]. В первой группе проводилось 2 курса химиотерапии по схеме Митомицин С, Ифосфамид, Цисплатин с последующей

операцией. Во второй группе проводилось только оперативное лечение. Общая медиана наблюдения составила 13,8 лет. Общая 10-летняя выживаемость составила 29,4% и 20,8% соответственно [240]. Метаанализ показал независимость фактора проведения химиотерапии (OR=0,78; 95% ДИ = 0,61 - 0,99; p=0,038).

В течение последнего десятилетия проведено исследование нескольких новых групп химиопрепаратов с активностью в монорежиме более 20 – 30 %: таксаны [236], винкаалкалоиды [232], гемцитабин [100, 120, 152]. В 2012 году Scagliotti G.V. [213] опубликовал данные рандомизированного исследования III стадии CHEST, в которое было набрано 270 пациентов. По стадиям пациенты были разделены на 3 стадии - IB, II, IIIA (T3N1). Была исследована эффективность комбинации Цисплатин/Гемцитабин в предоперационном режиме. Эффективность НАХТ составила 35,4%, 3-летняя безрецидивная выживаемость увеличилась на 5,1%, общая 3-х летняя выживаемость была выше на 7,8% относительно только оперативного лечения [212].

Длительное время идут дискуссии о возможном увеличении интраоперационных осложнений на фоне проводимой химиотерапии и повышении числа летальных исходов.

В связи с этим, Kim A.W. и соавторы в 2012 г. провели анализ 27 рандомизированных мета-анализов на предмет 30- и 90-дневной периоперационной смертности после неoadьювантной химиотерапии, который составил 7% и 12% соответственно. Отмечено увеличение смертности после правосторонней пневмонэктомии относительно левосторонней - 11% и 5%. Однако, авторы не отметили повышения смертности на фоне комбинированного лечения относительно хирургического (p<0,0001) [176].

Интерес к неoadьювантной химиотерапии проявляют и отечественные онкологи. Однако в доступной литературе имеются лишь единичные статьи по данной проблеме в нашей стране. Полежаев А.А. и соавторы (2008 г.) отметили лучшую эффективность НАХТ при плоскоклеточном раке (26,2%), чем при аденокарциноме (11,1%); лекарственный патоморфоз I - II степени

зарегистрирован у 57,7% оперированных больных, III - IV степени – у 42,3% [66].

В настоящее время ведутся споры о целесообразности назначения предоперационной или послеоперационной химиотерапии. Сторонники неoadъювантного лечения утверждают, что при использовании химиотерапии в предоперационном режиме удается снизить злокачественный потенциал первичной опухоли и метастатических очагов в регионарных лимфатических узлах, что в свою очередь позволяет переводить условно резектабельные процессы в резектабельные и снизить риск местного рецидивирования.

Японские ученые, являясь приверженцами адъювантного лечения, подчеркивают, что послеоперационная химиотерапия более эффективна, в связи с меньшим объемом опухолевой ткани в организме и возможностью оценки множественной лекарственной устойчивости на основе удаленной опухоли.

В исследовании Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE), проведенном в 2006 г., были обобщены 5 крупнейших исследований по оценке цисплатин-содержащей адъювантной химиотерапии. В исследование включено 4584 больных, у которых выявлено преимущество 5-летней выживаемости на 5,3% [203].

Единственное многоцентровое рандомизированное исследование IFCT 0002 (2009 г.) [155] сравнивало пред - и послеоперационное лекарственное лечение и 2 режима (Цисплатин/Гемцитабин и Паклитаксел/Карбоплатин). В группе НАХТ проведено 4 курса противоопухолевого лечения, в группе АХТ - 2 предоперационных и 2 послеоперационных курса химиотерапии. В исследование было включено 528 пациентов. 3-летняя общая выживаемость составила 67,4% и 67,7% ($p=0,92$). Патоморфологический полный ответ составил 8,2% и 6,1% соответственно. Доля ответивших на лечение - 90,4% и 75,2% ($p=0,001$). Разницы в показателях 3-летней выживаемости среди групп выявлено не было, $OR=0,97$ (95% ДИ: 0,76 - 1,25, $p=0,80$) [240]. При ответе опухоли на предоперационное лечение, в адъювантном режиме таким пациентам проводилось дополнительно 2

курса химиотерапии по прежней схеме. Важно отметить, что авторы не отметили увеличения выживаемости у пациентов с ранними формами НМРЛ.

Во многих странах адъювантная химиотерапия введена в стандарты послеоперационного лечения пациентов с местно-распространенным процессом и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов [250].

Однако, при локализованных формах рака легкого, применение АХТ не приводит к увеличению выживаемости пациентов [130, 223]. В то же время повышается частота послеоперационных осложнений и летальности.

Besse В. и соавторы в 2012 г. [113] опубликовали данные крупного рандомизированного исследования адъювантного лечения при начальных стадиях НМРЛ, в котором отмечено улучшение 5-летней выживаемости лишь на 5%, $p < 0,0043$. Авторы отмечают, что дальнейшее совершенствование методов послеоперационного лечения связано с таргетной терапией [237].

В мета-анализе MRC – IGR (2012 г.) [153] проведено сравнение комбинированного метода лечения с хирургическим вмешательством в монорежиме. Период наблюдения во всех группах составил 5,5 года. Пролечено 8447 пациентов, анализ показал увеличение общей и безрецидивной 5-летней выживаемости при использовании адъювантной химиотерапии (ОР=0,86; 95% ДИ: 0,81 - 0,92; $p < 0,0001$). Увеличение 5-летней выживаемости составило 3% для стадии IA (с 70% до 73%), 5% для IB стадии (с 55% до 60%), 5% для II стадии (с 40% до 45%) и 5% для III стадии (с 30% до 35%). Авторы отмечают отсутствие статистически значимого выигрыша в выживаемости у пациентов с I стадией.

Таким образом, на основании данных крупных мета-анализов можно сделать вывод, что эффективность от проведения пред- и послеоперационной химиотерапии сопоставима [146], и сочетание платиносодержащих схем лечения совместно с хирургическим лечением ведет к увеличению общей и безрецидивной выживаемости [187, 205].

1.4. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого

С целью локо-регионарного контроля опухоли у пациентов с немелкоклеточным раком легкого наряду с хирургическим лечением используется и дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) [32].

Strauss В. в 1977 г. [222] провел аутопсическое исследование 202 пациентам, умерших в течение 30 дней после радикального хирургического лечения. При этом опухолевые клетки обнаружены были в 35% случаев. Эти данные заставляют задуматься о применении лучевой терапии с целью уменьшения количества локальных рецидивов и имплантационных метастазов.

Однако НМРЛ является относительно радиорезистентной опухолью [189, 238], и поэтому с помощью ДЛТ в режиме классического фракционирования возможно добиться излечения лишь у 7% – 12 % пациентов [82].

Сборные данные по улучшению результатов 5-летней выживаемости пациентов с местно-распространенным НМРЛ III стадии не выявили преимущества от использования конвенциональной ДЛТ, относительно хирургического лечения. В связи с чем в настоящее время данный вид лучевой терапии признан неэффективным [225].

Использование нестандартных режимов фракционирования дозы (гипофракционирование, гиперфракционирования с дневным дроблением дозы) достоверно превосходят традиционное фракционирование по показателям локального контроля, однако также могут приводить к повышению частоты и тяжести послеоперационных осложнений [16, 27, 124].

В настоящее время общепризнанным и наиболее эффективным методом лучевой терапии является конформная ДЛТ, которая обладает более высокой точностью и эффективностью, относительно конвенционального варианта. Улучшение результатов лечения связано с трехмерным (3D) планированием объема опухолевого узла и максимальным определением индивидуальных особенностей анатомии критических органов [33, 42].

В настоящее время так же продолжают исследования по использованию различных вариантов применения ДЛТ, такие как предоперационная (ПредЛТ), интраоперационная (ИОЛТ) и послеоперационная (ПослеЛТ) лучевая терапия. Каждый из вариантов терапии имеет свои преимущества и недостатки [190].

Учитывая высокую частоту локального рецидивирования в послеоперационном периоде, во многих онкологических центрах используется ДЛТ в предоперационном режиме [244]. Благодаря этому появляется возможность уменьшить риск гематогенного и лимфогенного метастазирования за счет девитализации опухолевых клеток, снижения потенциала злокачественности опухоли, что так же снижает риск имплантационных метастазов [62, 63].

По данным Shields T.W. (1972 г.) [217], предоперационная ДЛТ укрупненными фракциями в РОД 7,5 Гр приводит к улучшению отдаленных результатов. При этом 5-летняя выживаемость пациентов IIIA стадии достигает 74,2%.

По сводным данным Голдобенко Г.В. (2001 г.) и Кудрявцева Д.В. (2008 г.) [16, 94], при использовании лучевой терапии в предоперационном режиме у пациентов с местно-распространенным НМРЛ III стадии, общей 5-летней выживаемости можно добиться у 27 % пациентов.

Полоцкий Б.Е. с соавторами в 2006 г. [99], проведя анализ литературы, отметили улучшение результатов 5-летней выживаемости у пациентов НМРЛ III стадии на фоне интенсивных курсов предоперационной ЛТ. При этом частота полных морфологических регрессий первичной опухоли составила 18%, а при метастазах в регионарных лимфатических узлах - 46%. Однако, при использовании лучевой терапии в предоперационном варианте отмечается увеличение послеоперационных осложнений, до 2-х раз чаще развиваются гнойно-септические послеоперационные осложнения, бронхо-плевральные свищи [11, 28, 61, 73].

Не менее важная роль отводится и послеоперационной лучевой терапии. Больные с подтвержденным регионарным метастазированием уровня N2 имеют

высокий риск развития локо-регионарного рецидива после радикального оперативного вмешательства [183]. Частота рецидивов в данной категории пациентов составляет 23 – 37%. В связи с этим перспективным является использование послеоперационной лучевой терапии [15, 51, 110, 129].

По результатам рандомизированного мета - анализа MRC Clinical Trials Unit (2008 г.), включившего 2128 пациентов, которым была проведена послеоперационная ДЛТ, отмечено увеличение 2-х летней выживаемости относительно группы контроля (55% и 48% соответственно; $p=0,001$). Было отмечено, что при проведении послеоперационной лучевой терапии снижался риск локо-регионарного рецидивирования на 24% [153].

До настоящего времени не решен вопрос применения лучевой терапии при N1 и N2. Dautzenberg В. в 1997 г. показал ухудшение показателей 5-летней выживаемости пациентов с поражением лимфатических узлов N1 относительно группы хирургического лечения (30% и 43%). Однако при анализе группы пациентов с N2 отмечается обратная корреляция. 5-летняя выживаемость в группе послеоперационной ДЛТ составляет 34%, группе контроля - 26%; $p=0,03$ [133].

По данным базы SEER от 2006 г., которая включила 4100 пациентов, радикально оперированных по поводу НМРЛ II - III стадии с послеоперационным курсом ДЛТ в группе с поражением медиастинальных лимфатических узлов. В данной группе не отмечено увеличения общей и безрецидивной 5-летней выживаемости. Однако результаты были статистически незначимы. Так, общая выживаемость составила 22% и 16%, а безрецидивная - 30% и 25% соответственно [131].

Varlotto J.M. (2009 г.) [234] отмечает риск развития локо-регионарного метастазирования в 38,6% случаев у пациентов с N1 поражением, а отдаленного метастазирования лишь в 26,7%. В связи с чем, авторы рекомендуют проводить послеоперационный курс ДЛТ и адъювантную химиотерапию [201].

Одним из вариантов лучевой терапии является интраоперационная ЛТ, которая так же имеет как свои преимущества, так и недостатки. Применение

ИОЛТ имеет ряд преимуществ над классическими вариантами ДЛТ. Отмечено уменьшение лучевого воздействия на критические органы мишени, сокращение времени лечения, прицельное воздействие на ложе удаленной опухоли и пути регионарного метастазирования, возможность подведения более высоких доз [26].

Так же стоит отметить возможность профилактики имплантационного метастазирования при использовании ИОЛТ у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [139]. Экспериментально доказано, что интраоперационное использование 13 - 15 Гр эквивалентно применению дистанционной гамма-терапии в суммарной очаговой дозе 45 Гр [171].

Однако, несмотря на защиту критических органов во время операции, отмечена высокая частота послеоперационных осложнений от проводимого лечения. Так же ИОЛТ не снижает частоту гематогенного метастазирования [233].

Интересные данные получены согласно китайскому рандомизированному исследованию от 1997 г. 154 больных НМРЛ I - III стадии, были разделены на две группы. Группа А - радикальное вмешательство с интраоперационной лучевой терапией и курсом ДЛТ в СОД 40-60 Гр; группа В - только операция и дистанционная лучевая терапия в СОД 40-60 Гр. Локальный контроль в обеих группах равнялся 62,3% и 49,4% ($p < 0,05$). Анализ отдаленного метастазирования показал следующие данные: группа А - 51,9% и группа В - 54,5% соответственно ($p > 0,05$). Различия в показателях 5-летней выживаемости в обеих группах были статистически недостоверны и составили 28,6% в 1 группе, 27,3% во второй. Необходимо отметить, что от осложнений ЛТ (пневмофиброз, бронхиальные и пищеводные свищи, кровотечение) погибло 10,4% больных в группе А - 9,1%, в группе В - 1,3% [204].

На основании полученных данных можно сделать вывод, что: совместное использование лучевой терапии улучшает локальный контроль, но в связи с локальностью воздействия не приводит к увеличению отдаленных результатов; учитывая невозможность влияния на отдаленные метастазы, целесообразно

добавление системного лечения; в связи с высоким количеством осложнений на фоне ИОЛТ, требуется разработка улучшенных систем защиты органов мишеней [118].

По этому поводу в настоящее время с целью повышения эффективности и радикальности лучевой терапии, исследуются различные варианты повышения радиочувствительности опухолевых структур, которые бы помогли увеличить количество морфологических ответов и повысить продолжительность безрецидивной и безметастатической выживаемости пациентов [30, 80].

1.5. Термохимиолучевая терапия немелкоклеточного рака легкого

Основной проблемой, как химиотерапии, так и лучевого воздействия при лечении немелкоклеточного рака легкого является низкая чувствительность опухоли к проводимому лечению за счет гетерогенности первичной опухоли [81]. Практически с момента начала исследований по изучению лучевой терапии в лечении злокачественных опухолей, проводятся исследования по применению различных радиомодификаторов в онкологии [49, 198]. В настоящее время с целью повышения радиочувствительности опухолевых клеток применяются биологические, химические и физические модификаторы: химиопрепараты, гипергликемия, соединения с электронно - акцепторными связями, гипербарическая оксигенация, гипертермия (локальная, регионарная, общая) и другие [41, 117].

Наиболее эффективным и безопасным для здоровых тканей радиомодификатором является локальная гипертермия (ГТ). По данным базы SEER (2010 г.) доказано 2-кратное увеличение эффективности лучевой терапии у пациентов с различной локализацией опухолевого процесса [128].

Принципиальной основой применения гипертермии в лечении злокачественных опухолей являются морфофункциональные отличия опухолевой и здоровой тканей. Основными из них являются: нарушение кровоснабжения в опухоли, особенно микроциркуляции, степень оксигенации,

способность к гликолизу, уровень рН. Это в первую очередь связано с атипичным неангиогенезом, которое приводит к формированию патологических сосудов, имеющих извитое строение, нарушенную проницаемость сосудистой стенки, что приводит к тромбированию сосудов и ухудшению васкуляризации опухоли [40, 149].

Доказано, что в результате воздействия гипертермии создается возможность управления указанными морфофункциональными параметрами опухолевых и нормальных тканей. В результате расширяется терапевтический интервал и, в конечном счете, реализуется на практике концепция избирательного усиления чувствительности опухоли к лекарственным и лучевым воздействиям [165]. Вследствие сниженного (особенно в гипоксических зонах) объемного кровотока опухоли могут перегреваться по крайней мере на 1 - 2°C больше, чем окружающие нормальные ткани, при этом усиливаются их тепловое повреждение и эффект последующего облучения [88, 161].

Не вызывает сомнений, что гипертермия в самостоятельном виде не является радикальным методом лечения, и оказывает противоопухолевое воздействие в монорежиме лишь в 12 – 13% случаев. Только сочетание ее с лучевой и/или химиотерапией способствует существенному повышению эффективности лечения [163]. Так, используемые в различных онкологических центрах мира методики, схемы и программы термохимиотерапии позволяют в 1,5 – 2 раза повысить эффективность лечения некоторых злокачественных новообразований, в том числе на 10 – 25% опухолей легких и позволяет увеличить 3-, 5-летнюю выживаемость больных с химио-резистентными формами рака легкого [162].

Основными механизмами усиления эффекта химиопрепаратов при использовании гипертермии являются увеличение перфузии, ускорение химических реакций в опухолевой ткани, что способствует большей абсорбции препаратов через клеточную оболочку опухолевой ткани.

В 2003 г. Cividalli с соавторами при исследовании *in vitro* и *in vivo* [177] выявили, что при использовании высоких температур, происходит необратимое

поражение злокачественных опухолей, что приводит к усилению противоопухолевого воздействия химиопрепаратов. В 2007 году было опубликовано китайское исследование [169], в котором изучалась эффективность использования Доцетаксела на фоне радиочастотной гипертермии (13,8 МГц) в температурном диапазоне 41 - 43°C. В исследование было включено 29 пациентов с III стадией НМРЛ, которым выполнено по 32 сеанса локальной гипертермии, проводившейся через 1 час после химиотерапии, 2 раза в неделю. Общий ответ опухоли на лечение составил 25,9%. Общая и безрецидивная одногодичная выживаемость составила 44,8% и 10,3% соответственно. При этом выраженных осложнений от проведенного лечения не выявлено.

Vertress R.A. (2005 г.) описал усиление цитотоксического эффекта Цисплатина и Гемцитабина на фоне локальной гипертермии. В настоящее время ожидаются данные II фазы клинического исследования применения термохимиотерапии у пациентов с местно-распространенным раком легкого [161, 235]. За счет дополнительного использования внутривидеальной термохимиотерапии после хирургического лечения у больных НМРЛ с диссеминацией по плевре удалось повысить выживаемость с 13,5 до 17,5 месяцев [206].

В 2015 году были опубликованы первые данные использования таргетного препарата Пелитиниба на фоне радиочастотной гипертермии *in vitro* опухолевых культур НМРЛ. Получены обнадеживающие результаты. Общая эффективность лечения составила 73% относительно группы химиотерапии – 45%, $p < 0,05$ [230].

Подводя итог исследований, посвященных термохимиотерапии, отчетливо определяются лучшие результаты выживаемости пациентов с неоперабельным НМРЛ, относительно группы паллиативного лекарственного лечения.

Применение локальной гипертермии, как радиосенсибилизатора при немелкоклеточном раке легкого, так же приводит к выраженному клиническому эффекту, приводящему к повышению одногодичной общей и безрецидивной выживаемости.

Эффект усиления цитотоксического эффекта лучевой терапии на фоне гипертермии заключается в усилении метаболизма в опухолевой клетке, что приводит к переходу радиорезистентных клеток из S - фазы в радиочувствительную G1, минуя фазу покоя [136].

Японские исследователи Sakurai H. и соавторы в 2002 г. [211] описали результаты химиолучевого лечения неоперабельного рака верхушки легкого. В исследование были включены 13 больных НМРЛ с инвазией в грудную стенку. Исследовали эффект использования конвенциональной лучевой терапии в СОД 60 Гр на фоне локальной гипертермии и ДЛТ в монорежиме. Было отмечено увеличение локального ответа опухоли в группе комплексного лечения до 76,9% относительно второй группы 53,8%. 2-летняя безрецидивная выживаемость в группе с гипертермией и без нее составила 44,4% и 15,4%, 2-летняя общая выживаемость 76,1% и 16,9% соответственно.

Sakurai H. в 2002 г. [211] так же отметил повышение 2-летней безрецидивной выживаемости у неоперабельных больных немелкоклеточным раком легкого при использовании термолучевого лечения до 76,1% относительно больных с только лучевой терапией 16,9%.

Sakao S. с соавторами в 2002 г. [209] опубликовали интересные данные у пациентов с инвазией передней грудной стенки. Был показан 100% (85% - частичный регресс, 15% - полная регрессия) ответ опухоли на термолучевое лечение у 13 пациентов нерезектабельным НМРЛ с инвазией грудной стенки и хроническим болевым синдромом. При этом в 92% (11 пациентов) отмечено уменьшение болевого синдрома, что привело к уменьшению дозировок наркотических анальгетиков [215].

Mitsumori M. в 2007 г. [191] опубликовал данные рандомизированного исследования, включавшего 80 больных местнораспространенным НМРЛ. Больные были разделены на группу лучевой терапии на фоне гипертермии и лучевой терапии в монорежиме. По результатам 1-годичной общей выживаемости различий выявлено не было, 43% и 38,1% ($p=0,868$). Однако,

безрецидивная 1-годичная выживаемость была статистически значимо выше в группе гипертермии 67,5%, чем без неё - 29% ($p=0,036$).

Аналогичные положительные результаты получены в исследовании под руководством Imada Н. в 2011 г. [166]. У 13 больных неоперабельным НМРЛ проведено термолучевое лечение в СОД 60 Гр, всего 27 сеансов ГТ. Объективный ответ выявлен в 100% случаев, а средняя выживаемость составила 15 месяцев. При анализе полученных данных не было выявлено увеличения специфических осложнений, связанных с использованием гипертермии. Все зарегистрированные побочные эффекты были сопоставимы с группами контроля ($p<0,05$).

Оценивая роль локальной гипертермии в комбинации с лучевой терапией в лечении больных немелкоклеточным раком легкого, можно отметить малую изученность данного метода терапии.

Учитывая обнадеживающие данные по лечению пациентов с неоперабельным НМРЛ, имеется ряд исследований посвященных применению гипертермии в комбинированном лечении в качестве индукционной терапии.

Интересным является исследование Hiraoka М. с соавторами (1992 г.) [162], в котором 12 больным немелкоклеточным раком легкого с вовлечением в процесс передней грудной стенки, проводилась лучевая терапия в сочетании с радиочастотной гипертермией, 2 сеанса в неделю после облучения в течение 30-60 минут (1-12 сеансов). Суммарная очаговая доза лучевой терапии составила от 13,6 Гр до 70 Гр. Общий ответ от лечения составил 74,9% (полный регресс - 16,6%, частичный регресс - 58,3%), что позволило провести хирургическое лечение у 4 (33,3%) больных.

Karasawa К. с соавторами в 1994 г. [172] на 19 пациентах провели исследование эффективности термолучевого лечения в виде самостоятельного лечения ($n=10$ человек), и в предоперационном варианте ($n=9$ человек). Результаты комбинированного лечения были сопоставлены с 26 случаями НМРЛ, в которых проводилась только лучевая терапия. Общая эффективность лечения составила - 95% (комбинированное лечение) и 70% (лучевая терапия).

При этом частота развития полной ремиссии при гипертермии составила 26% и 0% без нее. Так же терморрадиотерапия позволила повысить общую 3-летнюю выживаемость до 37% относительно больных, получивших только лучевую терапию - 6,7%.

При анализе мировой литературы по использованию локальной гипертермии совместно с химиолучевым лечением нами было найдено лишь одно китайское исследование, посвященное данной проблеме.

Yang Yu. с соавторами в 2008 году [169] опубликовали данные, в которых описано, что при использовании термохимиолучевого лечения у неоперабельных пациентов с НМРЛ обнаружены обнадеживающие результаты: общий ответ составил 73%, 1-годовалая общая выживаемость составила 75%.

Таким образом, остается неясным положение локальной гипертермии в иерархической лестнице лечения операбельных пациентов с местнораспространенным НМРЛ [199]. При анализе данных отдельных зарубежных исследований, связанных с применением локальной гипертермии на фоне химиолучевого лечения, отмечено улучшение результатов лечения относительно групп контроля [151]. В связи с этим требуется дальнейшее проведение исследований, связанных с применением локальной гипертермии в комбинированном лечении больных раком легкого с целью улучшения прогноза заболевания. Этому вопросу и посвящена настоящая работа.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика исследуемых групп

В работе проведен анализ результатов комбинированного лечения 60 пациентов с морфологически подтвержденным местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого III стадии за период с 2013 по 2016 годы, находившихся на лечении в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Все пациенты в зависимости от варианта предоперационного этапа комбинированного лечения были разделены на три группы (группа термохимиолучевой терапии, группа неoadъювантной химиотерапии и группа предоперационной лучевой терапии) методом «случай - контроль».

В I группе (ТХЛТ) (n=20) на предоперационном этапе проводилось 2 курса химиотерапии по схеме Паклитаксел 175 мг/м²/Карбоплатин АУС 6, дистанционная гамма-терапия в режиме классического фракционирования (РОД-2,0 Гр, кратность - 5 раз в неделю, СОД - 40 Гр) на фоне сеансов локальной гипертермии (кратность - 2 раза в неделю, всего 10 сеансов) с последующим радикальным оперативным вмешательством (патент РФ № 2636869 от 28.11.2017 г.).

Во II группе (НАХТ) (n=20) на предоперационном этапе проводилось 2 курса химиотерапии по схеме Паклитаксел 175 мг/м²/Карбоплатин АУС6, с последующим радикальным оперативным вмешательством.

В III группе (ПредЛТ) (n=20) на предоперационном этапе проводилась дистанционная лучевая терапия в режиме классического фракционирования (РОД-2,0 Гр, кратность - 5 раз в неделю, СОД - 40 Гр) с последующим радикальным оперативным вмешательством.

Критерии включения в исследование: больные с морфологически верифицированным немелкоклеточным раком легкого III стадии; ранее не получавшие специального лечения; общесоматический статус по шкале ECOG

(ВОЗ) 0 - 2 балла; возраст от 18 до 70 лет; отсутствие выраженной сопутствующей патологии, являющейся противопоказанием для проведения комбинированного лечения; согласие пациента на проведение комбинированного лечения.

Критериями исключения пациентов из исследования явились: отказ от лечения, диссеминированный опухолевый процесс, первично-множественные злокачественные заболевания.

В исследование были включены 53 пациента мужского пола (88,3%), и 7 - женского (11,6%), соотношение пациентов составило 7,8:1, что соответствует общемировым статистическим данным [24].

Распределение больных по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение больных по возрасту, абс.ч. (%)

Возраст	ТХЛТ (n=20)	НАХТ (n=20)	ПредЛТ (n=20)	Всего (n=60)
до 40 лет	2 (10,0±6,7%)	1 (5,0±4,8%)	2 (10,0±6,7%)	5 (8,33±3,5%)
40-49 лет	3 (15,0±7,9%)	2 (10,0±6,7%)	3 (15,0±7,9%)	8 (13,33±4,6%)
50-59 лет	5 (25,0±9,6%)	5 (25,0±9,6%)	4 (20,0±8,9%)	14 (23,33±5,4%)
60-69 лет	10 (50,0±11,1%)	12 (60,0±10,9%)	11 (55,0±11,1%)	33 (55,0±6,4%)

Наибольшее количество пациентов с НМРЛ III стадии встречалось в возрастной группе 60 - 69 лет, что соответствует статистическим данным по заболеваемости раком легкого [35]. Наименьшее количество случаев было зарегистрировано у больных в возрасте до 40 лет (5 человек), 8 случаев - в группе 40 - 49 лет и 14 случаев в группе 50 - 59 лет, соответственно. Таким образом, около 50% пациентов встречалось в возрастной группе трудоспособного возраста.

В исследуемой группе средний возраст пациентов составил 56,5±1,1 лет, в группе сравнения - 58±1,5 лет, в группе контроля - 56,7±1,4 лет ($p>0,05$, $\chi^2=0,97$).

Наиболее частой клинико-рентгенологической формой опухоли во всех группах был центральный рак - 66,6%, периферический рак - 33,3%. В группе термохимиолучевой терапии центральная локализация опухоли встречалась в 13/20 (65,0±12,2%) случаях, в группе неoadьювантной химиотерапии у 12/20 (60,0±11,7%) пациентов и у 15/20 (75,0±12,9%) пациентов с предоперационной ДГТ. Периферический рак выявлен в 7/20 (35,0±9,2%), 8/20 (40,0±9,9%), 5/20 (25,0±7,7%) случаях соответственно ($p>0,05$, $\chi^2=1,05$)

Распределение пациентов по клинико-морфологическим формам НМРЛ III стадии представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Клинические формы рака легкого, абс.ч. (%)

Форма	ТХЛТ (n=20)	НАХТ (n=20)	ПредЛТ (n=20)	Всего (n=60)
Центр. Рак	13 (65,0±12,2%)	12 (60,0±11,7%)	15 (75,0±12,9%)	40 (66,6±7,4%)
Периф. Рак	7 (35,0±9,2%)	8 (40,0±9,9%)	5 (25,0±7,7%)	20 (33,3±6,1%)

Распределение больных по стадиям в соответствии с международной классификацией TNM (8-е издание классификации TNM для рака легкого IASLC, 2018г.) [226] и представлено в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение по стадиям опухолевого процесса, абс.ч. (%)

Стадия		ТХЛТ (n=20)	НАХТ (n=20)	ПредЛТ (n=20)	Всего (n=60)
III A	T ₄ N ₀ M ₀	2 (10,0±6,7%)	2 (10,0±6,7%)	1 (5,0±4,8%)	5 (8,3±3,5%)
	T ₂ N ₂ M ₀	5 (25,0±9,6%)	4 (20,0±8,9%)	5 (25,0±9,6%)	14 (23,3±5,4%)
	T ₃ N ₁ M ₀	4 (20,0±8,9%)	5 (25,0±9,6%)	5 (25,0±9,6%)	14 (23,3±5,4%)
	T ₃ N ₂ M ₀	8 (40,0±10,9%)	7 (35,0±10,6%)	8 (40,0±10,9%)	23 (38,3±6,2%)
III B	T ₄ N ₂ M ₀	1 (5,0±4,8%)	2 (10,0±6,7%)	1 (5,0±4,8%)	4 (6,7±3,2%)

В большинстве случаев в трех группах распространенность опухолевого процесса соответствовала стадии IIIA. В группе термохимиолучевой терапии - 95%, в группах сравнения и контроля 90 % и 95 %, соответственно ($p>0,05$, $\chi^2=0,54$).

Стадия IIIB установлена в 1 случае (5%) в исследуемой группе, в 2 случаях (10%) в группе сравнения и в 1 случае (5%) в группе контроля. Стоит отметить, что у пациентов IIIB стадии, основная распространенность опухоли была в клетчатку средостения, без вовлечения в процесс магистральных сосудов и жизненно важных органов.

Морфологическое исследование проводилось на базе отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии ТНИМЦ, согласно гистологической классификации рака легкого Всемирной организации здравоохранения (WHO, 2004 г.).

Наиболее частым морфологическим типом опухоли был плоскоклеточный рак. В группе исследования он встречался в 12/20 (60,0±11,7%) случаях, в группах сравнения и контроля - у 13/20 (65,0±12,1%) пациентов соответственно. На втором месте по частоте встречаемости был гистотип опухоли - аденокарцинома. В группе исследования железистый рак был обнаружен в 6/20 (30,0±8,6%) случаях, в группе сравнения - у 4/20 (20,0±7,1%) пациентов, в группе контроля - у 5/20 (25,0±7,8%) человек ($p>0.05$, $\chi^2=0.74$). Распределение больных по гистологическому варианту опухоли представлено в таблице 4.

Таблица 4 - Распределение больных по гистологическому типу опухоли, абс.ч. (%)

Гист. вариант	ТХЛТ (n=20)	НАХТ (n=20)	ПредЛТ (n=20)	Всего (n=60)
Плоск. рак	12 (60,0±11,7%)	13 (65,0±12,1%)	13 (65,0±12,14%)	38 (63,3±17,52%)
Аденокарцинома	6 (30,0±8,6%)	4 (20,0±7,1%)	5 (25,0±9,6%)	15 (25,0±12,89%)
Крупноклет. рак	2 (10,0±6,7%)	3 (15,0±6,16%)	2 (10,0±6,7%)	7 (11,6±9,21%)

Таким образом, все исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, морфологическим типам опухоли, локализации патологического очага и стадии опухолевого процесса, что в дальнейшем позволило провести статистическую обработку результатов исследования.

2.2. Методика комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии

На первом этапе комбинированного лечения больным групп ТХЛТ И НАХТ проводилось 2 курса неoadьювантной полихимиотерапии по схеме: Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день, Карбоплатин – расчет дозы по кривой AUC 6 в/в в 1-й день.

Пациенты исследуемой группы одновременно с курсами химиотерапии, начиная с четвертого дня лечения, получали сеансы дистанционной лучевой терапии на фоне локальной гипертермии по разработанной схеме. Дистанционная гамма-терапия назначалась в режиме классического фракционирования (РОД - 2,0 Гр, кратность - 5 раз в неделю, СОД - 40 Гр). Локальная гипертермия выполнялась с третьего дня проведения дистанционной лучевой терапии за 40 - 60 минут до сеанса облучения, кратность - 2 раза в неделю, общее число - 10 сеансов.

В группе ПредЛТ на первом этапе выполнялся курс дистанционной лучевой терапии в режиме классического фракционирования (РОД - 2,0 Гр, кратность - 5 раз в неделю, СОД - 40 Гр).

Оценка непосредственной эффективности комбинированного лечения оценивалась через 3 недели после завершения предоперационного этапа с использованием видеобронхоскопии и спиральной компьютерной томографии по оценочной шкале RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, v 1.1, 2009). Согласно данным критериям эффект оценивался соответственно как стабилизация процесса, частичный регресс опухоли, полный регресс, прогрессирование.

После комплексного обследования и оценки клинического эффекта, всем пациентам проводилось радикальное оперативное вмешательство в объеме: лобэктомии, билобэктомии, пневмонэктомии с лимфодиссекцией D2.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

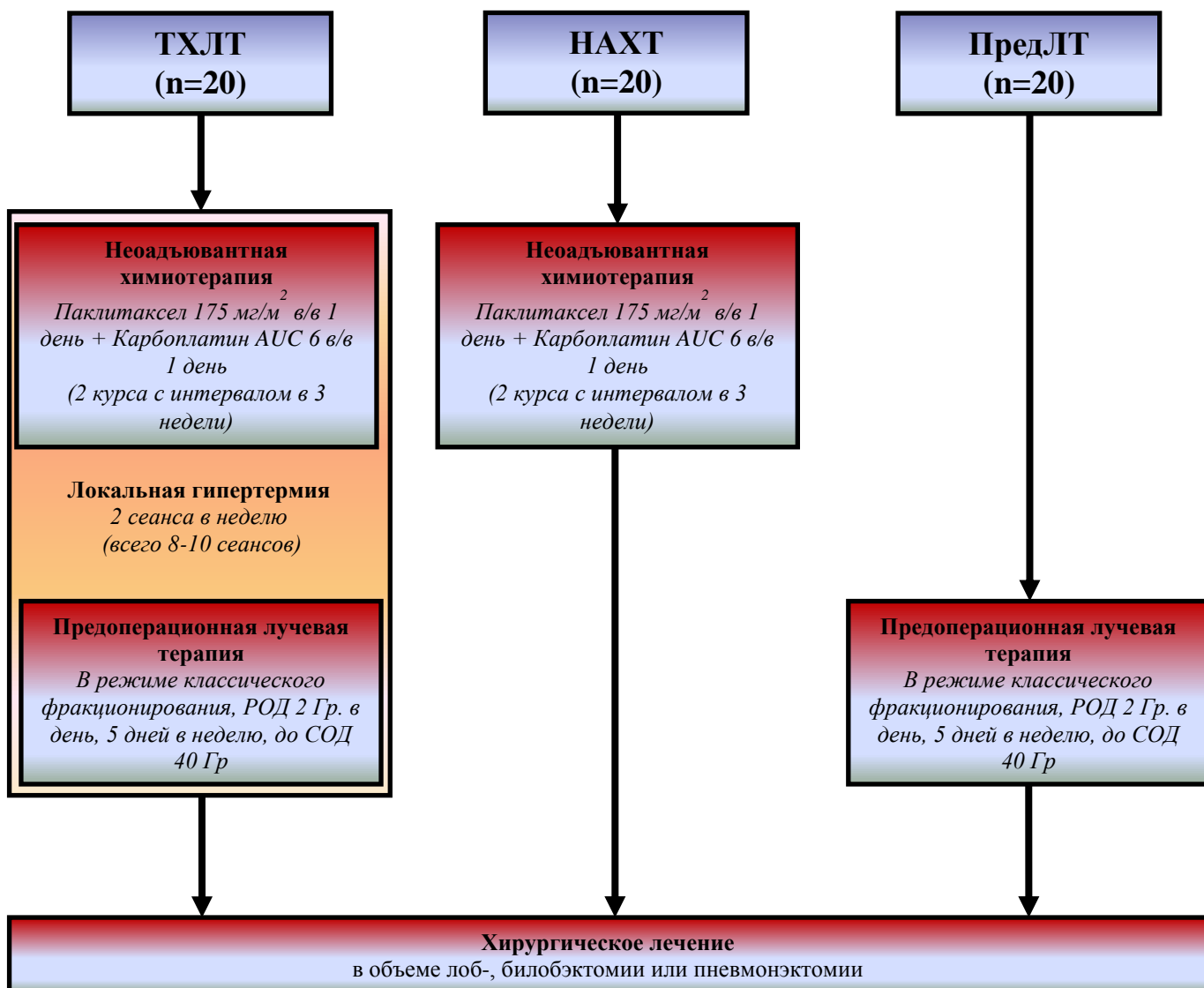


Рисунок 1 - Дизайн исследования по оценке эффективности комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии

2.3. Методы диагностики

До начала противоопухолевой терапии все пациенты прошли комплекс лабораторно - инструментальных исследований. Для морфологической

верификации центральных процессов и определения распространенности опухоли относительно сегментарных, главных бронхов и трахеи, всем пациентам выполнялась видеобронхоскопия с биопсией опухоли. Так же при бронхоскопии проводился бронхиальный лаваж с цитологическим исследованием смывов. Визуализация центральных форм проводилась видеоэндоскопом фирмы «Olympus» с возможностью выполнения видеозаписи, с функцией узкоспектрального исследования BF - Q180, прицельного многократного увеличения изображения Zoom, аутофлуоресценции BF - F260. Данные функции позволяют точно визуализировать границы опухолей, аномально расположенные сосуды, а так же участки дополнительной неоплазии, что помогает в выборе адекватного объема оперативного вмешательства.

Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки с болюсным внутривенным введением препарата «Омнипак» в объеме 100 мл, проводилась на аппарате «Somatom Emotion 6», производства компании Siemens (Германия). На основании полученных снимков проводилось клиническое стадирование (сTNM) местной распространенности опухолевого процесса, определялись размеры первичной опухоли, ее отношение относительно магистральных сосудов, органов средостения, диафрагмы и передней грудной стенки. Томограммы СКТ так же использовались для проведения предлучевой подготовки пациентов к ДГТ.

С помощью аппарата Aloka SSD 5500 (Япония) с использованием линейного датчика частотой 10 МГц и конвексного с частотой 3,5 МГц, с применением полипозиционного серошкального сканирования (В - режим) и цветового доплеровского картирования (ЦДК) в реальном масштабе времени, проводилось сканирование паренхимы печени, надпочечников, регионарных (аксиллярные, над - подключичные, шейные) и забрюшинных лимфатических узлов. При подозрении на метастатическое поражение печени, лимфатических узлов шеи и аксиллярных областей, проводилась тонкоигольная пункционная биопсия с плановым цитологическим исследованием. Женщинам проводилось

дополнительно УЗИ органов малого таза с целью исключения опухолевого процесса в малом тазу.

Видеоколоноскопия, видеоэзофагогастроуденоскопия осуществлялась пациентам с периферическими образованиями легких, для исключения метастатической природы поражения легочной паренхимы.

При периферических новообразованиях, с целью верификации процесса, всем пациентам выполнялась трансторакальная биопсия опухоли под рентген - контролем с цитологическим и гистологическим исследованием.

При подозрении на метастатическое поражение головного мозга назначалась спиральная компьютерная томография, остеосцинтиграфия - для исключения метастазов в костях скелета.

С целью оценки функциональных проб выполнялась оценка функции внешнего дыхания (спирография), ЭКГ, Эхо ЭКГ. При спирографии основным оценочным показателем являлся индекс Тиффно (отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ) до начала химиолучевого лечения и через 3 недели после хирургического вмешательства. Так же при спирографии проводилась оценка резервного объема вдоха и выдоха, мгновенные объемы скорости и функциональную остаточную емкость легких. Таким образом, оценивалась степень изменения проходимости дыхательных путей на фоне комбинированного лечения. Основным оценочным критерием функции внешнего дыхания в нашем исследовании был индекс Тиффно, который является чувствительным показателем наличия или отсутствия ухудшения проходимости верхних дыхательных путей.

При клиническом и морфологическом подтверждении метастатического поражения печени, надпочечников, забрюшинных, регионарных лимфатических узлов, головного мозга, костей скелета, пациенты исключались из исследования.

2.4. Методика проведения и методы оценки эффективности термолучевой терапии

Методика ТХЛТ включала проведение 2 курсов неоадьювантной полихимиотерапии по схеме Паклитаксел/Карбоплатин с интервалом между курсами 21 день, лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией.

Сеансы локальной гипертермии выполнялись в кабинете, оборудованном аппаратом Celsius TCS (производство Германия) с 4-го дня от начала лечения (рис. 2).



Рисунок 2 - Гипертермическая установка Celsius TCS

Сеансы локальной гипертермии проводились 2 раза в неделю, в дни химиотерапии или гамма-терапии, продолжительностью от 40 до 60 минут при температуре 40-42°C. Количество процедур составило от 8 до 10 сеансов у всех пациентов исследуемой группы. Гипертермическая установка Celsius TCS - это современная гипертермическая система, которая включает в себя целенаправленный нагрев глубоко расположенных опухолей за счет использования частоты 13,56 МГц.

Аппарат снабжен головным компьютером, который автоматически задает мощность прогрева и температуру в центре опухоли. Все данные автоматически выводятся на монитор. В связи с чем полностью исключается нарушение прогрева глубоко расположенных опухолей. Системные электроды располагаются по обе стороны грудной клетки, и снабжены охлаждающими

элементами, которые отводят тепло от поверхностно расположенных тканей, не вызывая дискомфорта у пациентов.

Конвенциональная дистанционная гамма-терапия первичного опухолевого очага и зон регионарного метастазирования проводилась на гамма-терапевтическом аппарате «Theratron Equinox» (источник излучения - изотоп ^{60}Co со средней энергией гамма квантов $E_{\gamma}=1,25 \text{ МэВ}$) в статическом режиме. Облучение проводилось в стандартном режиме, разовая очаговая доза составляла 2 Гр, облучение проводилось ежедневно 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза доставлялась за 20-22 фракции.

На рисунке 3 представлен аппарат Theratron Equinox для проведения дистанционной лучевой терапии.



Рисунок 3 - Аппарат Theratron Equinox (производитель MDS Nordion, Канада)

Предлучевая подготовка включала в себя проведение разметки и получение томографических данных пациента, с последующим планированием дистанционной лучевой терапии.

Полученные с помощью мультиспирального томографа «Somatom Emotion - б», СКТ - изображения использовались для определения расположения и объемов новообразования, зон регионарного метастазирования, окружающих нормальных тканей и органов риска (спинной мозг, сердце). Клинический объем облучения (CTV) включает в себя первичный объем новообразования (GTV) с потенциальным микроскопическим распространением на легочную ткань, а также лимфатические узлы средостения. Планируемый объем облучения (PTV)

включает в себя СТВ с отступом 8-12 мм для учета подвижности органов и неопределенностей укладки (рисунок 4, 5).

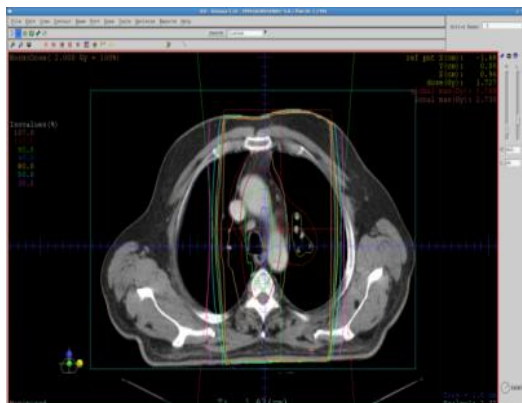


Рисунок 4 - Дозиметрическое планирование облучения л/у средостения

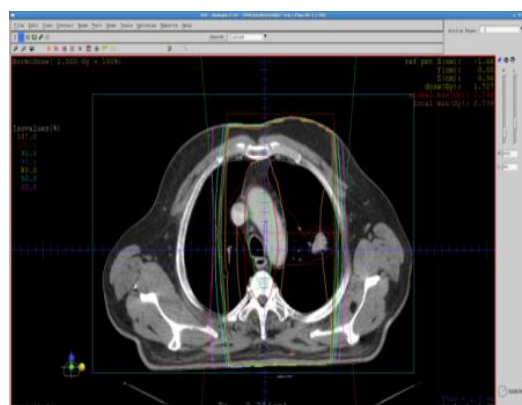


Рисунок 5 - Дозиметрическое планирование облучения первичной опухоли

Оценка непосредственной эффективности комбинированного лечения оценивалась через 3 недели после завершения предоперационного этапа с использованием данных видеобронхоскопии и спиральной компьютерной томографии по оценочной шкале RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, v 1.1, 2009). Согласно данным критериям эффект оценивался соответственно как стабилизация процесса, частичный регресс опухоли, полный регресс, прогрессирование.

После комплексного обследования и оценки клинического эффекта, всем пациентам проводилось радикальное оперативное вмешательство в объеме: лобэктомии, билобэктомии, пневмонэктомии с лимфодиссекцией D2.

Торакотомия выполнялась боковым или передне-боковым доступом, в зависимости от расположения и распространенности опухоли. Лимфодиссекция в объеме D2 включала в себя удаление лимфатических узлов 1-10 групп, согласно классификации IASLC (2009 г.).

Бронхо-сосудистый комплекс корня легкого обрабатывался и прошивался отдельно. Для пересечения бронха использовался линейный сшивающий аппарат длиной 40 мм. Дополнительно, согласно отечественным рекомендациям, культя бронха укрывалась листком париетальной плевры, либо фрагментом межреберной мышцы на ножке.

С целью оценки эффективности проведенного химиолучевого лечения использовались критерии RECIST (версия 1.1, 2009 г.), основанные на данных спиральной компьютерной томографии. На основании данных критериев различают 4 варианта ответа опухоли на проводимое лечение: полная регрессия (ПР) - исчезновение всех маркерных очагов, частичная регрессия (ЧР) - уменьшение суммы максимальных размеров маркерных очагов на 30% и более по отношению к исходным. Прогрессированием считается появление хотя бы одного нового маркерного очага, либо увеличение суммы максимальных размеров на 20% и более. Стабилизация (Ст) - отсутствие, как частичного регресса опухоли, так и прогрессирования.

При выполнении видеобронхоскопии оценивался размер остаточной опухоли, ее экзофитный компонент, отношение опухоли к главным бронхам и трахее, а также степень выраженности лучевых реакций окружающих тканей.

Таким образом, комплексное инструментальное обследование позволяло точно определить стадию опухолевого процесса, эффективность предоперационного лечения, спрогнозировать переносимость пациентами оперативного вмешательства и исключить повышения числа послеоперационных осложнений.

2.5. Оценка степени лечебного патоморфоза

В условиях отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии Томского НМИЦ изучалась выраженность терапевтического патоморфоза опухоли на фоне проведенного лечения. После удаления препарата проводился забор материала из разных участков опухоли. Так же морфологическому исследованию подвергались все удаленные лимфатические узлы. В исследовании применялась международная гистологическая классификация ВОЗ (The WHO, 2003 г.), которая схожа с классификацией лечебного патоморфоза, предложенной еще в 1970-х годах Лавниковой Г.А. и широко используемая специалистами постсоветского пространства. Она основана на учете изменения общей структуры опухоли на тканевом (соотношение строма/паренхима, структурная атипия) и клеточном уровне (степень дистрофии и полиморфизма клеток, митотическая активность). Данная классификация выделяет 4 степени объективного ответа: I степень — более 50% опухолевой паренхимы сохранено; II степень — сохранено 20–50% опухолевой паренхимы; III степень — до 20% паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов; IV степень — полное отсутствие опухолевой паренхимы.

Данная классификация построена на принципе нарастания альтеративно - дистрофических и компенсаторно - адаптивных изменений опухолевой ткани, являющихся патоморфологическим выражением повреждающего эффекта радио- или фармакоагента.

2.6 Статистические методы исследования

Компьютерная статистическая обработка данных проводилась при помощи программы R v 2.7.1. (Statistica v.20.0). Анализ независимых качественных данных проводился при помощи критерия χ^2 . При анализе показателей, имеющих более двух градаций признака, учитывался эффект множественного сравнения при помощи поправки Бонферрони.

При анализе нескольких групп исследования проводился попарный анализ критерия Манна-Уитни. Для построения кривых выживаемости использовался метод Каплана-Мейера (моментный метод). Считалось, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имеет статистически значимые различия при уровне значимости, $p < 0,05$ [10].

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка непосредственной эффективности предоперационной терапии в комбинированном лечении у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии

Оценка непосредственной эффективности проводимого лечения осуществлялась по результатам спиральной компьютерной томографии (СКТ) и видеобронхоскопии. СКТ, благодаря высокой пространственной и тканевой разрешающей способности, позволяет точно локализовать опухоль, определить ее размер, форму, плотность, внутреннюю структуру, степень васкуляризации, характер взаимоотношения с окружающими анатомическими органами и тканями [1]. В ряде работ было показано, что ранним критерием реакции опухолевой ткани на воздействие химиопрепаратов является динамика изменения плотности опухоли, которая выявляется раньше, чем ее объем [29]. Под воздействием лечения денситометрические показатели теряют мозаичность распределения, становятся более равномерными, теряя плотность на 10–15 %. Отмечается определенная закономерность структурных изменений опухоли в процессе лечения: уменьшение ее размеров, степени васкуляризации, снижение относительной плотности за счет участков отека и некроза опухоли, позднее выявляется различная степень ее регрессии.

Компьютерно-томографическое исследование проводилось на томографе Somatom Emotion 6 фирмы Siemens в режиме спирального сканирования с толщиной среза 1–2,5 мм, pitch – 1,5. Для более четкой визуализации изображения сосудистых структур легкого исследование выполнялось в условиях болюсного контрастного усиления изображения путем внутривенного введения 100 мл омнипака-350 со скоростью 3 мл/с. Спиральная компьютерная томография выполнялась до проведения неоадьювантной химиотерапии и в дальнейшем при оценке эффекта.

При повторных исследованиях в сравнительном аспекте оценивались размеры первичной опухоли, протяженность опухолевой инфильтрации стенки бронхиального дерева в проксимальном направлении, проходимость бронха в области поражения, степень пневматизации легкого, количество, размеры и плотность лимфатических узлов корня легкого и средостения.

Общая эффективность термохимиолучевой терапии составила 70 % и была выше, чем при использовании неoadъювантной химиотерапии – 40 % и предоперационной лучевой терапии – 35 %. Однако, статистически достоверных различий не получено.

Структура объективных эффектов от проводимого лечения представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Эффективность предоперационного лечения (абс.ч. %)

Эффективность терапии	ТХЛТ (n=20)	НАХТ (n=20)	ПредЛТ (n=20)	P
Полная регрессия (ПР)	2 (10,0±6,7%)	---	---	p>0,05 $\chi^2=12,06$
Частичная регрессия (ЧР)	12 (60,0±10,9%)	8 (40,0±10,9%)	7 (35,0±10,6%)	p>0,05 $\chi^2=12,06$
Стабилизация	6 (30,0±10,2%)	10 (50,0±11,1%)	9 (45,0±11,1%)	p>0,05 $\chi^2=12,06$
Общая эффективность (ПР+ЧР)	14 (70,0±10,2%)	8 (40,0±10,9%)	7 (35,0±10,6%)	p>0,05 $\chi^2=12,06$
Прогрессирование	---	2 (10,0±6,7%)	4 (20,0±8,9%)	p>0,05 $\chi^2=12,06$

По данным инструментального обследования в группе ТХЛТ в 2/20 (10,0±6,7%) случаях наблюдалась полная регрессия опухоли. Случаев полной регрессии в группах НАХТ и ПредЛТ отмечено не было. У 12/20 (60,0±10,9%) пациентов группы ТХЛТ был выявлен частичный регресс опухоли; стабилизация процесса обнаружена в 6/20 (30,0±10,2%) случаях. Важным моментом является отсутствие случаев прогрессирования при проведении комбинированного лечения с предоперационной термохимиолучевой терапией.

В группе НАХТ частичная опухолевая регрессия установлена у 8/20 (40,0±10,9%) пациентов, стабилизация опухолевого процесса - у 10/20 (50,0±11,1%) больных. Прогрессирование заболевания зафиксировано у 2/20 (10,0±6,7%) пациентов.

В группе ПредЛТ частичная регрессия была зафиксирована у 7/20 (35,0±10,6%), стабилизация опухолевого процесса - в 9/20 (45,0±11,1%) случаях соответственно. Прогрессирование установлено у 4/20 (25,0±8,9%) пациентов.

Полученные результаты согласуются с общемировыми данными об общей эффективности предоперационной терапии, которая варьирует в пределах 38,5–56% (Pisters K., 2005; Ahmed S., 2011).

Лечебный патоморфоз опухоли был изучен после выполнения оперативного вмешательства у всех 60 пациентов с целью определения эффективности комбинированного лечения.

Наиболее выраженный лечебный патоморфоз отмечался у больных с аденокарциномой легкого. Лекарственный патоморфоз IV степени описан у 2/20 (10,0±6,7%) пациентов группы исследования с морфологически подтвержденной аденокарциномой легкого. В группах сравнения и контроля полной морфологической регрессии не было выявлено ни у одного пациента.

Ниже опубликованы микрофотографии умереннодифференцированной аденокарциномы легкого до проведения термохимиолучевой терапии и после нее. На рисунке 6 - опухоль представлена сливающимися полями опухолевых клеток, происходящих из железистого эпителия. Рисунок 7 характеризуется полным отсутствием опухолевых клеток, на месте ранее имевшейся опухоли определяются поля фиброза и гиалиноза, псаммомные тельца.

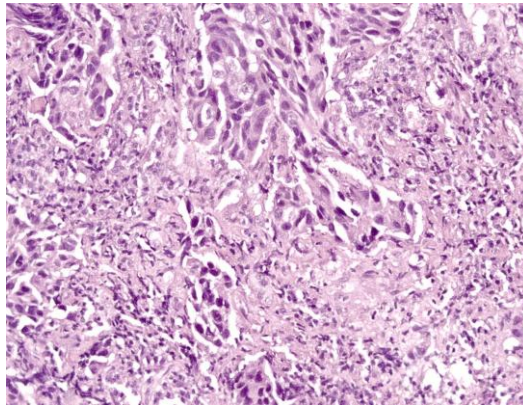


Рисунок 6 – Микрофотография. Пациент К., 58 лет.

Умереннодифференцированная аденокарцинома легкого, до лечения, окраска Гематоксилином и Эозином, ув.×200.

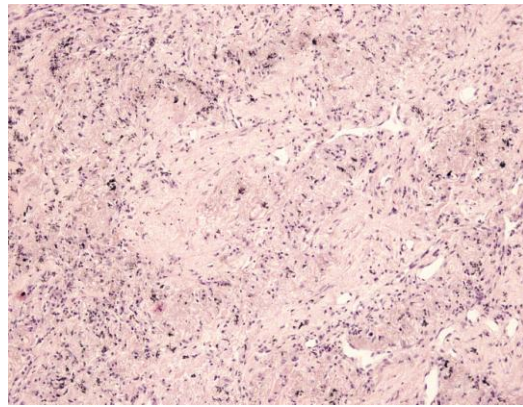


Рисунок 7 - Микрофотография. Пациент К., 58 лет.

Умереннодифференцированная аденокарцинома легкого, после лечения, окраска Гематоксилином и Эозином (лечебный патоморфоз 4 ст), ув.×300.

Лечебный патоморфоз III степени был установлен у 2/20 (10,0±6,7%) больных с аденокарциномой и у 5/20 (25,0±9,6%) пациентов с плоскоклеточным раком в группах ТХЛТ и НАХТ, соответственно. В группе ПредЛТ патоморфоза III степени не зафиксировано. Лечебный патоморфоз II степени выраженности был выявлен в 2/20 (10,0±6,7%) при аденокарциноме во всех группах; в 3/20 (15,0±7,9%) случаях при сквамозной форме в группе ТХЛТ, в 4/20 (20,0±8,9%) в группе НАХТ и в 5/20 (25,0±9,6%) в группе ПредЛТ. Лекарственный патоморфоз II степени при крупноклеточном раке выявлен в 2/20 (10,0±6,7%) и 5 (25,0±9,6%) группах НАХТ и ПредЛТ, соответственно, в группе ТХЛТ II степени

патоморфоза при крупноклеточном раке не выявлено. I степень в 4/20 (20,0±8,9%) случаях при плоскоклеточном раке, и у 2/20 (10,0±6,7%) при крупноклеточном раке легкого в исследуемой группе и группе сравнения, и в 3/20 (15,0±7,9%), 7/20 (35,0±10,6%), 2/20 (10,0±6,7%) случаях в группе ПредЛТ.

Степень лечебного патоморфоза в исследуемой и контрольных группах представлены в таблице 6.

Таблица 6 Лечебный патоморфоз (абс.ч. %)

Группы больных и гистологические варианты		Степень патоморфоза			
		I	II	III	IV
ТХЛТ (n=20)	АК	---	2 (10,0±6,7%)	2* (10,0±6,7%)	2* (10,0±6,7%)
	ПР	4 (20,0±8,9%)	3 (15,0±7,9%)	5* (25,0±9,6%)	---
	КР	2 (10,0±6,7%)	---	---	---
НАХТ (n=20)	АК	---	2 (10,0±6,7%)	2 (10,0±6,7%)	---
	ПР	4 (20,0±8,9%)	4 (20,0±8,9%)	5 (25,0±9,6%)	---
	КР	1 (5,0±4,8%)	2 (10,0±6,7%)	---	---
ПредЛТ (n=20)	АК	3 (15,0±7,9%)	2 (10,0±6,7%)	---	---
	ПР	7 (35,0±10,6%)	5 (25,0±9,6%)	---	---
	КР	2 (10,0±6,7%)	1 (5,0±4,8%)	---	---

* - статистически значимые различия между группами ТХЛТ, НАХТ и ПредЛТ.

Таким образом, при проведении комбинированного лечения наиболее выраженное повреждающее действие на опухоль оказывает предоперационная химиолучевая терапия на фоне локальной гипертермии. Так, лечебный патоморфоз III–IV степени после ТХЛТ зафиксирован в 9/20 (45,0±11,1%)

случаях относительно групп с НАХТ – 7/20 (35,0±10,6%) и ПредЛТ – 0/20 (0%) ($p=0.01$, $\chi^2=12,97$).

Учитывая полученные данные выявлена интересная особенность. По данным литературы [28], наиболее чувствительным к химиолучевому лечению является плоскоклеточный рак легкого. Однако в нашем исследовании отмечена более высокая чувствительность к термoxимиолучевому лечению пациентов с аденокарциномой легкого.

На рисунках 8 и 9 представлены микрофотографии морфологического исследования плоскоклеточного рака легкого до начала комбинированного лечения и после удаления опухоли. Как видно из рисунка 6 - опухоль представлена сливающимися гнездами полиморфных сквамозных клеток без признаков ороговения, строма скудная с воспалительной инфильтрацией. На рисунке 7 преобладает грубоволокнистая соединительная ткань с участками гиалиноза. Опухоль в виде единичных мелких гнезд плоскоклеточной карциномы без ороговения.

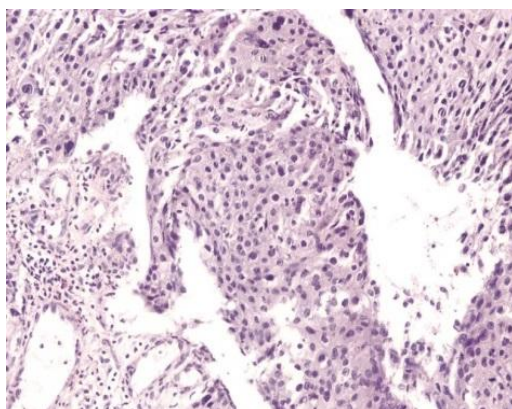


Рисунок 8 – Микрофотография. Пациент М., 62 лет. Плоскоклеточный рак легкого, до лечения, окраска Гематоксилином и Эозином, ув.×200.

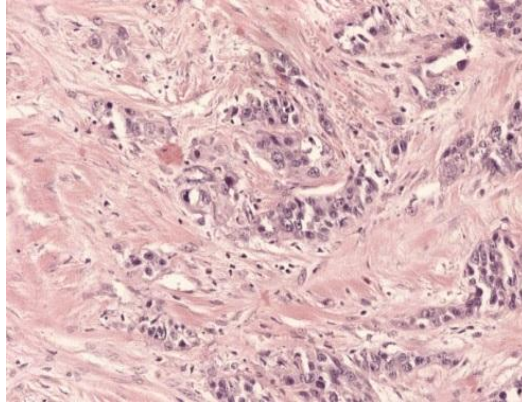


Рисунок 9 - Микрофотография. Пациент М., 62 лет. Плоскоклеточный рак легкого, после лечения, окраска Гематоксилином и Эозином (лечебный патоморфоз 3 ст), ув.×200.

Нами сопоставлены результаты объективного ответа на проведенную предоперационную терапию с результатами патоморфологического заключения.

Было отмечено, что полная регрессия (10 %) на основании инструментальных методов исследования, соответствовала лечебному патоморфозу IV степени (10%). Так же выявлено, что частичный регресс опухоли (60 %) соответствует II степени патоморфоза (25 %) и III степени (35 %), а I степень (30 %) встречается при стабилизации процесса (30 %), (рис. 10).

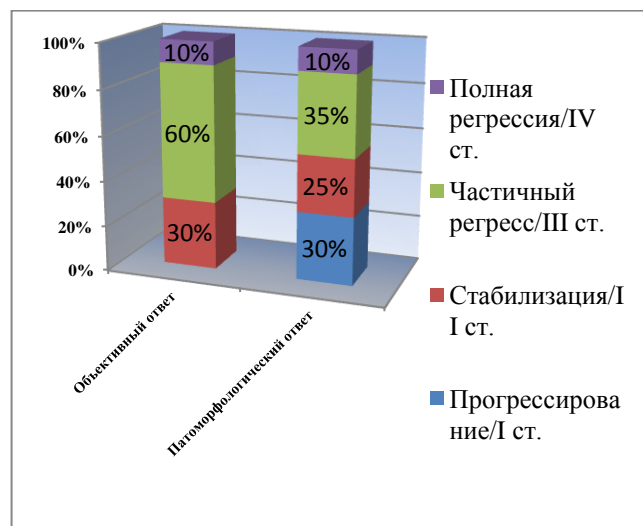


Рисунок 10 – Взаимосвязь эффективности предоперационного лечения и степени лечебного патоморфоза

Таким образом, имеется прямая корреляционная связь между эффективностью проводимой термохимиолучевой терапии и степенью лекарственного патоморфоза опухоли. При клинически установленной полной или частичной регрессии опухоли высока вероятность лечебного патоморфоза III-IV степени у пациентов с аденокарциномой легкого.

3.2. Оценка переносимости термохимиолучевого лечения

Пациентам группы ТХЛТ проведено 40 курсов неoadъювантной химиотерапии по схеме Паклитаксел/Карбоплатин, 400 сеансов дистанционной лучевой терапии и 200 сеансов локальной гипертермии. В группе НАХТ проведено 40 курсов химиотерапии по схеме Паклитаксел/Карбоплатин, а в группе ПредЛТ – 400 сеансов дистанционной лучевой терапии.

Нежелательные явления и реакции, связанные с применением химиотерапии, оценивались по критериям NCIC - CTC (Common Terminology Criteria For Adverse Events, 2017 г.). Острые лучевые реакции оценивались по шкале, предложенной в 1995 году, RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) и Европейской организацией по исследованию и лечению рака от 2002 года (EORTC – European Organisation For Research And Treatment Of Cancer).

Наиболее часто встречающимися осложнениями, связанными с предоперационным лечением, была аллопеция 12/20 (60,0±10,9%) случаев в группе ТХЛТ и 11/20 (55,0±11,1%) случаев в группе НАХТ. Артралгия и миалгия встречались в 7/20 (35,0±10,6%) и 8/20 (40,0±10,9%) случаях соответственно. Применения симптоматической терапии вышеописанные осложнения не потребовали.

На третьем месте среди нежелательных явлений встречались гематологические осложнения, представленные в исследуемой группе лейкопенией I-II степени в 5/20 (25,0±9,6%) случаях, тромбоцитопенией I степени - в 3/20 (15,0±7,9%) случаях в исследуемой группе и в 4/20 (20,0±8,9%)

случаях в группе сравнения. Уровень нейтрофилов снижался в обеих группах до $1300 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов до $80000 \times 10^9/\text{л}$.

Гепатотоксичность устанавливалась на основании гипербилирубинемии (повышение общего билирубина до 32,6 мкмоль/л, прямого - до 13,4 мкмоль/л в группе ТХЛТ и до 31,8 мкмоль/л, и 12,5 мкмоль/л в группе НАХТ), повышения уровня печеночных трансаминаз (увеличение АСТ до 53 Ед/л, АЛТ до 67 Ед/л в группе ТХЛТ и до 59 Ед/л, и 65 Ед/л в группе НАХТ) и установлена в 2/20 ($10,0 \pm 6,7\%$) случаях в обеих группах. Использование препарата Гептрал в дозе 400 мг \times 2 раза в сутки, нормализовало показатели общего и прямого билирубина крови, уровни АЛТ и АСТ.

Реже встречалась нефротоксичность, при которой отмечалось повышение уровня креатинина крови в обеих группах до 118 мкмоль/л и мочевины в обеих группах до 9,9 мкмоль/л, и зафиксирована у 1/20 ($5,0 \pm 4,8\%$) пациента в группе ТХЛТ и у 2/20 ($10,0 \pm 6,7\%$) пациентов группы НАХТ.

Аллергические реакции характеризовались кожными высыпаниями по типу крапивницы и сопровождалась кожным зудом ($5,0 \pm 3,4\%$) в обеих группах.

Все побочные эффекты химиотерапии представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Токсичность химиотерапии, абс.ч. (%)

Нежелательные явления	ТХЛТ (n=20)	НАХТ (n=20)	Всего (n=40)	P
Аллопеция	12 ($60,0 \pm 10,9\%$)	11 ($55,0 \pm 11,1\%$)	23 ($57,5 \pm 7,8\%$)	$p > 0,05$
Артралгия/миалгия	7 ($35,0 \pm 10,6\%$)	8 ($40,0 \pm 10,9\%$)	15 ($37,5 \pm 7,6\%$)	$p > 0,05$
Лейкопения I–II степени	5 ($25,0 \pm 9,6\%$)	4 ($20,0 \pm 8,9\%$)	9 ($22,5 \pm 6,6\%$)	$p > 0,05$
Тромбоцитопения I степени	3 ($15,0 \pm 7,9\%$)	4 ($20,0 \pm 8,9\%$)	7 ($17,5 \pm 6,0\%$)	$p > 0,05$
Гепатотоксичность	2 ($10,0 \pm 6,7\%$)	2 ($10,0 \pm 6,7\%$)	4 ($10,0 \pm 4,7\%$)	$p > 0,05$
Нефротоксичность	1 ($5,0 \pm 4,8\%$)	2 ($10,0 \pm 6,7\%$)	3 ($7,5 \pm 4,1\%$)	$p > 0,05$
Аллергические реакции	1 ($5,0 \pm 4,8\%$)	1 ($5,0 \pm 4,8\%$)	2 ($5,0 \pm 3,4\%$)	$p > 0,05$

Как представлено выше, применение термохимиотерапии в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого III стадии, не приводит к увеличению количества осложнений. Во всех группах не наблюдалось тяжелых гематологических реакций, гепато-нефротоксичности, которые потребовали бы прекращения лечения. Выявлен приемлемый профиль токсичности и удовлетворительная переносимость. Развившиеся осложнения носили кратковременный характер и достаточно хорошо купировались назначением симптоматической терапии, что согласуется с данными литературы (Переводчикова Н.И., 2011; Hardy D., 2010). Статистически значимых различий в частоте развития осложнений не выявлено ($p>0,05$).

При проведении предоперационной лучевой терапии у больных I и III групп наиболее часто встречались общие лучевые реакции, такие как снижение аппетита ($30,0\pm 7,2\%$) и слабость ($27,5\pm 7,0\%$). Лучевой эзофагит у больных НМРЛ III стадии в процессе лечения встречался значительно реже ($12,5\pm 5,2\%$). Аритмии ($10,0\pm 4,7\%$) и пульмониты ($5,0\pm 3,4\%$) не имели клинических проявлений. Аритмия диагностировалась только при проведении ЭКГ, а пульмонит устанавливался на основании рентгенологического исследования органов грудной клетки. Статистически значимых различий по уровню лучевых реакций в группах не отмечено ($p>0,05$). Лучевые реакции представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Лучевые реакции и осложнения, абс.ч. (%)

Нежелательные явления	ТХЛТ (n=20)	ПредЛТ (n=20)	Всего (n=40)	P
Отсутствие аппетита	7 (35,0±10,6%)	5 (25,0±9,6%)	12 (30,0±7,2%)	$p>0,05$
Слабость I–II степени	6 (30,0±10,2%)	5 (25,0±9,6%)	11 (27,5±7,0%)	$p>0,05$
Эзофагит I степени	2 (10,0±6,7%)	3 (15,0±7,9%)	5 (12,5±5,2%)	$p>0,05$
Аритмия	2 (10,0±6,7%)	2 (10,0±6,7%)	4 (10,0±4,7%)	$p>0,05$
Пульмонит	---	2 (10,0±6,7%)	2 (5,0±3,4%)	$p>0,05$

Локальная гипертермия, как модификатор биологических реакций, не увеличивала числа лучевых реакций относительно группы ПредЛТ. Развившиеся реакции были слабо выражены, разрешились самостоятельно без назначения специального лечения и не служили поводом для прекращения предоперационного лечения. В целом, лучевая терапия на фоне локальной гипертермии переносилась удовлетворительно и была завершена у всех больных НМРЛ III стадии в запланированном объеме.

Стоит отметить, что разделение осложнений на фоне химиолучевой терапии по группам нами было проведено на основании сроков их развития. Таким образом, гематологическая токсичность была отнесена к осложнениям химиотерапии на основании того, что развивалась на 4-5 сутки от начала лечения. Отсутствие аппетита и общая слабость были отнесены к осложнениям лучевой терапии в связи с тем, что начинали проявляться на 3-ей неделе от начала лечения и уже не могли быть связаны с побочными эффектами химиотерапии.

Поздние лучевые реакции оценивались по шкале Lent Soma, созданной совместно группами RTOG/EORTC (1995 г.).

Локальный лучевой миокардит диагностирован у 1/20 (5,0±4,8%) пациента из группы термолучевой терапии, и у 2/20 (10,0±6,7%) пациентов из группы ПредЛТ. Лучевой экссудативный плеврит установлен у 1/20 (5,0±4,8%) пациента из группы ПредЛТ ($p>0,05$).

При оценке поздних лучевых реакций нами так же не было отмечено повышения частоты их развития в основной группе больных по сравнению с группами сравнения ($p>0,05$). Частота развития поздних лучевых реакций представлена в таблице 9.

Таблица 9 - Поздние лучевые осложнения абс.ч.(%)

Осложнения	ТХЛТ	ПредЛТ	Всего	P
Лок. лучевой миокардит	1 (5,0±4,8%)	2 (10,0±6,7%)	3 (7,5±4,1)	$p>0,05$ $\chi^2=0,44$
Лучевой эксс. перикардит	---	1 (5,0±4,8%)	1 (2,5±1,8)	$p>0,05$ $\chi^2=0,44$

Дополнительно проведено сравнение объемов внешнего дыхания у пациентов до начала специализированного лечения и через 3 недели после окончания комбинированной терапии. В исследуемой группе зафиксировано статистически значимое улучшение объема жизненной емкости легких и объем форсированного выдоха (индекс Тиффно), определяемые с помощью спирографии (таблица 11).

Таблица 11 – Индекс Тиффно у больных НМРЛ III стадии на различных этапах комбинированного лечения, абс.ч .(%)

Пациент	ТХЛТ n=20		НАХТ n=20		ПредЛТ n=20	
	1	2	1	2	1	2
1	82%	79%	81%	77%	80%	74%
2	80%	80%	76%	69%	83%	76%
3	78%	77%	86%	75%	85%	72%
4	79%	79%	80%	71%	79%	70%
5	85%	83%	77%	70%	80%	73%
6	81%	80%	83%	79%	84%	75%
7	85%	81%	80%	74%	80%	72%
8	78%	74%	85%	80%	82%	73%
9	80%	77%	79%	76%	80%	70%
10	83%	80%	81%	77%	81%	74%
11	79%	77%	84%	79%	78%	72%
12	86%	82%	82%	78%	83%	75%
13	81%	80%	77%	73%	80%	68%
14	83%	82%	80%	75%	79%	70%
15	78%	77%	83%	79%	85%	76%
16	75%	73%	80%	76%	84%	77%
17	82%	78%	81%	76%	86%	82%
18	80%	77%	78%	72%	80%	72%
19	84%	81%	79%	74%	83%	75%
20	81%	79%	82%	79%	78%	69%

1– индекс Тиффно до начала комбинированного лечения

2– индекс Тиффно через 3 недели после комбинированного лечения

Было выявлено, что несмотря на более агрессивное лечение в группе ТХЛТ, функция внешнего дыхания существенно не изменилась. Индекс Тиффно

варьировал в интервалах от 1% до 4%, что не влияло на поведение пациентов, а большинство из них не изменили привычный образ жизни, в том числе вернулись на работу в прежнем режиме. В группе неoadьювантной полихимиотерапии изменения ОФВ1/ФЖЕЛ были более выражены и составили от 3% до 11%. Наибольшее ухудшение значений зарегистрировано в группе предоперационной лучевой терапии с разбросом в диапазоне от 2% до 13%.

Несмотря на статистически незначимые различия индекса Тиффно в исследуемых группах ($p>0,05$), можно сделать заключение, что комбинирование химиолучевой терапии и локальной гипертермии не только удовлетворительно переносится пациентами, но и не приводит к ухудшению функции внешнего дыхания, улучшая качество жизни пациентов и возвращает людей к обычному образу жизни, повышает выживаемость без увеличения тяжелых послеоперационных осложнений. С целью оценки качества жизни пациенты проходили опрос на каждой контрольной точке, который включал опросники о состоянии функции внешнего дыхания.

Лучевая терапия на фоне локальной гипертермии в целом переносилась удовлетворительно, и была завершена у всех больных в запланированном объеме. Лучевые реакции были умеренно выражены, купированы назначением симптоматической терапии и не служили поводом для прекращения лечения.

Таким образом, использование химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии в предоперационном варианте не увеличивает сроки проведения предоперационного лечения относительно предоперационной лучевой терапии в монорежиме ($p>0,05$). Лучевые реакции носили умеренный характер по шкале RTOG/EORTC (1995 г.), не требовали назначения коррегирующей терапии и не препятствовали продолжению комбинированного лечения.

3.3. Хирургический этап комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии

На втором этапе комбинированного лечения во всех группах через 3 недели после окончания предоперационной терапии проводилось хирургическое вмешательство.

В группе ТХЛТ 12/20 (60,0±10,9%) больным были выполнены лобэктомии, 6/20 (30,0±10,2%) пациентам - пневмонэктомии. Комбинированные оперативные вмешательства выполнены 2/20 (10,0±6,7%) пациентам. В группе НАХТ пневмонэктомии были выполнены 6/20 (30,0±10,2%) больным, лобэктомии - 11/20 (55,0±11,1%), комбинированные операции - 3/20 (15,0±7,9%) больным. У пациентов группы ПредЛТ пневмонэктомии выполнены в 8/20 (40,0±10,9%) случаях, лобэктомии в - 10/20(50,0±11,1%) и комбинированные вмешательства - в 2/20 (10,0±6,7%) случаях соответственно.

Показания к объему оперативного вмешательства были стандартными и определялись локализацией и местной распространенностью опухоли, таблица 10.

Таблица 10 - Объем оперативных вмешательств в сравниваемых группах, абс.ч .(%)

Характер операции	ТХЛТ (n=20)	НАХТ (n=20)	ПредЛТ (n=20)	Всего (n=60)
Пневмонэктомия	6 (30,0±10,2%)	6 (30,0±10,2%)	8 (40,0±10,9%)	20 (33,3±6,1%)
Лобэктомия	12 (60,0±10,9%)	11 (55,0±11,1%)	10 (50,0±11,1%)	33 (55,0±6,4%)
Комбинированные	2 (10,0±6,7%)	3 (15,0±7,9%)	2 (10,0±6,7%)	7 (11,7±4,1%)

Было отмечено, что термохимиолучевая терапия не увеличивает частоту интраоперационных осложнений (внутриплевральный спаечный процесс, индурация медиастинальной жировой клетчатки и корня легкого, хрупкость легочных сосудов), по сравнению с группами неoadъювантной химиотерапии и

предоперационной лучевой терапии. Длительность оперативного вмешательства, в среднем, в группе ТХЛТ составила 180 ± 7 минут, в группе НАХТ - 173 ± 8 минуты и в группе ПредЛТ - 192 ± 7 минуты. Таким образом, средняя продолжительность операции в исследуемой группе не значительно отличалась от продолжительности в контрольных группах ($p > 0,05$).

При сравнении объема интраоперационной кровопотери было установлено, что в группе ТХЛТ среднее значение этого показателя составило 350 ± 45 мл, в группе НАХТ - 370 ± 35 мл, в группе ПредЛТ - 440 ± 40 мл.

Среднее количество койко - дней в отделении торако-абдоминальной онкологии в группе ТХЛТ составило 12,5 дней, в группе НАХТ – 12 дней, группе ПредЛТ 13,5 дней. Дренажные трубки удалялись при отделяемом из плевральной полости серозного характера, объемом менее 50 мл и отсутствие остаточной полости, на 3 - 4 сутки в группе ТХЛТ и НАХТ и на 3 - 5 сутки в группе ПредЛТ. У всех пациентов исследуемой группы заживление торакотомной раны происходило первичным натяжением.

Анализ оперативных вмешательств во всех группах позволяет сделать вывод, что использование химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии не утяжеляет течение периоперационного периода, не удлиняет сроки госпитализации, тем самым не увеличивает длительность пребывания пациентов в стационаре.

Таким образом, подводя итоги оценки объемов хирургических вмешательств, можно сделать вывод, что применение экспериментального метода лечения удовлетворительно переносится пациентами, без увеличения периоперационных осложнений, не увеличивая при этом времени вмешательства и не увеличивая сроков госпитализации.

3.4. Частота и структура послеоперационных осложнений в сравниваемых группах

При анализе структуры и характера осложнений отмечено, что послеоперационная пневмония оставшейся доли легкого была выявлена у 3

(5,0±2,8%) больных, по 1/20 (5,0±4,8%) в каждой группе. Основными причинами развития пневмонии в послеоперационном периоде являются травматические повреждения оставшихся отделов легочной ткани с нарушением васкуляризации, дренажной функции бронхов и развитием ателектазов, особенно у больных с исходной бронхолегочной патологией (Назарова Л.С., 2010; Беялова Н.С., 2013).

Развитие гемотораксов у 3 (5,0±2,8%) больных было связано, по нашему мнению, с общей гематологической супрессией после химиотерапии и травматичностью комбинированных операций. Данное осложнение встречалось в каждой группе у 1/20 (5,0±4,8%) пациента. Во всех случаях потребовалось проведение торакоскопии с целью санации плевральной полости. Полученные результаты согласуются с литературными данными (Fujita S., 2011; Venuta F., 2014).

Характер послеоперационных осложнений представлен в таблице 12.

Таблица 12 – Характер послеоперационных осложнений, абс.ч.(%)

Осложнения	ТХЛТ (n=20)	НАХТ (n=20)	ПредЛТ (n=20)	Всего (n=60)	P
Больных с осложнениями	3 (15,0±7,9%)	4 (20,0±8,9%)	5 (25,0±9,6%)	12 (20,0±5,1%)	p>0,05
Пневмония	1 (5,0±4,8%)	1 (5,0±4,8%)	1 (5,0±4,8%)	3 (5,0±2,8%)	p>0,05
Эмпиема плевры	---	1 (5,0±4,8%)	1 (5,0±4,8%)	2 (3,3±2,3%)	p>0,05
Бронхиальный свищ	---	1 (5,0±4,8%)	1 (5,0±4,8%)	2 (3,3±2,3%)	p>0,05
Гемоторакс	1 (5,0±4,8%)	1 (5,0±4,8%)	1 (5,0±4,8%)	3 (5,0±2,8%)	p>0,05
Нагноение раны	1 (5,0±4,8%)	---	1 (5,0±4,8%)	2 (3,3±2,3%)	p>0,05

Частота возникновения таких грозных гнойно-септических осложнений, как формирование бронхиального свища (3,3±2,3%) с последующим развитием

эмпиемы плевры ($3,3 \pm 2,3\%$) в сравниваемых группах не значимо отличалась ($p > 0,05$). Данные осложнения были выявлены в группах НАХТ и ПредЛТ. Стоит отметить, что развития бронхиальных свищей и эмпиемы плевры в группе ТХЛТ не наблюдалось.

В целом полученные результаты соответствуют литературным данным о частоте послеоперационных осложнений в ведущих пульмонологических клиниках страны и за рубежом, и находятся в пределах среднестатистического показателя (Трахтенберг А.Х., 2011; Venuta F., 2014).

В основной группе смертельных исходов не наблюдалось, несмотря на проведение предоперационной ТХЛТ, которая является более агрессивным фактором воздействия на организм больного, чем только химиотерапия или лучевая терапия.

Непосредственно после оперативного вмешательства в группе НАХТ в результате тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии умер 1/20 ($5,0 \pm 4,8\%$) больной.

В группе с ПредЛТ в раннем послеоперационном периоде умерло 3/20 ($15,0 \pm 7,9\%$) больных. Причины смерти: острая сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоэмболия крупных ветвей легочной артерии и прогрессирующая дыхательная недостаточность - по 1 ($5,0 \pm 4,8\%$) случаю (таб. 13).

Таблица 13 - Послеоперационная летальность, абс.ч.(%)

Причина	ТХЛТ (n=20)	НАХТ (n=20)	ПредЛТ (n=20)	P
Прогресс. дыхат. недостаточность	---	---	1 ($5,0 \pm 3,59\%$)	$p > 0,05$
ТЭЛА	---	1 ($5,0 \pm 3,59\%$)	1 ($5,0 \pm 3,59\%$)	$p > 0,05$
Острый инфаркт миокарда	---	---	1 ($5,0 \pm 3,59\%$)	$p > 0,05$
Всего	---	1 ($5,0 \pm 3,59\%$)	3 ($15,0 \pm 6,16\%$)	$p > 0,05$

Как известно, показатели послеоперационной летальности зависят в основном от объема выполненного оперативного вмешательства, а так же наличия сопутствующих заболеваний и степени их выраженности (Бисенков Л.Н., 2009; Трахтенберг А.Х., 2011). Несмотря на определенную тенденцию к увеличению летальности в группе с ПредЛТ, статистически значимого увеличения этого показателя относительно группы НАХТ получено не было. Проведение термохимиолучевой терапии не оказывало влияния на послеоперационную летальность ($p > 0,05$).

Подводя итог можно утверждать, что термохимиолучевая терапия на предоперационном этапе существенно не увеличивает количества интраоперационных и послеоперационных осложнений. Частота послеоперационных осложнений и летальных исходов в группе исследования статистически значимо не отличается от групп контроля ($p \geq 0,05$).

3.5. Оценка отдаленных результатов комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого с применением локальной гипертермией

Общепризнанно, что основным критерием оценки эффективности проводимого лечения, являются частота и сроки локорегионарного рецидивирования и гематогенного диссеминарования, которые напрямую влияют на выживаемость пациентов. Все пациенты находились на диспансерном учете в поликлиническом отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ и регулярно обследовались через три, шесть, двенадцать, пятнадцать, восемнадцать, двадцать один и двадцать четыре месяца. При неявке больного в контрольные сроки на обследование, данные о его состоянии запрашивали у родственников или в лечебных учреждениях по месту жительства. Период динамического наблюдения после проведенного лечения у всех пациентов группы ТХЛТ составил 24 месяца.

Критериями оценки эффективности проведенного лечения были: продолжительность жизни, продолжительность жизни без прогрессирования, смерть от основной патологии, смерть от сопутствующей патологии, жив с рецидивом или гематогенным метастазированием, выбыл из-под наблюдения или умер по другой причине. Изучение выживаемости больных в исследуемых группах выполнено без учета послеоперационной летальности.

Двухлетние результаты прослежены у 56 из 60 пациентов групп термохимиолучевой терапии, неоадьювантной химиотерапии и предоперационной лучевой терапии. В группе ТХЛТ живы все 20/20 (100%) пациентов, в группе НАХТ – 19/20 (95%) пациентов, и 17/20 (85%) в группе ПредЛТ. Таким образом, из исследования выбыло 4/60 (6,6%) пациента, в связи с развитием тяжелых послеоперационных осложнений (острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии), 1/20 (5%) пациент группы НАХТ и 3/20 (15,0%) пациента группы ПредЛТ.

В основной группе прогрессирование заболевания выявлено у 3/20 (15,0±7,9%) больных. У 1/20 (5,0±4,8%) больного зарегистрирован местный рецидив заболевания, у 2/20 (10,0±6,7%) больных выявлены отдаленные метастазы в печень. Причем в первый год наблюдения признаки прогрессирования обнаружены у 2/20 (10,0±6,7%) больных, во второй год – у 1/20 (5,0±4,8%) больного. Смертельных исходов, связанных с прогрессированием НМРЛ III стадии, зафиксировано не было.

В группе НАХТ прогрессирование опухолевого процесса наблюдалось в 4/19 (21,1±9,3%) случаях. Местный рецидив развился у 2/19 (10,5±7,0%) больных, метастатическое поражение печени выявлено у 2/19 (10,5±7,0%) больных. В 1-й год динамического наблюдения прогрессирование обнаружено у 3/19 (15,8±8,3%) больных, во 2-й год – у 1/19 (5,3±5,1%) больного. За истекший период наблюдения от прогрессирования заболевания умерло 3/19 (15,8±8,3%) больных.

В группе ПредЛТ прогрессирование НМРЛ установлено у 7/17 (41,2±11,9%) больных. Локальный рецидив зарегистрирован у 3/17 (17,6±9,2%)

больных, гематогенное поражение печени у 4/17 (23,5±10,2%) больных. Причем в 1-й год наблюдения прогрессирование было подтверждено у 4/17 (23,5±10,2%) больных, во 2-й год – у 3/17 (17,6±9,2%) больных. К исходу второго года наблюдения от прогрессирования опухолевого процесса умерло 6/17 (35,3±11,5%) больных.

В большинстве случаев местный рецидив у больных исследуемых групп развился в зонах регионарного лимфогенного метастазирования (50%), в области резецированного участка стенки грудной клетки и диафрагмы (33,3%), в культе резецированного бронха (16,7%). Прогрессирование за счет отдаленного метастазирования во всех случаях проявлялось поражением печени.

Таким образом, комбинированное лечение с ТХЛТ за счет усиления локального противоопухолевого воздействия достоверно уменьшает количество местных рецидивов до 5% относительно НАХТ – 10,5% и ПредЛТ – 17,6% ($p < 0,05$). Кроме того, применение химиотерапии в группах с ТХЛТ и НАХТ значительно сокращает число отдаленных метастазов относительно группы с ПредЛТ – 10% и 10,5%, 23,5% соответственно ($p < 0,05$). При этом длительность безрецидивного периода в группе ТХЛТ составила 18 мес. и была достоверно больше, чем в группе НАХТ – 10 мес. и в группе ПредЛТ – 7 мес. ($p < 0,05$).

Для оценки отдаленных результатов комбинированного лечения была изучена одно-, двухлетняя безрецидивная и общая выживаемость больных во всех группах. Достоверность различий между значениями выживаемости в исследуемых группах оценивали с помощью логарифмического рангового критерия.

Однолетняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила 90,0%, в группе неoadьювантной химиотерапии 85,0%, и 80,0% - в группе предоперационной лучевой терапии. Показатель 2-летней безрецидивной выживаемости при комбинированном лечении составил 85,0%, 79,8% в группе НАХТ и 58,8% в группе ПредЛТ.

При сравнении безрецидивной выживаемости между группами отмечена лучшая выживаемость, относительно групп контроля. Однако, статистически

значимая разница в выживаемости зафиксирована между группами ТХЛТ и ПредЛТ, Log-Rank Test = 0.0116.

Показатель общей однолетней выживаемости больных в исследуемой группе составил 100%, в группе химиотерапии – 94,8%, в группе предоперационной лучевой терапии 82,4%.

Общая двухлетняя выживаемость пациентов группы термохимиолучевого лечения составила 100%, в группе НАХТ 84,2% и 64,7% в группе ПредЛТ (рис 11, 12).

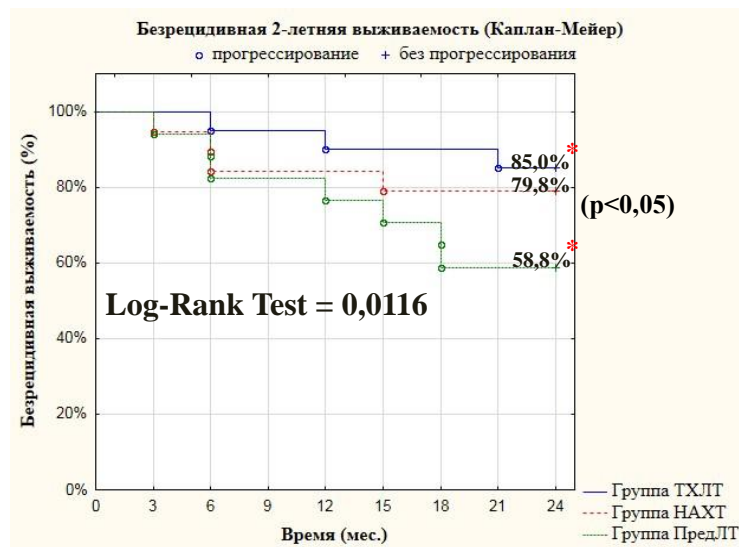


Рисунок 11 – Показатели безрецидивной 2-х летней выживаемости

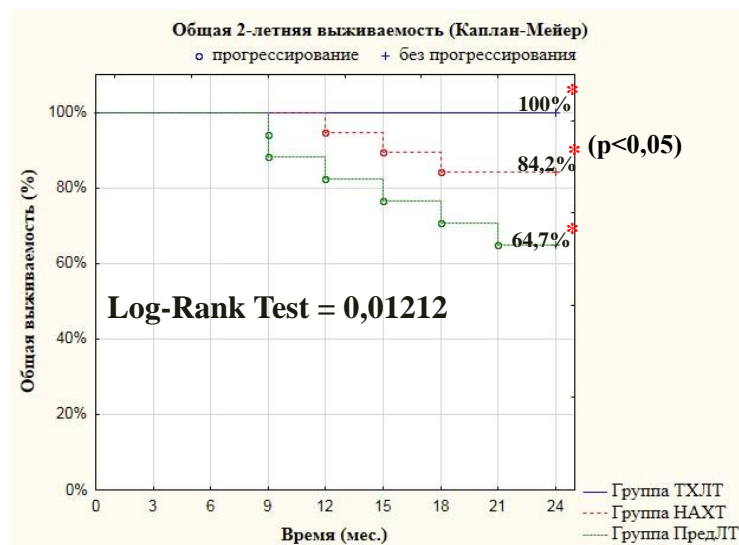


Рисунок 12 – Показатели общей 2-х летней выживаемости

Однолетняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила 90,0%, в группе неoadьювантной химиотерапии 85,0%, и в группе предоперационной лучевой терапии - 80,0% ($p > 0,05$). Показатель 2-летней безрецидивной выживаемости при комбинированном лечении составил 85,0%, в группе НАХТ - 79,8% и в группе ПредЛТ - 58,8% ($p < 0,05$).

При сравнении безрецидивной выживаемости между группами отмечена лучшая выживаемость, относительно групп контроля. Однако, статистически значимая разница в выживаемости зафиксирована между группами ТХЛТ и ПредЛТ, Log-Rank Test = 0,0116.

Показатель общей однолетней выживаемости больных в исследуемой группе составил 100%, в группе химиотерапии - 94,8%, в группе предоперационной лучевой терапии - 82,4%. Общая двухлетняя выживаемость пациентов группы термохимиолучевого лечения составила 100%, в группе НАХТ 84,2% и 64,7% в группе ПредЛТ (рис 11, 12). Проведя сравнительный анализ 2-х летней общей выживаемости, обнаружено статистически значимое увеличение выживаемости в группе экспериментального лечения, относительно групп НАХТ и ПредЛТ ($p < 0,05$).

Известно, что выживаемость больных НМРЛ III стадии во многом зависит от лимфогенной распространенности опухолевого процесса (Колбанов К.И., 2011; Sakaо Y., 2010). Мы провели сравнительный анализ показателей 2-летней выживаемости в зависимости от уровня поражения регионарного лимфоколлектора. Показано, что имеется прямая зависимость между объемом поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленными результатами лечения. Так, в группе ПредЛТ при метастатическом поражении лимфатических узлов уровня N_{0-1} выживаемость больных составляет 75%, а при N_2 снижается до 58,3%. При применении НАХТ выживаемость больных при N_{0-1} достигает 100%, а при N_2 - 69,2%. Различия между группами с НАХТ и ПредЛТ статистически значимы ($p < 0,05$). В свою очередь, комбинированное лечение с использованием локальной гипертермии позволяет достоверно улучшить выживаемость при N_2 относительно группы НАХТ и ПредЛТ ($p < 0,05$) (табл. 14).

Таблица 14 – Результаты 2-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

Уровень поражения л/у	ТХЛТ (n=20)	НАХТ (n=19)	ПредЛТ (n=17)
N ₀	100%	100%	75%
N ₁	100%	100%	75%
N ₂	78,6%	69,2%	58,3%

Полученные данные свидетельствуют о повышении эффективности комбинированного лечения за счет достоверного уменьшения количества местных рецидивов, отдаленных метастазов и улучшения показателей общей выживаемости, по сравнению с химиотерапией и лучевой терапией, $p < 0.05$.

Эффективность разработанного метода лечения больных немелкоклеточным раком легкого подтверждается клиническим случаем.

3.6. Клинический случай

Больной А., 66 лет, обратился в клинико - диагностический центр НИИ онкологии Томского НИМЦ 21.08.2014 с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, продуктивный кашель по утрам. Из анамнеза известно, считает себя больным в течение 1 месяца, когда впервые отметил появление вышеописанных жалоб. Пациенту выполнена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, видеобронхоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастроуденоскопия, остеосцинтиграфия, спирография, ЭхЭКГ, ЭКГ. После дообследования установлен диагноз: Центральный рак главного бронха левого легкого Gr III T3N1M0. Гистологически верифицирован как умереннодифференцированный плоскоклеточный рак. Признаков гематогенной диссеминации по результатам исследований выявлено не было.

По данным фибробронхоскопии выявлена экзофитная опухоль левого главного бронха, циркулярно суживающая просвет, не доходя до карины 7 мм.

Для аппарата опухолевый канал непроходим. При проведении СКТ ОГК с контрастированием определялась опухоль левого главного бронха, распространяющаяся на переднюю и левую боковую стенки, без перехода на карину и трахею. В воротах левого легкого определялись единичные, подозрительные на метастатическое перерождение лимфатические узлы.

В отделении торако-абдоминальной онкологии Томского НИИ онкологии с 01.09.2014 по 03.10.2014 пациенту проведено 2 курса неoadьювантной полихимиотерапии по схеме Паклитаксел 175 мг/м²/Карбоплатин АUC 6, курс ДЛТ в СОД 40 Гр на фоне курсов локальной гипертермией (10 сеансов). Во время проведения лечения химиолучевых осложнений не было выявлено.

Спустя 3 недели с момента окончания предоперационного лечения пациент прошел повторно комплексное обследование для уточнения распространенности процесса, определения степени регресса основного очага, исключения прогрессирования заболевания.

По данным контрольной бронхоскопии отмечается частичный регресс опухоли, заключающийся в уменьшении объема опухоли, восстановления просвета главного бронха. Остатки опухоли определяются по передне-правой стенке. По заключению СКТ ОГК с контрастированием - отмечается выраженный клинический регресс основного очага (до 75%) (рис. 13, 14).



Рисунок 13 – Аксиальные срезы СКТ ОГК (до лечения). Опухоль занимает 2/3 поверхности главного бронха, обтурируя просвет. Просвет бронха щелевидный, до 5 мм.



Рисунок 14 – Аксиальные срезы СКТ ОГК (после курса термохимиолучевого лечения). Отмечается выраженный клинический эффект, остаточная опухоль по передней стенке главного бронха в виде экзофита до 7 мм. Прходимость бронха восстановлена.

После контрольного обследования, 25.10.2014 пациенту был выполнен второй этап комбинированного лечения. Выполнена передне-боковая торакотомия слева, стандартная радикальная пневмонэктомия слева с лимфодиссекцией в объеме D2. Интраоперационно не выявлено спаечного процесса, выраженной кровоточивости тканей, хрупкости магистральных сосудов при лигировании и их пересечении (рис. 15, 16, 17).

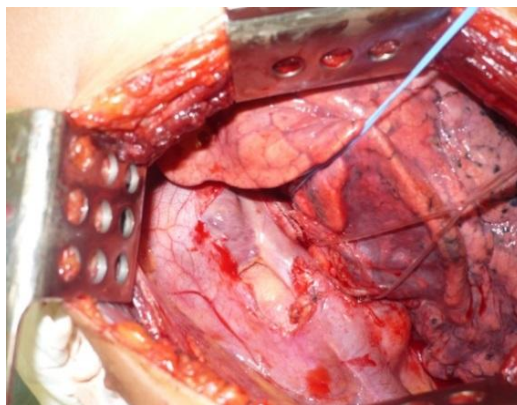


Рисунок 15 – Торакотомия слева. Интраперикардальное выделение сосудов легкого. Пересечена легочная вена. На держалки взяты легочные артерии.

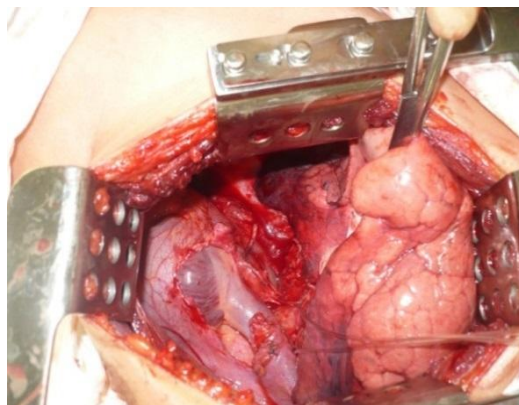


Рисунок 16 - Торакотомия слева. Интраперикардальное выделение сосудов легкого. Пересечена верхняя легочная артерия. На держалки взята нижняя легочная артерия.

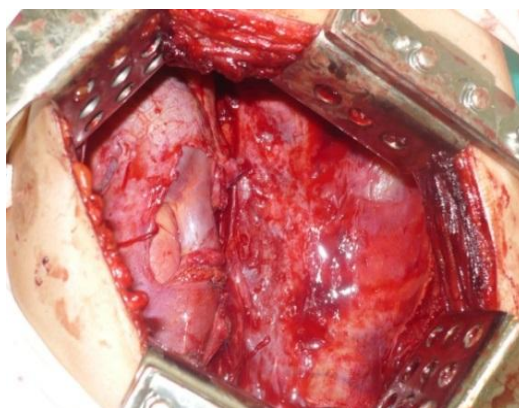


Рисунок 17 – Торакотомия слева. Окончательный вид операционного поля.

Послеоперационный период протекал без осложнений. На 2 сутки были удалены дренажи, начата активизация в пределах палаты. На 7 сутки после контрольной рентгенографии ОГК пациент был выписан из отделения. В течение 24 месяцев на контрольных точках, данных за местный рецидив, отдаленное метастазирование не выявлено.

Заключение

НМРЛ занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности [19, 93]. Ежегодно в России выявляется более 60000 новых случаев немелкоклеточного рака легкого, а погибает - не менее 50000 пациентов [7, 34, 35].

Общепризнанным «золотым стандартом» радикального лечения больных с ранними формами НМРЛ считается хирургическое вмешательство. Радикальная операция позволяет достичь 5-летней выживаемости у 90% больных [4, 156, 188]. Но, к сожалению, I - II стадии рака легкого удается обнаружить лишь у 25% – 30% пациентов [14,18, 37].

До 70% пациентов к моменту установки диагноза имеют местно-распространенный процесс. В данной ситуации оперативное лечение носит лишь условно-радикальный характер. Пятилетняя выживаемость таких пациентов не превышает 28% [20, 38, 89].

Учитывая неудовлетворительные результаты хирургического лечения пациентов с III стадией НМРЛ, исследуются различные варианты комбинированного лечения, включающие рациональное сочетание оперативного, лучевого и лекарственного противоопухолевого воздействия [3, 17, 103, 185].

Дистанционная гамма-терапия применяется как самостоятельный метод лечения, так и в комбинации с операцией и химиотерапией [24]. Лучевое воздействие к настоящему времени применяется в различных вариантах, которые имеют свои преимущества и недостатки.

Лучевая терапия на предоперационном этапе позволяет осуществить эффект “down staging”, уменьшить вероятность имплантационного, лимфогенного диссеминарования при оперативном вмешательстве [123], и таким образом, позволяет повысить 5-летнюю выживаемость больных НМРЛ II - III стадии на 19,2% - 25,5% [44, 68]

Однако лучевая терапия не может воздействовать на частоту развития гематогенного метастазирования [64].

В связи с чем, одним из рациональных подходов в улучшении результатов комбинированного лечения НМРЛ можно рассматривать использование системной химиотерапии. До настоящего времени нет четкого понимания что лучше, неоадьювантная или адьювантная химиотерапия.

Лекарственное лечение на предоперационном этапе оказывает непосредственный циторедуктивный эффект в отношении первичной опухоли, медиастинальных лимфогенных метастазов и отдаленных гематогенных микрометастазов [113, 182]. Клинически доказано [205], что использование современных цитостатиков, таких как Таксаны, Гемцитабин, и др., в сочетании с препаратами платины способствует повышению выживаемости больных НМРЛ III стадии.

При проведении предоперационной лучевой терапии дополнительное использование цитостатиков в качестве индукционной химиотерапии позволяет достичь более высоких показателей объективного ответа (55,2-76,9%). Это относится и к лимфоузлам средостения (45%), включая полную патоморфологическую регрессию опухолевого процесса (27-34,6%) [178, 217]. При этом уровень послеоперационных осложнений и летальности практически не увеличивается (3,4%) [132].

На основании ряда исследований [102, 132], было убедительно показано, что тримодальное лечение у больных НМРЛ III стадии достоверно улучшает 5-летнюю выживаемость более чем в 2 раза, относительно только хирургического лечения. При этом химиолучевая терапия на предоперационном этапе показала большую эффективность в сравнении с адьювантным лечением, 5-летняя общая выживаемость составила 33,5% против 20,3% соответственно [178]. Необходимо отметить, что при проведении предоперационной лучевой терапии до настоящего времени не существует единого мнения о режиме фракционирования и дозе облучения, которая значительно варьирует от 42 до 60 Гр, а химиотерапия, состоящая в основном из дуплетов на основе препаратов платины, демонстрирует различную эффективность [239, 249].

В последние годы для усиления цитотоксического эффекта, как химиотерапии, так и лучевой терапии, широко используются различные модификаторы биологических реакций. В частности, радиомодификация является одним из наиболее значимых направлений в лучевой терапии, позволяющая усилить повреждающее действие ионизирующего излучения на опухоль, без увеличения лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани и повышения частоты лучевых осложнений [9, 26, 122].

Одним из наиболее эффективных, из известных радиомодификаторов является локальная гипертермия [22, 50]. В большинстве исследований термолучевое лечение в 1,5-2 раза чаще приводит к местному излечению, чем только лучевая терапия, увеличивая при этом общую и безрецидивную выживаемость [23, 144, 164].

Привлекает универсальность этого модификатора. При нагреве до 39-40°C гипертермия приводит к усилению кровотока, тем самым улучшая оксигенацию опухоли, что улучшает доставку химиопрепаратов в опухоль. При достижении в опухоли температуры свыше 42°C происходит подавление процессов репарации и регенерации, что приводит к частичной или полной блокировке восстановления сублетальных и потенциально летальных постлучевых повреждений [235]. Японскими исследованиями [194, 209, 211] подтверждено, что сочетанное применение лучевой терапии и гипертермии у больных неоперабельным НМРЛ обеспечивает надежный локорегионарный контроль, высокий уровень полных регрессий, что в ряде случаев позволяет провести хирургическое лечение и повысить отдаленную выживаемость.

Так же имеются данные об эффективности сочетания химиотерапии с локальной гипертермией [50, 168]. Обоснование для совместного использования химиотерапии и гипертермии заключается в том, что гипертермия, приводит к усилению перфузии в ткани опухоли, что в свою очередь увеличивает абсорбцию препаратов через клеточную оболочку. При использовании высоких температур в лечении злокачественных опухолей происходит ускорение

химических реакций, что позволяет повысить эффективность химиотерапии, не увеличивая её токсичность [49, 242].

Исходя из вышеизложенного, представляются актуальными дальнейшие исследования по оптимизации способов комбинированного лечения рака легкого с использованием предоперационной химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии.

На базе торакоабдоминального отделения Научно-исследовательского института онкологии Томского НИМЦ проведено исследование эффективности и переносимости термохимиолучевого лечения пациентов с операбельным немелкоклеточным раком легкого III стадии. Работа выполнена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93г. № 2288) на основании разрешения локального комитета по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ.

С целью оценки непосредственной эффективности проведенного лечения нами использовалась оценочная шкала RECIST v1.1. Частота клинического объективного ответа составила 70%, включая 2/20 случая ($10,0 \pm 6,7\%$) полной регрессии (ПР), частичная регрессия (ЧР) наблюдалась у 12/20 ($60,0 \pm 10,9\%$) больных.

Стабилизация процесса (СП) установлена у 6/20 ($30,0 \pm 10,2\%$) пациентов. Случаев прогрессирования после проведенного комбинированного лечения не было выявлено. Таким образом, при использовании термохимиолучевого лечения нами были получены весьма многообещающие результаты.

Пациентам исследуемой группы было проведено всего 40 курсов неoadьювантной химиотерапии. Осложнения в процессе химиотерапии оценивались с помощью стандартных критериев CTC-NCI. Непосредственные побочные явления в виде тошноты, рвоты отмечались во время инфузии химиопрепаратов или в первые часы после ее окончания. У некоторых больных подобные реакции прослеживались в течение 5 - 7 дней после завершения цикла лечения. Поздних осложнений после окончания курсов химиотерапии не

отмечено. Профилактика тошноты и рвоты осуществлялась с помощью внутривенного введения ингибиторов рецепторов серотонина (Ондасетрона гидрохлорида) перед введением химиотерапевтических препаратов. В ряде случаев использовался Дексаметазон с положительным эффектом.

Самым частым осложнением при проведении химиотерапии являлась аллопеция – 12/20 (60,0±10,9%) случаев. На втором месте среди осложнений химиотерапии выявлены артралгии/миалгии в 7/20 (35,0±10,6%) случаях, требовавшие непродолжительного назначения незначительных доз нестероидных противовоспалительных анальгетиков.

Далее по частоте встречаемости представлены гематологические осложнения. Гематологическая токсичность установлена у 40,0% больных группы термохимиолучевого лечения, выраженность которой соответствовала I–II степени. Лейкопения I – II степени зафиксирована у 5/20 (25,0±9,6%) пациентов, тромбоцитопения у 3/20 (15,0±7,9%) больных. Миелосупрессивный эффект реализовался в ближайшие дни после введения химиопрепаратов, в основном на 5-7 дни. Случаев фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений, связанных с выраженным уменьшением количества нейтрофилов в периферической крови отмечено не было. Применение колониестимулирующих факторов (Нейпоген, Граноцит) и других стимуляторов гранулоцитопоэза не потребовалось. Осложнения, связанные с применением полихимиотерапии носили краткосрочный и обратимый характер.

Гепатотоксичность отмечалась у двух 2/20 (10,0±6,7%) пациентов. Она проявлялась повышением уровня печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ), прямого и общего билирубина в периферической крови. При гепатотоксичности достаточно эффективным был гепатопротектор Гептрал. Нефротоксичность выявлена в 1/20 (5,0±4,8%) случае и характеризовалась повышением азотистых шлаков крови, которая купировалась назначением адекватной инфузионной и диуретической терапии.

Наименее часто встречались аллергические реакции (5,0±4,8%), проявлявшиеся крапивницей и сопровождавшиеся кожным зудом. Данное

осложнение купировалось назначением антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов в терапевтических дозах.

Зафиксированные нежелательные явления соответствовали профилю токсичности используемых химиопрепаратов и схем применяемого лечения.

Основными осложнениями, связанными с применением лучевой терапии на предоперационном этапе, были отсутствие аппетита – 7/20 ($35,0 \pm 10,6$) и слабость I-II степени - в 6/20 ($30 \pm 10,2$) случаях. Данные осложнения мы отнесли к лучевой терапии в связи с их развитием через 2 недели после окончания химиотерапии. Эзофагит I степени и аритмия зафиксированы в 2/20 ($10,0 \pm 6,7\%$) случаях каждое. Данные нежелательные явления купировались назначением симптоматической терапии (антиаритмики, блокаторы протонной помпы) и имели кратковременный и обратимый характер.

Не смотря на более агрессивное лечение в исследуемой группе, различия в количестве и выраженности осложнений химиолучевой терапии в сравниваемых группах были статистически недостоверными ($p > 0,05$). Так же стоит отметить, что в настоящем исследовании частота нежелательных явлений согласуется с данными отечественной и мировой литературы [160, 239].

Вторым этапом комбинированного лечения 60 больных исследуемой и групп сравнения через 3 недели от момента завершения комбинированного лечения, при удовлетворительном состоянии больного, и купировании нежелательных явлений предоперационного лечения, было выполнено радикальное хирургическое вмешательство.

Характер и степень выраженности послеоперационных осложнений были обусловлены возрастом пациента, наличием сопутствующих заболеваний, объемом оперативного вмешательства и рядом других причин.

В группе ТХЛТ выявлено 3/20 ($15,0 \pm 7,9\%$) случая послеоперационных осложнений. Пневмония оставшейся части легкого зафиксирована у 1/20 ($5,0 \pm 4,8\%$) пациента. После назначения адекватной антибиотикотерапии, ингаляционной терапии, состояние пациента в короткие сроки стабилизировалось. У второго пациента ($5,0 \pm 4,8\%$) обнаружено нагноение

послеоперационной раны, что так же было купировано назначением антибиотикотерапии и дренированием раны. Гемоторакс развился в 1/20 (5,0±4,8%) случае, потребовавший экстренного оперативного вмешательства в объеме «Торакоскопия, ревизия, санация плевральной полости, дренирование».

Термохимиолучевая терапия не влияла на частоту возникновения и характер послеоперационных осложнений относительно групп контроля – 3/20 (15,0±7,9%), 4/20 (20,0±8,9%), 5/20 (25,0±9,6%) соответственно ($p>0,05$).

Непосредственно после оперативного вмешательства в группе неoadьювантной полихимиотерапии умер 1/20 (5,0±4,8%) пациент. В группе предоперационной дистанционной лучевой терапии 3/20 (15,0±7,9%) пациента.

В исследуемой группе смертельных исходов не наблюдалось, не смотря на проведение предоперационной термохимиолучевой терапии, которая является более агрессивным фактором воздействия на организм пациента, чем химиотерапия или лучевая терапия в монорежиме. В группе НАХТ у 1/20 (5,0±4,8%) пациента причиной смерти стала тромбоэмболия крупных ветвей легочной артерии после пневмонэктомии. Источником образования тромбов были глубокие вены нижних конечностей, что подтверждено при аутопсии. В группе ПредЛТ у 1/20 (5,0±4,8%) пациента причиной смерти так же стала ТЭЛА после верхней лобэктомии слева. Источником образования тромбов были глубокие вены нижних конечностей, что подтверждено при проведении аутопсического исследования.

У 1/20 (5,0±4,8%) больного той же группы причиной смертельного исхода явилась острая сердечно - сосудистая недостаточность на фоне острого инфаркта миокарда после пневмонэктомии справа. Предрасполагающим фактором к формированию инфаркта миокарда явилась ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, гипертоническая болезнь, атеросклероз аорты и коронарных сосудов, что так же было подтверждено на аутопсии.

В 1/20 (5,0±4,8%) случае из группы ПредЛТ причиной смерти была прогрессирующая дыхательная недостаточность на фоне комбинированной правосторонней пневмонэктомии. У пациента имелся хронический бронхит

курильщика, приведший к формированию хронической обструктивной болезни легких, не распознанной на дооперационном этапе.

Таким образом, термохимиолучевая терапия не оказала влияния на послеоперационную летальность ($p>0,05$). Частота и характер послеоперационных осложнений и летальности соответствовали данным ведущих учреждений онкологического профиля (Fujita S., 2011; Venuta F., 2010).

На нынешнем этапе развития онкологии обязательным является исследование послеоперационного удаленного препарата на ответ опухоли к проводимому лечению.

В нашем исследовании лекарственный патоморфоз IV степени был выявлен у 2/20 ($10,0\pm 6,7\%$) пациентов с морфологически подтвержденной аденокарциномой легкого и центральной формой по клинико-анатомической классификации. Патоморфоз III степени достигнут в 7/20 ($35,0\%$) случаях, у пациентов с периферическим раком легкого. Из них, у 5/20 ($25,0\pm 9,6\%$) больных плоскоклеточным раком высокой и умеренной степени дифференцировки, у 2/20 ($10,0\pm 4,8\%$) - с высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномой. В 11/20 ($55,0\%$) случаях отмечен патоморфоз I - II степени.

При сопоставлении данных об эффективности предоперационной термохимиолучевой терапии у пациентов с лекарственным патоморфозом отмечено, что в 2/20 ($10,0\pm 6,7\%$) случаях лекарственному патоморфозу IV степени соответствовала полная регрессия по данным спиральной компьютерной томографии и фибробронхоскопии. У 7/20 ($35,0\%$) пациентов с III степенью лекарственного патоморфоза и у 5/20 ($25,0\%$) со II степенью, зарегистрирована частичная регрессия опухоли. У 6/20 ($30,0\%$) пациентов с I степенью лечебного патоморфоза объективный эффект оценен как стабилизация процесса. Таким образом, применение термохимиолучевой терапии в ряде случаев позволяет достоверно увеличить количество полных клинико-рентгенологических регрессий опухоли, не увеличивая частоты химиолучевых и послеоперационных осложнений.

Статистически значимые различия во всех группах оценивались на основании уровня значимости P . Как видно из вышеописанного, статистически значимых различий в количестве нежелательных явлений среди всех 60 пациентов зафиксировано не было ($p > 0,05$).

Основным критерием оценки эффективности нового способа комбинированного лечения является выживаемость онкологических больных.

Критериями оценки было следующее: жив, умер от основного заболевания, жив с рецидивами и/или отдаленными метастазами, выбыл из-под наблюдения или умер по другой причине. Изучение выживаемости больных в исследуемых группах выполнено без учета послеоперационной летальности.

Двухлетние результаты прослежены у 56 из 60 пациентов исследуемой и контрольных групп. В исследуемой группе живы все 20 (100%) пациентов, в группе НАХТ – 19/20 (95,0%) пациентов, и 17/20 (85,0%) в группе ПредЛТ.

Таким образом, из исследования выбыло 4 пациента, в связи с развитием тяжелых послеоперационных осложнений (острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии), из них 1/20 пациент группы НАХТ и 3/20 пациента группы ПредЛТ.

В основной группе прогрессирование заболевания выявлено у 3/20 (15,0±7,9%) пациентов. Причем в первый год наблюдения признаки прогрессирования обнаружены у 2/20 (10,0±6,7%) больных, во второй год – в 1/20 (5,0±4,8%) случае. У 1/20 (5,0±4,8%) пациента зарегистрирован местный рецидив заболевания, у 2/20 (10,0±6,7%) пациентов – отдаленное метастазирование в печень.

В группе неoadъювантной полихимиотерапии прогрессирование заболевания за счет отдаленного метастазирования выявлено в 2/19 (10,5±7,0%) случаях и проявлялось в виде метастатического поражения печени. Регионарное рецидивирование выявлено у 2/19 (10,5±7,0%) пациента. В 1-й год наблюдения прогрессирование обнаружено у 3/19 (15,8±8,3%) пациентов, на 2-ом году – у 1/19 (5,3±5,1%) пациента.

У пациентов группы ПредЛТ прогрессирование опухолевого процесса установлено у 7/17 ($41,2 \pm 11,9\%$) пациентов. Локальный рецидив констатирован у 3/17 ($17,6 \pm 9,2\%$) пациентов, гематогенное поражение печени у 4/17 ($23,5 \pm 10,2\%$) пациентов. Причем, в 1-й год наблюдения прогрессирование появилось у 4/17 ($23,5 \pm 10,2\%$) пациентов, во 2-й год – у 3/17 ($17,6 \pm 9,2\%$) больных.

У пациентов исследуемых групп местный рецидив развивался в большинстве случаев (75%) в зонах регионарного метастазирования в области резецированного участка стенки грудной клетки, диафрагмы и лишь в 15% в культе резецированного бронха. Прогрессирование за счет отдаленного метастазирования проявилось поражением печени в 100% случаев.

Таким образом, двухлетнее наблюдение показало, что проведение комбинированного термохимиолучевого лечения в исследуемой группе в сравнении с контрольными группами, уменьшает количество развившихся локорегионарных рецидивов относительно группы предоперационной лучевой терапии: 1/20 ($5,0 \pm 4,8\%$) – ТХЛТ, 2/19 ($10,5 \pm 7,0\%$) – НАХТ, 3/17 ($17,6 \pm 9,2\%$) – ПредЛТ, и отдаленных метастазов – 2/20 ($10,0 \pm 6,7\%$), 2/19 ($10,5 \pm 7,0\%$) и 4/17 ($23,5 \pm 10,2\%$), соответственно. Однако, статистически значимых различий получено не было, $p > 0,05$. Безрецидивный период в исследуемой группе составил 18 мес., и был достоверно больше, чем в группе НАХТ – 10 мес. и в группе ПредЛТ – 7 мес ($p < 0,05$).

За двухлетний период наблюдения смертельных исходов в группе термохимиолучевого лечения не выявлено. В группе НАХТ умерло 3/19 ($15,8 \pm 8,3\%$) пациента, в группе ПредЛТ – 6/17 ($35,3 \pm 11,5\%$) пациентов, соответственно.

Для оценки отдаленных результатов комбинированного лечения была изучена одно-, двухлетняя безрецидивная и общая выживаемость больных во всех группах. Достоверность различий между значениями выживаемости в исследуемых группах оценивали с помощью обобщенного показателя χ^2 .

Однолетняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила 90,0%, в группе неoadьювантной химиотерапии 85,0%, и 80,0% - в группе

предоперационной лучевой терапии. Показатель 2 - летней безрецидивной выживаемости при комбинированном лечении составил 85,0%, 79,8% в группе НАХТ и 58,8% в группе ПредЛТ.

Показатель общей однолетней выживаемости больных в исследуемой группе составил 100%, в группе химиотерапии – 94,8%, в группе предоперационной лучевой терапии 82,4%. Общая двухлетняя выживаемость пациентов группы термохимиолучевого лечения составила 100%, в группе НАХТ 84,2% и 64,7% в группе ПредЛТ.

Оценка выживаемости осуществлялась с помощью метода Каплан – Майера. Выявлена достоверно лучшая 2-летняя общая (100%), и безрецидивная выживаемость (85,0%). В исследуемой группе достигнут высокий логарифмический ранговый критерий (Log - Rank test), $p=0,02256$ при исследовании 2-летней безрецидивной выживаемости, и $p=0,02231$ при анализе общей 2-летней выживаемости, относительно групп контроля.

Полученные данные свидетельствуют о повышении эффективности комбинированного лечения за счет достоверного уменьшения количества местных рецидивов, отдаленных метастазов и улучшения показателей общей выживаемости по сравнению с группами сравнения. Учитывая весьма существенные уровни статистической значимости по выживаемости в группе ТХЛТ, можно сделать вывод о возможности рекомендации исследуемого метода лечения к применению в практике онкологических клиник.

Выводы

1. Разработан и клинически апробирован способ комбинированного лечения НМРЛ III стадии, включающий предоперационную химиолучевую терапию в условиях локальной гипертермии с последующим радикальным хирургическим вмешательством, который позволяет улучшить результаты лечения.
2. Общая эффективность предоперационной ТХЛТ составила 70% и была достоверно выше, чем при использовании НАХТ – 40% и ПредЛТ – 35% ($p < 0,05$). Преобладающими видами токсичности химиотерапии являлись алопеция ($57,5 \pm 7,8\%$) и артралгии/миалгии ($37,5 \pm 7,6\%$), менее часто встречались лейкопения ($22,5 \pm 6,6\%$) и тромбоцитопения ($17,5 \pm 6,0\%$). Развившиеся осложнения были умеренно выраженными и купировались назначением симптоматической терапии. Частота лучевых реакций и осложнений после ТХЛТ (по шкале RTOG/EORTC, 1995) была клинически незначимой и не оказывала негативного влияния на проведение дальнейшего лечения.
3. Количество послеоперационных осложнений, возникающих при проведении комбинированного лечения с ТХЛТ ($15,0 \pm 7,9\%$), достоверно не превышает аналогичные показатели в группах больных с НАХТ ($20,0 \pm 8,9\%$) и ПредЛТ ($25,0 \pm 9,6\%$) ($p > 0,05$).
4. Лечебный патоморфоз IV степени отмечен только после проведения ТХЛТ при аденокарциноме легких в 10% случаев, при отсутствии такого в группах больных с НАХТ и ПредЛТ.
5. Общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость больных при комбинированном лечении с ТХЛТ составляет 100% и 85% соответственно, что достоверно выше, чем при НАХТ – 84,2% и 78,9% и при использовании ПредЛТ – 64,7% и 58,8%, соответственно ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение комбинированного лечения, включающего предоперационную термохимиолучевую терапию и радикальную операцию у больных НМРЛ III стадии, не влияет на частоту и выраженность химиолучевой токсичности, течение периоперационного периода. Разработанный и апробированный в клинике способ комбинированного лечения может быть рекомендован для практического применения в онкологических учреждениях, использующих локальную гипертермию.
2. С целью повышения локорегионарного контроля, профилактики гематогенного метастазирования и увеличения длительности безрецидивного периода у больных НМРЛ III стадии целесообразно применение предоперационной ТХЛТ, особенно у больных с аденокарциномой и при поражении лимфатического аппарата уровня N₂.

Список литературы

1. Акопов А.Л. Операционная диагностика степени лимфогенного метастазирования рака легкого // Вестн. хир. – 2007. – Т. 166, № 2. – С. 105–109.
2. Арсеньев А.И. Адьювантная химиотерапия и лучевая терапия операбельного немелкоклеточного рака лёгкого // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 154–160.
3. Арсеньев А.И., Барчук А.С., Канаев С.В. и др. Сравнительный анализ эффективности методов лечения местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 281–286.
4. Артамонова Е.В. Основные достижения в биологии, скрининге, диагностике и лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) // Практическая онкология, 2011. – Т. 12, № 1. – С. 26–35.
5. Багиров Р.Р., Лактионов К.К., Аллахвердиев А.К. Хирургическое лечение рака легкого у больных молодого возраста // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, №4. – С. 48–56.
6. Багиров Р.Р., Полоцкий Б.Е., Давыдов М.И. Особенности лимфогенного метастазирования немелкоклеточного рака легкого у больных молодого возраста // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21, №1. – С. 40–45.
7. Барчук А.А., Арсеньев А.И., Левченко Е.В. Скрининг рака легкого // Вопросы онкологии. – 2009. – Том 55. – № 1. – С. 7–14.
8. Беялова Н.С., Дворниченко В.В., Менг А.А. и др. Факторы риска хирургии легких: возраст и респираторная функция // Росс. онкол. журн. – 2009. – № 1. – С. 48–50.
9. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Дрошнева И.В. и др. Радиомодификация лекарственными препаратами в лечении злокачественных новообразований терминального отдела толстой кишки / Радиобиологические основы лучевой терапии: Всероссийская конференция. Тезисы докладов. – М.: Изд-во РУДН, 2005. – С. 16.

10. Боровиков В.П. Программа «Statistica» для студентов и инженеров. – 2-е изд. – М.: Компьютер Пресс, 2001. – 301 с.
11. Вершинина С.Ф., Гершанович М.Л., Махнова А.Н. и др. Токсическое действие противоопухолевой терапии на сердечно-сосудистую систему // Вопросы онкологии. – 2010. – Том 56. – № 2. – С. 234–239.
12. Виноградов В.М. Перспективные методики лучевой терапии // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8. – № 4. – С. 194–203.
13. Войтенко Р.М. Основы реабилитации и социальная медицина. – СПб., 2007. – 15 с.
14. Волков С.М. Оценка эффективности и пути совершенствования хирургии немелкоклеточного рака легкого: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 48 с.
15. Газиев А.И., Шайхаев Г.О., Коренев С.В. Внеклеточная ДНК плазмы – потенциальный маркер диагностики в онкологии // Вопросы онкологии. – 2008. – Том. 54. – № 5. – С. 545–554.
16. Голдобенко Г. В. Проблемы лучевой терапии больных злокачественными опухолями и современные пути их решения // Вестник Рос. акад. мед. наук. – 2001. – № 9. – С. 38-43.
17. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Пчелин Ю.Ю. Прогресс в лекарственном лечении немелкоклеточного рака легкого // Росс. онкол. журн. – 2007. – № 1. – С. 51–54.
18. Давыдов М.И. Новые хирургические технологии в онкологии // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2007. – № 10. – С. 4–9.
19. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Атлас по онкологии. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 416 с.
20. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Аллахвердиев А.К. Систематическая медиастиральная лимфатическая диссекция – стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого II и III А стадии // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 72–76.

21. Давыдов М.И., Полоцкой Б.Е., Герасимов С.С. Резекция бифуркации трахеи при немелкоклеточном раке легкого // Материалы 3-й международной конференции по торакальной хирургии. – М., 2005. – С. 42–43.
22. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // Росс. онкол. журн. – 2000. – № 1. – С. 48–55.
23. Дарьялова С. Л. Основы лучевой терапии в онкологии // Российский онкологический журнал. – 1999. – Т. 5. – С. 51-55.
24. Жаринов Г.М., Некласова Н.Ю., Метелев В.В. и др. Основные результаты научной деятельности отделения новых технологий лучевой терапии РНЦРХТ // Вопросы онкологии. – 2008. – Том 54. – № 4. – С. 516–520.
25. Жарков В.В., Еськов С.А., Малькевич В.Т. и др. Результаты хирургического лечения больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого // Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 123.
26. Завьялов А.А. Совершенствование комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2005. – 30 с.
27. Иванова И.Н., Гулидов И.А., Кудрявцев Д.В. и др. Дистанционная лучевая терапия в режиме ускоренного гиперфракционирования в лечении больных НМРЛ / Материалы XII Российского онкологического конгресса. – М.: Издательская группа ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008. – С. 145.
28. Иволгин Е.М., Зубова Н.Д., Пасов В.В. Патогенез лучевых повреждений сердца // Росс. онкол. журн. – 2011. – № 5. – С. 50–52.
29. Измайлов Т.Р. Количественная оценка эффективности лучевой терапии больных немелкоклеточным периферическим раком легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 25 с.
30. Канаев С.В. Обоснование использования цитостатиков в качестве радиосенсибилизаторов при химиолучевом лечении злокачественных опухолей / Материалы XII Российского онкологического конгресса. – М.: Издательская группа ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008. – С. 127–129.

31. Канаев С.В. Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 1–8.
32. Канаев С.В. Современные технологии дистанционной радиотерапии злокачественных опухолей // Вопросы онкологии. – 2006. – Том 52. – № 5. – С. 582–589.
33. Канаев С.В., Шишов В.А. Современные технологии в радиационной онкологии // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6. – № 1. – С. 18–25.
34. Каприн А.Д., Старинский В.В, Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). – Москва, 2018. – 250 с.
35. Каприн А.Д., Старинский В.В, Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Москва, 2018. - 235 с.
36. Качество жизни онкологических больных / Под ред. акад. РАМН Е.Л. Чойнзонова, д-ра биол. наук Л.Н. Балацкой. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2012. – 152 с.
37. Колбанов К.И. Факторы прогноза при хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого (обзор литературы) // Рос. онкол. журн. – 2011. – № 4. – С. 50–55.
38. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Франк Г.А. и др. Выбор оптимального объема медиастинальной лимфаденэктомии в хирургии немелкоклеточного рака легкого // Росс. онкол. журн. – 2011. – № 5. – С. 8–12.
39. Королева И.А. Кардиотоксичность противоопухолевой химиотерапии / Материалы XIV Российского онкологического конгресса. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. – С. 42–48.
40. Курпешев О. К. Анализ результатов рандомизированных исследований по гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2018. – Т. 63. – № 3. – С. 52-67.
41. Курпешев О.К. Современное состояние и перспективы развития гипертермии в медицине / Материалы XII Российского онкологического

конгресса. – М.: Издательская группа ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008. – С. 28–31.

42. Курсова Л.В. Лучевые повреждения органов грудной полости у больных раком легкого // Росс. онкол. журн. – 2010. – № 6. – С. 51–55.

43. Кутуков В.В., Оганесян Ю.В., Газиев М.А., Слывко Л.В. Хирургическое лечение рака легкого // Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 130.

44. Лактионов К.К. Плоскоклеточный рак легкого (значение клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли в прогнозировании результатов хирургического лечения): Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2004. – 47 с.

45. Лактионов К.К., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. и др. Прогностические и предсказывающие факторы у больных немелкоклеточным раком легкого // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 1451–1453.

46. Левченко Е.В. Адьювантная терапия рака легкого // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 135–139.

47. Левченко Е.В. Совершенствование методов хирургического, комбинированного и комплексного лечения немелкоклеточного рака легкого: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2005 – 34 с.

48. Левченко Е.В., Шутов В.А., Тришин А.А., Попов А.В. Лимфодиссекция в хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого // Росс. онкол. журн. – 2005. – № 1. – С. 18–23.

49. Лопатин В.Ф., Мардынский Ю.С. Радиочастотная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2008. – Т. 53. – № 5. – С. 40–51.

50. Малюта С., Оглио С.Д., Палацци М. Гипертермия в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией при лечении рака. Новая многообещающая терапия / Материалы XIV Российского онкологического конгресса. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. – С. 7–18.

51. Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Иванова И.Н. и др. Результаты применения режима ускоренного гиперфракционирования в лечении

немелкоклеточного рака легкого // Сиб. онкол. журн. – 2010. – № 2 (38). – С. 11–14.

52. Мардынский Ю.С., Золотков А.Г., Кудрявцев Д.В. Значение лучевой терапии в лечении рака легкого // Вопросы онкологии. – 2006. – Том 52. – № 5. – С. 499–504.

53. Маренич А.Ф., Горбунова В.А., Полоцкий Б.Е. и др. Неоадьювантная химиотерапия у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ IV–IIIВ стадии) // Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. – 2006. – №4. – С. 28–32.

54. Медиастинальная лимфаденэктомия при немелкоклеточном раке легкого: Пособие для врачей / Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Волченко Н.Н. и др. – М., 2003. – 24 с.

55. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2007. – 424 с.

56. Миллер С.В. Современные возможности комбинированного лечения местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого и коррекции послеоперационных осложнений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2009. – 59 с.

57. Миллер С.В., Тузиков С.А., Гольдберг В.Е. и др. Неоадьювантная химиотерапия таксанами в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Росс. онкол. журн. – 2011. – № 5. – С. 4–8.

58. Мирзоян О.С., Григорьева С.П., Гудовский Л.М., Паршин В.Д. Рак легкого I A стадии // Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 123.

59. Михина З.П., Юрьева Т.В., Ткачев С.И. и др. Современная химиолучевая терапия у больных с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого // Сборник материалов: III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010». – М., 2010. – Том 2. – С. 305–307.

60. Моисеенко В.М. Лекарственное лечение распространенного немелкоклеточного рака легкого // *Практ. онкол.* – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 171–178.
61. Назарова Л.С. Кардио-респираторные нарушения у больных раком легкого на этапах комбинированного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2008. – 25 с.
62. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – Томск: STT, 2010. – Т. 2. – 418 с.
63. Немкова Е.В. Лучевая терапия в режиме динамического фракционирования при комбинированном лечении неоперабельного немелкоклеточного рака лёгкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2009. – 23 с.
64. Пасов В.В., Зубова Н.Д., Иволгин Е.М., Курпешева А.К. Поздние лучевые повреждения органов грудной клетки // *Сиб. онкол. журн.* – 2009. – № 6. – С. 58–61.
65. Пинаев Р.Н., Лемехов В.Г., Вагнер Р.И. и др. Результаты хирургического лечения больных ранними формами рака легкого (T₁N₀M₀) / *Современные технологии в онкологии: Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Том II.* – М., 2005. – С. – 398.
66. Полежаев А.А., Ступина С.В., Булатова О.Н. Опыт комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с применением неоадьювантной полихимиотерапии // *Росс. онкол. журн.* – 2008. – № 4. – С. 31–35.
67. Поляков П.Ю. Возможности управления тканевой радиочувствительностью в клинической онкологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Обнинск, 2009. – 35 с.
68. Поляков П.Ю., Рогаткин Д.А., Александров М.Т., Быченков О.А. Методика лучевой терапии онкологических больных с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения в качестве радиомодификатора. Пособие для врачей. – М.: МОНИКИ. – 1999. – 9 с.

69. Порханов В.А., Поляков И.С., Кононенко В.Б. и др. Операции при местнораспространенном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) с инвазией в верхнюю полую вену (ВПВ) // Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 125.
70. Порханов В.А., Поляков И.С., Кононенко В.Б., Коваленко А.Л. Хирургическое лечение пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) после индукционной полихимиотерапии // Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 125.
71. Ростовцев М.В., Важение А.В., Лукин А.А. и др. К вопросу о роли КТ в алгоритме диагностики рака легкого // Вестн. рентгенол. – 2003. – № 1. – С. 32–35.
72. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – 3-е изд., доп. и пер. – М.: Практическая медицина, 2011. – 512 с.
73. Симонова О.Н., Чудаков С.В., Корытова Л.И. Влияние лучевой терапии на регуляцию сердечного ритма у онкологических больных // Вопросы онкологии. – 2007. – Том 53. – № 2. – С. 219–222.
74. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. – 188 с.
75. Сотников В.М., Паньшин Г.А., Телянц А.Ф. Эффект фракционирования при локальном облучении опухолей легкого / Материалы научно-практической конференции «Нетрадиционное фракционирование дозы при лучевом и комбинированном лечении злокачественных опухолей. 25-летний опыт». – Обнинск, 2008. – С. 111–112.
76. Ставицкий Р.В., Паньшин Г.А. Периферический рак легкого: количественная оценка эффективности радикального химио-лучевого лечения. – М.: ИПФ Гарт, 2008. – 217 с.
77. Старинский В.В., Трахтенберг А.Х., Мамонтов А.С., Данилова Т.В. Заболеваемость и смертность при раке легкого в Российской Федерации // Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 129.

78. Суховерша А.А., Беленький И.В., Чекан С.Н., Коссэ В.А. Оценка химиотерапевтического патоморфоза немелкоклеточного рака легкого // Морфология. – 2007. – Т. I, № 2. – С. 82–89.
79. Тер-Ованесов М.Д., Тойгонбеков А.К., Марчук В.А. Достижения в онкохирургии начала XXI века // Практическая онкология, 2005. – Т. 6, № 1. – С. 11–17.
80. Ткачев С.И., Барсуков Ю.А., Михина З.П. и др. Полирадиомодификация – один из путей улучшения результатов комбинированного лечения злокачественных опухолей / Материалы XII Российского онкологического конгресса. – М.: Издательская группа ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008. – С. 124–127.
81. Ткачев С.И., Барсуков Ю.А., Трофимова О.П. и др. Полирадиомодификация – перспективный вариант улучшения результатов комбинированного лечения больных злокачественными опухолями // Радиационная онкология и ядерная медицина. – 2011. – № 1. – С. 7–13.
82. Ткачев С.И., Михина З.П., Назаренко А.В. и др. Современные тенденции в развитии лучевой терапии злокачественных опухолей // Сборник материалов: III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010». – М., 2010. – Том 2. – С. 351–353.
83. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Вурсол Д.А. Расширенные и комбинированные операции при местно-распространенном немелкоклеточном раке легкого // Росс. онкол. журн. – 2007. – № 2. – С. 9–13.
84. Трахтенберг А.Х., Стукалов М.А., Колбанов К.И. Регионарное метастазирование немелкоклеточного рака легкого при первичной опухоли T₁ / Современные технологии в онкологии: Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Том I. – М., 2005. – С. – 339–340.
85. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Колбанов К.И. и др. Расширенные и комбинированные операции при немелкоклеточном раке легкого III стадии / Современные технологии в онкологии: Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Том I. – М., 2005. – С. – 338–339.

86. Трахтенберг А.Х. Рак легкого / А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов; под ред. акад. РАМН, проф. В.И. Чиссова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 160 с. Тюляндин С.А. Немелкоклеточный рак легкого в 2004: високосный год // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 43–49.
87. Тюляндин С.А., Полоцкий Б.Е. Тактика лечения немелкоклеточного рака III стадии // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 161–169.
88. Усков Д.А., Макеева И.В., Помэ А.В. и др. Неoadьювантная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого // Росс. онкол. журн. – 2001. – № 3. – С. 4–9.
89. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д. Хирургическое и комбинированное лечение больных раком легкого // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 455–458.
90. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Гваришвили А.А. Реконструктивные операции в лечении опухолей легких / Материалы 3-международной конференции по торакальной хирургии. – М., 2005. – С. 126–130.
91. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Гваришвили А.А. Реконструктивные операции при немелкоклеточном раке легкого / Современные технологии в онкологии: Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Том I. – М., 2005. – С. – 346–347.
92. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Панышин Г.А. и др. Отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения рака легкого / Современные технологии в онкологии: Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Том II. – М., 2005. – С. – 447.
93. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Панышин Г.А. и др. Проблемы лечения рака легкого // Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 129.
94. Черниченко А.В., Филимонов А.В. Химиолучевая терапия немелкоклеточного рака легкого // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 16–20.
95. Черных А.В. Возможные осложнения систематической медиастинальной билатеральной лимфодиссекции при раке легкого и пути их профилактики // Сиб. онкол. журн. – 2008. – № 5 (29). – С. 55–58.

96. Черных А.В. Расширение хирургического объёма в лечении рака лёгкого // Сиб. онкол. журн. – 2009. – № 1 (31). – С. 48–50.
97. Черных А.В., Полоцкий Б.Е., Лактионов К.К. Особенности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии // Рос. онкол. журн. – 2010. – № 1. – С. 4–8.
98. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Франк Г.А. и др. Варианты регионарного метастазирования немелкоклеточного рака легкого и выбор объема медиастинальной лимфаденэктомии // Росс. онкол. журн. – 2003. – № 2. – С. 4–10.
99. Чуприк-Малиновская Т.П. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого I стадии / Материалы XIV Российского онкологического конгресса. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. – С. 56–59.
100. Ahmed S., Birnbaum A.E., Safran H.P. et al. Pathologic response after neoadjuvant carboplatin and weekly paclitaxel for early-stage lung cancer: a Brown University oncology group phase II study // J. Thorac. Oncol. – 2011. – Aug; 6 (8). – P. 1432–4.
101. Alatar M.L., Gold K.A., Kim E.S. Evolving treatment paradigms in Non-Small Cell Lung Cancer // Clinical. Oncology. – 2009. – Vol. 12, – 12. – P. 29–43.
102. Albain K.S., Swann R.S., Rusch V.R. et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage III A (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2005. – 23. – P. 624s.
103. 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. – Aug. 1, 374 (9687). – P. 379–86.
104. Allen A.M., Mentzer S.J., Yeap B.Y. Pneumonectomy after chemoradiation: the Dana-Farber Cancer Institute/Brigham and Women's Hospital experience // Cancer. – 2008. – Mar 1; 112 (5). – P. 1106–13.

105. Al-Sarraf N. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography / N. Al-Sarraf [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2008. – Vol. 33. – P. 104–9.
106. Ardizzoni A., Tiseo M., Boni L. et al. CISCA (cisplatin vs. carboplatin) metaanalysis: An individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 366s.
107. Bakir M., Fraser S., Routledge T., Scarci M. Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement? // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2011. – Sep; 13 (3). – P. 303–10.
108. Baltayiannis N. Lung cancer surgery: an up to date / N. Baltayiannis [et al.] // *J. Thorac Dis.* – 2013. – Vol. 5. – P. 25–439.
109. Barnett S.A., Rusch V.W., Zheng J. et al. Contemporary results of surgical resection of non-small cell lung cancer after induction therapy: a review of 549 consecutive cases // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Sep; 6 (9). – P. 1530–6.
110. Bentzen S.M., Saunders M.I., Dische S. et al. Updated data for CHART in NSCLC: further analyses // *Radiother. Oncol.* – 2000. – Vol. 55. – P. 86–87.
111. Bernstein E.D., Herbert S.M., Hanna N.H. Chemotherapy and radiotherapy in the treatment of resectable non-small cell lung cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – 13 (3). – P. 291–301.
112. Berry M.F. Feasibility of hybrid thoracoscopic lobectomy and en-bloc chest wall resection / M.F. Berry [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2012. – Vol. 41. – P. 888–92.
113. Besse B., Le Chevalier T. Developments in the treatment of early NSCLC: when to use chemotherapy // *annals of Oncology.* – 2012. – T. 23. – №. suppl_10. – C. x52-x59.
114. Bölükbas S., Eberlein M.N., Schirren J. Role of mediastinal lymph node dissection in non-small cell lung cancer // *Front. Radiat. Ther. Oncol.* – 2010. – Vol. 42. – P. 78–86.

115. Bölükbas S., Ghezel-Ahmadi D., Kudelin N. et al. Sleeve resections for the treatment of non-small cell lung cancer // *Minerva Chir.* – 2011. – Aug; 66 (4). – P. 329–39.
116. Bonnette P. Indications for surgery in non-small cell lung cancer with lymph node invasion // *Rev. Mal. Respir.* – 2011. – Oct; 28 (8). – P. 960–6.
117. Booth C.M., Shepherd F.A., Peng Y. et al. Adoption of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a population-based outcomes study // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28 (15s): part I, abstract 7018.
118. Bradley J.D., Paulus R., Graham M.V., Ettinger D.S. et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group – RTOG 9705 // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23 – P. 3480–3487.
119. Burdett S., Stewart L. A., Ryzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2006. – T. 1. – №. 7. – C. 611-621.
120. Butts C. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10 / C. Butts [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 29–34.
121. Caldarella A., Crocetti E., Comin C.E. et al. Prognostic variability among non-small cell lung cancer patients with pathologic N₁ lymph node involvement. Epidemiological figures with strong clinical implications // *Cancer.* – 2006. – Vol. 107, N 4. – P. 793–798.
122. Calderwood S.K., Dickson J.A. Effect of hyperglycemia on blood flow, pH, and response to hyperthermia (42 degrees) of the Yoshida sarcoma in the rat // *Cancer Res.* – 1980. – Dec; 40 (12). – P. 4728–33.
123. Cao J.Z., Ou G.F., Liang J. et al. Therapeutic efficacy of three-dimensional conformal radiation therapy for patients with locally advanced non-small cell lung cancer // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* – 2011. – Jul; 33 (7). – P. 529–34.

124. Carbone D.P., Felip E. Adjuvant therapy in non-small cell lung cancer: future treatment prospects and paradigms // *Clin. Lung Cancer.* – 2011. – Sep; 12 (5). – P. 261–71.
125. Casali C., Stefani A., Morandi U. N₁ non-small-cell lung cancer. A 20-year surgical experience // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2011. – Jan; 19 (3-4). – P. 217–24.
126. Cerfolio R.J., Bryant A.S. Survival of patients with true pathologic stage I non-small cell lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 88, N 3. – P. 917–922; discussion P. 922–923.
127. Cerfolio R.J. Minimally invasive chest wall resection: sparing the overlying, uninvolved extrathoracic musculature of the chest / R.J. Cerfolio, A.S. Bryant, D.J. Minnich // *Ann Thorac Surg.* – 2012. – Vol. 94. – P. 1744–7.
128. Chang A. Chemotherapy, chemoresistance and the changing treatment landscape for NSCLC / A. Chang // *Lung Cancer.* – 2011. – Vol. 71. – P. 3–10.
129. Chhatwani L., Cabebe E., Wakelle H. Adjuvant treatment of resected lung cancer // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 194–200.
130. Coleman M.H., Bueno R. Role of adjuvant chemotherapy in NSCLC (stages I to III) // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2011. – Oct; 20 (4). – P. 757–67.
131. 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. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 30, № 31. – P. 1341–6.
132. 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. – Oct; 20 (4). – P. 721–32.
133. Dautzenberg B. et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma // *Cancer.* – 1999. – T. 86. – №. 2. – C. 265-273.
134. Demir A. Surgical treatment of superior sulcus tumors: results and prognostic factors / A. Demir [et al.] // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2009. – Vol. 57. – P. 96–101.

135. De Pauw R., van Meerbeeck J.P. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of non-small-cell lung cancer // *Curr. Opin. Oncol.* – 2007. – Mar; 19 (2). – P. 92–7.
136. De Ruyscher D., Reymen B., Van Baardwijk A. High-dose hyperfractionated accelerated radiotherapy in non-small cell lung cancer // *Minerva Chir.* – 2011. – Aug; 66 (4). – P. 341–5.
137. Decaluwe H., De Leyn P., Vansteenkiste J., Doooms C. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage III A-N₂ non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – Vol. 36, N 3. – P. 433–439.
138. Depierre A., Mikkerson B., Moro-Sibilot D. et al. Preoperative Chemotherapy Followed by Surgery Compared With Primary Surgery in Resectable Stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – 20. – P. 247–253.
139. Dess R. T. et al. Cardiac Events After Radiation Therapy: Combined Analysis of Prospective Multicenter Trials for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // *Journal of Clinical Oncology.* – 2017. – C. JCO. 2016.71. 6142.
140. Detterbeck F. What to do with «Surprise» N2?: intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer / F. Detterbeck // *J Thorac Oncol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 289–302.
141. Donahue J.M. Oncologic efficacy of anatomic segmentectomy in stage IA lung cancer patients with T1a tumors / J.M. Donahue [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2012. – Vol. 93. – P. 381–387.
142. Douillard J., Rosell R., Delena M. et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial // *Lancet. Oncol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 719–727.
143. Dziedzic R. et al. Stage I non-small-cell lung cancer: long-term results of lobectomy versus sublobar resection from the Polish National Lung Cancer Registry† // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* – 2017.

144. Ebara T., Sakurai H., Wakatsuki M. Inoperable Pancoast tumors treated with hyperthermia-inclusive multimodality therapies // *Lung Cancer*. – 2009. – Feb; 63 (2). – P. 247–50.
145. El-Sherif A. Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer / A. El-Sherif [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2007. – Vol. 14. – P. 2400–2405.
146. Evans N.R., Li S., Wright C.D. et al. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. – 2010. – Vol. 139 (4). – P.991–996.
147. Fadel E., Missenard G., Court C. et al. Long-term outcomes of en bloc resection of non-small cell lung cancer invading the thoracic inlet and spine // *Ann. Thorac. Surg*. – 2011. – Sep; 92 (3). – P. 1024–30.
148. Fossella F., Pereira J. R., Pluzanska A. et al. Randomized, Multinational, Phase III Study of Docetaxel Plus Platinum Combinations Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The TAX 326 Study Group // *J. Clin. Oncol*. – 2003. – 21. P. 3016–3024.
149. Friedel G., Budach W., Dippon J. et al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study // *J. Clin. Oncol*. – 2010. – Feb 20; 28 (6). – P. 942–8.
150. Galetta D., Solli P., Borri A. et al. Bilobectomy for lung cancer: analysis of indications, postoperative results, and long-term outcomes // *Ann. Thorac. Surg*. – 2012. – Jan; 93 (1). – P. 251–8.
151. Gao L., Zhu W., Hu Y. Three Dimensional Conformal Radiotherapy Combined with Concurrent Chemotherapy for Stage III Non-small Cell Lung Cancer // *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. – 2009. – Sep 20; 12 (9). – P. 1009–12.
152. Georgoulas V., Ardavanis A., Agelidou A. et al. Docetaxel Versus Docetaxel Plus Cisplatin As Front-Line Treatment of Patients With Advanced Non-Small-Cell

Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase III Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – 13. P. 2602–2609.

153. Gilligan D., Nicolson M., Smith I. et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: Results of the MRC LU22/-NVALT/EORTC 08012 multicentre randomized trial and update of systematic review // *Lancet.* – 2007. – 369. – P. 1929–1937.

154. Ginsberg R.J. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group / R.J. Ginsberg, L.V. Rubinstejn // *Ann Thorac Surg.* – 1999. – Vol. 60. – P. 615–622.

155. Girard N., Mornex F., Douillard J.Y. et al. Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA–N₂ non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial // *Lung Cancer.* – 2010. – Jul; 69 (1). – P. 86–93.

156. Goldstraw P. IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology / 1st ed. – Orange Park, FL: EditorialRx Press; 2009.

157. Gonzales-Rivas D. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy: two years of experience / D. Gonzales-Rivas [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2013. – Vol. 95. – P. 426–432.

158. Grunenwald D. H. Surgery for advanced stage lung cancer // *Seminars in surgical oncology.* – John Wiley & Sons, Inc., 2000. – T. 18. – №. 2. – C. 137-142. Hainsworth J.D., Gray J.R., Litchy S. et al. A phase II trial of preoperative concurrent radiation therapy and weekly paclitaxel/carboplatin for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer // *Clin. Lung Cancer.* – 2004. – Vol. 6, N 1. – P. 33–42.

159. Hanagiri T., Baba T., Ichiki Y., Yasuda M. Sleeve lobectomy for patients with non-small cell lung cancer // *Int. J. Surg.* – 2010. – Vol. 8, N 1. – P. 39–43.

160. Hehr T., Friedel G., Steger V. Neoadjuvant chemoradiation with paclitaxel/carboplatin for selected Stage III non-small-cell lung cancer: long-term results of a trimodality Phase II protocol // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Apr; 76 (5). – P. 1376–81.

161. Hettinga J. V. E., Konings A. W. T., Kampinga H. H. Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia—a review // *International journal of hyperthermia*. – 1997. – T. 13. – №. 5. – C. 439-457.
162. Hiraoka M, Masunaga S, Nishimura Y, Nagata Y, Jo S, Akuta K, Li YP, Takahashi M, Abe M. Regional hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of lung cancers // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. - 1992;22(5). P. 1009-1014.
163. Hiraoka M, Nishimura Y, Nagata Y, Mitsumori M, Okuno Y, Li PY, Abe M, Takahashi M, Masunaga S, Akuta K, et al. Site-specific phase I, II trials of hyperthermia at Kyoto University // *Int J Hyperthermia*. - 1994 May-Jun;10(3). P. 403-410.
164. Hiratsuka J, Mieda C, Imajo Y. Relation between the local effect of thermoradiotherapy and the prognosis for recurrent lung cancers // *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai zasshi. Nippon acta radiologica*. - January 1993;53(1). P. 86-90.
165. Horsman M.R., Overgaard J. Hyperthermia: a Potent Enhancer of Radiotherapy// *Clinical Oncology* – 2007. – Vol 19. – P. 418 – 426.
166. Howington J.A. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / J.A. Howington [et al.] // *Chest*. – 2013. – Vol. 143. – P. 278–313. 114.
167. Jiang F. Carinal resection and reconstruction in surgical treatment of bronchogenic carcinoma with carinal involvement / F. Jiang [et al.] // *J Thorac Oncol*. – 2009. – Vol. 4. – P. 1375–1379.
168. Jiang Z. et al. Docetaxel weekly regimen in conjunction with RF hyperthermia for pretreated locally advanced non-small cell lung cancer: a preliminary study // *BMC cancer*. – 2007. – T. 7. – №. 1. – C. 189.
169. Jiang Zhu, Yongshu Diao, Ming Jiang, Yu Yang. A pilot study of weekly docetaxel chemotherapy combined with regional hyperthermia for pretreated stage III non – small cell lung cancer. Chinese// *German Journal of Clinical Oncology*. - Jan 2008. – Vol. 7, No. 1, P. 35 – 39.

170. Kaji M., Kobayashi R., Hino Y. et al. Strategy for marginally resectable lung cancer // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2011. – Aug; 38 (8). – P. 1256–60.
171. Kappers I., Klomp H.M., Koolen M.G. et al. Concurrent high-dose radiotherapy with low-dose chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer of the superior sulcus // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Nov; 101 (2). – P. 278–83.
172. Karasawa K, Muta N, Nakagawa K, Hasezawa K, Terahara A, Onogi Y, Sakata K, Aoki Y, Sasaki Y, Akanuma A. Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 1994 Dec 1;30(5). P. 1171-1177.
173. Kates M. Survival following lobectomy and limited resection for the treatment of stage I non-small cell lung cancer <1 cm in size: a review of SEER data / M. Kates, S. Swanson, J.P. Wisnivesky // *Chest.* – 2011. – Vol. 139. – P. 491–496.
174. Kawaguchi K. Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Modern surgical results of lung cancer involving neighboring structures: a retrospective analysis of 531 pT3 cases in a Japanese Lung Cancer Registry Study / K. Kawaguchi [et al.] // *The J of Thorac and Cardiovasc Surg.* – 2012. – Vol. 144, Issue 2. – P. 431–437.
175. 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. – Jan; 143 (1). – P. 55–63.
176. Kim Y.S., Yoon S.M., Choi E.K. et al. Phase II study of radiotherapy with three-dimensional conformal boost concurrent with paclitaxel and cisplatin for Stage III B non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – May 1; 62 (1). – P. 76–81.
177. Kolek V., Grygarkova I., Hajduch M. et al. Long term follow-up of neoadjuvant-adjuvant combination treatment of III A stage non-small-cell-lung cancer: results of neoadjuvant carboplatin/vinorelbine and carboplatin/paclitaxel regimens combined with selective adjuvant chemotherapy according to in-vitro chemoresistance test //

Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub. – 2008. – Dec; 152 (2). – P. 259–66.

178. Koshy M., Goloubeva O., Suntharalingam M. Impact of neoadjuvant radiation on survival in stage III non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Apr 1; 79 (5). – P. 1388–94.

179. Kunitoh H. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806 / H. Kunitoh [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 644–9.

180. Lally B. E. et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database // *Journal of clinical oncology.* – 2006. – T. 24. – №. 19. – C. 2998-3006.

181. Lang-Lazdunski Surgery for nonsmall cell lung cancer / Lang-Lazdunski // *Eur Respir Rev.* – 2013. – Vol. 22. – P. 382–404.

182. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small cell lung cancer: where is it going? / T. Le Chevalier // *Ann Oncol.* – 2010. – Vol. 21, Suppl. 7. – P. vii196–vii198.

183. Le Péchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data // *Oncologist.* – 2011. – 16 (5). – P. 672–81.

184. Lee C.Y. The prognostic factors of resected non-small cell lung cancer with chest wall invasion / C.Y. Lee [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 9.

185. Lim E. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer / E. Lim [et al.] // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65, Suppl. 3. – P. iii1–iii27.

186. Lim E. Impact of positive pleural lavage cytology on survival in patients having lung resection for non-small cell lung cancer: an international individual patient data meta-analysis / E. Lim [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2010. – Vol. 139. – P. 1441–1446.

187. Lim E. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison

meta-analysis of randomized trials / E. Lim [et al.] // *J Thorac Oncol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 1380–1388.

188. Liu K., Chen H.L., You Q.S. et al. Clinical analysis of skip N₂ metastases in stage IIIA non-small cell lung cancer // *Ai Zheng.* – 2009. – Jul; 28 (7). – P. 725–9.

189. Marra A, Richardsen G, Wagner W. et al. Prognostic factors of resected node-positive lung cancer: location, extent of nodal metastases, and multimodal treatment // *Thorac Surg Sci.* – 2011. – 8: Doc 01.

190. Masson-Côté L., Couture C., Fortin A., Dagnault A. Postoperative radiotherapy for lung cancer: improvement in locoregional control using three-dimensional compared with two-dimensional technique // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Jul 1; 80 (3). – P. 686–91.

191. Mège A., Ziouèche A., Pourel N., Chauvet B. Radiation-related heart toxicity // *Cancer Radiother.* – 2011. – Oct; 15 (6–7). – P. 495–503.

192. Michihide Mitsumori, Zeng Zhi Fan, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non – small cell lung cancers: a multi – institutional prospective randomized trial of the International AtomicEnergy Agency// *Int. Clin. Oncol.* – 2007. Vol. 12. P. 192- 198.

193. Misthos P., Sepsas E., Kokotsakis J. et al. Prognosis of stage pIII A non-small cell lung cancer after mediastinal lymph node dissection or sampling // *J. BUON.* – 2009. – Vol. 14, N 1. – P. 45–49.

194. Möller A., Sartipy U. Associations between changes in quality of life and survival after lung cancer surgery // *J. Thorac. Oncol.* – 2012. – Jan; 7 (1). – P. 183–7.

195. Moon SD, Ohguri T, Imada H, Yahara K, Yamaguchi S, Hanagiri T, Yasumoto K, Yatera K, Mukae H, Terashima H, Korogi Y. Definitive radiotherapy plus regional hyperthermia with or without chemotherapy for superior sulcus tumors: a 20-year, single center experience // *Lung Cancer.* - 2011 Mar;71(3). P. 338-343.

196. Mordant P. Surgery for metastatic pleural extension of non-small cell lung cancer / P. Mordant [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2011. – Vol. 40. – P. 1444–1449.

197. Mu J.W., Lü F., Wang Y.G. et al. Surgical results of T4 lung cancer invading left atrium and great vessels // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2008. – Feb 5; 88 (6). – P. 383–6.
198. Nakagawa K., Kondo H. Lung cancer // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2011. – Sep; 38 (9). – P. 1412–5.
199. Ohguri T., Imada H., Yahara K., Moon S.D., Yamaguchi S., Yatera K., Mukae H., Hanagiri T., Tanaka F., Korogi Y. Re-irradiation plus regional hyperthermia for recurrent non-small cell lung cancer: a potential modality for inducing long-term survival in selected patients// *Lung Cancer.* – 2012 Jul;77 (1). P. 140-145.
200. Ohguri T, Yahara K, Moon SD, Yamaguchi S, Imada H, Terashima H, Korogi Y. Deep regional hyperthermia for the whole thoracic region using 8 MHz radiofrequency-capacitive heating device: relationship between the radiofrequency-output power and the intra-oesophageal temperature and predictive factors for a good heating in 59 patients // *Int J Hyperthermia.* - 2011;27(1). P. 20-26.
201. Ohta Y. et al. Surgical results in T2N0M0 nonsmall cell lung cancer patients with large tumors 5 cm or greater in diameter: what regulates outcome? // *The Annals of thoracic surgery.* – 2006. – T. 82. – №. 4. – C. 1180-1184.
202. Perry M.C., Kohman L.J., Bonner J.A. et al. A phase III study of surgical resection and paclitaxel/carboplatin chemotherapy with or without adjuvant radiation therapy for resected stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B 9734 // *Clin. Lung Cancer.* – 2007. – Jan; 8 (4). – P. 268–72.
203. Pfannschmidt J., Muley T., Bulzebruck H. et al. Prognostic assessment after surgical resection for non-small cell lung cancer: experiences in 2083 patients // *Lung Cancer.* – 2007. – Vol. 55, N 3. – P. 371–377.
204. Pignon J.P., Tribodet G.V., Scagliotti G. et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 366s.
205. Pijls-Johannesma M., Houben R., Boersma L. et al. High-dose radiotherapy or concurrent chemo-radiation in lung cancer patients only induces a temporary, reversible decline in QoL // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Jun; 91 (3). – P. 443–8.

206. Pisters K., Vallieres E., Bunn P. et al. S9900: A phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2005. – 23. – P. 624s.
207. Roca C, Primo L, Valdembri D, Cividalli A, Declerck P, Carmeliet P, Gabriele P, Bussolino F. Hyperthermia inhibits angiogenesis by a plasminogen activator inhibitor 1-dependent mechanism // Cancer Res. – 2003. Apr 1;63(7). P. 1500-1507.
208. Rusch V.W., Giroux D.J., Kraut M.J. et al. Induction Chemoradiation and Surgical Resection for Superior Sulcus Non-Small-Cell Lung Carcinomas: Long-Term Results of South-West Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160) // J. Clin. Oncol. – 2007. – 25 (3). – P. 313–318.
209. Sakao Y., Okumura S., Mun M. et al. Prognostic heterogeneity in multilevel N₂ non-small cell lung cancer patients: importance of lymphadenopathy and occult intrapulmonary metastases // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 89, N 4. – P. 1060–1063.
210. Sakao S, Takiguchi Y, Nemoto K, Tatsumi K, Tanabe N, Kurosu K, Ooiwa T, Shirasawa H, Kuriyama T. Thermoradiotherapy for local control of chest wall invasion in patients with advanced non-small cell lung cancer // Int J Clin Oncol. – 2002. Dec;7(6). P. 343-348.
211. Sakuraba M., Takahashi N., Oh S. et al. Long-term survival after complete mediastinal lymph node resection and lobectomy in patients with bulky N₂ non-small cell lung cancer // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2011. – Apr; 17 (2). – P. 124–9.
212. Sakurai H., Hayakawa K., Mitsuhashi N. et al. Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion // Int. J. Hyperthermia. – 2002. – Sep-Oct; 18 (5). – P. 472–83.
213. Scagliotti G.V., Fossati R., Torri V. et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer // J. Natl. Cancer. Inst. – 2003. – Vol. 95. – P.1453–1461.
214. 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. – Jan 10; 30 (2). – P. 172–8.

215. Seiichiro Sakao, Yuichi Takiguchi, 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. P. 343 – 348.

216. Shaohua M. A. et al. The Initial Experience of Video-assisted Thoracic Surgery Segmentectomy for Early Stage Lung Cancer //*Chinese Journal of Lung Cancer.* – 2018. – T. 21. – №. 2.

217. Shields T. W. Preoperative radiation therapy in the treatment of bronchial carcinoma //*Cancer.* – 1972. – T. 30. – №. 5. – C. 1388-1394.

218. Shimada Y., Tsuboi M., Saji H. et al. The prognostic impact of main bronchial lymph node involvement in non-small cell lung carcinoma: suggestions for a modification of the staging system // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 88, N 5. – P. 1583–1588.

219. Song W. A. et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials //*Journal of Thoracic Oncology.* – 2010. – T. 5. – №. 4. – C. 510-516.

220. Spaggiari L. et al. Results of superior vena cava resection for lung cancer: analysis of prognostic factors //*Lung Cancer.* – 2004. – T. 44. – №. 3. – C. 339-346.

221. Stoelben E., Ludwig C. Chest wall resection for lung cancer: indications and techniques // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – Mar; 35 (3). – P. 450–6.

222. Stojić J., Adzić T., Marić D. et al. Histological types and age distribution of lung cancer operated patients over a 20-year period: a pathohistological based study // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2011. – Sep-Oct; 139 (9-10). –P. 619–24.

223. Strauss B. L. et al. Cardiac metastases in lung cancer //*Chest.* – 1977. – T. 71. – №. 5. – C. 607-611.

224. Strauss G.M., Hernden J., Maddaus M.A. et al. Adjuvant chemotherapy in Stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): update on Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633 // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24 (18 Suppl). P. – 365s (abstr. #7007).

225. Szkorupa M., Klein J., Bohanes T. et al. Neoadjuvant chemotherapy and surgical treatment in advanced stages of non-small cell lung cancer // *Rozhl. Chir.* – 2011. – Aug; 90 (8). – P. 433–9.
226. Tanato M. Final report of the Adjuvant Lung Project Italy (ALPI): an Italian/EORTC–LCG randomized trial of adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer // *Proc. ASCO.* – 2002. – Vol. 21, pt 1. – P. 1157.
227. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition / Ed. by L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. – Wiley-Blackwell, 2009. – 336 p.
228. Treat J.A., Gonin R., Socinski M.A. et al. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer // *Ann. Onc.* – Mar, 2010. – 21. – P. 540–547.
229. Tsuchiya R. et al. Extended resection of the left atrium, great vessels, or both for lung cancer // *The Annals of thoracic surgery.* – 1994. – T. 57. – №. 4. – C. 960-965.
230. Turk F., Gursoy S., Yaldiz S. et al. Comparison of clinical and pathological tumor, node and metastasis staging of lung cancer: 15-year experience with 530 patients // *Minerva Chir.* – 2011. – Dec; 66 (6). – P. 509–16.
231. Van der Drift M.A., Hol B.E., Klaassen C.H. et al. Circulating DNA is a non-invasive prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* – 2010. – Vol. 68 (2). – P. 283–287.
232. Van Schil P.E., Hendriks J.M., Hertoghs M. et al. Current surgical treatment of non-small-cell lung cancer // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* – 2011. – Oct; 11 (10). – P. 1577–85.
233. Van Zandwijk N., Smit E.F., Kramer G.W.P. et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955) // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 2658–2664.

234. Vandembroucke E., De Ryck F., Surmont V., van Meerbeeck J.P. What is the role for surgery in patients with stage III non-small cell lung cancer? // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2009. – Jul; 15 (4). – P. 295–302.
235. Varlotto J. M. et al. Factors associated with local and distant recurrence and survival in patients with resected nonsmall cell lung cancer // *Cancer.* – 2009. – T. 115. – №. 5. – C. 1059-1069.
236. Vertrees R. A. et al. Synergistic interaction of hyperthermia and gemcitabine in lung cancer // *Cancer biology & therapy.* – 2005. – T. 4. – №. 10. – C. 1144-1153.
237. Vokes E., Herndon J.E. II, Crawford J. et al. Randomized Phase II Study of Cisplatin With Gemcitabine or Paclitaxel or Vinorelbine as Induction Chemotherapy Followed by Concomitant Chemoradiotherapy for Stage III B Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431 // *J. of Clinical Oncology.* – 2002. – Vol 20, No 20 (October 15). – P. 4191–4198.
238. Westeel V., Milleron B.J., Quoix E.A. et al. Long term results of the French randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in resectable non small cell lung cancer // *Proc. ASCO.* – 2010, *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28 (15s): part I, abstract 7003.
239. Westeel V., Schipman B., Jacoulet P. Non-small cell lung cancer: Perioperative treatments // *Presse Med.* – 2011. – Apr; 40 (4 Pt 1). – P. 398–403.
240. Westeel V. et al. Results of the IFCT 0002 phase III study comparing a preoperative and a perioperative chemotherapy (CT) with two different CT regimens in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Journal of Clinical Oncology.* – 2009. – T. 27. – №. 15S. – C. 7530-7530.
241. K., Miyamoto Y., Ohsumi A. et al. Sleeve lung resection for lung cancer: Analysis according to the type of procedure // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008. – Vol. 136. – P. 1349–1356.
242. Yang H.X., Hou X., Lin P. et al. Survival and risk factors of surgically treated mediastinal invasion T4 non-small cell lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 88, N 2. – P. 372–378.

243. Yang P., Cheville A.L., Wampfler J.A. et al. Quality of Life and Symptom Burden among Long-Term Lung Cancer Survivors // *J. Thorac. Oncol.* – 2012. – Jan; 7 (1). – P. 64–70.
244. Yap S.P., Lim W.T., Foo K.F. et al. Induction concurrent chemoradiotherapy using Paclitaxel and Carboplatin combination followed by surgery in locoregionally advanced non-small cell lung cancer – Asian experience // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2008. – May; 37 (5). – P. 377–82.
245. Yerokun B. A. et al. A national analysis of wedge resection versus stereotactic body radiation therapy for Stage IA non-small cell lung cancer // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2017.
246. Yu D.P., Duan Y., Wang Z.T. Different treatment modalities of patients with stage III lung cancer // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2009. – Aug 4; 89 (29). – P. 2056–8.
247. Zhong W., Yang X., Bai J. et al. Complete mediastinal lymphadenectomy: the core component of the multidisciplinary therapy in resectable non-small cell lung cancer // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008. – Vol. 34, N 1. – P. 187–195.
248. Zhou Q., Liu L., Liu B. et al. Lobectomy or pneumonectomy combined with extended resection of the heart, great vessels in the treatment of locally advanced lung cancer // *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* – 2001. – Dec 20; 4 (6). – P. 403–406.
249. Zhu Z.F., Fan M., Wu K.L. et al. A phase II trial of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Mar; 98 (3). – P. 304–8.
250. 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. – Jun 1; 77 (2). – P. 321–8.