

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ им. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

УДК 616.24-006.6:616.428-085.28(476)

**ДЕМИДЧИК
ЕВГЕНИЙ ЮРЬЕВИЧ**

**ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО III (N2) СТАДИИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология

Минск 2022

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Научный руководитель: **Курчин Вячеслав Петрович**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории торакальной онкопатологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Официальные оппоненты: **Шмак Андрей Иванович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией абдоминальной онкопатологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Шепетько Михаил Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры онкологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 23 ноября 2022 года в 14:00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, агр. Лесной, e-mail: N.Artemova@omr.by, тел. +375 17 389 95 61).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан «6» октября 2022 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук,
доцент

Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

По данным GLOBOCAN рак легкого занимает второе место по заболеваемости и первое место в структуре смертности злокачественными опухолями. В 2020 г. выявлено свыше 2,2 млн новых случаев заболевания (11,4% от всех злокачественных новообразований), и около 1,8 млн пациентов умерло (18,0% в структуре онкологической смертности). Стандартизованный World показатель на 100 000 населения остается высоким как для заболеваемости – 22,4, так и для смертности – 18,0. Специалисты ВОЗ предполагают рост заболеваемости и смертности более чем на 70% к 2040 г. Среди гистологических подтипов злокачественных новообразований легких на долю немелкоклеточного рака (НМРЛ) приходится 84% [Am. Cancer Soc., 2017; Bray F. et al., 2021].

Стандартизованный World показатель на 100 000 населения для Республики Беларусь в 2020 г. составил 22,1 для заболеваемости и 17,0 для смертности, при этом чаще болеют мужчины – 45,8 и жители села – 27,3, средний возраст заболевших – 64,6 года. По данным Белорусского канцер-регистра, рак легкого по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний находится на втором месте у мужчин (16,4%) и вносит наибольший вклад в структуру их смертности – 23,7% (16,2% для всего населения). Обращает на себя внимание высокий показатель одногодичной летальности – 48,7%. Это обусловлено тем, что только у 20–30% пациентов возможно радикальное хирургическое лечение, а 35,2% впервые выявленных будут диагностированы сразу в IV стадии заболевания. Пятилетняя популяционная выживаемость при раке легкого составляет 20,3% [Океанов А. Е. с соавт., 2022; Travis W. D. et al., 2015].

Выживаемость пациентов с НМРЛ после хирургического лечения зависит от распространенности опухоли, при этом поражение медиастинальных лимфатических узлов имеет важное прогностическое значение. Метастазы в медиастинальных лимфоузлах (N2) диагностируются у 18% пациентов с НМРЛ T1–T3M0 до начала лечения [Asamura H. et al., 2015]. Пациенты с N2 представляют гетерогенную группу, в которой прогноз выживаемости после хирургического лечения определяется степенью вовлечения медиастинальных лимфоузлов в опухолевый процесс. Было показано, что клинически проявляющиеся N2, выявленные до операции при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) и медиастиноскопии, сопровождаются неблагоприятным прогнозом при хирургическом лечении с 5-летней выживаемостью – 7% [Andre F. et al., 2000]. Неблагоприятные результаты хирургического лечения пациентов при клинически выявляемых N2 случаях послужили поводом к разработке новых методов комплексного лечения с использованием химиотерапии или химиолучевой терапии до операции. Вопросы выбора оптимальной лечебной тактики продолжают оставаться дискуссионными.

Основным подходом в лечении пациентов НМРЛ III (N2) стадии является проведение комплексного лечения, включающего радикальное хирургическое вмешательство и ПХТ. В случае установления клинико-рентгенологических признаков ипсилатерального поражения медиастинальных лимфоузлов рекомендовано использовать неоадьювантную полихимиотерапию (нПХТ) после получения морфологической верификации или проводить адьювантную полихимиотерапию (аПХТ), если подобная распространенность подтверждена после радикального хирургического вмешательства [NCCN Guidelines, 2022].

К нерешенным вопросам следует отнести: влияние величины объективного ответа опухоли при нПХТ на выживаемость, определение предельно допустимого уровня токсичности, отсутствие единых подходов к выбору схемы нПХТ и планируемому объему хирургических вмешательств после ПХТ. Большинство рекомендуемых схем для проведения нПХТ изучены только в адьювантном режиме, а эффективность режимов приравнена между собой.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами) и темами

Диссертация выполнена в рамках инициативной научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить алгоритм дифференциальной диагностики диссеминированных поражений легких, оценить эффективность комплексного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIA (N2) стадии с неоадьювантной и адьювантной химиотерапией, определить факторы прогноза выживаемости при немелкоклеточном раке легкого I–IIIA стадии после хирургического и комплексного лечения» (03.01.2020–31.12.2020 гг.), номер государственной регистрации 20200381, дата регистрации 25.03.2020.

Тема диссертации соответствует перечню приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2021–2025 гг., утвержденных Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы» (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Цель и задачи исследования

Цель исследования – повысить эффективность лечения пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) путем комбинации нПХТ, радикального хирургического вмешательства и аПХТ.

Задачи исследования:

1. Разработать метод комплексного лечения с использованием периоперационной химиотерапии у пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2).
2. Изучить эффективность и переносимость разработанного метода у пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2).
3. Изучить отдаленные результаты комплексного лечения пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) по разработанному методу и после радикального хирургического вмешательства с аПХТ.
4. Выявить факторы прогноза и разработать прогностическую модель выживаемости пациентов с НМРЛ после хирургического вмешательства и неoadъювантной терапии с использованием многофакторного регрессионного анализа Кокса. Выделить на основе модели прогностические группы пациентов и сформулировать показания для комплексного лечения пациентов, страдающих НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2).

Научная новизна

1. Разработан новый метод комплексного лечения, обладающий большей эффективностью по сравнению с хирургическим лечением и аПХТ.
2. Впервые разработана прогностическая модель выживаемости пациентов с НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) после комплексного лечения с неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапией.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработан новый метод комплексного лечения пациентов НМРЛ III стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2), включающий 2 курса нПХТ лекарственными средствами цисплатин 100 мг/м^2 в 1-й день и винорелбин 30 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни, радикальное хирургическое вмешательство и аПХТ цисплатином и винорелбином в прежнем режиме. Проведение нПХТ сопровождается удовлетворительной переносимостью: гематологическая и желудочно-кишечная токсичность 3 степени отмечалась в 3 (7,1%) и 3 (7,1%) случаев, соответственно, фактов прерывания курса нПХТ из-за проявлений токсичности не было.

2. Проведение нПХТ сопровождалось объективным ответом в $92,9 \pm 7,8\%$ случаев, при этом стабилизация отмечалась у $38,1 \pm 14,6\%$ и частичная регрессия опухоли – у $54,8 \pm 15,0\%$ пациентов. Только у 3 ($7,14 \pm 7,8\%$) пациентов отмечалось

прогрессирование болезни в виде дальнейшего роста опухоли 4,76% или появления отдаленных метастазов 2,38%. У всех пациентов с объективным эффектом нПХТ удалось выполнить радикальное хирургическое вмешательство (R0). При применении нПХТ выявляются пациенты с неблагоприятным течением опухоли, что является аргументом в пользу такой тактики у пациентов с метастазами в лимфоузлах средостения.

3. Применение разработанного комплексного метода лечения позволило статистически значимо повысить общую 5-летнюю выживаемость пациентов НМРЛ III стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) до $56,0 \pm 10,6\%$ по сравнению с $25,6 \pm 4,6\%$ ($p = 0,017$) у пациентов, которым на первом этапе выполнялась радикальная операция с последующей аПХТ.

4. Разработана прогностическая модель, позволяющая выделить группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом среди пациентов с НМРЛ III (N2) стадии после проведения нПХТ. Модель включает такие прогностические факторы, как наличие/отсутствие полной регрессии первичной опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения и значение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) до $1,5 / \geq 1,5$ через 3 недели после завершения нПХТ. При благоприятном прогнозе общая 5-летняя выживаемость составила $62,6 \pm 10,1\%$, в то время как при неблагоприятном прогнозе все пациенты умерли в течение 26 месяцев ($p = 0,0001$).

Личный вклад соискателя ученой степени

Личное участие автора в выполнении диссертационной работы состояло в:

- изучении отечественной и зарубежной литературы, обосновании актуальности темы исследования;
- постановке целей, задач и формулировке выводов;
- ведении, лечении пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2);
- обработке документации и создании компьютерной базы данных, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных результатов;
- изложении полученных результатов в виде диссертационной работы.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты исследования были доложены и обсуждены на конференциях:

1. Научная сессия Белорусского государственного медицинского университета, посвященная Дню белорусской науки «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 24 января 2019 г.), «Современные подходы в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого T1-3N2M0 стадии с метастазами в медиастинальных лимфоузлах».

2. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Достижения и перспективы специализированной онкологической помощи в г. Минске» (Минск, 15 ноября 2019 г.), «Непосредственный противоопухолевый эффект неоадьювантной полихимиотерапии (цисплатин + винорелбин) у пациентов с немелкоклеточным раком легкого III (N2) стадии».

3. Научно-практическая конференция АДИОР СНГ и ЕА «Рак легкого – современные горизонты» (online, 23 ноября 2020 г.), «Выживаемость пациентов немелкоклеточным раком легкого III (N2) стадии у радикально оперированных пациентов с использованием неоадьювантной и адьювантной химиотерапии комбинацией цисплатина и винорельбина».

4. Научная сессия Белорусского государственного медицинского университета, посвященная Дню белорусской науки «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 27 января 2021 г.), «Неоадьювантная полихимиотерапия у пациентов с немелкоклеточным раком легкого с поражением региональных лимфоузлов (N2)».

5. Внеочередной XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им Н.Н. Трапезникова, посвященный 25-летию I Съезда АДИОР (online, 7–9 апреля 2021 г.), «Комплексное лечение пациентов НМРЛ III (N2) стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов с использованием неоадьювантной и адьювантной полихимиотерапии. Факторы прогноза».

Опубликование результатов диссертации

Основные положения диссертации опубликованы в 9 печатных работах (3 статьях в медицинских журналах, включенных в перечень научных изданий Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, 5 тезисах докладов, 1 инструкции по применению). По материалам исследования разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению № 185–1220 от 31.03.2021 года «Метод прогнозирования исхода заболевания при немелкоклеточном раке легкого III (N2) стадии», получено 4 акта о внедрении.

Общее количество авторских листов опубликованных статей – 2,15.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке и состоит из введения, общей характеристики работы, 4 глав, заключения, библиографического списка, списка использованных источников, включающего 118 источников (из них 4 русскоязычных и 114 на иностранном языке), списка публикаций автора, приложений. Работа изложена на 112 страницах, иллюстрирована 34 таблицами и 51 рисунком.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Исследование посвящено проблеме лечения пациентов местно-распространенным НМРЛ. В работу включено 133 пациента, которые лечились на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Данные были получены в результате изучения историй болезни, протоколов хирургических вмешательств, карт амбулаторного наблюдения и данных белорусского канцер-регистра.

В исследование включены пациенты, соответствовавшие следующим критериям: возраст пациентов от 30 до 75 лет, статус пациента по шкале Карновского 70% и более, морфологически верифицированный диагноз НМРЛ, наличие поражения медиастинальных лимфоузлов по данным МСКТ ОГК (размеры короткой оси лимфоузла более 1 см) на стороне опухоли, гистологически верифицированное поражение лимфоузлов (N2), распространенность опухолевого процесса по системе TNM 8 для рака легкого – T1-4N2M0 IIIA – IIIB стадии, при этом опухоли, имеющие дескриптор T4, включены в исследование только на основании их размера, а инвазия в структуры средостения – отсутствовала.

Сформировано 2 группы пациентов: исторического контроля и исследуемая, совпадающие по критериям включения в исследование и отличающиеся по методу лечения.

Исследование состояло из нескольких этапов. На первом этапе у 42 пациентов оценивались токсические реакции. На втором этапе произведена клинико-рентгенологическая оценка распространенности опухолевого процесса после проведенных 2 курсов нПХТ по критериям RECIST 1.1. На третьем этапе у пациентов без прогрессирования болезни проведено радикальное хирургическое вмешательство с последующей аПХТ. Последний этап исследования включал анализ основных изучаемых показателей в группах, а также их сравнение между собой.

Проверка на соответствие нормальному распределению Гаусса проводилась с использованием теста Шапиро-Уилка. Для проверки нулевой гипотезы в случае нормального распределения был использован t-критерий Стьюдента, для параметров, не соответствующих нормальному распределению, – U тест Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Расчет выживаемости проводился методом Kaplan-Meier, а сравнение выживаемости в различных группах – по методу с использованием log-rank теста. Факторы прогноза исследовались с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Для определения прогностических факторов был использован алгоритм пошагового отбора stepwise.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программного обеспечения SPSS for Windows, v.17, R v. 3.4.4. с использованием пакетов rms и survival.

Группа исторического контроля

В контрольную группу включен 91 пациент НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2), проходивший обследование и лечение в 1997–2015 гг. на базе онкологического (торакального) отделения РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Всем исследуемым пациентам проведено комплексное лечение: на первом этапе выполнялось радикальное хирургическое вмешательство, на втором – курсы аПХТ. Количество курсов разнилось от 1 до 4. Возраст пациентов варьировал от 38 до 74 лет (56,8 лет в среднем), среди них – 82 (90,1%) мужчины и 9 (9,9%) женщин.

Морфологическая верификация из рентгенологически определяемых пораженных медиастинальных лимфоузлов получена после хирургического лечения по результатам окончательного гистологического исследования. Наиболее представленным гистологическим вариантом являлся плоскоклеточный рак – 60 (65,9%), аденокарцинома встречалась у 21 (23,1%) пациента, поражение 1 группы лимфоузлов средостения отмечена в 47 (51,6%) случаях, 2 групп – в 25 (27,5%), 3 и более групп – в 19 (20,9%), а поражение лимфоузлов характеризовалось как «bulky»-поражение в 64 (70,3%) случаях. Под «bulky»-поражением подразумевается увеличение лимфоузлов свыше 2 см или сливной характер роста нескольких групп между собой. Наиболее часто поражаемыми группами лимфоузлов стали: нижние паратрахеальные – 51 (56,1%), субкаринальные – 45 (49,5%) и верхние паратрахеальные – 34 (37,4%).

Группа проспективного исследования

В проспективную группу включено 42 пациента НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2), проходивших обследование и лечение в 2003–2020 гг. на базе онкологического торакального отделения РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Всем планировалось комплексное лечение с проведением на первом этапе 2 курсов нПХТ по схеме цисплатин 100 мг/м² в 1-й день и винорелбин 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни, на втором – радикальной операции и на третьем – 2 циклов адьювантной ПХТ по аналогичной схеме. Возраст пациентов варьировал от 32 до 69 лет (56 лет в среднем), среди них – 37 мужчин и 5 женщин.

Морфологическая верификация из пораженных медиастинальных лимфоузлов достигнута в 92,8% случаев. В качестве способа верификации наиболее часто использовалась: медиастиноскопия – 22 (52,5%), торакоскопия – 14 (33,3%), торакотомия – 3 (7,1%), а в 3 (7,1%) случаях верификация не получена, такие пациенты включены на основании бесспорных данных МСКТ ОГК и наличия

верификации из первичной опухоли, а поражение было подтверждено гистологически после радикального хирургического вмешательства.

Преобладающим гистологическим типом опухоли являлся плоскоклеточный рак, установленный у 28 (66,7%) пациентов. У 31 (73,8%) пациента были поражены 2 и более групп медиастинальных лимфоузлов. Наиболее часто метастазы локализовались в нижних паратрахеальных лимфоузлах – 35 (83,4%) пациентов, в субкаринальных лимфоузлах – 28 (66,7%) и в верхних паратрахеальных лимфоузлах – 11 (26,2%).

Результаты клинического исследования

Непосредственные результаты неoadьювантной химиотерапии. Изучение токсичности нПХТ

В исследуемой группе у 42 пациентов проведено 84 курса ПХТ (цисплатин + винорелбин). При оценке токсичности используемой схемы изучались показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, а также сведения о самочувствии пациентов на основании дневников врачебных наблюдений за пациентами. К изучаемым признакам относились: уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, креатинина, АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубина, тошнота и рвота, диарея, головная боль, головокружение, боли и парестезии, нарушение функции сердца, тахикардия, бронхоспазм. Оценка произведена в соответствии с международными критериями СТСАЕ v5.

Тяжелые токсические проявления 4–5-й степени не были отмечены у пациентов. Явления токсичности 3-й степени описаны в 6 (14,3%) случаях, 2-й степени – в 15 (35,7%), 1-й степени – в 18 (42,9%). Всего у 3 (7,1%) пациентов не было токсических проявлений нПХТ, при этом на долю 0–1-й и 0–2-й степени токсичности пришлось 21 (50,0%) и 36 (85,7%) наблюдений, соответственно. По гематологическим критериям у 4 (9,5%) пациентов не было осложнений. Явления токсичности 3-й степени отмечены в 3 (7,1%) случаях, 2-й степени – в 11 (26,2%), 1-й степени – в 24 (57,1%).

Среди лабораторных тестов токсичность 3-й степени отмечена у 3 (7,1%) пациентов в отношении тромбоцитопении и повышения уровня ЩФ, к наиболее часто встречающимся осложнениям 2-й степени относились: повышение уровня ЩФ у 6 (15,0%) пациентов, лейкопения у 5 (11,9%) и снижение гемоглобина у 4 (9,5%). Наиболее часто встречающиеся проявления токсичности 1-й степени: повышение уровня креатинина – 18 (42,9%), АЛТ – 16 (38,1%), ЩФ – 11 (27,5%).

Среди клинических признаков токсических проявлений нПХТ наиболее частым являлись тошнота и рвота 1-й степени в 7 (16,7%), 2-й в 7 (16,7%) и 3-й в 3 (7,1%) случаях. Головные боли 1-й степени выявлены у 2 (4,8%) пациентов.

Суммируя вышеизложенную информацию, можно утверждать, что наиболее часто у пациентов отмечены повышение уровня креатинина (47,6%), ЩФ (47,5%), АЛТ (38,1%), а также тошноты и рвоты (40,5%). Несмотря на высокую частоту токсических проявлений ПХТ наиболее тяжелые реакции 3-й степени встречаются редко (до 7,1% – тошнота и рвота).

Объективный рентгенологический эффект неoadъювантной полихимиотерапии

В исследуемой группе всем пациентам проведено 2 курса нПХТ в полном объеме. Летальных исходов или тяжелых токсических реакций, способных корректировать план лечения, не было. По результатам контрольного обследования проводилась оценка объективного ответа опухоли и метастазов в медиастинальных лимфоузлах по международной системе RECIST 1.1.

Согласно полученным данным у 3 (7,1%) пациентов отмечено прогрессирование опухолевого процесса (у 2 – рост опухоли более 25%, у 1 пациента – появление метастазов в головном мозге), в 16 (38,1%) случаях установлена стабилизация, в 23 (54,8%) – частичная регрессия, полного ответа зарегистрировано не было.

Оценивая эффект проведенного лечения в отношении только опухоли или только метастазов в медиастинальных лимфоузлах у пациентов с частичной регрессией, выявлен полный ответ в 2 (4,8%) и 8 (19,0%) случаях, соответственно.

Непосредственные результаты хирургического лечения после нПХТ

Пациенты НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) со стабилизацией и частичной регрессией опухоли после нПХТ (n = 39) подверглись радикальному хирургическому лечению. В структуре оперативных вмешательств преобладали пневмонэктомии 26 (66,7%), у 12 (31%) пациентов проведены бронхопластические вмешательства, комбинированные операции выполнены в 35 (89,7%) случаях, наиболее часто требовалась резекция перикарда – 21 (53,8%), предсердия – 4 (10,3%) и верхней полой вены (ВПВ) – 3 (7,7%) случаев.

Послеоперационные осложнения отмечены у 3 пациентов: бронхиальный свищ в 2 (5,1%) случаях и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в 1 (2,6%), которая послужила причиной послеоперационной летальности у 1 (2,6%) пациента на 7-е сутки послеоперационного периода.

Отдаленные результаты комплексного лечения НМРЛ III (N2) с использованием нПХТ и аПХТ

Показатели общей 5-летней выживаемости в исследуемой и контрольной группе составили $41,7 \pm 8,3\%$ и $25,6 \pm 4,6\%$, различия выживаемости статистически не значимы ($p = 0,4$).

Был проведен подгрупповой анализ для пациентов, перенесших радикальную операцию. Послеоперационная летальность в исследуемой группе не учитывалась, так как в группе контроля с аПХТ эти пациенты естественным образом не попадали. Общая 5-летняя выживаемость пациентов, перенесших комплексное лечение, составила с использованием нПХТ и аПХТ $44,9 \pm 8,7\%$.

В исследуемой группе все 39 пациентов получили в неоадьювантном режиме по 2 курса полихимиотерапии, а в адьювантном режиме запланированные еще 2 курса получили только 22 (56,4%) человека. Только 1 курс аПХТ проведен в 5 (12,8%) случаях. Причиной непроведения запланированного объема аПХТ послужила неявка пациентов, что расценивалось как отказ от лечения. Поэтому мы проанализировали показатели отдаленных результатов лечения НМРЛ III (N2) стадии в зависимости от завершенности запланированной терапии. Общая 5-летняя выживаемость пациентов в зависимости от количества проведенных курсов ПХТ статистически значимо отличалась в группах с 2 курсами ПХТ и 4 курсами ПХТ и составила $21,8 \pm 13,4\%$ и $61,2 \pm 11,7\%$ ($p = 0,007$) соответственно. Приведенные данные без учета послеоперационной летальности.

Непосредственные результаты комплексного лечения НМРЛ III (N2) в группе исторического контроля (хирургическое вмешательство + аПХТ)

Группу исторического контроля составили 91 пациент НМРЛ III (N2) стадии, которым на первом этапе лечения выполнено радикальное хирургическое лечение. Наиболее часто в качестве объема хирургического вмешательства выполнялась пневмонэктомия – 65 (71,4%), комбинированные операции выполнены у 26 (28,6%) пациентов, основной резецируемой структурой являлся перикард – 14 (15,4%). Бронхопластические вмешательства выполнены у 15 (16,5%) пациентов. В послеоперационном периоде зарегистрированы осложнения в 9 (9,9%) случаях.

Отдаленные результаты комплексного лечения НМРЛ III (N2) в группе исторического контроля (хирургическое вмешательство + аПХТ)

Общая 5-летняя выживаемость пациентов с НМРЛ III (N2) стадии, перенесших комплексное лечение с выполнением радикального оперативного лечения и аПХТ, составила $25,6 \pm 4,6\%$. Необходимо отметить, что не все из 91 пациента смогли полноценно провести запланированные 4 курса адьювантного лекарственного лечения, в результате чего образовалось 4 подгруппы, отличающиеся по количеству аПХТ от 1 до 4. Лучший показатель общей 5-летней выживаемости получен в подгруппе с 2 курсами аПХТ и составил $48,0 \pm 11,7\%$. В группе с одним курсом общая 5-летняя выживаемость не превысила $30 \pm 11,7\%$. Увеличение количества аПХТ до 3 и 4 также не привело к улучшению показателей общей 5-летней выживаемости. Однако полученные различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

Сравнительная характеристика непосредственных и отдаленных результатов двух вариантов комплексного лечения НМРЛ III (N2) стадии с и без использования нПХТ

Как было отмечено выше, проведение 2 курсов ПХТ препаратами платины и винорелбина в неоадьювантном режиме позволило в 16 (38,1%) случаях стабилизировать опухолевый процесс и в 23 (54,8%), практически у каждого второго пациента, добиться частичной регрессии. Причем в 2 (4,8%) случаях выявлен полный ответ в первичном очаге в легком и в 8 (19,0%) случаях в лимфоузлах средостения.

Кроме того, пациенты из проспективной группы в 54,7% случаев имели более распространенный процесс в пределах Т3-4, по сравнению с группой ретроспективного контроля, где в 62,7% преобладали опухоли в пределах Т1-2, различия статистически не значимы, $p = 0,063$. По количеству пораженных групп лимфоузлов средостения также менее благоприятная ситуация отмечена в проспективной группе, где в 73,7% случаев выявлено поражение двух и более групп лимфоузлов средостения против 48,4% случаев в ретроспективной группе ($p = 0,024$).

Исследуемые группы пациентов сопоставимы по объемам хирургических вмешательств, в подавляющем большинстве случаев выполнялись органосохраняющие операции в объеме пневмонэктомии (71,4% и 66,7%), в обеих группах органосохраняющие операции в объеме лоб- или билобэктомии выполнены лишь в 28,6% и 33,4%. Бронхопластические вмешательства, в основном, в виде резекции трахеи, были вдвое чаще использованы в проспективном исследовании – 12 (30,7%) и 15 (16,5%) соответственно, однако различия статистически не значимы ($p = 0,067$). В этой же группе практически каждому пациенту 35 (89,7%) были выполнены комбинированные операции. Чего нельзя отметить в группе исторического контроля, где количество комбинированных операций не превысило 26 (28,6%) случаев с выполнением резекции перикарда только у 14 (15,4%) пациентов.

Послеоперационные осложнения, которые можно связать с техникой выполнения оперативного пособия, в виде бронхиальных свищей, отмечены в обеих группах в минимальном количестве – у 6 (6,6%) человек из ретроспективного исследования и у 2 (5,1%) пациентов в проспективном.

Таким образом, проведение предоперационной химиотерапии не только не усугубило течение операции и послеоперационного периода, но и позволило выполнить адекватные хирургические пособия при более распространенных процессах в пределах первичного опухолевого очага без увеличения количества послеоперационных осложнений.

Общая 5-летняя выживаемость пациентов в зависимости от метода комплексного лечения статистически значимо отличалась в группах проспективного исследования (нПХТ + операция + аПХТ) и группе исторического контроля (операция + аПХТ) и составила $56,0 \pm 10,6\%$ и $25,6 \pm 4,6\%$, соответственно, ($p = 0,017$). Приведенные данные без учета послеоперационной летальности.

Факторы прогноза при комплексном лечении с неоадьювантной химиотерапией пациентов с немелкоклеточным раком легкого III (N2) стадии

Изучена 5-летняя выживаемость пациентов в зависимости от основных переменных базы данных по Каплану-Мейеру, включающие пол, возраст (до 55 лет и старше), гистологический тип НМРЛ (аденокарцинома и плоскоклеточный рак), размеры первичной опухоли (более 50 мм), количество групп пораженных медиастинальных лимфоузлов по данным МСКТ ОГК и/или патоморфологической оценке после хирургического вмешательства, в том числе сгруппированные показатели 2 и менее пораженных групп медиастинальных лимфоузлов против 3 и более, а также единичное ($n = 1$) и множественное поражение ($n > 1$) медиастинальных лимфоузлов по аналогичным критериям, характер поражения лимфоузлов («bulky»), объем хирургического вмешательства (лоб-, билобэтомии и пневмонэктомии), характер хирургического вмешательства (комбинированные операции и стандартные, а также наличие или отсутствие бронхопластических вмешательств), степень дифференцировки опухоли (1–2-й степени против 3-й), патоморфоз опухоли и медиастинальных лимфоузлов (0–2-й степени против 3–4-й), объективный ответ опухоли и метастазов в медиастинальных лимфоузлах по критериям RECIST 1.1, в том числе полная регрессия опухоли или метастазов в медиастинальных лимфоузлах после проведенной нПХТ, количественные показатели с разбитием на перцентили (25 и менее, 25–50, 50–75 и более 75) периферической крови перед хирургическим вмешательством (гемоглобин, СОЭ, лейкоциты, тромбоциты, ЛИИ), концентрации ферментов сыворотки крови (билирубин, креатинин, мочевины), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), критерий R (степень радикальности операции) не оценивался ввиду того что все хирургические вмешательства соответствовали критерию R0 и были выполнены радикально.

В результате анализа выживаемости по Каплану-Мейеру для дальнейшего регрессионного анализа по Коксу были отобраны переменные, влияние которых на выживаемость соответствовало критерию $p \leq 0,2$, для создания прогностической модели: патоморфоз опухоли и/или медиастинальных лимфоузлов, полная регрессия опухоли или метастазов в медиастинальных лимфоузлах после нПХТ по критериям RECIST 1.1, лейкоцитарный индекс интоксикации в зависимости от перцентилей абс. значений (< 75 , ≥ 75), степень дифференцировки опухоли

(Grad = 3/Grad1-2), гистологический тип опухоли (плоскоклеточный/аденокарцинома), уровень лейкоцитов крови в зависимости от перцентиля абс. значений (≤ 75 , > 75). В результате однофакторного регрессионного анализа по Коксу переменные гистологический тип опухоли и уровень лейкоцитов крови были исключены. Только одна из переменных (степень дифференцировки опухоли) продемонстрировала влияние на риск смерти на статистически значимом уровне $p < 0,05$. Из 4 оставшихся переменных только ЛИИ является количественной и может быть трансформирована на другой шкале. Тип шкалы зависит от формы связи $\ln$ относительного риска от данной переменной. Для определения формы связи ЛИИ и $\log$ (HR) была использована кубическая сплайн-функция с 3 ядрами. Модель с трансформированной переменной стала статистически значимой ($p = 0,0426$).

После выявления предиктора ЛИИ, статистически значимо ($p = 0,0091$) влияющего на выживаемость пациентов, в одномерную модель с ЛИИ были последовательно добавлены другие оставшиеся переменные, в результате чего получено 4 модели. Адекватность полученных вложенных моделей 2–4 оценивалась с помощью статистики «-2LL».

Выбрана статистически значимая модель, которая включает переменные ЛИИ и полную регрессию опухоли или метастазов в медиастинальных лимфоузлах после нПХТ.

Согласно полученной модели наименьший риск имеет пациент с минимальным значением $LI = 0,1$ при наличии полной регрессии опухоли. Его $\log$ функция риска определится по формуле 1.

$$\begin{aligned} \text{Log } (h(t)min) &= \beta_1 \times LI - \beta_2 \times CR = 1,9444 \times 0,1 - 1,5547 \times 1 = \\ &0,1944 - 1,5547 = -1,3603, \end{aligned} \quad (1)$$

где β_1, β_2 – регрессионные коэффициенты;

LI – лейкоцитарный индекс интоксикации;

CR – полная регрессия опухоли или метастазов в медиастинальных лимфоузлах.

Максимальный риск наблюдается у пациента со значением $LI \geq 1,5$ при недостижении полной регрессии опухоли после нПХТ:

$$\text{Log } (h(t)max) = 1,9444 \times 1,5 - 1,5547 \times 0 = 2,916$$

Значение относительного риска для пациентов с максимальным и минимальным риском смерти составит:

$$HR = \exp (\text{Log} (h(t)_{\max})) / \exp (\text{Log} (h(t)_{\min})) = \exp (2,916) / \exp (-1,3603) = 71,974.$$

Таким образом, у пациентов, у которых в результате нПХТ не наступала полная регрессия опухоли или метастазов в медиастинальных лимфоузлах и уровень ЛИИ составлял $\geq 1,5$, вероятность смерти в единицу времени на протяжении всего периода наблюдения в 72 раза выше, чем у пациентов, имеющих минимальный риск.

Для определения групп с неблагоприятным и благоприятным прогнозом значения линейного предиктора PI в модели 2 были разбиты на 2 интервала. Значения PI в первом интервале составили $0 < PI < 1,9$ и характеризовались благоприятным прогнозом, а во втором интервале – $PI \geq 1,9$ и соответствовали плохому прогнозу.

При наличии неблагоприятных факторов прогноза все пациенты умерли в течение 26 месяцев. При благоприятном прогнозе 5-летняя выживаемость составила $62,6 \pm 10,1\%$ ($p = 0,0001$).

Алгоритм лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2)

Этап 1. До начала специального лечения пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов обследование должно включать все возможные существующие методы диагностики, в том числе МСКТ ОГК, ФБС, УЗИ ОБП, ПЭТ КТ всего тела, МРТ ГМ, по завершении исследования показано получение верификации из рентгенологически пораженных медиастинальных лимфоузлов при помощи эндобронхиальной ультрасонографии, видеомедиастино-, видеоторакоскопии или, при необходимости, диагностической торакотомии.

Этап 2. Первым этапом специального лечения проводится два курса ПХТ препаратами платины и винорелбина с перерывом между курсами 3 недели.

Этап 3. После завершения нПХТ у пациентов производится контрольное обследование, включающее МСКТ ОГК или ПЭТ КТ всего тела и ФБС. Оценка эффекта проведенного лечения по системе RECIST 1.1. У пациентов со стабилизацией или регрессией опухоли определяется прогноз выживаемости на основании таких прогностических факторов как степень регрессии опухоли и/или медиастинальных лимфоузлов и значение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ):

– благоприятному прогнозу соответствуют значения ЛИИ $< 1,5$ или наличие полной регрессии опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения;

– неблагоприятному прогнозу соответствуют значения ЛИИ $\geq 1,5$ и отсутствие полной регрессии первичной опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения.

При благоприятном прогнозе показано продолжение комплексного лечения с радикальной операцией и 2 курсами аПХТ с ожидаемой 5-летней выживаемостью 62,3%. При неблагоприятном прогнозе пациенты не переживают 3-летний срок наблюдения, поэтому проведение радикальной операции не целесообразно.

Этап 4. Радикальная операция.

При резектабельном процессе выполняется радикальная операция с медиастинальной лимфодиссекцией на стороне поражения, при необходимости возможно выполнение комбинированной операции с резекцией смежных структур средостения. После удаления препарата маркируются удаленные группы лимфоузлов, опухоль, края отсечения препарата.

Этап 5. Адьювантная полихимиотерапия.

аПХТ проводится с 14-х суток послеоперационного периода, при отсутствии послеоперационных осложнений, но не позднее 6 недель от момента операции, в случае необходимости коррекции состояния пациента. Схема и режим введения химиопрепаратов соответствуют таковым для нПХТ и описаны в главе материалы и методы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Разработанный новый метод комплексного лечения пациентов НМРЛ III стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2), включающий 2 курса неоадьювантной ПХТ препаратами цисплатин 100 мг/м² в 1-й день и винорелбин 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни, радикальную операцию (R0) и 2 курса аПХТ в прежнем режиме удовлетворительно переносится пациентами. Гематологическая токсичность и токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта 3-й степени отмечались у 14,3% пациентов и не требовали прерывания курса химиотерапии [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

2. Объективный эффект от проведенной нПХТ укладывался в рамки стабилизации или частичной регрессии в 38,1 и 54,8%, соответственно. Частота прогрессирований при этом не превышала 7,1%. Полная регрессия в исследовании не отмечена, однако развивалась отдельно в первичной опухоли или медиастинальных лимфоузлах в 4,8 и 19,0% случаях, соответственно [1, 2, 5, 6].

3. Общая 5-летняя выживаемость пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) в группе комплексного лечения с использованием нПХТ, радикального хирургического вмешательства и аПХТ составила $56,0 \pm 10,6\%$, что статистически значимо лучше выживаемости пациентов, которым проведено радикальное хирургическое вмешательство в

сочетании с адъювантной полихимиотерапией – $25,6 \pm 4,6\%$ ($p = 0,017$) [2, 3, 6, 7, 8, 9].

4. Разработана прогностическая модель для пациентов с НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов средостения (N2), которым проведена нПХТ, включающая такие факторы прогноза, как наличие полной регрессии в опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения и значение лейкоцитарного индекса интоксикации. При наличии неблагоприятных факторов прогноза (отсутствие полной регрессии в опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения и значение ЛИИ $\geq 1,5$) все пациенты умерли в течение 26 месяцев. В группе пациентов с благоприятным прогнозом 5-летняя выживаемость составила $62,6 \pm 10,1\%$ ($p = 0,0001$) [3, 7, 8, 9].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Пациентам НМРЛ с верифицированным поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) следует проводить комплексное лечение с использованием предоперационной химиотерапии: 2 курса препаратами цисплатин 100 мг/м^2 в 1-й день и винорелбин 30 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни. Через 3 недели после ее завершения необходимо оценить объективный эффект по RECIST1.1 и определить лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) для установления группы прогноза. При благоприятном прогнозе (ЛИИ $< 1,5$ или наличие полной регрессии в опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения по RECIST1.1) показано продолжение комплексного лечения с выполнением радикальной операции с последующими 2 курсами аПХТ по той же схеме через 2–6 недель после даты операции. При неблагоприятном прогнозе (ЛИИ $\geq 1,5$ и отсутствие полной регрессии опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения) – выполнение радикальной операции нецелесообразно, так как не улучшает показатели выживаемости пациентов [9].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Демидчик, Е. Ю. Эффективность индукционной (неoadьювантной) химиотерапии комбинацией цисплатина и винорельбина у пациентов с немелкоклеточным раком легкого III (N2) стадии / Е. Ю. Демидчик, В. П. Курчин // Онколог. журн. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 79–86.
2. Демидчик, Е. Ю. Комплексное лечение операбельных пациентов с немелкоклеточным раком легкого III (N2) стадии с неoadьювантной и адьювантной полихимиотерапией с использованием цисплатина и винорельбина / Е. Ю. Демидчик, В. П. Курчин // Онколог. журн. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 44–49.
3. Демидчик, Е. Ю. Факторы прогноза при комплексном лечении с неoadьювантной химиотерапией пациентов с немелкоклеточным раком легкого с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) / Е. Ю. Демидчик, В. П. Курчин // Здоровоохранение. – 2021. – № 10. – С. 64–70.

Тезисы докладов

4. Демидчик, Е. Ю. Непосредственный эффект неoadьювантной химиотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого T1-3N2M0 IIIA стадии / Е. Ю. Демидчик, В. П. Курчин, О. Г. Савченко // X Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений всесвітньому дню боротьби з раком : тез. науч. докл., Київ, Україна, 31 січня – 1 лютого 2019 г. – [Опубл. в журн.] Онкологія. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 89.
5. Демидчик, Е. Ю. Неoadьювантная химиотерапия комбинацией цисплатина и винорельбина у пациентов с немелкоклеточным раком легкого III (N2) стадии / Е. Ю. Демидчик, В. П. Курчин // XI Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тез. докл., Казань, 23–25 апр. 2020 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2020. – Т. 8, № 2, прил. – С. 178–179.
6. Неoadьювантная химиотерапия комбинацией цисплатина и винорельбина у пациентов с немелкоклеточным раком легкого III (N2) стадии у радикально оперированных пациентов / Е. Ю. Демидчик, В. П. Курчин, В. Т. Малькевич, А. В. Подобед // Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы, посвящ. 60-летию каф. онкологии БелМАПО, Минск, 12 нояб. 2020 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4, прил. на CD-диске. – С. 25. – 1 электрон. опт. диск.
7. Демидчик, Е. Ю. Комплексное лечение пациентов с НМРЛ III (N2) стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов с использованием неoadьювантной полихимиотерпии. Факторы прогноза / Е. Ю. Демидчик, В. П. Курчин //

Внеочередной XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тез. докл., Москва, 7–9 апр. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2021. – Т. 9, № 1, прил. – С. 485.

8. Демидчик, Е. Ю. Комплексное лечение немелкоклеточного рака легкого с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) с использованием неoadъювантной полихимиотерапии / Е. Ю. Демидчик, В. П. Курчин, С. А. Еськов // Современные тенденции в лечении опухолей кожи и мягких тканей : тез. докл. науч.-практ. конф., Минск, 24 дек. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2021. – Т. 15, № 3, прил. на CD-диске. – С. 13–14. – 1 электрон. опт. диск.

Инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь

9. Метод прогнозирования исхода заболевания при немелкоклеточном раке легкого III (N2) стадии : инструкция по применению № 185-1220 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 31.03.2021 / сост.: В. П. Курчин, Е. Ю. Демидчик. – Минский р-н, 2021. – 6 с.

РЭЗІЮМЭ

Дзямідчык Яўген Юр'евіч

Перааперацыйная хіміятэрапія ў комплексным лячэнні нядробнаклетачнага раку лёгкага III (N2) стадыі

Ключавыя словы: неаад'ювантная поліхіміятэрапія, комплекснае лячэнне, нядробнаклетачны рак лёгкіх, медыястынальныя лімфавузлы.

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць лячэння пацыентаў, хворых на нядробнаклетачны рак лёгкага (НДРЛ) з паражэннем медыястынальных лімфавузлоў (N2), шляхам камбінацыі неад'ювантай поліхіміятэрапіі (нПХТ), радыкальнага хірургічнага ўмяшання і ад'ювантай поліхіміятэрапіі (аПХТ).

Матэрыял і метады даследавання: матэрыялам для даследавання паслужылі даныя 133 пацыентаў НДРЛ з паражэннем медыястынальных лімфавузлоў (N2), якія атрымалі лячэнне ў 1997–2020 гг. у РНПЦ АМР імя М.М. Аляксандрава.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Упершыню распрацаваны новы метады комплекснага лячэння пацыентаў НДРЛ з паражэннем медыястынальных лімфавузлоў (N2), які ўключае 2 курсы нПХТ прэпаратамі цысплацін 100 мг/м² у 1-шы дзень і вінарэльбін 30 мг/м² у 1-шы і 8-мы, хірургічнае ўмяшанне і 2 курсы аПХТ у ранейшым рэжыме. Цяжкія нежаданыя рэакцыі адзначаны ў 14,3%.

Аб'ектыўны эфект ад праведзенай нПХТ укладваўся ў рамкі стабілізацыі або частковай рэгрэсіі ў 38,1 і 54,8% адпаведна. Частата прагрэсавання пры гэтым не перавышала 7,1%.

Распрацавана прагнастычная мадэль для пацыентаў з НДРЛ з паражэннем медыястынальных лімфавузлоў (N2), якім праведзена нПХТ, што ўключае такія фактары прагнозу, як наяўнасць поўнай рэгрэсіі пухліны або метастазаў у лімфавузлах міжсцення і значэнне лейкацытарнага індэкса інтаксікацыі. Пры наяўнасці неспрыяльных фактараў прагнозу (адсутнасць поўнай рэгрэсіі пухліны або метастазаў у медыястынальных лімфавузлах і значэнне ЛПІ $\geq 1,5$) усе пацыенты памерлі на працягу 26 месяцаў. У групе пацыентаў са спрыяльным прагнозам 5-гадовая выжывальнасць склала $62,6 \pm 10,1\%$ ($p = 0,0001$).

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі працы ўкаранёны ў практыку ў РНПЦ АМР імя М.М. Аляксандрава і Мінскага гарадскога клінічнага анкалагічнага цэнтры, у навучальны працэс кафедры анкалогіі Беларускай медыцынскай акадэміі паслядыпломнай адукацыі і Беларускага дзяржаўнага медыцынскага ўніверсітэта.

Галіна выкарыстання: анкалогія, таракальная хірургія, сістэма вышэйшай медыцынскай адукацыі.

РЕЗЮМЕ

Демидчик Евгений Юрьевич

Периоперационная химиотерапия в комплексном лечении немелкоклеточного рака легкого III (N2) стадии

Ключевые слова: неоадьювантная полихимиотерапия, комплексное лечение, немелкоклеточный рак легкого, медиастинальные лимфоузлы.

Цель исследования: повысить эффективность лечения пациентов немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) путем комбинации неоадьювантной полихимиотерапии (нПХТ), радикального хирургического вмешательства и адьювантной полихимиотерапии (аПХТ).

Материал и методы исследования: материалом для исследования послужили данные 133 пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2), которым проведено лечение в 1997–2020 гг. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

Полученные результаты и их новизна. Впервые разработан новый метод комплексного лечения пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2), включающий 2 курса нПХТ препаратами цисплатин 100 мг/м² в 1-й день и винорельбин 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни, радикальное хирургическое вмешательство и 2 курса аПХТ в прежнем режиме. Тяжелые нежелательные токсические реакции отмечены у 14,3%.

Объективный эффект от проведенной нПХТ укладывался в рамки стабилизации или частичной регрессии в 38,1 и 54,8% соответственно. Частота прогрессирований при этом не превышала 7,1%.

Разработана прогностическая модель для пациентов с НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов средостения (N2), которым проведена нПХТ, включающая такие факторы прогноза, как наличие полной регрессии опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения и значение лейкоцитарного индекса интоксикации. При наличии неблагоприятных факторов прогноза (отсутствие полной регрессии опухоли или метастазов в медиастинальных лимфоузлах и значение ЛИИ $\geq 1,5$) все пациенты умерли в течение 26 месяцев. В группе пациентов с благоприятным прогнозом 5-летняя выживаемость составила $62,6 \pm 10,1\%$ ($p = 0,0001$).

Рекомендации по использованию: результаты работы внедрены в практику в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова и Минского городского клинического онкологического центра, в учебный процесс кафедры онкологии Белорусской медицинской академии последипломного образования и Белорусского государственного медицинского университета.

Область применения: онкология, торакальная хирургия, система высшего медицинского образования.

ABSTRACT

Demidchik Eugene Yur'evich

**Perioperative chemotherapy in the complex treatment of stage III (N2)
non-small cell lung cancer**

Keywords: neoadjuvant polychemotherapy, complex treatment, non-small cell lung cancer, mediastinal lymph nodes.

Purpose: to increase the effectiveness of treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with lesions of mediastinal lymph nodes (N2) by a combination of neoadjuvant polychemotherapy (nPCT), radical surgery and adjuvant polychemotherapy (aPCT).

Material and methods: the material for the study was the health information of 133 patients with NSCLC with lesions of mediastinal lymph nodes (N2), who were treated in 1997–2020 in the N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus.

The results and their novelty. For the first time, a new method of complex treatment of NSCLC with lesions of the mediastinal lymph nodes (N2) was developed, including 2 courses of nPCT with cisplatin 100 mg/m² on day 1 and vinorelbine 30 mg/m² on days 1 and 8, radical surgical intervention and 2 courses of aPCT in the same regimen. Severe adverse toxic reactions were noted in 14.3%.

The objective effect of the performed nPCT was within the framework of stabilization or partial regression in 38.1 and 54.8%, respectively. The rate of progression did not exceed 7.1%.

A prognostic model has been developed for patients with NSCLC with lesions of the mediastinal lymph nodes (N2) who underwent nPCT, including such prognostic factors as the presence of complete tumor regression or metastases in the lymph nodes of the mediastinum and the value of the leukocyte index of intoxication. In the presence of unfavorable prognosis factors (absence of complete tumor regression or metastases in mediastinal lymph nodes and LII value ≥ 1.5), all patients died within 26 months. In the group of patients with a favorable prognosis, the 5-year survival rate was $62.6 \pm 10.1\%$ ($p = 0.0001$).

Level of utilization: results of the study are used in N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk city clinical oncological center and in the training courses of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education and Belarusian State Medical University.

Application area: oncology, thoracic surgery, higher medical education system.

**ДЕМИДЧИК
ЕВГЕНИЙ ЮРЬЕВИЧ**

**ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО III (N2) СТАДИИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология

Ответственный за выпуск Е. Ю. Демидчик

Подписано в печать 03.10.2022. Формат 60x84¹/₁₆. Цифровая печать.
Гарнитура Таймс New Roman. Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,31.
Тираж 80 экз. Заказ 1146.

Издатель и полиграфическое исполнение:
государственное учреждение «Национальная библиотека Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/398 от 02.07.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/157 от 02.07.2014.

Пр. Независимости, 116, 220114, Минск.
Тел. (+375 17) 293 27 68. Факс (+375 17) 368 97 23. E-mail: edit@nlb.by.