

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

РЕЦИДИВЫ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

Российский научный центр рентгенорадиологии МЗ РФ, г. Москва. E-mail: trotsenkod87@mail.ru

В.А. Солодкий – директор, д.м.н., проф., академик РАН; В.М. Сотников – зав. лабораторией, д.м.н., проф.; С.Д. Троценко – к.м.н., врач-радиолог; В.П. Харченко – д.м.н., проф., академик РАН, научный руководитель; В.Д. Чхиквадзе – д.м.н., проф., руководитель отдела; Н.В. Нуднов – д.м.н., проф., зам. директора; Г.А. Паньшин – д.м.н., проф., руководитель отдела; А.А. Моргунов – с.н.с.

Реферат

Цель: Сравнительный анализ характеристик рецидивов при хирургическом и комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с использованием послеоперационной лучевой терапии (ПОЛТ).

Материал и методы: Проведена сравнительная оценка рецидивов у 528 больных НМРЛ IA–IIIВ стадией после хирургического лечения ($n = 174$) и комбинированного лечения ($n = 354$) с использованием ПОЛТ в режиме среднего фракционирования (РОД 3 Гр, 5 раз в неделю, СОД 36–39 Гр (EQD2 = 43,2–46,8 Гр, $\alpha/\beta = 3$) и классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 44 Гр).

Результаты: У всех пациентов местные и региональные рецидивы развились через 2–59 мес после лечения, чаще всего в первые три года наблюдения (медиана 15 мес). Местные и региональные рецидивы статистически значимо чаще встречались в группе хирургического лечения (19,5 % vs 5,4 % и 21,8 % vs 4,5 % соответственно). Частота отдаленных метастазов в обеих группах статистически значимо не отличалась, однако в группе хирургического лечения, отдаленные метастазы чаще сочетались с локорегионарными рецидивами (18,4 % vs 4,5 %). Проведение ПОЛТ, по сравнению с только хирургическим лечением, снижало частоту локорегионарных рецидивов при центральном раке (8,8 % vs 40,0 %), периферическом раке (5,2 % vs 26,0 %), при плоскоклеточном раке (8,4 % vs 37,5 %) и аденокарциноме (4,6 % vs 26,4 %), а также независимо от объема хирургического лечения (пневмонэктомия – 7,0 % vs 47,1 %, лоб-билобэктомия – 7,1 % vs 20,6 %, сегментэктомия – 7,1 % vs 50,0 %). В подгруппе пациентов, которым проводилась адьювантная химиотерапия и ПОЛТ, локальные рецидивы, регионарные рецидивы и локорегионарное рецидивирование в целом встречались статистически значимо реже по сравнению с группой больных, которым проводилась только адьювантная химиотерапия (3,9 % vs 17,5 %; 5,4 % vs 23,8 %; 6,2 % vs 36,5 %, соответственно). Количество комбинированных рецидивов (локальные и/или регионарные рецидивы + отдаленные метастазы) было фактически в 4 раза меньше также во всех подгруппах больных с ПОЛТ.

Выводы: Проведение ПОЛТ при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого статистически значимо снижает частоту развития локальных, регионарных, локорегионарных и комбинированных рецидивов при плоскоклеточном и железистом гистологическом типе опухоли, центральной и периферической локализации рака легкого, при хирургическом лечении в объеме пневмон-, лоб-, билоб- и сегментэктомии. Адьювантная химиотерапия не влияет существенно на частоту локорегионарных рецидивов и должна дополняться ПОЛТ.

Ключевые слова: рак легкого, хирургическое лечение, комбинированное лечение, послеоперационная лучевая терапия, характеристика рецидивов

Поступила: 12.09.2017. Принята к публикации: 16.11.2018

Введение

Радикальное хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) позволяет добиться показателей общей пятилетней выживаемости на уровне 70–75 % при начальных стадиях заболевания [1]. Но даже у этих пациентов ведущими причинами смерти является развитие не только отдаленного метастазирования, но и локорегионарного рецидивирования заболевания. Проведение послеоперационной лучевой терапии (ПОЛТ) при НМРЛ повышает показатели

общей выживаемости при стадии IA–IIIВ НМРЛ [2–4]. В нашей предыдущей работе [5] был представлен сравнительный анализ структуры рецидивов НМРЛ после хирургического и комбинированного лечения с использованием ПОЛТ по группам больных с идентичной стадией заболевания. Оказалось, что после комбинированного лечения частота локорегионарных рецидивов статистически значимо ниже у больных НМРЛ стадиями IA–IIIВ (табл. 1).

Однако влияние ПОЛТ на характеристики рецидивов при различных объемах хирургического вме-

Таблица 1

Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого IA–IIIВ стадии по группам исследования

Стадия НМРЛ	Виды рецидивов	Хирургическое лечение n (%)	ПОЛТ n (%)	p
IA–IV	Локальные	13 (16,6 %)	4 (4,2 %)	0,0071
	Регионарные	10 (13,0 %)	4 (4,2 %)	0,0373
	Все локорегионарные	16 (20,8 %)	5 (5,3 %)	0,0024
IIA–IIIB	Локальные	9 (18,4 %)	8 (4,7 %)	0,0024
	Регионарные	13 (26,5 %)	5 (3,5 %)	0,0000
	Все локорегионарные	17 (34,7 %)	10 (7,0 %)	0,0000
IIIA–IIIV	Локальные	12 (25,0 %)	7 (6,7 %)	0,0181
	Регионарные	15 (31,3 %)	6 (5,7 %)	0,0000
	Все локорегионарные	22 (45,8 %)	9 (8,6 %)	0,0000

шатательства, морфологических типах и локализации опухоли, при сочетании ПОЛТ с адьювантной химиотерапией изучено недостаточно, а детальное описание характеристик рецидивов у больных этих категорий должно позволить более точно оценить роль ПОЛТ в лечении НМРЛ.

Материал и методы

В исследование включено 528 больных НМРЛ IA–IIIВ стадий, которым в РНЦРР с 1995 по 2014 гг. было выполнено радикальное хирургическое лечение. В зависимости от вида проводимой терапии пациенты были разделены на две группы. В первую группу были включены 174 больных НМРЛ, которым выполнялось только хирургическое лечение. Вторую группу (группа ПОЛТ) составили 354 пациента, которым после радикального хирургического лечения проводился курс ПОЛТ в режиме классического фракционирования с РОД 2 Гр до СОД 44 Гр или гипофракционирования с РОД 3 Гр до СОД 36–39 Гр (43,2–46,8 Гр в пересчете по линейно-квадратичной модели при $\alpha/\beta = 3$). Методика проведения хирургического лечения в обеих группах была идентична. В группе хирургического лечения женщин было статистически значимо больше, а мужчин – меньше, по сравнению с группой ПОЛТ; кроме того, эта группа имела преимущество по общему статусу пациентов (табл. 2).

В группе хирургического лечения пациентов с размером первичной опухоли до 3 см (pT_1), без поражения регионарных лимфатических узлов (pN_0) и с I ста-

дией заболевания было статистически значимо больше по сравнению с группой ПОЛТ (табл. 2).

При сравнении групп исследования по морфологическому типу и локализации первичной опухоли также отмечались статистически значимые различия, но они не влияли на объективность оценки полученных данных, поскольку сравнительный анализ структуры рецидивов проводился отдельно по подгруппам. Статистически значимых различий между группами по объему хирургического лечения, а также по частоте проведения адьювантной химиотерапии выявлено не было.

При описании рецидивов НМРЛ использовалась следующая терминология: а) локальный рецидив – рецидив в области культи бронха; б) регионарный рецидив – рецидив в лимфатических узлах ипсилатерального корня легкого и/или средостения и/или в надключичных лимфатических узлах; в) локорегионарный рецидив – любой случай прогрессирования в культе бронха и/или регионарных лимфатических узлах; г) отдаленные метастазы; д) комбинированный рецидив – сочетание локального и/или регионарного рецидива с отдаленными метастазами.

Результаты

Сравнительная характеристика структуры рецидивов в целом по группам исследования представлена в табл. 3.

Локальные и регионарные рецидивы статистически значимо чаще развивались в группе хирургического лечения. Частота отдаленных метастазов в группах

Таблица 2

Клинико-демографические характеристики исследуемых групп больных немелкоклеточным раком легкого

Показатель		I группа. Хирургическое лечение, <i>n</i> = 174	II группа. Хирургическое лечение+ПОЛТ, <i>n</i> = 354	Достоверность различия, <i>p</i>
Пол	Мужчины	136 (78 %)	309 (87 %)	0,01
	Женщины	38 (22 %)	45 (13 %)	0,01
Возраст (медиана)		27-77 (59,0)	29-78 (58,0)	
Индекс Карновского в начале лечения	100–90	127 (73 %)	205 (62 %)	0,01
	80–70	47 (27 %)	149 (38 %)	0,01
Сроки наблюдения		0,33–6,0 М – 2,17 года	0,42–17,6 М – 2,35 года	
pT_1		51 (29 %)	55 (16 %)	0,00
pT_2		85 (49 %)	216 (61 %)	0,01
pT_3 – T_4		38 (22 %)	83 (23 %)	0,61
pN_0		102 (58 %)	173 (49 %)	0,05
pN_1		36 (21 %)	100 (28 %)	0,08
pN_2		36 (21 %)	81 (23 %)	0,60
Стадия IA–IB		77 (44 %)	95 (27 %)	0,00
Стадия IIA–IIIB		49 (28 %)	154 (43 %)	0,00
Стадия IIIA–IIIB		48 (28 %)	105 (30 %)	0,64
Плоскоклеточный рак		80 (46 %)	209 (59 %)	0,01
Аденокарцинома		53 (30 %)	108 (31 %)	0,81
Другие		41 (24 %)	37 (10 %)	0,00
Пневмонэктомия		51 (29 %)	129 (36 %)	0,11
Билобэктомия		10 (6 %)	18 (5 %)	0,63
Лобэктомия		97 (56 %)	179 (51 %)	0,28
Сегментэктомия		16 (9 %)	28 (8 %)	0,70
Центральный рак		70 (40 %)	182 (51 %)	0,02
Периферический рак		104 (60 %)	172 (49 %)	0,02
Адьювантная ПХТ		63 (36 %)	129 (36 %)	1,00

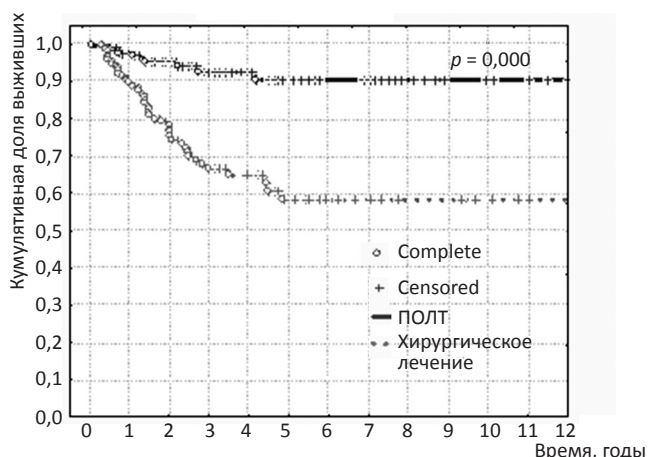


Рис. 1. Выживаемость без локорегионарного рецидива больных НМРЛ в целом по группам хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией

статистически не различалась, однако в группе хирургического лечения отдаленные метастазы чаще сочетались с локорегионарными рецидивами. Следует отметить, что у всех пациентов локальные и регионарные рецидивы развивались в сроки от 2 до 59 мес после лечения, наиболее часто – в первые три года наблюдения (медиана – 15 мес) (рис. 1).

Сравнительный анализ структуры рецидивов в зависимости от локализации опухоли показал, что ПОЛТ снижает частоту появления локальных и регионарных рецидивов как при центральном (табл. 4), так и при периферическом раке легкого (табл. 5), за счет чего снижалась частота комбинированных рецидивов и общее их число.

При сравнительном анализе характеристики рецидивов в зависимости от морфологического типа опухоли было выявлено, что ПОЛТ снижает частоту

Таблица 4
Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого при центральной локализации опухоли

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, n = 70 n (%)	ПОЛТ, n = 182 n (%)	p
Локальные	16 (22,9 %)	12 (6,6 %)	0,000
Регионарные	18 (25,7 %)	11 (6,0 %)	0,000
Все локорегионарные	28 (40,0 %)	16 (8,8 %)	0,000
Отдаленные метастазы	33 (47,1 %)	81 (44,5 %)	0,709
Комбинированные	16 (22,9 %)	10 (5,5 %)	0,000
Всего рецидивов	45 (64,3 %)	87 (47,8 %)	0,023

Таблица 5
Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого при периферической локализации опухоли

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, n = 104 n (%)	ПОЛТ, n = 172 n (%)	p
Локальные	18 (17,3 %)	7 (4,1 %)	0,000
Регионарные	20 (19,2 %)	5 (2,9 %)	0,000
Все локорегионарные	27 (26,0 %)	9 (5,2 %)	0,000
Отдаленные метастазы	48 (46,2 %)	69 (40,1 %)	0,320
Комбинированные	16 (15,4 %)	6 (3,5 %)	0,001
Всего рецидивов	59 (56,7 %)	72 (41,9 %)	0,021

Таблица 3

Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого по группам исследования

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, 174 больных n (%)	ПОЛТ, 354 больных n (%)	p
Локальные	34 (19,5 %)	19 (5,4 %)	0,00
Регионарные	38 (21,8 %)	16(4,5 %)	0,00
Все локорегионарные	55 (31,6 %)	25(7,1 %)	0,00
Отдаленные метастазы	81 (46,6 %)	150(42,3 %)	0,35
Комбинированные	32 (18,4 %)	16 (4,5 %)	0,00
Всего рецидивов	104 (59,8 %)	159(44,9 %)	0,00

появления локальных и регионарных рецидивов как при плоскоклеточном раке легкого (табл. 6), так и при аденокарциноме (табл. 7).

Отмечается тенденция к снижению общего количества отдаленных метастазов при плоскоклеточном РЛ в группе ПОЛТ при отсутствии различий по их частоте при аденокарциноме. Учитывая данные [6], необходимо отметить, что при плоскоклеточном РЛ локорегионарные рецидивы возникают чаще по сравнению с аденокарциномой, в связи с чем представляется возможным, что ПОЛТ при плоскоклеточном раке, вследствие предотвращения части локорегионарных рецидивов, позволяет снижать частоту каскадного метастазирования из зоны локорегионарного рецидива.

После хирургического лечения в объеме пневмонэктомии локальные и регионарные рецидивы статистически значимо чаще развивались в группе хирур-

Таблица 6
Характеристика рецидивов плоскоклеточного рака легкого

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, n = 80 n (%)	ПОЛТ, n = 209 n (%)	p
Локальные	16 (20,0 %)	12 (5,7 %)	0,000
Регионарные	19 (23,8 %)	11 (5,3 %)	0,000
Все локорегионарные	30 (37,5 %)	17 (8,4 %)	0,000
Отдаленные метастазы	39 (48,8 %)	79 (37,8 %)	0,094
Комбинированные	15 (18,8 %)	9 (4,3 %)	0,000
Всего рецидивов	54 (67,5 %)	87 (41,6 %)	0,000

Таблица 7
Характеристика рецидивов аденокарциномы легкого

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, n = 53 n (%)	ПОЛТ, n = 108 n (%)	p
Локальные	12 (22,6 %)	4 (3,7 %)	0,000
Регионарные	11 (20,8 %)	3 (2,8 %)	0,000
Все локорегионарные	14 (26,4 %)	5 (4,6 %)	0,000
Отдаленные метастазы	25 (47,2 %)	55 (50,9 %)	0,659
Комбинированные	8 (15,1 %)	5 (4,6 %)	0,023
Всего рецидивов	31 (58,5 %)	55 (50,9 %)	0,372

Таблица 8

Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого после хирургического лечения в объеме пневмонэктомии

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, n = 51 n (%)	ПОЛТ, n = 129 n (%)	p
Локальные	13 (25,5 %)	6 (4,7 %)	0,000
Регионарные	15 (29,4 %)	7 (5,4 %)	0,000
Все локорегионарные	24 (47,1 %)	9 (7,0 %)	0,000
Отдаленные метастазы	31 (60,8 %)	69 (55,3 %)	0,376
Комбинированные	15 (29,4 %)	6 (4,7 %)	0,000
Всего рецидивов	40 (78,4 %)	72 (55,8 %)	0,005

Таблица 10

Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого после хирургического лечения в объеме сегмент-эктомии

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, n = 16 n (%)	ПОЛТ, n = 28 n (%)	p
Локальные	8 (50,0 %)	2 (7,1 %)	0,002
Регионарные	6 (37,5 %)	2 (7,1 %)	0,016
Все локорегионарные	8 (50,0 %)	2 (7,1 %)	0,002
Отдаленные метастазы	7 (43,8 %)	9 (32,1 %)	0,442
Комбинированные	4 (25,0 %)	0 (0 %)	0,008
Всего рецидивов	11 (68,8 %)	11 (39,5 %)	0,067

гического лечения, равно как и комбинированные рецидивы (табл. 8).

В группе ПОЛТ при хирургическом лечении в объеме лоб- билобэктомии (табл. 9), а также сегмент-эктомии (табл. 10) частота местного прогрессирования заболевания была статистически значимо меньше по сравнению с группой хирургического лечения, однако статистических различий по частоте появления отдаленных метастазов в группах не отмечалось.

Дополнительно было проведено сравнение характеристик рецидивов в подгруппах пациентов с адьювантной химиотерапией с и без ПОЛТ (табл. 11).

Учитывая статистически значимые различия в частоте локальных и регионарных рецидивов между этими группами, можно сделать вывод, что ПОЛТ оказывает более выраженное влияние на уровень локорегионарного контроля заболевания в сравнении с адьювантной химиотерапией. Снижение общего числа рецидивов в группе ПОЛТ+химиотерапия практически полностью обусловлено эффектом ПОЛТ.

Обсуждение

Общепризнано, что для пациентов с НМРЛ радикальная операция является наиболее эффективным методом лечения [7, 8]. Однако частота развития как локорегионарных рецидивов, так и отдаленных метастазов после радикального хирургического лечения остается достаточно высокой, а риск рецидива НМРЛ

Таблица 9

Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого после хирургического лечения в объеме лоб- билобэктомии

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, n = 107 n (%)	ПОЛТ, n = 197 n (%)	p
Локальные	13 (12,1 %)	10 (5,1 %)	0,028
Регионарные	16 (15,0 %)	8 (4,1 %)	0,001
Все локорегионарные	22 (20,6 %)	14 (7,1 %)	0,001
Отдаленные метастазы	43 (40,2 %)	72 (36,5 %)	0,525
Комбинированные	12 (11,2 %)	10 (5,1 %)	0,077
Всего рецидивов	53 (49,5 %)	76 (38,6 %)	0,067

Таблица 11

Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого при проведении адьювантной химиотерапии

Виды рецидивов	Хирургическое лечение с ПХТ, n = 63 n (%)	ПОЛТ с ПХТ, n = 129 n (%)	p
Локальные	11 (17,5 %)	5 (3,9 %)	0,002
Регионарные	15 (23,8 %)	7 (5,4 %)	0,000
Все локорегионарные	23 (36,5 %)	8 (6,2 %)	0,000
Отдаленные метастазы	35 (55,6 %)	69 (53,5 %)	0,781
Комбинированные	13 (20,6 %)	6 (4,7 %)	0,001
Всего рецидивов	45 (71,4 %)	71 (55,0 %)	0,030

возрастает по мере увеличения стадии заболевания [9, 10]. Применение ПОЛТ при комбинированном лечении больных НМРЛ позволило снизить частоту локорегионарных рецидивов при любой стадии заболевания, но повышение общей выживаемости, наблюдалось только при II и III стадии [2, 11]. Для более детальной оценки роли ПОЛТ при комбинированном лечении НМРЛ в нашем исследовании было изучено возможное влияние на её эффективность локализации и гистологического типа опухоли, объема хирургического лечения и адьювантной химиотерапии.

Установлено, что ПОЛТ не только снижает частоту локальных и регионарных рецидивов при центральном и при периферическом НМРЛ, но и в значительной мере нивелирует различия в их частоте между двумя этими типами НМРЛ. Такой же эффект наблюдается при плоскоклеточном раке и аденокарциноме. Большая частота локорегионарных рецидивов после хирургического лечения при плоскоклеточном РЛ отмечена и другими авторами [6]. Независимо от объема выполненной операции, количество локальных и регионарных рецидивов было статистически значимо меньше в подгруппах ПОЛТ по сравнению с подгруппами хирургического лечения, при этом существенные различия в хирургической группе по частоте локальных и регионарных рецидивов после различных операций не наблюдались в группе ПОЛТ.

По данным литературы, проведение химиотерапии увеличивает общую выживаемость больных НМРЛ, но

не влияет на частоту локальных и регионарных рецидивов [12]. В нашем исследовании в группе пациентов, которым проводилась аъювантная химиотерапия и ПОЛТ, локорегионарное прогрессирование заболевания встречалось статистически значимо реже по сравнению с группой пациентов, которым проводилась только аъювантная химиотерапия. Эти результаты также свидетельствуют о более значимой роли ПОЛТ в локорегионарном контроле заболевания.

В ряде публикаций было отмечено, что общая выживаемость больных НМРЛ с комбинированными рецидивами достоверно меньше, чем при наличии только отдаленных метастазов [3, 13]. По результатам нашей работы, во всех подгруппах пациентов, которым проводилась ПОЛТ, частота комбинированных рецидивов была статистически значимо ниже по сравнению с подгруппами хирургического лечения.

Заключение

Безусловно, основным критерием эффективности любой программы лечения немелкоклеточного рака легкого является общая выживаемость, которая позволяет дать интегральную оценку баланса ее терапевтического эффекта и ятрогенного повреждения жизненно важных органов. В данном случае, персонализация комбинированного и комплексного лечения НМРЛ диктует необходимость тщательного анализа подгрупп больных с I–II стадией заболевания, для которых применение ПОЛТ не считается обоснованным. Возможно, дальнейший многофакторный анализ совокупности клинических и морфологических факторов (локализация и размер опухоли, классификация ее по системе TNM, морфологический вариант и степень дифференцировки опухоли), а также объема и особенностей хирургического вмешательства позволит выделить в когорте больных ранним и локализованным НМРЛ такие индивидуальные сочетания этих факторов, при наличии которых ПОЛТ позволит увеличить не только локорегионарный контроль заболевания, но и общую выживаемость. Исследование продолжается, и авторы планируют провести такой анализ в недалеком будущем на основе обновленной базы данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IICC International Union Against Cancer: Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. // In: TNM classification of malignant tumours. 7th edition. Chichester: Wiley-Blackwell. 2009. P. 138–146.
2. Billiet C., Peeters S., Decaluwé H. et al. Postoperative radiotherapy for lung cancer: Is it worth the controversy? // *Cancer Treat. Rev.* 2016. Vol. 51. P. 417–425.
3. Vansteenkiste J., De Ruyscher D., Eberhardt W.E. et al. and the ESMO Guidelines Working Group. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. № 6. P. 89–98.
4. De Ruyscher D., Belderbos J., Reymen B. et al. State of the art radiation therapy for lung cancer 2012: a glimpse of the future // *Clin. Lung Cancer.* 2013. Vol. 14. № 2. P. 89–95.
5. Солодкий В.А., Сотников В.М., Троценко С.Д. и соавт. Характеристика рецидивов после хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого // *Вопросы онкологии.* 2017. Т. 63. № 4. С. 639–644.
6. Matthews M.J., Kanhouwa S., Pickren J., Robinette D. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer // *Cancer Chemother. Rep.* 1973. Vol. 4. № 2. P. 63–67.
7. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Гавришвили А.А., Васильев О.А. Хирургическое и комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого // *Вестник РУДН. Серия Медицина.* 2005. Т. 29. № 1. С. 13–16.
8. Varlotto J.M., Yao A.N., DeCamp M.M. et al. Nodal stage of surgically resected non-small cell lung cancer and its effect on recurrence patterns and overall survival // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015. Vol. 91. № 4. P. 765–773.
9. Robinson C.G., Patel A. P., Bradley J.D. et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N₂ non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the national cancer data base // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. № 8. P. 870–876.
10. Su S., Scott W.J., Allen M.S. et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014. Vol. 147. № 2. P. 747–752.
11. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д. Хирургическое и комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого // *Вопросы онкологии.* 2009. Т. 55. № 4. С. 455–458.
12. Shen W., Ji J., Zuo Y. et al. Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIA-pN2 non-small cell lung cancer: An early closed randomized controlled trial // *Radiother. Oncol.* 2014. Vol. 110. № 1. P. 120–125.
13. Warren M., Webster G., Ryder D. et al. An isotoxic planning comparison study for stage II–III non-small cell lung cancer: is intensity-modulated radiotherapy the answer? // *Clin. Oncol.* 2014. Vol. 26. № 8. P. 461–467.

Для цитирования: Солодкий В.А., Сотников В.М., Троценко С.Д., Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Нуднов Н.В., Паньшин Г.А., Моргунов А.А. Структура рецидивов немелкоклеточного рака легкого после хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией // *Мед. радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 6. С. 59–64.

DOI: 10.12737/article_5c0b90d10ff212.78053112

Non-Small Cell Lung Cancer Recurrences After Surgical and Combined Modality Treatment with Postoperative Radiation Therapy

V.A. Solodkiy, V.M. Sotnikov, S.D. Trotsenko, V.P. Kharchenko, V.D. Chkhikvadze, N.V. Nudnov, G.A. Panshin, A.A. Morgunov

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia. E-mail: trotsenkod87@mail.ru

V.A. Solodkiy – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS, Director; V.M. Sotnikov – Dr. Sci. Med., Prof., Head of Lab.; S.D. Trotsenko – PhD Med., Radiologist; V.P. Kharchenko – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS, Scientific Supervisor; V.D. Chkhikvadze – Dr. Sci. Med., Prof., Head of Dep.; N.V. Nudnov – Dr. Sci. Med., Prof., Deputy Director; G.A. Panshin – Dr. Sci. Med., Prof., Head of Dep.; A.A. Morgunov – Senior Researcher

Abstract

Purpose: To compare the patterns of the relapses after the surgical and combined modality treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with the postoperative radiotherapy (PORT).

Material and methods: The comparative evaluation of the patterns of the relapses was carried out in 528 NSCLC patients with the IA–IIIB stage after surgical treatment ($n = 174$) and combined modality treatment ($n = 354$) using PORT in the hypofractionation regimen 3 Gy/fraction, 5 times a week, TD 36–39 Gy (EQD2 = 43.2–46.8 Gy, $\alpha/\beta = 3$) and classical fractionation 2 Gy/fraction, 5 times a week, TD 44 Gy.

Results: The local and the regional relapses developed from 2 to 59 months after treatment, most often in the first three years of follow-up (median 15 months). The local and the regional relapses were statistically significantly more frequent in the surgical treatment group (31.6 % vs 7.1 %). The frequency of the distant metastases in the both groups was not statistically different (46.6 % vs 42.3 %), however, in the surgical treatment group, the distant metastases were more often combined with the locoregional relapses (18.4 % vs 4.5 %). Surgery+PORT in comparison with surgical treatment alone reduces the incidence of locoregional recurrence at the central location of the tumor (8.8 % vs 40.0 %), peripheral non-small cell lung cancer (5.2 % vs 26.0 %), with squamous histological type of tumor (8.4 % vs 37.5 %) and in adenocarcinoma (4.6 % vs 26.4 %), regardless of the volume of surgical treatment (pneumonectomy – 7.0 % vs 47, 1 %, $p = 0.0002$, lobectomy and bilobectomy – 7.1 % vs 20.6 %, $p = 0.001$, segmentectomy – 7.1 % vs 50.0 %, $p = 0.0001$). In the subgroup of patients undergoing adjuvant chemotherapy and PORT, the local, regional and locoregional relapses were statistically significantly less common than in the group of non-small cell lung cancer patients who received only adjuvant chemotherapy (3.9 % vs 17.5 %, $p = 0.002$, 5.4 % vs 23.8 %, $p = 0.001$, 6.2 % vs 36.5 %, $p = 0.0001$). The number of combined relapses (local and/or regional relapses + distant metastases) was actually four times less in all subgroups of patients with PORT (4.7 % vs 20.6 %, $p = 0.001$).

Conclusion: PORT as the part of combined treatment of non-small cell lung cancer statistically significantly reduces the incidence of the local, regional, locoregional and combined relapses in the squamous cell lung cancer and adenocarcinoma, central and peripheral localization of the tumor, after surgical treatment in the volume of pneumonectomy, lob-bilobectomy and segmentectomy, and when using with or without adjuvant chemotherapy.

Key words: lung cancer, surgical treatment, combined modality treatment, postoperative radiation therapy, the characteristic of recurrences

REFERENCES

1. UICC International Union Against Cancer: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. // In: TNM classification of malignant tumours. 7th edition. Chichester: Wiley-Blackwell. 2009:138-46.
2. Billiet C, Peeters S, Decaluwé H, et al. Postoperative radiotherapy for lung cancer: Is it worth the controversy? *Cancer Treat Rev.* 2016;51:417-25.
3. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, et al. ESMO Guidelines Working Group. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(6):89-98.
4. De Ruyscher D, Belderbos J, Reymen B, et al. State of the art radiation therapy for lung cancer 2012: a glimpse of the future. *Clin Lung Cancer.* 2013;14(2):89-95.
5. Solodky VA, Sotnikov VM, Trotsenko SD, et al. Characteristics of recurrences after surgical and combined treatment of non-small cell lung cancer. *Problems in Oncology.* 2017;63(4):639-44. (Russian).
6. Matthews MJ, Kanhouwa S, Pickren J, Robinette D. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. *Cancer Chemother Rep.* 1973;(4)2:63-7.
7. Kharchenko VP, Chkhikvadze VD, Gvarishvili AA, Vasilyev OA. Surgical and combined treatment of non-small cell lung cancer. *Vestnik RUDN. Seria Medicina.* 2005;29(1):13-16. (Russian).
8. Varlotto JM, Yao AN, DeCamp MM, et al. Nodal stage of surgically resected non-small cell lung cancer and its effect on recurrence patterns and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(4):765-73.
9. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative Radiotherapy for Pathologic N2 Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: A Review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol.* 2015;33(8):870-6.
10. Su S, Scott WJ, Allen MS, et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(2):747-52.
11. Kharchenko VP, Chkhikvadze VD. Surgical and combined treatment of non-small cell lung cancer. *Problems in Oncology.* 2009;55(4):455-8. (Russian).
12. Shen W, Ji J, Zuo Y, et al. Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIA-pN2 non-small cell lung cancer: An early closed randomized controlled trial. *Radiotherapy and Oncology.* 2014;110(1):120-5.
13. Warren M, Webster G, Ryder D, et al. An isotoxic planning comparison study for stage II–III non-small cell lung cancer: is intensity-modulated radiotherapy the answer? *Clinical Oncology.* 2014;26(8):461-7.

For citation: Solodkiy VA, Sotnikov VM, Trotsenko SD, Kharchenko VP, Chkhikvadze VD, Nudnov NV, Panshin GA, Morgunov AA. Non-Small Cell Lung Cancer Recurrences After Surgical and Combined Modality Treatment with Postoperative Radiation Therapy. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(6):59-64. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5c0b90d10ff212.78053112