

На правах рукописи



Костромицкий Дмитрий Николаевич

**Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии с применением
локальной гипертермии**

14.01.12—онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Томск–2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук
Завьялов Александр Александрович,

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор РАН
Старцева Жанна Александровна,

Официальные оппоненты:

Аллахвердиев Ариф Керимович

доктор медицинских наук,
Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения города Москвы
«Московский клинический научный центр
имени А.С. Логинова Департамента
здравоохранения города Москвы»,
заведующий отделением пульмонологии

Дыхно Юрий Александрович

доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Красноярский
государственный медицинский университет имени
профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации»
кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО,
профессор кафедры

Ведущая организация:

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» <http://www.onco.tninc.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



И.Г. Фролова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В течение последних трех десятилетий рак легкого занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности в России. При этом подавляющее большинство пациентов (60–70%) на момент установления диагноза имеют III стадию опухолевого процесса (Давыдов М.И., 2012; Старинский В.В., 2014).

Лечение больных с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) по-прежнему остается предметом исследований и дискуссий. Основным и единственно радикальным методом лечения НМРЛ является хирургический, однако 5-летняя выживаемость на протяжении последних десятилетий не претерпела существенных изменений и находится 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% (Давыдов М.И., 2010; Пикин О.В., 2012).

Улучшение результатов лечения только за счет увеличения объема хирургического вмешательства является малоуспешным решением проблемы. Прогрессирование заболевания проявляется как в виде рецидивов в локо-регионарной зоне, так и в виде развития отдаленных метастазов. В связи с этим в настоящее время активно развиваются методы комбинированного лечения НМРЛ, включающие рациональное сочетание радикального хирургического вмешательства с лучевой и/или лекарственной противоопухолевой терапией (Горбунова В.А., 2014; Трахтенберг А.Х., 2012; Guibert V., 2012; Hoestra S., 2010).

Применение лучевой терапии и химиотерапии на предоперационном этапе позволяет добиться непосредственного циторедуктивного эффекта в отношении первичной опухоли, медиастинальных лимфогенных и отдаленных гематогенных микрометастазов (LeChevalier T., 2013; Besse V., 2016; Stupp R., 2011). Проведенные исследования показали, что тримодальное лечение у больных НМРЛ III стадии достоверно улучшает 5-летнюю выживаемость более чем в 2 раза относительно только хирургического лечения (Albain K.S., 2010; Daly V.D.T., 2011). 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 (Koshy M., 2013).

Для повышения эффективности, как химиотерапии, так и лучевой терапии широко применяются модификаторы биологических реакций. Так, использование радиомодификаторов при облучении позволяет усилить повреждающее действие ионизирующего излучения на опухоль без увеличения лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани. В качестве радиомодификатора общепризнанным является использование локальной гипертермии. По данным литературы, термолучевое лечение в 1,5–2 раза чаще приводит к местному излечению, чем только лучевая терапия (Дарьялова С.Л., 2011; Бердов Б.А., 2010). Сочетанное применение лучевой терапии и гипертермии у больных неоперабельным НМРЛ обеспечивает надежный локорегионарный контроль и сокращает количество гематогенных метастазов, что позволяет в ряде случаев провести хирургическое лечение (Sakao S., 2012; Sakurai H., 2010; Sakurai H., 2014; Moon S.D., 2011).

Таким образом, дальнейшие исследования по поиску новых вариантов комбинированного лечения операбельного немелкоклеточного рака легкого и изучению переносимости проводимой многоступенчатой противоопухолевой терапии остаются актуальными и лежат в основе настоящей работы.

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 термoxимиолучевой терапии.
3. Изучить особенности течения послеоперационного периода у больных НМРЛ III стадии после комбинированного лечения с термoxимиолучевой 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 термoxимиолучевой 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 термoxимиолучевой 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 термoxимиолучевой 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 термoxимиолучевой терапии повышает частоту объективного ответа опухоли, что подтверждено увеличением случаев терапевтического патоморфоза III–IV степени.
3. Разработанный способ комбинированного лечения с использованием предоперационной термoxимиолучевой 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 сравниваемые 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., 2015 г., 2016 г.), на IX, X, XI конференциях молодых ученых-онкологов, посвященных 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.).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику отделения торакальной онкологии и радиотерапевтического отделения НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК. Получен патент на изобретение 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.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц и 17 рисунков. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 250 источников, из них 99 отечественных и 151 иностранных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика больных

Проведено ретро- и проспективное исследование по изучению эффективности и переносимости комбинированного лечения у 60 больных НМРЛ III стадии с морфологически верифицированным диагнозом, у которых соматическое состояние ECOG 0–2 балла позволило провести комбинированное лечение. В зависимости от вида предоперационного лечения больные были распределены на 3 группы методом «случай-контроль»:

I группа (ТХЛТ, основная группа) – термохимиолучевая терапия и радикальная операция (20 больных);

II группа (НАХТ) – неоадьювантная химиотерапия и радикальная операция (20 больных);

III группа (ПредЛТ) – предоперационная лучевая терапия и радикальная операция (20 больных).

Средний возраст больных составил $56,5 \pm 1,2$ лет, что соответствует статистическим данным о заболеваемости раком легкого. Соотношение мужчин и женщин в исследуемых группах – 7,8:1.

Распределение больных по стадиям в соответствии с международной классификацией TNM (8-е издание классификации TNM для рака легкого IASLC) представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распространенность 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%)

Во всех группах преобладали центральные формы рака: 13/20 (65,0±12,2%) случаев в группе ТХЛТ, 12/20 (60,0±11,7%) случаев в группе НАХТ и в 15/20 (75,0±12,9%) случаев в группе ПредЛТ. Периферический рак встречался реже: 7/20 (35,0±9,2%), 8/20 (40,0±9,9%) и 5/20 (25,0±7,7%) случаев соответственно.

Среди морфологических вариантов во всех группах наиболее часто встречался плоскоклеточный рак: в группе ТХЛТ – 12/20 (60,0±11,7%) больных, в группе НАХТ – 13/20 (65,0±12,1%) больных и в группе ПредЛТ – 13/20 (65,0±12,1%) больных. Несколько реже выявлялась аденокарцинома легких: в группе ТХЛТ – 6/20 (30,0±8,6%) больных, в группе

НАХТ – 4/20 (20,0±7,1%) больных и в группе ПредЛТ – 5/20 (25,0±7,9%) больных. Наименее редко встречался крупноклеточный рак: 2/20 (10,0±5,1%), 3/20 (15,0±6,2%) и 2/20 (10,0±5,1%) больных соответственно.

Таким образом, группы больных сопоставимы по полу, возрасту, клинико-анатомической форме опухоли, стадии и морфологическому типу опухоли ($p>0,05$), что позволило корректно провести сравнительный анализ результатов лечения.

Методы исследования

Диагноз устанавливался больным на основании данных клинического обследования, рентгенографии и спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, видеобронхоскопии с цито- и гистологическим исследованием биопсийного материала, трансторакальных пункций периферических опухолей, УЗИ печени и надпочечников. Остеосцинтиграфия и компьютерная томография головного мозга проводились при подозрении на метастатическое поражение костной системы и головного мозга. Каждому больному выполнялось исследование функции внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы (спирография, ЭКГ, Эхо ЭКГ).

Степень токсичности при проведении предоперационной химиотерапии определялась с помощью шкалы CTC–NCI, ранние и поздние лучевые реакции по шкале RTOG/EORTC (1995 г.).

Оценка эффекта проведенного предоперационного лечения проводилась через 3 недели по данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки с помощью оценочной шкалы RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, версия 1.1, 2009 г.). Согласно данным критериям оценивались размеры первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов. При исчезновении всех маркерных очагов эффект расценивался как полная регрессия (ПР); частичная регрессия (ЧР) устанавливалась при уменьшении суммы наибольших размеров очагов $>30\%$; прогрессирование фиксировалось при появлении нового очага или увеличении суммы наибольших размеров на 20% и более, стабилизация – в остальных случаях.

В послеоперационном периоде у всех больных проводилось плановое гистологическое исследование удаленного макропрепарата. Исследовались фрагменты из центра опухоли, с периферии и на границе с окружающей легочной тканью. Обязательному исследованию подвергалась линия резекции бронха. Для изучения терапевтического патоморфоза использовался гистостереометрический метод микроскопической оценки срезов. При необходимости проводилось иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани.

Методика комбинированного лечения больных раком легкого

На первом этапе комбинированного лечения больным I–II групп проводилось 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме Паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в 1-й день, Карбоплатин – расчет дозы по АУС 6 в/в в 1-й день.

В I и III группах комбинированное лечение включало курс предоперационной дистанционной лучевой терапии в режиме классического фракционирования по $2 \text{ Гр} \times 1$ раз в день, 5 дней в неделю до суммарной очаговой дозы 40 Гр .

Конвенциональная дистанционная лучевая терапия первичной опухоли и зон регионарного лимфогенного метастазирования проводилась на гамма-терапевтическом

аппарате «Theratron Equinox» (источник излучения – изотоп Co^{60} со средней энергией гамма квантов $E_{\gamma}=1,25$ МэВ) в статическом режиме.

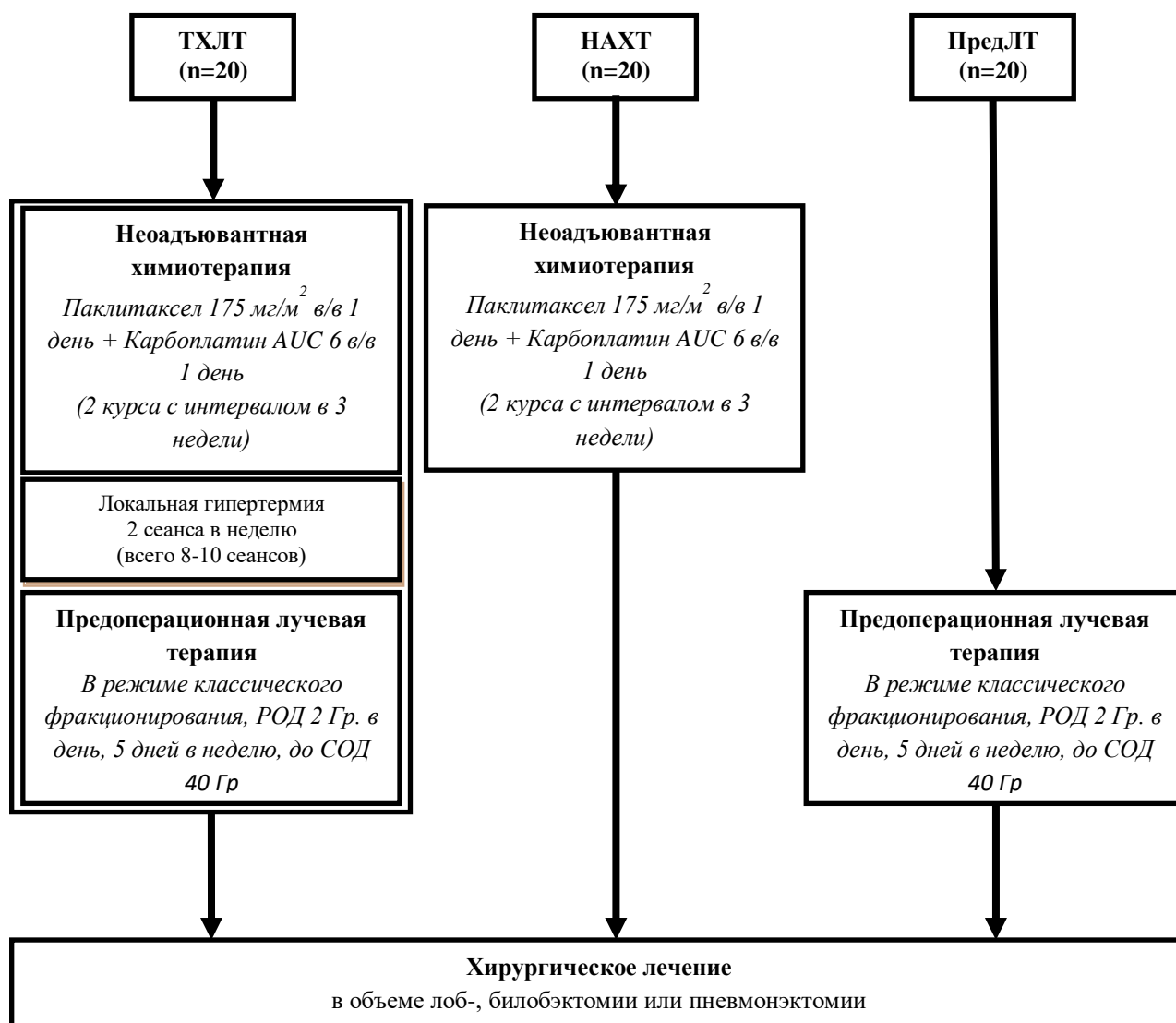


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Предлучевая подготовка включала в себя разметку и получение томографических данных с последующим планированием лучевой терапии. Спиральная компьютерная томография выполнялась на мультиспиральном томографе «Somatom Emotion–6».

Полученные СКТ-изображения использовались для определения расположения и объемов первичной опухоли, зон регионарного лимфогенного метастазирования, окружающих нормальных тканей и органов риска (спинной мозг, сердце). Клинический объем облучения (CTV) включал в себя первичный объем новообразования (GTV) с потенциальным микроскопическим распространением на легочную ткань, а так же лимфатические узлы средостения. Планируемый объем облучения (PTV) включал в себя CTV с отступом 8–12 мм для учета подвижности органов и неопределенностей укладки.

На основе полученных данных с помощью планирующей системы «ХiО» проводилось дозиметрическое планирование распределения дозы облучения. Размер, количество и

направление полей облучения выбирались в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Больным основной группы одновременно с химиолучевой терапией проводилась локальная гипертермия по схеме: 2 раза в неделю, продолжительность сеанса 60 мин при температуре до 42°C. Количество процедур 8–10 сеансов. Для локальной гипертермии использовался аппарат Celsius TSC (рабочая частота 13,56 МГц и мощность до 600 Вт).

Хирургическое лечение являлось основным этапом комбинированного лечения во всех группах и проводилось через 3 недели после завершения предоперационного лечения. Объем оперативных вмешательств представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Объем оперативных вмешательств, 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%)

Методы статистической обработки

Работа выполнена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288) на основании разрешения локального комитета по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Компьютерная статистическая обработка данных проводилась при помощи программы R v 2.7.1. (Statistica 7.0). Анализ независимых качественных данных проводился при помощи критерия χ^2 . В случае неприменимости критерия, если ожидаемая частота хотя бы одного значения меньше 5, использовался точный критерий Фишера. При анализе показателей, имеющих более двух градаций признака, учитывался эффект множественного сравнения при помощи поправки Бонферрони.

Описание количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения (оценивалось критерием Шапиро-Уилка), проводилось при помощи медианы и квартилей. Сравнение независимых показателей осуществлялось при помощи критерия Манна-Уитни. При анализе нескольких групп исследования проводился попарный анализ критерием Манна-Уитни с учётом множественного сравнения поправкой Бонферрони.

Для построения кривых выживаемости использовался метод Каплана-Мейера (моментный метод). Считалось, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имеет статистически значимые различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Непосредственная эффективность предоперационного лечения

Общая эффективность ТХЛТ составила 70% и была выше, чем при использовании НАХТ – 40% и ПредЛТ – 35% (табл. 3). Однако статистически значимых различий получено не было. Следует отметить, что только в группе с ТХЛТ была достигнута полная регрессия опухоли (10%) и ни в одном случае не было зафиксировано прогрессирование заболевания.

Полученные результаты согласуются с общемировыми данными об общей эффективности предоперационной терапии, которая варьирует в пределах 38,5–56% (Pisters K., 2015; Ahmed S., 2011).

Таблица 3 – Эффективность предоперационного лечения, абс.ч. (%)

Эффективность терапии	ТХЛТ (n=20)	НАХТ (n=20)	ПредЛТ (n=20)	Р
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 $\chi^2=12,06$

Осложнения предоперационной терапии

У больных I–II групп из непосредственных побочных реакций химиотерапии (табл. 4) наиболее часто встречались переходящая алопеция (57,5±7,8%) и артралгия/миалгия (37,5±7,6%), что связано с фармакологическими особенностями паклитаксела. Гематологическая токсичность в основном проявлялась лейкопенией (22,5±6,6%), уровень тромбоцитопении (17,5±6,0%) был несколько ниже. Из негематологических осложнений встречалась гепатотоксичность (10,0±4,7%) и реже проявления нефротоксичности (7,5±4,1%). Аллергические реакции характеризовались кожными высыпаниями по типу крапивницы и сопровождалась кожным зудом (5,0±3,4%). Необходимо отметить, что во всех случаях выраженность симптомов соответствовала I–II степени. Значимых отличий в сравниваемых группах выявлено не было (p>0,05).

Таблица 4 – Токсичность химиотерапии, абс.ч. (%)

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

Таким образом, при проведении химиотерапии по схеме паклитаксел/карбоплатин выявлен приемлемый профиль токсичности и удовлетворительная переносимость. Развившиеся осложнения носили кратковременный, нестойкий характер и достаточно хорошо купировались назначением симптоматической терапии, что согласуется с данными литературы (Переводчикова Н.И., 2011; Hardy D., 2010).

При проведении предоперационной лучевой терапии у больных I и III групп наиболее часто встречались общие лучевые реакции (табл. 5), 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 и диагностировались только при проведении ЭКГ и рентгенологических исследований. Статистически значимых различий по уровню лучевых реакций в группах не отмечено ($p > 0,05$).

Таблица 5 – 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 оказывала отрицательного влияния на проводимое противоопухолевое лечение. Развившиеся реакции были не 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.

Послеоперационные осложнения

При проведении комбинированного лечения осложнения в послеоперационном периоде (табл. 6) возникли у 12 ($20,0 \pm 5,1\%$) больных, статистически достоверных различий по частоте и характеру наблюдавшихся осложнений в сравниваемых группах выявлено не было ($p > 0,05$). Таким образом, применение предоперационной ТХЛТ существенного влияния на течение послеоперационного периода не оказывало ($p > 0,05$).

При анализе структуры и характера осложнений отмечено, что послеоперационная пневмония оставшейся доли легкого была выявлена у 3 ($5,0 \pm 2,8\%$) больных. 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., 2013; Беялова Н.С., 2011).

Развитие гемотораксов у 3 ($5,0 \pm 2,8\%$) больных было связано, по нашему мнению, с общей гематологической супрессией после химиотерапии, лучевыми реакциями со стороны плевры и травматичностью комбинированных операций. Во всех случаях потребовалось проведение торакоскопии с целью санации плевральной полости. Полученные результаты согласуются с литературными данными (Fujita S., 2016; Venuta F., 2012).

Частота возникновения таких грозных гнойно-септических осложнений, как формирование бронхиального свища ($3,3 \pm 2,3\%$) с последующим развитием эмпиемы плевры ($3,3 \pm 2,3\%$) в сравниваемых группах существенно не отличалась и разница статистической достоверности не имела ($p > 0,05$). 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., 2010; Venuta F., 2012).

Таблица 6 – Характер послеоперационных осложнений, абс.ч. (%)

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

Послеоперационная летальность

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 с 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.

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., 2014; Трахтенберг А.Х., 2010). Несмотря на определенную тенденцию к увеличению летальности в группе с ПредЛТ, статистически значимой достоверности относительно группы ТХЛТ и НАХТ получено не

было. Проведение термохимиолучевой терапии не оказывало влияния на послеоперационную летальность ($p>0,05$).

Лечебный патоморфоз опухоли

Лечебный патоморфоз IV степени был выявлен только после ТХЛТ у 2/20 (10,0±6,7%) больных с морфологически подтвержденной аденокарциномой легкого (табл. 7). В группах НАХТ и ПредЛТ случаев полного патоморфологического ответа выявлено не было.

Таблица 7 – Лечебный патоморфоз по группам, 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%)	---	---

Примечание: АК – аденокарцинома, ПР – плоскоклеточный рак, КР – крупноклеточный рак

* – достоверность отличий ($p<0,05$) при лечебном патоморфозе III-IV степени между группами ТХЛТ, НАХТ, ПредЛТ.

Патоморфоз III степени у больных с ТХЛТ и НАХТ достигнут в равном количестве – по 7/20 (35,0±10,6%) случаев. При проведении ПредЛТ случаев лечебного патоморфоза III степени зафиксировано не было. Лечебный патоморфоз I–II степени после ТХЛТ выявлен в 11/20 (55,0±11,1%) случаях, в группе с НАХТ – 13/20 (65,0±10,6%) и ПредЛТ – 20/20 (100%).

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%) ($p<0,05$).

Двухлетние результаты комбинированного лечения

Основным критерием оценки эффективности нового способа комбинированного лечения является выживаемость онкологических больных. Критериями оценки были следующими: 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 сравниваемых группах выполнено с учетом послеоперационной летальности.

Двухлетние результаты лечения прослежены у 56 из 60 больных НМРЛ. В основной группе наблюдались все 20 (100%) больных, в группе НАХТ – 19/20 (95%) больных и в группе ПредЛТ – 17/20 (85%) больных.

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, зафиксировано не было.

В группе НАХТ прогрессирование опухолевого процесса подтверждено 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 год наблюдения прогрессирование обнаружено у 3/19 (15,8±8,3%) больных, на 2 году – 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 год наблюдения прогрессирование было подтверждено у 4/17 (23,5±10,2%) больных, во 2 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 (100%). При выявлении местного рецидива и отдаленного метастазирования пациентам назначались курсы паллиативной химиотерапии.

Таким образом, комбинированное лечение с ТХЛТ за счет усиления локального противоопухолевого воздействия уменьшает количество местных рецидивов на 5% относительно НАХТ – 10,5% и ПредЛТ – 17,6%. Кроме того, применение химиотерапии в группах с ТХЛТ и НАХТ значительно сокращает число отдаленных метастазов относительно группы с ПредЛТ – 10% и 10,5% против 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. ($p < 0,05$). Показатель 2-летней безрецидивной выживаемости (рис. 1) при комбинированном лечении с ТХЛТ составил 85%, в группе с НАХТ – 78,9% и в группе с ПредЛТ – 58,8%.

Полученные нами результаты в целом согласуются с данными других исследований, в которых индукционная терапия дает преимущества в выживаемости больных НМРЛ (Westeel V., 2010; Ahmed S., 2011).

Общая двухлетняя выживаемость больных в группе ТХЛТ составила 100% относительно группы НАХТ – 84,2% и группы ПредЛТ – 64,7% ($p < 0,05$).

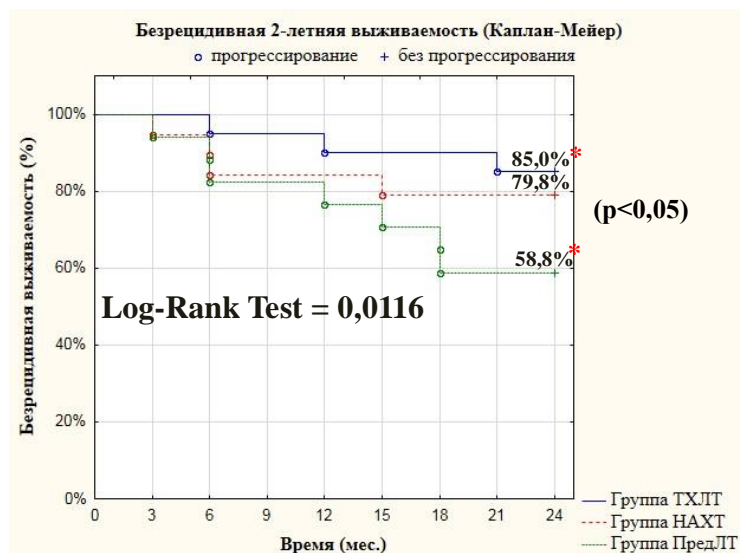


Рисунок 2 – Безрецидивная 2-х летняя выживаемость

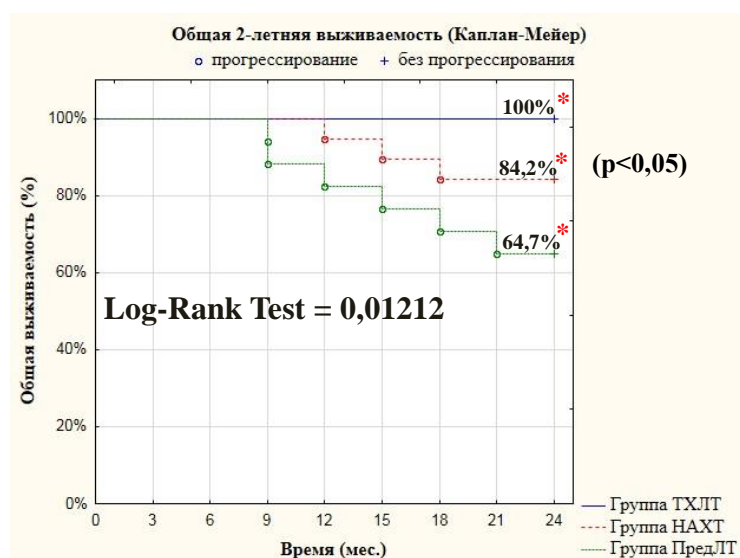


Рисунок 3 – Общая 2-х летняя выживаемость

Выживаемость больных НМРЛ 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 регионарных лимфатических узлов (табл. 8). Показано, что имеется прямая зависимость между объемом поражения регионарных лимфатических узлов и ухудшением результатов 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%. В результате применения НАХТ выживаемость больных при N_{0-1} достигает 100%, а при N_2 повышается до 69,2%. Различия между группами с НАХТ и ПредЛТ статистически значимы ($p < 0,05$). В свою очередь, комбинированное лечение с использованием ТХЛТ позволяет достоверно улучшить выживаемость при N_2 относительно группы НАХТ и ПредЛТ ($p < 0,05$).

Таблица 8 – 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%*

Примечание: * – достоверность отличий ($p < 0,05$) по выживаемости в исследуемых группах

Таким образом, комбинированное лечение с использованием предоперационной термохимиолучевой терапии при удовлетворительной переносимости проводимого лечения позволяет достоверно улучшить выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого III стадии.

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 работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Костромицкий, Д.Н. Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии [Текст] / А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, С.А. Тузиков, Д.Н. Костромицкий // Медицина в Кузбассе: Спецвыпуск № 1 – 2014: Современные аспекты диагностики и лечения рака легкого. Материалы межрегиональной научно-практической конференции, г. Кемерово, 27–28 марта 2014 г. – Кемерово: Издательство «Медицина и просвещение», 2014. – С. 12.
2. Костромицкий, Д.Н. Локальная гипертермия при немелкоклеточном раке легкого [Текст] / Д.Н. Костромицкий, А.А. Завьялов // Медицина в Кузбассе: Спецвыпуск № 1 – 2014: Современные аспекты диагностики и лечения рака легкого. Материалы межрегиональной научно-практической конференции, г. Кемерово, 27–28 марта 2014 г. – Кемерово: Издательство «Медицина и просвещение», 2014. – С. 17.
3. Костромицкий, Д.Н. Комбинированное лечение рака легкого III стадии [Текст] / А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, С.А. Тузиков, Д.Н. Костромицкий // Актуальные вопросы эпидемиологии и лечения злокачественных новообразований: материалы межрегиональной научно-практической конференции онкологов Якутии (20 июня 2014 г.) / [ответственный редактор М.И. Томский; заместитель ответственного редактор д-р мед. наук П.М. Иванов; редколлегия: д-р мед. наук Л.Ф. Писарева, канд. мед. наук Ф.Г. Иванова, канд. мед. наук (ответственный секретарь) С.И. Софронова]. – Якутск: ЯНЦ КМП СО РАМН, 2014. – С. 104–106.
4. **Костромицкий, Д.Н. Гипертермия в лечении немелкоклеточного рака легкого [Текст] / А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, С.А. Тузиков, Ж.А. Старцева, Д.Н. Костромицкий // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 60–65.**
5. Костромицкий, Д.Н. Переносимость комбинированного лечения с локальной гипертермией у больных раком легкого [Текст] / Д.Н. Костромицкий, А.А. Завьялов, А.Ю. Добродеев // Сборник научных трудов к 60-летию Кемеровской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины». – Кемерово, 2015. – С. 22–23.
6. Костромицкий, Д.Н. Первый опыт комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии с использованием локальной гипертермии [Текст] / Д.Н. Костромицкий, А.Ю. Добродеев // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: Всероссийская конференция молодых ученых-онкологов, посвященная памяти академика РАМН Н.В. Васильева, в рамках II форума молодых ученых U-NOVUS. 22 мая 2015 г., г. Томск: материалы конференции [Электронный ресурс] // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Приложение. 1. – С. 49–50. – 1 электронный оптический диск (CD-ROM).
7. Костромицкий, Д.Н. Непосредственная эффективность комбинированного лечения с локальной гипертермией при немелкоклеточном раке легкого [Текст] / Д.Н. Костромицкий, А.А. Завьялов // VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты исследования качества жизни в здравоохранении» (г. Москва, 19–20 ноября 2015 г.) // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т. 3. – № 3. – Приложение. – С. 64.

8. **Костромицкий, Д.Н. Первый опыт применения локальной гипертермии в комбинированном лечении операбельного немелкоклеточного рака легких [Текст] / А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, С.А. Тузиков, Ж.А. Старцева, Д.Н. Костромицкий // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т. 35. – № 6. – С. 52–57.**
9. Костромицкий, Д.Н. Локальная гипертермия в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого III стадии [Текст] / А.Ю. Добродеев, Д.Н. Костромицкий, А.А. Завьялов, С.А. Тузиков, Ж.А. Старцева // [электронный ресурс] Белые Ночи – 2016: Второй Петербургский онкологический форум: сборник тезисов. – М., 2016. – С. 364.
10. Костромицкий, Д.Н. Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого с использованием предоперационной термохимиолучевой терапии [Текст] / А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, С.А. Тузиков, Ж.А. Старцева, Д.Н. Костромицкий // Материалы 20 Российского онкологического конгресса. Москва, 15–17 ноября 2016 г. // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, Спецвыпуск 1. – С. 297.
11. Костромицкий, Д.Н. Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого с применением локальной гипертермии [Текст] / Д.Н. Костромицкий // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева. Томск, 13 мая, 2016 года [Электронный ресурс] / под редакцией Е.Л. Чойнзонова, Э.В. Галажинского, Н.В. Чердынцевой. – Томск: Издательство Томского университета, 2016. – 204 с. Current issues in experimental and clinical oncology: Proceeding soft heal-Russian Conference. – 2016.
12. **Костромицкий, Д.Н. Химиолучевая терапия в сочетании с локальной гипертермией при немелкоклеточном раке легкого [Текст] / А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, С.А. Тузиков, Ж.А. Старцева, Д.Н. Костромицкий, М.В. Былин // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 6. – С. 822–826.**

Патент

1. Способ комбинированного лечения немелкоклеточного рака легких II–III стадии / Д.Н. Костромицкий, А.А. Завьялов, А.Ю. Добродеев, С.А. Тузиков, Ж.А. Старцева. Патент № 2636869 от 28.11.2017 г.

Список сокращений

ГТ – гипертермия

ЛТ – лучевая терапия

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

НАХТ – неоадьювантная химиотерапия

ПредЛТ – предоперационная лучевая терапия

ПР – полная регрессия

СКТ – спиральная компьютерная терапия

ФБС – фибробронхоскопия

ТХЛТ – термохимиолучевая терапия

ЧР – частичная регрессия