



## ВЛИЯНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ДОЗОИНТЕНСИВНОСТИ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ

А. Е. Глухарева<sup>1✉</sup>, Г. В. Афонин<sup>1</sup>, И. В. Колобаев<sup>1</sup>, Л. Ю. Гривцова<sup>1</sup>,  
С. А. Иванов<sup>1,3</sup>, А. Д. Каприн<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ [Gluharevaa78@gmail.com](mailto:Gluharevaa78@gmail.com)

### Аннотация

**Цель исследования.** Оценить количество пациентов с сохранением относительной дозоинтенсивности (ОДИ)  $\geq 80\%$  противоопухолевой терапии первой линии у пациентов с нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и сопоставить эффективность терапии в группах с оптимальной и меньшей ОДИ.

**Пациенты и методы.** В исследование были включены 30 пациентов (25 мужчин и 5 женщин) с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ. Средний возраст составил 57 лет. Главным критерием включения в исследование был морфологически верифицированный НМРЛ, IIIB–IIIC стадия заболевания. Всем пациентам проводилась одновременная химиолучевая терапия. По гистогенезу опухолевого процесса преобладали пациенты, имеющие плоскоклеточный вариант.

**Результаты.** Полученные данные 22 (73,3 %) пациентов, сохранивших относительную дозоинтенсивность ОДИ  $> 80\%$ , продемонстрировали, что подобная дозоинтенсивность является достаточной для достижения стойкого противоопухолевого эффекта. В 8 (26,7 %) случаях ОДИ составила менее 80 %, что отразилось на эффективности проведенного лечения. Медиана наблюдения общей выживаемости (ОВ) составила 29,2 мес., выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 15,1 мес. и локальный контроль – 21,9 мес. у всех включенных в анализ пациентов. Показатели ОВ за второй год имели преимущество в группе пациентов с ОДИ  $< 80\%$  и составили 73,3 % в сравнении с 60,5 % у пациентов с ОДИ  $> 80\%$ . ВБП была выше в группе пациентов с высоким уровнем дозоинтенсивности, за первый год наблюдения она составила 75,6 % в сравнении с группой пациентов с ОДИ  $< 80\%$  (62,5 %), за второй год наблюдения ВБП составила 27,2 % и 20,8 % соответственно. Локальный контроль составил 90,2 % за первый год в группе пациентов с ОДИ  $> 80\%$  и 62,5 % в группе пациентов с ОДИ  $< 80\%$ . Второй год наблюдения продемонстрировал преимущество группы пациентов с ОДИ  $> 80\%$  по показателю локального контроля и составил 48,1 % против 34,7 % соответственно.

**Заключение.** Полученные результаты показывают, что сохранение ОДИ на высоком уровне положительно сказывается на показателях выживаемости и локального контроля пациентов с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ. Однако есть когорта пациентов, не получивших запланированный объем лечения в виду высокой токсичности одновременной химиолучевой терапии. Необходимо разработка новых подходов сопроводительной терапии, направленных на снижение токсичности проводимого комбинированного лечения и достижение максимального противоопухолевого эффекта, за счет завершенности запланированного курса лечения.

### Ключевые слова:

относительная дозоинтенсивность, немелкоклеточный рак легкого, химиолучевая терапия

**Для цитирования:** Глухарева А. Е., Афонин Г. В., Колобаев И. В., Гривцова Л. Ю., Иванов С. А., Каприн А. Д. Влияние относительной дозоинтенсивности химиолучевого лечения местно-распространенного нерезектабельного немелкоклеточного рака легкого на эффективность терапии. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(1): 19-28. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-2> EDN: QCUPAD

**Для корреспонденции:** Глухарева Анастасия Евгеньевна – аспирант отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

Адрес: 249031, Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

E-mail: [Gluharevaa78@gmail.com](mailto:Gluharevaa78@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4122-1569>, SPIN: 6093-0578, AuthorID: 1069449

**Соблюдение этических стандартов:** в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Протокол клинического исследования был одобрен на заседании этического комитета по клиническим испытаниям МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации) № 674 от 15 февраля 2022 года и на заседании ученого совета МРНЦ им. А. Ф. Цыба № 11 от 16 мая 2022 года. Все пациенты подписывали информированное согласие для участия в исследовании.

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 16.01.2024; одобрена после рецензирования 16.02.2024; принята к публикации 21.02.2024.

## THE EFFECT OF THE RELATIVE DOSE INTENSITY OF CHEMORADIOTHERAPY ON THE EFFECTIVENESS OF THERAPY OF LOCALLY ADVANCED UNRESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

A. E. Glukhareva<sup>1</sup>✉, G. V. Afonin<sup>1</sup>, I. V. Kolobaev<sup>1</sup>, L. Yu. Gritsova<sup>1</sup>, S. A. Ivanov<sup>1,3</sup>, A. D. Kaprin<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

<sup>2</sup> National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

✉ [Glukharevaa78@gmail.com](mailto:Glukharevaa78@gmail.com)

### Abstract

**The purpose of the study.** To estimate the number of patients with the preservation of relative dose intensity (RDI)  $\geq 80\%$  of first-line antitumor therapy in patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC), and to compare the effectiveness of therapy in groups with optimal and lower RDI.

**Patients and methods.** The study included 30 patients (25 men and 5 women) with locally advanced unresectable NSCLC. The median age was 57 years. The main criterion for inclusion in the study was morphologically verified NSCLC with stage IIIB-IIIC of the disease. All patients underwent simultaneous chemoradiotherapy. According to the histogenesis of the tumor process, patients with a squamous cell variant prevailed.

**Results.** The data obtained from 22 (73.3 %) patients who retained a relative dose intensity of RDI  $> 80\%$  demonstrated that given dose intensity is sufficient to achieve a stable antitumor effect. In 8 (26.7 %) cases, however, the RDI was less than 80 %, which affected the effectiveness of the treatment. The median follow-up for overall survival (OS) was 29.2 months, progression-free survival (PFS) was 15.1 months, and local control was 21.9 months. In all patients included in the analysis. The indicators of OS in the second year had an advantage in the group of patients with RDI  $< 80\%$  and amounted to 73.3 % compared with 60.5 % in patients with RDI  $> 80\%$ . PFS was higher in the group of patients with high dose intensity, in the first year of follow-up it was 75.6 % compared with the group of patients with RDI  $< 80\%$  (62.5 %), in the second year of follow-up, PFS was 27.2 % and 20.8 %, respectively. Local control was 90.2 % in the first year in the group of patients with RDI  $> 80\%$  and 62.5 % in the group of patients with RDI  $< 80\%$ . The second year of follow-up demonstrated the advantage of the group of patients with RDI  $> 80\%$  in terms of local control and amounted to 48.1 % versus 34.7 %, respectively.

**Conclusion.** The results obtained show that maintaining relative dose intensity at a high level has a positive effect on survival rates and local control of patients with locally advanced unresectable NSCLC. However, there is a cohort of patients who did not receive the planned amount of treatment, due to the high toxicity of simultaneous chemoradiotherapy. It is necessary to develop new approaches to concomitant therapy aimed at reducing the toxicity of the combined treatment and achieving maximum antitumor effect.

### Keywords:

relative dose intensity, non-small cell lung cancer, chemoradiotherapy

**For citation:** Glukhareva A. E., Afonin G. V., Kolobaev I. V., Gritsova L. Yu., Ivanov S. A., Kaprin A. D. The effect of the relative dose intensity of chemoradiotherapy on the effectiveness of therapy of locally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2024; 11(1): 19-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-2> EDN: QCUPAD

**For correspondence:** Anastasia E. Glukhareva – PhD student at the Radiation and Surgical Treatment Department of thoracic region diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation  
Address: 10 Marshal Zhukov str., Obninsk, 249031  
E-mail: [Glukharevaa78@gmail.com](mailto:Glukharevaa78@gmail.com)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4122-1569>, SPIN: 6093-0578, AuthorID: 1069449

**Compliance with ethical standards:** The work followed the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The protocol of the clinical trial was approved at the meeting of the Ethical Committee for Clinical Trials of the A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, No. 674 dated February 15, 2022 and at the meeting of the Scientific Council of the A. F. Tsyba MRSC No. 11 dated May 16, 2022. All patients signed an informed consent form to participate in the study.

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 16.01.2024; approved after reviewing 16.02.2024; accepted for publication 21.02.2024.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак легкого является проблемой национального масштаба. Распространенность рака легкого неуклонно растет и к 2022 г. составляет 96,3 % пациентов на 100 000 населения [1]. В 2022 г. годовая летальность от данной патологии составила 44,8 % [1].

Несмотря на развитие современных методов диагностики рака легкого, к сожалению, в большинстве случаев (70 %) заболевание диагностируется на распространенной нерезектабельной стадии (III–IV стадия) [1]. Оптимальной тактикой лечения пациентов с местно-распространенным (нерезектабельным) немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) является проведение одновременной химиолучевой терапии, которая, безусловно, дает преимущество в общей выживаемости (ОВ) пациентов, но и является более токсичной по сравнению с последовательной химиолучевой терапией [2–4]. В связи с этим завершить полный курс (сохранение относительной дозоинтенсивности (ОДИ)) лечения без прерывания лучевой терапии и снижения дозы химиопрепаратов удается не всем пациентам.

В мировой литературе имеются данные о том, что ОВ пациентов снижается в зависимости от количества дней пролонгирования курса лучевой терапии [5]. Проведен многокогортный метаанализ, включивший 22 исследования. В анализ включены результаты лечения рака поджелудочной железы, рака яичников, колоректального рака, рака желудка, рака молочной железы, рака пищевода, рака предстательной железы и рака легкого. Авторы делают вывод о том, что сохранение ОДИ на уровне  $\geq 80\%$  или  $\geq 85\%$  обеспечивает высокий уровень ОВ [6]. На репрезентативной когорте пациентов с распространенным НМРЛ также было продемонстрировано, что сохранение ОДИ  $\geq 85\%$  достоверно взаимосвязано со снижением общей смертности [7]. Данные подтверждены и в когорте пожилых пациентов с распространенным НМЛР, где адекватная интенсивность дозы положительно влияет на ОВ и частоту ответа [8].

В настоящее время для профилактики осложнений, возникающих при проведении химиолучевой терапии и после ее завершения, например, для предупреждения развития лучевого эзофагита, применяются анестетики, гастропротекторы и ингибиторы протонной помпы [9].

В связи с высокой токсичностью комбинированного лечения больных местно-распространенным НМЛР существует необходимость разработки сопроводительной терапии, которая позволит избежать перерывов в лучевой терапии и сохранить запланированную дозу химиотерапии. Это позволит пациентам

завершать полный курс химиолучевой терапии, что непосредственно отразится на результатах лечения.

Анализ возможного влияния прерывания курсов химиолучевой терапии или снижения ОДИ на эффективность терапии при НМРЛ в нашей стране до настоящего момента не проводился. Установление минимального уровня от запланированной дозы, при котором сохраняется на достаточно высоком уровне суммарный противоопухолевый эффект комбинированной терапии, является актуальной задачей современной онкологии.

**Цель исследования:** оценить количество пациентов с сохранением ОДИ  $\geq 80\%$  противоопухолевой терапии первой линии у пациентов с нерезектабельным НМРЛ и сопоставить эффективность терапии в группах с оптимальной и меньшей ОДИ.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование включало анализ данных 30 пациентов с местно-распространенным НМРЛ IIIB–IIIC стадии, получивших лечение на базе отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Среди всех пациентов, включенных в исследование, преобладали больные с плоскоклеточным раком легкого. Медиана возраста составила 57 лет. В исследование включены 25 (84 %) пациентов мужского пола и 5 (16 %) женского. Из 30 пациентов не курили 10 человек. Стаж курения в среднем составил 29,4 лет. У 2 пациентов увеличение длительности химиолучевой терапии было связано с заболеваемостью COVID-19. В структуре сопутствующей патологии у 20 (66,6 %) пациентов была диагностирована гипертоническая болезнь, 6 (20 %) пациентов страдали сахарным диабетом 2-го типа и 4 (13,3 %) имели иную клинически незначимую сопутствующую патологию. Морфологический тип был представлен у 26 человек (86,7 %) плоскоклеточным вариантом опухоли, у 4 (13,3 %) пациентов – аденокарциномой легкого.

Всем пациентам проводилась комбинированная химиолучевая терапия, включающая 2 цикла трехнедельной химиотерапии на основе препаратов платины, после проведенного контрольного обследования, включающего в себя компьютерную томографию с внутривенным контрастированием и оценкой динамики заболевания, назначался радикальный курс одновременной химиолучевой терапии, включающий в себя еще 2 цикла химиотерапии по той же схеме. При верифицированной аденокарциноме

легкого пациенты получили полихимиотерапию по схеме пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день; цикл 21 день; при плоскоклеточном раке – паклитаксел 175–225 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день +

карбоплатин АUC 5–7 в 1-й день; цикл 21 день. Конформная дистанционная лучевая терапия проводилась в конвенциональном режиме до суммарной очаговой дозы 60 Гр.

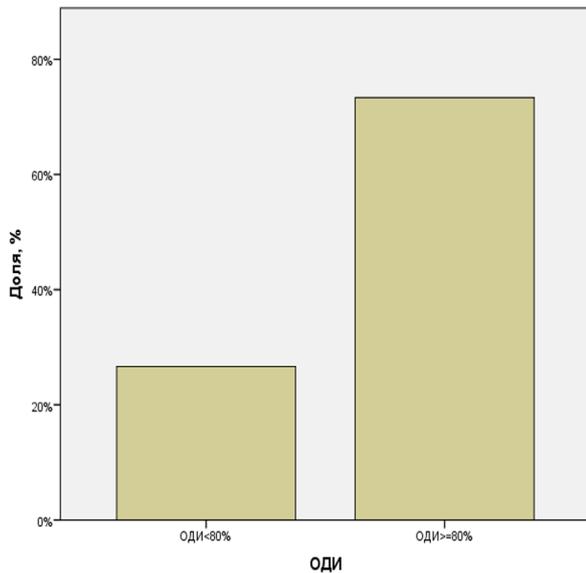


Рис. 1. Показатели ОДИ у пациентов, получавших радикальный курс химиолучевой терапии

Fig. 1. Relative RDI in patients receiving a radical course of chemoradiotherapy

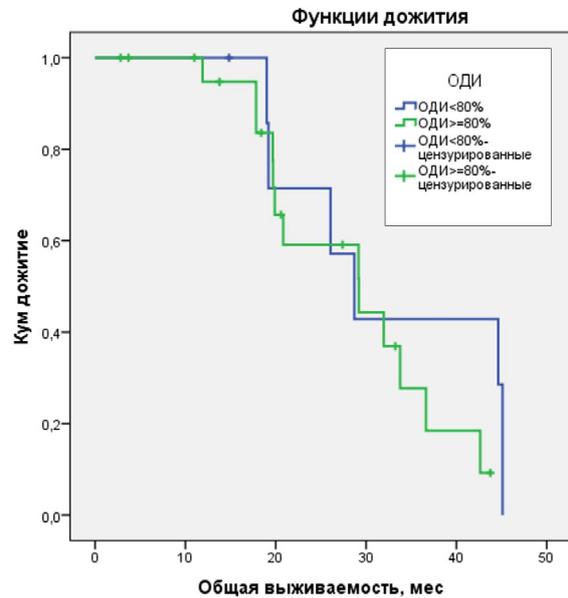


Рис. 2. График ОВ для групп пациентов, сохранивших ОДИ ≥ 80 %, и пациентов с ОДИ < 80 %

Fig. 2. Overall survival graph for the group of patients who maintained RDI ≥ 80 % and patients with RDI < 80 %

**Таблица 1. Общая выживаемость**  
**Table 1. Overall survival**

Средние и медианы времени дожития / Survival time average and median values								
ОДИ /RDI	Среднее*/Average*				Медиана /Median			
	Оценка / Estimated value	Ст. ошибка / St. error	95% доверительный интервал / 95% confidence interval		Оценка / Estimated value	Ст. ошибка / St. error	95% доверительный интервал / 95% confidence interval	
			Нижняя граница / lower limit	Верхняя граница / upper limit			Нижняя граница / lower limit	Верхняя граница / upper limit
ОДИ < 80 %	32,543	4,577	23,573	41,513	28,700	3,448	21,942	35,458
ОДИ ≥ 80 %	28,678	2,430	23,915	33,441	29,200	7,232	15,025	43,375

\*Оценивание ограничивается наибольшим временем дожития, если оно является цензурированным.  
\*Evaluation is limited to the longest survival time if it is censored.

Общие сравнения / General comparisons			
	Хи-квадрат / Chi-square	Ст.Св. / DF	Знач. / Value
Log Rank (Mantel-Cox)	0,887	1	0,346

Проверка равенства распределений дожития для различных уровней ОДИ.  
Checking the equality of survival distributions for different levels of RDI.

ОДИ химиотерапии рассчитывалась как отношение, выраженное в процентах, актуальной дозоинтенсивности к планируемой дозоинтенсивности. Актуальная и планируемая дозоинтенсивность (доза препарата, получаемого в единицу времени) основана на отношении стандартизованной кумулятивной дозы и длительности терапии. При получении нескольких препаратов ОДИ оценивалась с помощью усреднения индивидуальных ОДИ для получаемых пациентом препаратов. В случае прерывания терапии по причинам, отличным от прогрессирования или смерти, оставшиеся курсы были учтены с планируемой длительностью и нулевой дозой. Актуальная длительность курсов химиотерапии была рассчитана в неделях как разность в днях между датой последнего введения препарата химиотерапии и датой первого введения плюс планируемая длительность курса в днях плюс 1 день, деленная на 7. Планируемая длительность курсов химиотерапии была рассчитана на основе числа курсов, умноженного на планируемую длительность курса (в неделях). Актуальная кумулятивная доза была рассчитана как сумма реально полученных пациентом доз препарата за изучаемый период терапии.

Вся информация о пациентах, проведенном лечении, динамическом наблюдении после его окончания была сформирована для дальнейшего анализа в таблицах офисного редактора Microsoft Excel 2020.

Далее таблицы были импортированы в программное обеспечение SPSS версия 26.0, где проводились расчеты показателей выживаемости, подгрупповой анализ.

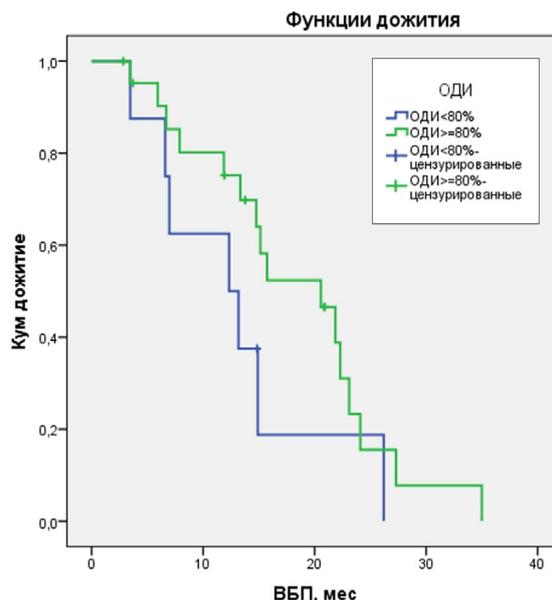


Рис. 3. График ВВП для групп пациентов, сохранивших ОДИ ≥ 80%, и пациентов с ОДИ < 80 %

Fig. 3. Progression-free survival (PFS) graph for the group of patients who maintained RDI ≥ 80 % and patients with RDI < 80 %

**Таблица 2. Выживаемость без прогрессирования**  
**Table 2. Progression-free survival**

Средние и медианы времени дожития / Survival time average and median values								
ОДИ / RDI	Среднее* / Average*				Медиана / Median			
	Оценка / Estimated value	Ст. ошибка / St. error	95% доверительный интервал / 95% confidence interval		Оценка / Estimated value	Ст. ошибка / St. error	95% доверительный интервал / 95% confidence interval	
			Нижняя граница / lower limit	Верхняя граница / upper limit			Нижняя граница / lower limit	Верхняя граница / upper limit
ОДИ < 80 %	13,023	2,968	7,205	18,841	12,333	4,384	3,741	20,926
ОДИ ≥ 80 %	18,276	2,037	14,284	22,268	20,567	4,075	12,580	28,553

\*Оценивание ограничивается наибольшим временем дожития, если оно является цензурированным.  
\*Evaluation is limited to the longest survival time if it is censored.

Общие сравнения / General comparisons

	Хи-квадрат / Chi-square	Ст.Св. / DF	Знач. / Value
Log Rank (Mantel-Cox)	1,871	1	0,171

Проверка равенства распределений дожития для различных уровней ОДИ.  
Checking the equality of survival distributions for different levels of RDI.

Для графического представления результатов анализа выживаемости использовались кривые Каплана–Мейера.

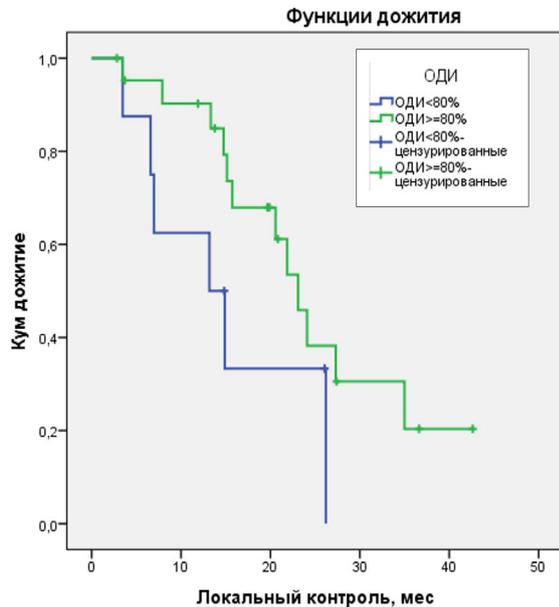


Рис. 4. График локального контроля для групп пациентов, сохранивших ОДИ ≥ 80 %, и пациентов с ОДИ < 80 %

Fig. 4. Local control graph for the group of patients who maintained RDI ≥ 80 % and patients with RDI < 80 %

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ полученных данных продемонстрировал, что 22 человека из 30 (73,3 %) имели ОДИ > 80 % от запланированного лечения. Интерпретируя полученные результаты и сопоставляя их с данными мировой литературы, можно сделать вывод о том, что подобная дозоинтенсивность является достаточной для достижения стойкого противоопухолевого эффекта [7]. Вместе с тем в 26,7 % случаев (8 пациентов из 30) ОДИ составила < 80 % (рис. 1)

Расчет эффективности терапии в группе пациентов с ОДИ > 80 % в сравнении с группой пациентов с ОДИ < 80 % продемонстрировал, что показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и локального контроля имели преимущество в группе пациентов, сохранивших ОДИ > 80 %, ОВ была выше в группе пациентов с ОДИ < 80 %. Медиана ОВ не имела статистически значимых различий. Медианы ВБП и локального контроля имели различия в пользу группы пациентов с ОДИ > 80 %.

ОВ в первый год в когорте пациентов с ОДИ < 80 % составила 100 %, ОВ в группе пациентов сохранивших ОДИ > 80 % за первый год, составил 95,1 % (рис. 2). ОВ за второй год имела преимущество у пациентов с ОДИ < 80 % и составила 73,3 %, по сравнению с группой пациентов с высоким уровнем ОДИ 60,5 % (табл. 1) (рис. 2).

**Таблица 3. Локальный контроль**  
**Table 3. Local control**

Средние и медианы времени дожития / Survival time average and median values								
ОДИ /RDI	Среднее*/Average*				Медиана /Median			
	Оценка / Estimated value	Ст. ошибка / St. error	95% доверительный интервал / 95% confidence interval		Оценка / Estimated value	Ст. ошибка / St. error	95% доверительный интервал / 95% confidence interval	
			Нижняя граница / lower limit	Верхняя граница / upper limit			Нижняя граница / lower limit	Верхняя граница / upper limit
ОДИ < 80 %	14,992	3,474	8,182	21,802	13,167	4,808	3,742	22,591
ОДИ ≥ 80 %	24,868	2,908	19,169	30,567	23,100	1,979	19,221	26,979

\*Оценивание ограничивается наибольшим временем дожития, если оно является цензурированным.

\*Evaluation is limited to the longest survival time if it is censored.

Общие сравнения / General comparisons			
	Хи-квадрат / Chi-square	Ст.Св. / DF	Знач. / Value
Log Rank (Mantel-Cox)	2,693	1	0,101

Проверка равенства распределений дожития для различных уровней ОДИ.  
Checking the equality of survival distributions for different levels of RDI.

Показатель ВБП за первый год в группе пациентов, сохранивших высокую дозоинтенсивность ОДИ > 80 %, составил 75,6 % и был выше в сравнении с группой пациентов с ОДИ < 80 % (62,5 %) (рис. 3). За второй год наблюдения ВБП составила 27,2 % и 20,8 % соответственно (табл. 2) (рис. 3).

Локальный контроль был на уровне 62,5 % в группе пациентов с ОДИ < 80 %, в то время как в группе пациентов с ОДИ ≥ 80 % показатель локального контроля за первый год составил 90,2 % (рис. 4). Второй год наблюдения продемонстрировал преимущество группы пациентов с высоким уровнем дозоинтенсивности по показателю локального контроля и составил 48,1 % против 34,7 % соответственно (табл. 3) (рис. 4).

Преимущество показателей ОВ в группе пациентов с ОДИ < 80 % связано с малой выборкой пациентов, наличием летальных исходов, не обусловленных прогрессированием онкологического процесса. Анализ опухоль-специфической выживаемости будет проведен при большей выборке пациентов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с НМРЛ требуют мультидисциплинарного, а зачастую индивидуального подхода в выборе тактики лечения. Непрерывно вводится поиск новых методик сопроводительной терапии для снижения токсичности комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ. Доказано, что перерывы в лучевой терапии и снижение дозоинтенсивности химиотерапии приводят к снижению ОВ данной категории пациентов [5, 6]. В исследовании американских коллег на репрезентативном материале (3866 клинических наблюдений) было проанализировано влияние интенсивности дозы химиотерапии на выживаемость пациентов с распространенным НМРЛ. Среди всех пациентов с распространенным НМРЛ у 32,4 % наблюдалась задержка дозы ≥ 7 дней, у 50,1 % наблюдалось снижение дозы ≥ 15 %, у 40,4 % – ОДИ < 85 %. Снижение ОДИ было распространенным независимо от исходного уровня ECOG и морфологического подтипа опухоли. Полученные данные свидетельствовали о том, что отсрочка введения дозы химиопрепаратов, снижение дозы и снижение ОДИ были обычными явлениями, а задержки введения дозы ≥ 7 дней и высокий ОДИ были значимо связаны со снижением смертности. Полученные результаты могут помочь выявить потенциальные

факторы риска и охарактеризовать влияние стратегии изменения дозы химиотерапии на смертность [7]. Результаты исследований, в которых анализировалась ОВ с заранее заданным порогом ОДИ, подтверждают, что поддержание ОДИ ≥ 80 % оказывает благоприятное влияние на выживаемость пациентов вне зависимости от локализации опухолевого процесса [10].

Полученные данные нашего исследования продемонстрировали, что 22 (73,3 %) пациента получили ОДИ ≥ 80 %, это позволило достичь необходимого противоопухолевого эффекта. Однако 8 (26,7 %) пациентов получили ОДИ < 80 %, что негативно сказывается на локальном контроле и ВБП. Полученные результаты по показателям выживаемости не противоречат данным мировой литературы. Дальнейший углубленный анализ на большем клиническом материале позволит сформулировать уточненные рекомендации по лечению (выбор схем, последовательности и интервала введения химиопрепаратов) и применению сопроводительной терапии данной группы пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным проведенного анализа более 26,7 % пациентов не завершили запланированный курс лечения в полном объеме, что однозначно скажется на онкологических результатах. Выраженная токсичность проводимого лечения диктует необходимость поиска новых методов улучшения эффективности проведения комбинированной химиолучевой терапии пациентам с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ за счет применения новых подходов в сопроводительной терапии. Выбор оптимальной схемы лекарственной терапии в составе химиолучевого лечения, определение последовательности и режима дозирования должно осуществляться индивидуально с учетом соматического статуса пациента, выраженности сопутствующей патологии, распространенности опухолевого процесса и гистогенеза опухоли.

Одним из возможных путей решения проблемы может явиться дополнение схем комбинированной терапии сопроводительной терапией био- и иммунотропными препаратами, позволяющими снизить проявления различных видов токсичности химиолучевого лечения. Данный вопрос требует более детального анализа на большей выборке пациентов.

## Список источников

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М., 2023. Доступно по: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya\\_compressed.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf). Дата обращения: 19.02.2024.

2. Клинические рекомендации Министерство здравоохранения Российской Федерации «Злокачественное новообразование бронхов и легкого». М., 2021. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf>. Дата обращения: 19.02.2024.
3. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radio-chemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2181–2190. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.2543>
4. Деньгина Н. В. Оптимальные схемы химиолучевого лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии. *Поволжский онкологический вестник*. 2015;2:74–79.
5. McMillan MT, Ojerholm E, Verma V, Higgins KA, Singhal S, Predina JD, et al. Radiation Treatment Time and Overall Survival in Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Aug 1;98(5):1142–1152. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.004>
6. Nielson CM, Bylisma LC, Fryzek JP, Saad HA, Crawford J. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021 Sep;26(9):e1609–e1618. <https://doi.org/10.1002/onco.13822>
7. Crawford J, Denduluri N, Patt D, Jiao X, Morrow PK, Garcia J, et al. Relative dose intensity of first-line chemotherapy and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2020 Feb;28(2):925–932. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04875-1>
8. Luciani A, Bertuzzi C, Ascione G, Di Gennaro E, Bozzoni S, Zonato S, Ferrari D, Foa P. Dose intensity correlate with survival in elderly patients treated with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009 Oct;66(1):94–96. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.12.019>
9. Деньгина Н. В., Митин Т. В., Черных М. В. Химиолучевая терапия немелкоклеточного рака легкого: наиболее частые осложнения лечения и методы борьбы с ними. *Медицинский алфавит*. 2019;2(17):43–48. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17\(392\)-43-48](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17(392)-43-48)
10. Havrilesky LJ, Reiner M, Morrow PK, Watson H, Crawford J. A review of relative dose intensity and survival in patients with metastatic solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Mar;93(3):203–210. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.10.006>

#### References

1. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow, 2023. (In Russ.). Available at: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya\\_compressed.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf). Accessed: 19.02.2024.
2. Clinical recommendations Ministry of Health of the Russian Federation “Malignant neoplasm of the bronchi and lung”. (In Russ.). Moscow, 2021. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf>. Accessed: 19.02.2024.
3. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radio-chemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2181–2190. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.2543>
4. Денгина НВ. The optimal schemes of conservative treatment of unresectable stage III non-small-cell lung cancer (review). *Oncology Bulletin of the Volga region*. 2015;2:74–79. (In Russ.).
5. McMillan MT, Ojerholm E, Verma V, Higgins KA, Singhal S, Predina JD, et al. Radiation Treatment Time and Overall Survival in Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Aug 1;98(5):1142–1152. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.004>
6. Nielson CM, Bylisma LC, Fryzek JP, Saad HA, Crawford J. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021 Sep;26(9):e1609–e1618. <https://doi.org/10.1002/onco.13822>
7. Crawford J, Denduluri N, Patt D, Jiao X, Morrow PK, Garcia J, et al. Relative dose intensity of first-line chemotherapy and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2020 Feb;28(2):925–932. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04875-1>
8. Luciani A, Bertuzzi C, Ascione G, Di Gennaro E, Bozzoni S, Zonato S, Ferrari D, Foa P. Dose intensity correlate with survival in elderly patients treated with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009 Oct;66(1):94–96. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.12.019>
9. Денгина НВ, Митин ТВ, Черных МВ. Chemotherapy of non-small cell lung cancer: most frequent complications of treatment and methods of dealing with them. *Medical Alphabet*. 2019;2(17):43–48. (In Russ.). [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17\(392\)-43-48](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17(392)-43-48)
10. Havrilesky LJ, Reiner M, Morrow PK, Watson H, Crawford J. A review of relative dose intensity and survival in patients with metastatic solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Mar;93(3):203–210. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.10.006>

**Информация об авторах:**

Глухарева Анастасия Евгеньевна ✉ – аспирант отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4122-1569>, SPIN: 6093-0578, AuthorID: 1069449

Афонин Григорий Владиславович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>, SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, Scopus Author ID: 57204696417, ResearcherID: O-3150-2017

Колобаев Илья Владимирович – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, SPIN: 1382-5529, AuthorID: 878091, Scopus Author ID: 34872557800

Гривцова Людмила Юрьевна – д.б.н., заведующая отделением клинической иммунологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>, SPIN: 4423-6844, AuthorID: 583894, Scopus Author ID: 23992437800

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, Scopus Author ID: 16070399200, ResearcherID: N-8221-2017

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

**Information about authors:**

Anastasia E. Glukhareva ✉ – PhD student at the Radiation and Surgical Treatment Department of thoracic region diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4122-1569>, SPIN: 6093-0578, AuthorID: 1069449

Grigory V. Afonin – Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow at the Radiation and Surgical Treatment Department of Thoracic Region diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>, SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, Scopus Author ID: 57204696417, ResearcherID: O-3150-2017

Ilya V. Kolobaev – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Radiation and Surgical Treatment Department of thoracic region diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, SPIN: 1382-5529, AuthorID: 878091, Scopus Author ID: 34872557800

Lyudmila Yu. Gritsova – Dr. Sci. (Biology), Head of the Department of Clinical Immunology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>, SPIN: 4423-6844, AuthorID: 583894, Scopus Author ID: 23992437800

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (RAS), Director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute. V. P. Kharchenko Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, Scopus Author ID: 16070399200, ResearcherID: N-8221-2017

Andrey D. Kaprin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute. V.P. Kharchenko Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

---

#### Участие авторов:

Глухарева А. Е. – разработка концепции и дизайна статьи; сбор, анализ и интерпретация данных; написание и подготовка статьи к публикации;

Афонин Г. В. – научное редактирование, оформление библиографии;

Колобаев И. В. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Гривцова Л. Ю. – разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование;

Иванов С. А. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Каприн А. Д. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

---

#### Contribution of the authors:

Glukhareva A. E. – development of the concept and design of the article. Collection, analysis and interpretation of data. Writing and preparation of an article for publication;

Afonin G. V. – scientific editing, bibliography preparation;

Kolobaev I. V. – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;

Gritsova L. Yu. – development of the concept and design of the article, scientific editing;

Ivanov S. A. – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;

Kaprin A. D. – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.